

Aus der Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. K. Gundlach MSD, FDSRCS)
der „Hans – Moral – Klinik“ der Universität Rostock



**Vergleichende in vivo Untersuchung zum biologischen Verhalten
unterschiedlicher bioresorbierbarer Osteosyntheseplatten –
Eine tierexperimentelle Studie an Wistarratten**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Universität Rostock

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0106-1

vorgelegt von

Arzt und Zahnarzt Hamid-Reza Sarajian

geboren in Teheran

Rostock 2008

Dekan:	Prof. Dr. Emil Christian Reisinger
1. Gutachter:	Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Karsten Gundlach
2. Gutachter:	Prof. Dr. Dr. Peter Sieg
3. Gutachter:	Prof. Dr. Wofram Mittelmeier
Tag der Promotion:	07.10.2008

Meinen Eltern in Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung und Zielsetzung.....	1
2. Literaturübersicht.....	4
2.1. Die Fraktur und die Frakturheilung.....	4
2.2. Bioresorbierbare Materialien	7
2.2.1. Zusammensetzung und Eigenschaften	7
2.2.2. Biodegradation	12
2.2.3. Tierexperimentelle Untersuchungen.....	16
2.2.4. Klinische Anwendungen	20
2.2.5. Anwendungsproblematik	25
3. Material und Methoden.....	28
3.1. Versuchsmaterialien.....	28
3.1.1. Implantatsysteme	28
3.1.2. Schrauben	30
3.2. Versuchstiere	31
3.3. Versuchsgruppen	32
3.4. Implantation	33
3.5. Explantation	37
3.6. Histologie / Immunhistologie	39
4. Ergebnisse.....	40
4.1. Allgemein	40
4.2. Makroskopisch	41
4.2.1. Gruppe 1 (Nach 4 Wochen).....	41
4.2.2. Gruppe 2 (Nach 10 Wochen).....	43
4.2.3. Gruppe 3 (Nach 12 Monaten).....	44
4.2.4. Gruppe 4 (Nach 18 Monaten).....	46
4.2.5. Gruppe 5 (Nach 24 Monaten).....	47
4.2.6. Zusammenfassung	48
4.3. Mikroskopisch	49
4.3.1. Gruppe 1 (nach 4 Wochen)	49
4.3.2. Gruppe 2 (nach 10 Wochen)	51
4.3.3. Gruppe 3 (nach 12 Monaten)	54
4.3.3.1. Untergruppe A3 (Delta System®)	54
4.3.3.2. Untergruppe B3 (Inion CPS® 1.5 Baby)	55
4.3.3.3. Untergruppe C3 (Lactosorb®).....	57
4.3.3.4. Untergruppe D3 (Resorb X®)	58
4.3.3.5. Untergruppe E3 (RFS®)	59
4.3.4. Gruppe 4 (nach 18 Monaten)	60
4.3.4.1. Untergruppe A4 (Delta System®)	60
4.3.4.2. Untergruppe B4 (Inion CPS® 1.5 Baby)	61
4.3.4.3. Untergruppe C4 (Lactosorb®).....	62
4.3.4.4. Untergruppe D4 (Resorb X®)	63
4.3.4.5. Untergruppe E4 (RFS®)	64

4.3.5. Gruppe 5 (nach 24 Monaten)	65
4.3.5.1. Untergruppe A5 (Delta System®)	65
4.3.5.2. Untergruppe B5 (Inion CPS® 1.5 Baby)	66
4.3.5.3. Untergruppe C5 (Lactosorb®).....	67
4.3.5.4. Untergruppe D5 (Resorb X®)	68
4.3.5.5. Untergruppe E5 (RFS®)	69
4.3.6. Zusammenfassung	71
5. Diskussion	72
6. Zusammenfassung	85
7. Literaturverzeichnis	87
Danksagung	
Erklärung	
Lebenslauf.....	
Thesen.....	

1. Einleitung und Zielsetzung

Die Verwendung von metallischen Osteosynthesematerialien ist in der Medizin weit verbreitet und etabliert, jedoch mit gewissen Nachteilen behaftet.

Metallisches Osteosynthesematerial bleibt trotz hoher biologischer Verträglichkeit als Fremdkörper im Organismus. Es gibt Hinweise, dass es nach der Insertion im Organismus zu einer Lösung dieses Metalls sowie einer Speicherung in inneren Organen kommen kann. Es wurde mehrfach über das Vorhandensein von Titan, Aluminium und Vanadium im periimplantären Gewebe berichtet. Zusätzlich sind Korrosionsphänomene bei Verwendung dieser Materialien nachweisbar. Über einen möglichen Abtransport des Titans und eine Ablagerung in verschiedenen Organen ist noch relativ wenig bekannt.

Rigide Osteosyntheseplatten verhindern die späteren remodellierenden Umbauvorgänge und führen zu einer Inaktivitätsatrophie des Knochens mit Osteoporosebildung. Diese sogenannte „stress protection“ wird auf die biomechanische Entlastung des Knochens durch die Platte zurückgeführt und beruht auf einer erheblichen Differenz der Elastizitätsmodule des Knochens und der Platte.

Aus diesen und anderen Gründen wie aktive und passive intrakranielle Translokation von Osteosyntheseplatten am wachsenden kindlichen Schädel, metallbedingte Artefakte bei der radiologischen Untersuchung, Lockerung der Schrauben und Platten, störende Implantate, vor allem nach Atrophie des Alveolarfortsatzes im Unterkiefer, wird gegenwärtig in vielen europäischen Ländern die Entfernung der Osteosynthesematerialien nach erfolgter Frakturheilung empfohlen.

Die Metallentfernung erfordert aber einen Zweiteingriff. Durch diesen wird der Patient einer operativen Prozedur mit allen möglichen Komplikationen und Risiken unterzogen. Zusätzlich sollte man die sozialen, wirtschaftlichen und gesundheitspolitischen Aspekte eines solchen Zweiteingriffs nicht außer Acht lassen.

Aus den oben genannten Punkten ist es sinnvoll, bioresorbierbare Osteosynthesematerialien einzusetzen. Bei ausreichender initialer Festigkeit können sich bei beginnendem Frakturdurchbau infolge der abbaubedingten Schwächung des Implantates funktionelle Belastungen direkt auf die Strukturierung der Bruchzone auswirken. Eine Atrophie infolge mangelnder Belastung ist nicht zu erwarten.

Mit der Einführung von bioresorbierbaren Materialien in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie begann eine neue Ära in der Frakturversorgung.

Seit Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts wird intensiv an der Entwicklung bioresorbierbarer Osteosynthesematerialien gearbeitet. Allerdings müssen unter anderem folgende Kriterien für diese Materialien gelten:

- praktikable Anwendung,
- ausreichende initiale Stabilität für eine ungestörte Knochenheilung,
- vollständige Resorption nach erfolgter Frakturheilung,
- keine Schädigung des umgebenden Gewebes und keine negativen Fernwirkungen im Organismus sowie
- Kosteneffektivität.

Lange Zeit wurde von keiner oder nur einer minimalen Gewebsreaktion ausgegangen. Im Laufe der Zeit wurden entzündliche Gewebsreaktionen und eine später einsetzende Fremdkörperreaktion auf diese Materialien deutlich und zwar klinisch sichtbare Wundheilungsstörungen (sog. aseptische Abszesse), Schwellungen, Ödeme, Fisteln und Osteolysen. Zusätzlich wurde immer wieder eine unterschiedliche Abbaudauer bzw. unvollständige Resorption beobachtet.

Die oben genannten Reaktionen sind von der Zusammensetzung und den chemischen sowie physikalischen Eigenschaften der Materialien abhängig.

Die zurzeit auf dem deutschen Markt angebotenen Systeme bestehen aus unterschiedlichen Polymerkonfigurationen.

Es gibt nur wenige systematische Untersuchungen über diese Materialien. Die meisten Publikationen sind Falldarstellungen mit geringen Patientenzahlen an nur einer Polymerkonfiguration und berücksichtigen hauptsächlich nur klinische Gegebenheiten. Interessanterweise fehlt bisher eine vergleichende Untersuchung der angebotenen Systeme.

Aus diesen Gründen wurden die im Jahr 2002 auf dem deutschen Markt angebotenen 5 Systeme untersucht. Die Aktualität der Biomaterialien und die bereits erwähnten sehr interessanten Vorteile auf der einen Seite und die noch nicht ausreichenden Untersuchungen dazu auf der anderen Seite waren die treibenden Kräfte dieses Projektes.

Es sollten die Biokompatibilität und Abbaudauer der Osteosyntheseplatten, der Nachweis der ungestörten und unverzögerten Knochenbruchheilung sowie eventuell auftretende Infektionsraten in vivo am Rattenmodell überprüft werden. Es sollte eine

Differenzierung der Eigenschaften der verschiedenen Materialien und Systeme möglich und der klinische Einsatz am Menschen bestenfalls gerechtfertigt werden. Hierzu wurden Kurzzeit-Prüfungen (4 und 10 Wochen) und Langzeit-Prüfungen (12 bis 24 Monaten) in vivo durchgeführt.

2. Literaturübersicht

2.1. Die Fraktur und die Frakturheilung

Die Fraktur ist eine Trennung des Zusammenhangs der Knochen mit Bildung von Knochenbruchstücken. Unter Frakturheilung versteht man die Wiederherstellung der mechanischen Stabilität des Knochens. Sie ist abhängig von der Stellung der Frakturrenden. Es wird zwischen primärer und sekundärer Frakturheilung unterschieden.

Primäre Frakturheilung:

Bei gut adaptierten Frakturrenden und stabiler Fixation kommt es zur Heilung ohne Kallusbildung. Besteht dabei ein schmaler Spalt, der erst von Granulationsgewebe überbrückt, dann in Faserknochen und später zu Lamellenknochen umgewandelt wird, spricht man von einer Spaltheilung. Hingegen spricht man von einer Kontaktheilung, wenn die Osteone den Frakturspalt direkt überbrücken. Dies geschieht nur, wenn es zu einer axialen Kompression der Frakturrenden z. B. durch eine operative Druckosteosynthese kommt.

Sekundäre Frakturheilung:

Bei breiterem Frakturspalt entsteht zuerst ein Hämatom in dem Frakturspalt. Dies wird durch Granulationsgewebe organisiert (bindegewebiger Kallus). Bestehen jetzt stabile mechanische Verhältnisse, kommt es zu einer Faserknochenbildung (Knochenkallus) mit folgender lamellärer Umwandlung. Bei bestehender Beweglichkeit zwischen den Frakturrenden kommt es wegen der schlechteren Blutversorgung zur Bildung von Faserknorpel (Knorpelkallus). Dieser kann später in Faserknochen und dann in Lamellenknochen umgewandelt werden.

Bei fehlender Verknöcherung des Frakturspalt es spricht man von einer Pseudarthrose (Austermann 2001; Jundt 2001).

Die ausreichend lange Ruhigstellung bis zur knöchernen Durchbauung des Frakturspalt es nimmt in der Frakturheilung eine zentrale Rolle ein. Die Ruhigstellung kann durch konservative Methoden wie z. B. verschiedene Schienenverbände oder operativ durch Osteosynthesen erfolgen. Im Gegensatz zur operativen Therapie erfolgt die konservative Reposition und Schienung ohne Freilegung der Fragmente und wird seit Jahrhunderten praktiziert (Berenyi 1969). Da bei der offenen Reposition und Fixation eine zusätzliche Schmerzausschaltung notwendig und sie mit einem

erhöhtem Risiko einer Infektionsgefahr verbunden ist, wurde sie erst allmählich im Laufe und vor allem nach dem 19. Jahrhundert, nach Erforschung von modernen Anästhetika und Entdeckung von Antibiotika, häufiger durchgeführt. Der große Vorteil der Osteosynthese ist in erster Linie in der fehlenden bzw. deutlich verkürzten Zeit der intermaxillären Fixation zu sehen (Gundlach 1994).

Ein Meilenstein war im Jahr 1912 die Einführung des Vanadiumstahls als Osteosynthesematerial durch Sherman. Venable konnte im Jahr 1937 durch Experimente zeigen, dass reiner Stahl eine geringere histologische Reaktion provoziert als Vanadium. Zeitgleich wurde die Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung (Vitallium) als Osteosynthesematerial eingeführt. Heutzutage wird aufgrund der besseren Bioverträglichkeit Reintitan bevorzugt. Im Bezug auf die mechanischen Eigenschaften sind jedoch Reintitanimplantate den Stahl- oder Vitalliumimplantaten unterlegen (Wiltfang 2002).

Luhr zeigte, dass Unterkieferfrakturen nach axialer Kompression durch eine beschleunigte Knochenbruchheilung deutlich früher belastbar sind als ohne Anwendung von Kompression (Luhr 1968 und 1972). Jedoch interpretierte er dies als Folge der besseren Adaptierung und optimalen Stabilisierung und nicht als Ausdruck einer spezifischen osteogenetischen Wirkung der Kompression. Wiltfang konnte nachweisen, dass die erste Anheftung über kollagene Fibrillen vermittelt wird, diese sekundär verknöchern und die hohe und frühe Stabilität erklären (Wiltfang 1998). In mehreren klinischen Langzeitstudien wurden die guten Ergebnisse bestätigt (Mommaerts und Engelke 1986; Luhr und Hausmann 1996; Reinert et al. 1996).

Andere Autoren sehen Mikrobewegungen im Frakturspalt nicht als nachteilig an. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei Mikrobewegungen eine sichere Frakturheilung zu erreichen ist, vorausgesetzt es ist eine ausreichende Stabilität vorhanden. Die Gewebsdehnung muss jedoch zur Erzielung einer direkten Frakturheilung auf weniger als 2% reduziert werden (Perren und Cordey 1977; Goodship und Kenwright 1985; Claes 1989; Heitemeyer et al. 1990). Dies hat zur Akzeptanz der weniger stabilen Osteosyntheseminiplatten ohne Kompression geführt (Michelet et al. 1973; Champy et al. 1975). Das Prinzip der Miniplattenosteosynthese am Unterkiefer beruhte auf der Erkenntnis, dass am Unterkieferrand in der Funktion eine Kompression auftritt, hier also keine Kompression durch die Plattenosteosynthese hergestellt werden muss. In der Region des Alveolarfortsatzes entsteht jedoch eine Zugbelastung, der mit kleinen Osteosyntheseplatten entgegen gewirkt werden

muss – ganz so wie die Drahtbogenkunststoffschiene im Rahmen der konservativen Frakturversorgung (Champy et al. 1975; Gundlach 1990).

Aufgrund der technisch einfacheren Durchführbarkeit, der hohen Erfolgssicherheit und niedrigeren Komplikationsrate hat sich die Miniplattenosteosynthese in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgesetzt (Ehrenfeld et al. 1996; Pape et al. 1996; Schmelzeisen et al. 1996). Bei der Betrachtung von Infektionsraten und schwerwiegenden Komplikationen wie Pseudarthrosen fällt der Vergleich jedoch zugunsten der Kompressionsplattenosteosynthese aus. Auch bei ungünstigen Voraussetzungen wie Trümmerfrakturen oder Frakturen des atrophischen Unterkiefers zeigt die stabile Kompressionsplattenosteosynthese günstigere Ergebnisse und gehört zur Therapie der 1. Wahl. Sie stellt jedoch höhere Anforderungen an den Operateur (Wiltfang 2002).

Im Mittelgesicht wurden bis in die 70er Jahren des 20. Jahrhunderts neben der mandibulomaxillären Fixation und der extraoralen Verbände die Drahtnähte angewandt. Der große Nachteil der Drahtnähte war die unzureichende dreidimensionale Stabilität. Daher wurden die Miniplattenosteosynthesesysteme weiter miniaturisiert und werden erfolgreich in der Traumatologie und kraniofazialen Chirurgie angewandt (Champy et al. 1978).

2.2. Bioresorbierbare Materialien

2.2.1. Zusammensetzung und Eigenschaften

Der Anfang der experimentellen Erprobung resorbierbarer Osteosynthesematerialien ist mit der Einführung der linearen Polyester der Milch- und der Glykolsäure (Polylaktid bzw. Polyglykolid) und deren Kopolymeren als resorbierbare Nahtmaterialien eng verbunden. Sie gehören zu der Klasse der α -Hydroxysäuren mit mindestens einer Carboxylgruppe (-COOH) und mindestens einer weiteren Hydroxylgruppe (-OH). Viele in der Natur vorkommende Stoffe sind Hydroxysäuren.

Die Ausgangsstoffe für Polyglykolid (PGA), Polylaktid (PLA), Polydioxanon (PDS) und Polytrimethylenkarbonat (TMC) sind Glykolsäure, Milchsäure, Paradioxanon und Trimethylenkarbonat. Diese können durch Hitze, Druck und katalytisch induzierte Kondensationsreaktionen in hochmolekulare Polymere umgewandelt werden. Als Katalysatoren haben sich Antimon, Zink, Blei und Zinkverbindungen bewährt.

Polymere der Glykolsäure und Milchsäure werden als außerordentlich biokompatibel angesehen (Gourlay et al. 1978; Rice et al. 1978).

Die Eigenschaften der Polymere werden wesentlich durch die Größe und Verteilung des Molekulargewichts sowie der linearen oder verzweigten Anordnung der Molekülketten bestimmt (Gerlach 2000). Die Mikrostruktur eines Polymers kann amorph oder kristallin sein, wobei bei amorpher Struktur die Polymerketten ziellos und ungeordnet zueinander sind und bei kristalliner Struktur die Polymerketten parallel zueinander angeordnet sind und unter ihnen zwischenmolekulare Kräfte herrschen. Daher haben kristalline Polymere höhere Festigkeitswerte (Pietrzak et al. 1997).

Mit Glasübergangstemperatur (T_g) bezeichnet man die Temperatur unterhalb der die Polymere und Kopolymere steif und hart sind und oberhalb der sie weich und flexibel sind. Zusätzlich haben die Polymere einen Schmelzpunkt und Kopolymere einen Schmelzbereich.

Milchsäure ist ein sogenanntes chirales Molekül, denn es hat ein chirales Kohlenstoffatom als Stereozentrum und kommt daher in zwei optisch aktiven Formen vor: Sind vier verschiedene Atome bzw. Gruppen an ein C-Atom gebunden, gibt es zwei Konfigurationen, d. h. zwei unterschiedliche Möglichkeiten, diese Gruppen anzuordnen (wie die Rechts- und die Linkshändigkeit des Menschen. Chir-, griechisch:

die Hand). Man nennt ein solches C-Atom ein asymmetrisches C-Atom (da sich durch das Atom keine Spiegelebene legen lässt) oder Chiralitäts-Zentrum. Besitzt ein Molekül ein solches chirales C-Atom, existieren zwei Konfigurations-Isomere, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Die isomeren Moleküle können durch Drehung nicht zur Deckung gebracht werden: Die zwei Enantiomere. Enantiomere unterscheiden sich nicht in ihrem chemischen Verhalten und, mit Ausnahme ihrer optischen Aktivität, auch nicht in ihren physikalischen Eigenschaften. Sie besitzen gleiche Schmelz- und Siedepunkte, die gleiche Dichte und gehen (mit nicht-chiralen Reaktionspartnern) die gleichen Reaktionen ein - mit den identischen Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten. Unterschiede gibt es jedoch in ihrem biochemischen Verhalten, denn im Organismus kommt es zu Wechselwirkungen mit anderen chiralen Molekülen (insbesondere Enzymen), bei denen die Konfiguration einen wesentlichen Einfluss hat. Leitet man linear polarisiertes Licht durch eine Lösung einer chiralen Substanz, wird die Polarisationssebene gedreht. Diese Eigenschaft nennt man optische Aktivität. Die Enantiomere sind optisch aktiv: Sie drehen die Polarisationssebene linear polarisierten Lichtes (bei gleicher Konzentration) um den gleichen Wert jedoch in entgegengesetzte Richtung: Ein Enantiomer dreht die Ebene nach rechts - dies wird mit (+) bezeichnet - das andere Enantiomer um den gleichen Wert nach links: (-). Die D-Milchsäure ist linksdrehend (-), die L-Milchsäure entsprechend rechtsdrehend (+).

Bei einem 1:1-Gemisch beider Enantiomere hebt sich die Drehung auf, ein solches Gemisch nennt man racemisches Gemisch oder Racemat.

Um die dreidimensionalen chiralen Moleküle abbilden zu können, müssen für die Projektion einige Konventionen festgelegt werden, damit aus dem zweidimensionalen Bild die Konfiguration abgelesen werden kann. Meist bedient man sich dabei der FISCHER-Projektion.

Bei der FISCHER-Projektion wird die längste Kohlenstoffkette senkrecht angeordnet, wobei das höchstoxidierte C-Atom oben steht. Die Kette wird nun so gedreht, dass vom betrachteten chiralen C-Atom aus die Atome der Kette hinter die Zeichenebene weisen. Die seitlichen Substituenten zeigen nach vorn. Nun wird das Molekül "flachgedrückt".

Steht der Substituent rechts, bezeichnet man die Konfiguration mit D, steht er links mit L (Abb. 1).

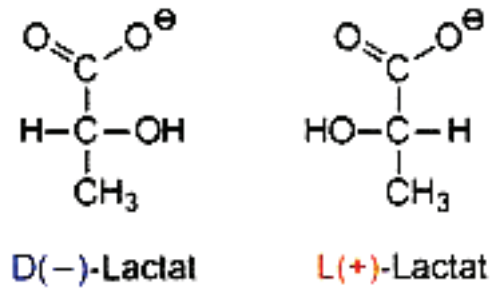


Abbildung 1: Enantiomere der Milchsäure

In der Natur treten beide Enantiomere der Milchsäure auf. Milchsäure (Lactat) wird im Körper insbesondere aus Brenztraubensäure (Pyruvat) gebildet, wenn der anaerobe Weg der Glykolyse beschritten wird. Pyruvat wird dabei von Oxidoreduktasen (also Enzymen, die Redox-Reaktionen katalysieren) zu Lactat reduziert, wobei NADH zu NAD⁺ oxidiert wird.

In den meisten Milchsäurebakterien (solche Bakterien sind beispielsweise an der Herstellung von Sauerkraut, sauren Gurken und Sauermilch-Produkten beteiligt) entsteht in der Regel die D(-)-Milchsäure.

Im Muskelgewebe der Säuger (also auch beim Menschen) wird bei mangelnder Sauerstoffzufuhr zur Energiegewinnung auch die Glykolyse genutzt, also anaerob. Hierbei sind andere Enzyme aktiv, es entsteht L(+)-Milchsäure. Diese kann, sobald ausreichend Sauerstoff zur Verfügung steht, wieder zu Pyruvat oxidiert und weiter aerob abgebaut werden.

Bestimmte Joghurt-Kulturen liefern ebenfalls L(+)-Milchsäure. Diese werden teilweise als bekömmlicher angesehen, eindeutige Beweise hierfür stehen aber noch aus. Im Organismus können beide Formen der Milchsäure resorbiert und weiter verarbeitet werden (Gasteiger et al. 2001).

Durch Kondensationsreaktionen sind Poly-L-Laktid (PLLA), Poly-D-Laktid (PDLA) und Poly-D,L-Laktid (PDLLA) herstellbar. Bisher wurden nur Poly-L-Laktid und Poly-D,L-Laktid genauer untersucht.

Poly-L-Laktid hat eine Glasübergangstemperatur von 30 – 70 °C und Poly-D,L-Laktid von 45 – 60 °C. Der Schmelzpunkt der Poly-L-Laktid beträgt 170 – 180 °C und der von Poly-D,L-Laktid 120 – 130 °C.

Poly-L-Laktid hat die beste mechanische Eigenschaft. PLLA ist mechanisch stabiler als PDLA und wird langsamer resorbiert. Deshalb ist es das am meisten benutzte Polylaktid. Die Biegefestigkeit reicht bis 240 Mega Pascal (MPa).

Polylaktide sind bis 80 % kristallin, wobei durch rasches Abkühlen, wie z. B. beim Spritzgussverfahren, auch amorphes Polylaktid hergestellt werden kann. Im Spritzgussverfahren hergestellte amorphe Polylaktid-Implantate weisen bessere physikalische Eigenschaften als vergleichbare Blockpolymerisate auf. Durch Verstrecken der Polymere z. B. beim Spritzgussverfahren ist eine Ausrichtung der Molekülketten und damit eine Erhöhung der Festigkeit möglich. Poly-D,L-Laktid (PDLLA) ist intrinsisch amorph. Eine Zunahme des Molekulargewichtes hat die Erhöhung der Biegefestigkeit zur Folge (Gerlach 1986; Eitenmüller et al. 1987a; Pistner 1997; Gerlach 2000).

Polyglykolid (PGA) ist ein kristallines Polymer. Der Schmelzpunkt beträgt 218 °C und die Glasübergangstemperatur 43 °C. PGA hat eine höhere Ausgangsfestigkeit als PLA, wird jedoch schneller abgebaut (Gerlach 2000).

Von Faserverbundmaterialien spricht man, wenn Fasern von einem Polymer in einer Matrix vom gleichen Polymer verpresst werden. Diese sogenannte selbst-verstärkten Implantate (SR(self-reinforced)-implants) haben höhere Biegefestigkeitswerte (Törmälä et al. 1987; Vainionpaa et al. 1987; Törmälä 1992).

Polymerblend oder Blend ist die Bezeichnung für eine molekular verteilte oder mikroskopisch dispergierte Kunststofflegierung. Darunter versteht man also eine Mischung aus mindestens zwei Basispolymeren. Ziel der Blend-Technologie ist, die Vorzüge verschiedener Basispolymere in einem Werkstoff zu vereinen. Vereinzelt treten sogar synergetische Effekte ein.

Die Auswahl der verschiedenen Monomere und Komonomere, die Steuerung der Zusammensetzung, des Molekulargewichts und/oder der Molekulargewichtsverteilung ermöglichen es, eine Vielzahl von Polymeren und Kopolymeren mit unterschiedlichen Qualitäten und Degradationszeiten herzustellen (Bendix und Liedtke 1998).

Durch die verschiedenen Verarbeitungstechniken können die mechanischen Eigenschaften der Polymere wesentlich verbessert werden. Sie haben aber nicht zu einer Erhöhung der Elastizitätsmodule geführt, und daher erleiden sie unter Belastung 10 - 20 mal höhere Verformungen als vergleichbare Stahl- oder Titanimplantate (Gerlach 2000).

Vergleicht man die mechanischen Eigenschaften der Polymere mit gehärteten Implantatstählen, werden für die verschiedenen Polymere Zugfestigkeiten bis 36 %, Biegefestigkeiten bis zu 54 %, aber nur 3 % der Steifigkeit erreicht. Die selbst-

verstärkten Polymere (SR(self-reinforced)-implants) erreichen Zugfestigkeiten bis zu 50 %, nahezu gleiche Biegefestigkeiten sowie eine Steifigkeit von bis zu 15 % (Daniels et al. 1990).

Polydioxanon, ein aliphatischer Polyester des Monomers Paradioxanon, ist ein farbloses, kristallines Polymer. Die Glasübergangstemperatur beträgt $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bei dieser Temperatur wird es brüchig und steif. Der Schmelzpunkt beträgt $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bei Raumtemperatur sind sie gummiartig und biegsam. Sie weisen also eine zu geringe mechanische Stabilität für die Verwendung als Osteosyntheseplatten und -schrauben auf. Daher wird es hauptsächlich in Faden- und Folienform in der Medizin verwendet (Dociu und Hein 1981; Suuronen 1993).

2.2.2. Biodegradation

Der Abbau der Polymere und Kopolymere der α -Hydroxysäuren erfolgt, wie aus der organischen Chemie bekannt, erst durch hydrolytische Spaltung. Das bedeutet, dass die Verbindungen, die unter Wasserabspaltung entstanden sind, unter Wasseraufnahme wieder gespalten werden können. Hierdurch werden aus den Polymeren und Kopolymeren der PLA und PGA die Ausgangskomponenten Milchsäure und Glykolsäure freigesetzt. Dieser Vorgang ist primär von zellulären bzw. enzymatischen Einwirkungen unabhängig, kann jedoch unter enzymatischem Einfluss beschleunigt werden. Anschließend werden die Monomere über den Zitratzyklus in den Mitochondrien zu H_2O und CO_2 metabolisiert und ausgeschieden bzw. ausgeatmet. Dies wurde durch in vitro Versuche mit ^{14}C -markierten Polymeren bestätigt (Kulkarni et al. 1966 und 1971; Brady et al. 1973). Dabei findet keine Akkumulation in inneren Organen statt. Die einzige Voraussetzung ist ein wässriges Milieu.

Kronenthal teilte den Abbau bioresorbierbarer Polymere in 4 Phasen (Tab. 1) ein (Kronenthal 1975).

Phase	Vorgang	Ursache
1	Hydratation	Auflösung der inter- und intramolekularen Kräfte
2	Verlust der Festigkeit	Initiale Spaltung von kovalenten Bindungen
3	Verlust der Form	Weitere Spaltung von kovalenten Bindungen
4	Verlust der Masse	Metabolisation und Phagozytose der Abbauprodukte

Tabelle 1: Polymerdegradation nach Kronenthal (1975)

In der ersten Phase kommt es durch Hydratisierung zur Auflösung inter- und intramolekularer Kräfte wie z. B. der Van-der-Waals-Kräfte. In der zweiten Phase beginnt die hydrolytische Spaltung der kovalenten Bindungen. Hierdurch kommt es zu einer Minderung der mechanischen Eigenschaften. Der Geschwindigkeit dieser Periode ist nicht nur von der Temperatur, sondern auch vom Ausmaß der Kristallinität des Polymers abhängig. In der dritten Phase beginnt der Verlust des Massenzusammenhalts. Die Polymere werden bis zu einem Molekulargewicht gespalten, das keine feste Form mehr gewährleistet. Das Material nimmt eine gelatineartige und bröckelige Konsistenz an. Diese Prozesse beginnen im Zentrum des Polymers und setzen sich in die Peripherie fort. In der vierten Phase kommt es zum vollständigen Abbau der Polymere. Diese werden dann metabolisiert und phagozytiert. Die Metabolisation während der dritten und vierten Phase kann offenbar durch Makrophagen und Oxidationsenzyme beeinflusst und beschleunigt werden (Williams und Mort 1977; Eitenmüller et al. 1987a; Bergsma et al. 1995a).

Die Dauer der Degradation ist abhängig von der Temperatur, der Wasserverfügbarkeit, der Hydrophilie, der Größe und Geometrie, Zusammensetzung und Höhe des Molekulargewichtes der Polymere, der Kristallinität, dem Gehalt an Restmonomer, der Herstellungs- und Sterilisationsverfahren der Implantate sowie des pH-Wertes des Lagers. Hochkristalline Stoffe weisen im Vergleich zu amorphen Verbindungen über längere Zeit adäquate Festigkeitwerte auf. Weiterhin wirkt ein hohes Molekulargewicht dem Auflösungsprozess entgegen (Obwegeser 1998; Gerlach 2000). Hiermit sind die in der Literatur angegebenen, stark von einander abweichenden Abbauezeiten erklärbar.

Wichtigster Faktor für die Abbauraten ist das initiale Molekulargewicht. Dabei werden die Proben mit initial niedrigerem Molekulargewicht schneller abgebaut (Chawla und Chang 1985). Ein hoher Restmonomeranteil führt ebenfalls zu einer beschleunigten Abbauraten (Nakamura et al. 1989). Auch zwischen reinem PLLA und PDLLA und deren Kopolymeren mit PGA wurden auffällige Unterschiede festgestellt (Eitenmüller et al. 1987b; Gerlach et al. 1987a; Gerlach und Eitenmüller 1988; Bergsma et al. 1995c).

Heidemann und Mitarbeiter zeigten, dass der pH-Wert im Verlauf der Degradation sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in der Umgebung des Implantates sinkt (Heidemann et al. 2001 und 2002).

Rozema und Mitarbeiter wiesen nach, dass es bei der Sterilisation in Autoklaven zu einer Abnahme des Molekulargewichts und damit auch zu einer Abnahme der Bruchfestigkeit kommt. Ein üblicher Autoklav reduziert die Bruchfestigkeit um bis zu 35 %. Dabei fanden die Autoren heraus, dass eine Sterilisation mit niedriger Temperatur und längerer Dauer zu einer höheren Abnahme des Molekulargewichtes führt als eine Sterilisation mit höherer Temperatur und kürzerer Dauer. Sie empfahlen eine Sterilisationsperiode von 60 Sekunden bei 129 °C (Rozema et al. 1991).

Die β - und γ -Strahlen bei der Strahlensterilisation führen bei PGA und PLA zu einem nachweisbaren Abbau. Ebenso führen γ -Strahlen zu einer signifikanten Reduktion der mechanischen Eigenschaften von SR-PLLA beim Abbau in vivo. Dabei hat die Äthylenoxidsterilisation keinen Einfluss auf den frühzeitigen Polymerabbau (Obwegeser 1998). Dagegen haben Eitenmüller und Mitarbeiter zwar nach der Gassterilisation in Äthylenoxid einen Festigkeitsverlust von ca. 5 % bei Polylaktiden und deren Stereopolymeren, jedoch einen Verlust der mechanischen Festigkeit bis 70 % bei Kopolymeren mit Glykolidzusatz festgestellt (Eitenmüller et al. 1987a).

Der Einfluss der Kristallinität und der Herstellungsverfahren wurden vor allem von Pistner und Mitarbeiter aufgearbeitet. Sie konnten nachweisen, dass amorphes spritzgegossenes PLLA eine deutlich verbesserte Abbau- und Zerfallsrate aufweist als kristallines PLLA und amorphes PLLA deutlich schneller abgebaut wird als kristallines PLLA (Pistner et al. 1993a, 1993b und 1994).

Um die vollständige Resorption nachzuweisen, sind je nach Material aufwändige Langzeittierversuche über mehrere Jahre notwendig. Um diese lange in vivo Phase abzukürzen, wurde ein neuer in vitro Vorabbau beschrieben. Dabei werden die Polymere vor der Implantation in vitro 30 Stunden in destilliertem Wasser bei 100 °C hydrolytisch gespalten. Dadurch können die Langzeittierversuche deutlich verkürzt werden (Bergsma et al. 1995b und 1995c).

Eine weitere Besonderheit des Polymerabbaus ist die Bulk-Degradation: Der Formkörper der Polymere wird im Inneren rascher abgebaut als an der Oberfläche. Dieses Phänomen wird durch die basischen Hydroxyl- und sauren Karboxylgruppen erklärt, die während der Hydrolyse entstehen. Sie wirken im Zentrum der Implantate als Katalysatoren und führen zu einem beschleunigten Abbau im Inneren der Implantate. Diese Autokatalyse wurde von Li und Mitarbeiter als Bulk-Degradation beschrieben (Li et al. 1990a, 1990b und 1990c). Daher werden dünne Folien langsamer resorbiert als massivere Formkörper.

Die bioresorbierbaren Materialien sind nicht röntgenopak und auf den konventionellen Röntgenaufnahmen nicht sichtbar. Sie sind jedoch durch Magnetresonanztomographie (hohe Kosten) und Computertomographie (hohe Strahlendosis) darstellbar. Heidemann und Gerlach beobachteten die Resorption von zwei verschiedenen Polymeren bei 46 Patienten mit Mittelgesichtsfrakturen mit einem 7,5 MHz-Kopf Ultraschall. Es handelte sich um Resorb X®, ein amorphes PDLLA (50:50) und um PDLLA (85L:15D). Dabei stellten sie fest, dass die Dicke der Platten zwischen dem 14. und 18. Monat bei PDLLA (50:50) und zwischen dem 22. und 26. Monat bei PDLLA (85L:15D) um 300 % der Anfangsdicke zunahm. Die vollständige Resorption war bei PDLLA (50:50) bis zum 30. Monat erfolgt. Bei PDLLA (85L:15D) war auch im 36. Monat die Resorption nicht beendet (Heidemann und Gerlach 2002).

Die relative Abnahme des Molekulargewichtes, der mechanischen Stabilität und des Massenverlustes im Laufe der Zeit ist in der Abbildung 2 dargestellt (Imola et al. 2001). Zuerst kommt es zu einer Abnahme des Molekulargewichts. Als nächstes verliert das Implantat seine mechanische Stabilität und erst zum Schluss kommt es zum Massenverlust und Resorption des Implantates. Diese Reaktionen laufen zum Teil parallel.

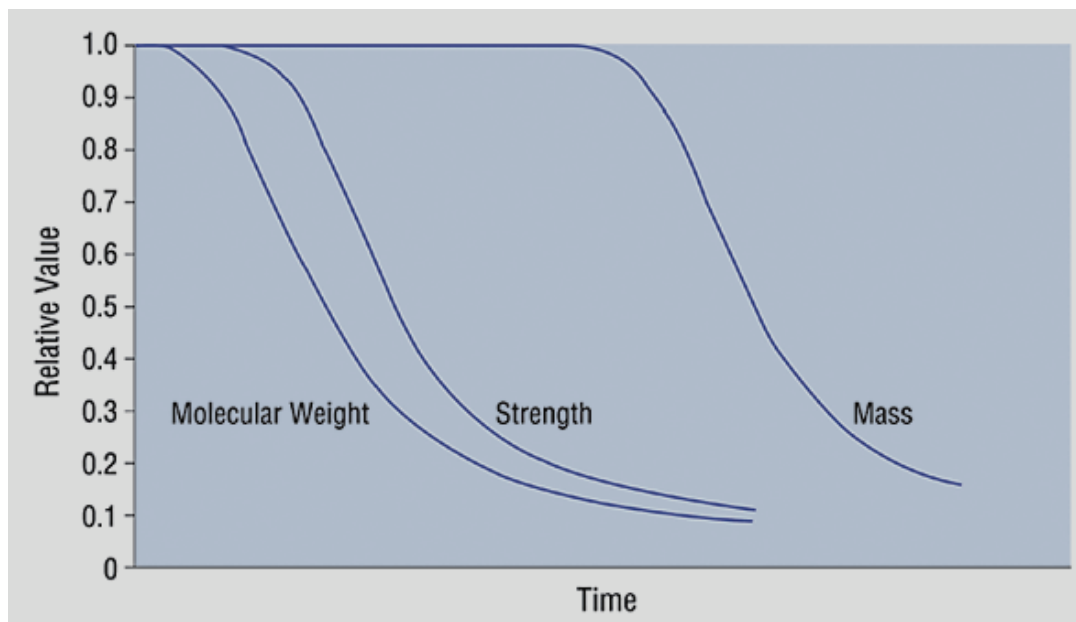


Abbildung 2: Zeitliche Abnahme des Molekulargewichtes, der mechanischen Stabilität und des Massenverlusten (Imola et al. 2001)

2.2.3. Tierexperimentelle Untersuchungen

Anfänglich wurden tierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendung der resorbierbaren Osteosynthesematerialien wohl nur von Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen durchgeführt. In den meisten Fällen konnten eine ausreichende Stabilität der Materialien sowie eine komplikationslose Wundheilung erzielt werden. Jedoch in den wenigsten Fällen war eine vollständige Resorption nachzuweisen. Dies war einerseits auf die lange Degradationsdauer der Biomaterialien, andererseits auf die kurze Lebensdauer der verwendeten Versuchstiere zurückzuführen.

In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts begannen Kulkarni und Mitarbeiter mit den ersten experimentellen Untersuchungen der Milchsäure als Implantat. Sie verwendeten PDLLA-Pins zur Versorgung von Unterkieferfrakturen bei Hunden. Es wurden eine normale Frakturheilung und eine vollständige Degradation nach 8 Monaten nachgewiesen (Kulkarni et al. 1966 und 1971).

Dann wurden PLA-Folien zur Rekonstruktion des Orbitabodens nach Frakturen bei Rhesusaffen und Ziegen und PLA-Fäden zur Osteosynthese nach Unterkiefersymphysenfrakturen bei Rhesusaffen eingesetzt (Cutright et al. 1971; Cutright und Hunsuck 1972).

Später zeigte der Einsatz von PLLA-Platten und –Schrauben in der Behandlung von Hundeunterkieferfrakturen, dass die mechanischen Eigenschaften des Materials für die Versorgung von Unterkieferfrakturen befriedigend waren. Alle Frakturen waren nach 5 Wochen komplikationslos verheilt. Nach 32 Wochen waren nur noch Polymerreste nachweisbar (Getter et al. 1972).

Ewers und Förster verwendeten Schrauben und Platten aus PDS zur Osteosynthese osteotomierter Rippen bei Hunden (Ewers und Förster 1985).

Es folgten chronologisch weitere tierexperimentelle Arbeiten:

Gerlach und Mitarbeiter behandelten 15 Unterkieferfrakturen bei 12 Beagle-Hunden mit Schrauben und Platten aus blockpolymerisiertem PLLA mit einem Molekulargewicht von 800.000 oder aus einem Kopolymer von PLLA mit 10 % PDLLA. Sie konnten in allen Fällen eine komplikationslose Frakturheilung erzielen. Jedoch hatten die Platten wesentlich größere Dimensionierungen als die herkömmlichen Metallplatten. Zusätzlich war auch nach einem Jahr keine fortgeschrittene Degradation sichtbar (Gerlach et al. 1987b).

Auch Bos und Mitarbeiter setzten hochmolekulare Block-PLLA mit einem Molekulargewicht von ca. 1.000.000 und Mikroporen von 50 - 100nm bei Unterkieferfrakturen von Hunden und Schafen ein. Dabei setzten sie je eine Platte zur Behandlung der Fraktur und eine Platte auf der kontralateralen gesunden Seite ein. Das Material auf beiden Seiten zeigte einen ähnlichen Abbau des Molekulargewichtes. Jedoch auf der Bruchseite hatte die Bruchfestigkeit der Platte mehr abgenommen als auf der gesunden Seite. Die Frakturen heilten alle komplikationslos. Als großen Nachteil sahen sie die im Vergleich zu Metallplatten grobe Dimension der biodegradierbaren Platten und Schrauben. Eine Degradation des Polymers konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Bos et al. 1989a und 1989c).

Rozema und Mitarbeiter verwendeten PLLA-Implantate zur Versorgung bei Blow-out-Frakturen bei 15 Ziegen. Nach einer Beobachtung bis 78 Wochen konnte eine entzündungsfreie Heilung erzielt werden. Jedoch bemängelten sie die geschätzte Resorptionszeit von ca. 3,5 Jahren (Rozema et al. 1990a).

Eine Beeinträchtigung der Strahlentherapie durch PLLA-Platten und -Schrauben wurde ebenfalls untersucht. Es konnte keine nachteilige Beeinflussung nachweisen werden. Daher wurde PLLA als gewebsäquivalent betrachtet. Eine Beschleunigung der Degradation des PLLA wurde jedoch nicht untersucht (Rozema et al. 1990b).

Mit einem Platten-Blinddübel-System aus Block-PLLA behandelte Pistner 10 Kaninchenunterkieferfrakturen. Hierbei konnte eine gute Heilung erzielt werden. Jedoch war auch hier nach ca. 4 Jahren keine vollständige Degradation zu sehen (Pistner 1992).

Thaller und Mitarbeiter behandelten artifiziell erzeugte Jochbogenfrakturen bei Kaninchen und Jochbeinfrakturen bei Rhesusaffen mit PGA-Platten und -Schrauben. Allerdings stellten sie Fremdkörperreaktionen fest (Thaller et al. 1995a und 1995b).

Mit der Einführung der selbst-verstärkten Implantate (SR(self-reinforced)-implants) konnte eine deutliche Verbesserung der mechanischen Stabilität erreicht werden (Törmälä et al. 1987; Vainionpaa et al. 1987; Törmälä 1992).

Suuronen und Mitarbeiter verwendeten SR-PLLA-Platten mit Metallschrauben zur Stabilisierung von Unterkieferkörperosteotomien und SR-PLLA-Schrauben zur Stabilisierung von Unterkiefergelenkfortsatzfrakturen bei Schafen. In der Kontrollgruppe wurden herkömmliche Metallplatten am Unterkieferkörper und Metallschrauben am Gelenkfortsatz eingesetzt. Es wurde in allen Gruppen eine

komplikationslose Frakturheilung beobachtet. Bei den mit SR-PLLA-Schrauben stabilisierten Gelenkfortsatzfrakturen wurde sogar eine raschere Frakturheilung beobachtet als in der Kontrollgruppe. Als wesentlicher Nachteil wurde die fehlende Degradation des verwendeten Osteosynthesematerials angesehen. Auch mit 3 SR-PLLA-Schrauben versorgte sagittale Unterkieferspaltungen bei Schafen brachten ähnliche Resultate (Suuronen 1991; Suuronen et al. 1992a und 1992b). Kallela und Mitarbeiter osteotomierten den Unterkieferkörper von 18 Schafen. Bei der Hälfte der Versuchstiere setzten sie herkömmliche Metall-Stellschrauben ein und bei der anderen Hälfte amorphe, selbst-verstärkte (SR-)Schrauben (70L:30DL) ein. Die maximale Beobachtungsdauer betrug 24 Wochen. Sie stufen die Biokompatibilität von SR-PLA (70L:30DL) als gut ein (Kallela et al. 1999b).

Tschakaloff und Mitarbeiter behandelten erfolgreich Nasenbeinfrakturen von 12 Kaninchen mit PDLLA-Platten und –Schrauben (Tschakaloff et al. 1993).

Eine weitere Arbeitsgruppe führte bei 20 Kaninchen beidseits parietal eine Osteotomie durch. Die Knochenfragmente wurden reponiert und auf der einen Seite mit Titangitter und Schrauben und auf der anderen Seite mit einem Gitter-Schrauben-System aus einem Kopolymer aus 82 % PLLA und 18 % PGA befestigt. Auf beiden Seiten konnte eine gleichwertige Stabilisierung erreicht werden. Das Kopolymer war nach 12 Monaten makroskopisch nicht mehr nachzuweisen (Eppley und Sadove 1995a und 1995b).

Bähr und Mitarbeiter setzten Platten und Schrauben aus einem Kopolymer bestehend aus PLLA und PGA (90:10) bei 16 Le-Fort-I-Osteotomien bei Schafen ein und verglichen dies mit AO-Miniplatten. Die Osteotomien verheilten erfolgreich, und nach 16 Monaten war das Material weitestgehend abgebaut (Bähr et al. 1999).

Peltoniemi und Mitarbeiter untersuchten bei 20 Lämmern nach Kraniotomie den Einsatz einer dünnen, flexiblen PDLLA-Platte (96L:4D). Die Platten wurden mit langsam resorbierbaren SR-PLLA-Schrauben oder schnell resorbierbaren SR-PGA-Schrauben fixiert. Bei der Vergleichsgruppe benutzten sie Titanplatten und -schrauben. Die Biokompatibilität des resorbierbaren Implantates wurde als gut eingestuft (Peltoniemi et al. 1999).

Becker und Mitarbeiter zeigten bei Kranioplastiken 6 Wochen alter Minipigs, dass die passive intrakranielle Transmission von bioresorbierbaren Platten und Schrauben (Lactosorb®) keine Kontraindikation für deren klinische Anwendung darstellt und die Resorption nicht beeinträchtigt (Becker et al. 1999).

Schließlich wurden in einer vergleichenden Studie Lactosorb® (PLLA-PGA (82:18)) und Resorb X® (PDLLA (50:50)) in Bezug auf ihre Biodegradation miteinander verglichen. Dabei wurden an der lateralen Femurfläche von Chinchilla-Kaninchen Osteosyntheseplatten mit entsprechenden Schrauben angebracht. Die Versuchsdauer betrug bis zu 26 Monaten. Die Resorption von Resorb X® war nach 12 Monaten und von Lactosorb® erst nach 14 Monaten abgeschlossen. Auch nach 26 Monaten waren die Bohrlöcher nicht knöchern durchbaut. Die Autoren vermuten, dass Unterschiede im Resorptionsverhalten von PDLLA (50:50) bei den verschiedenen Spezies bestehen. Während beim Menschen und bei der Ratte eine hydrolytische Degradation vorherrscht, scheinen beim Kaninchen zusätzliche zellulär-enzymatische Prozesse eine Rolle zu spielen (Heidemann et al. 2003).

2.2.4. Klinische Anwendungen

Anfangs, d. h. in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden hauptsächlich Fallberichte publiziert bei denen bioresorbierbare Osteosynthesesysteme angewendet worden waren. So behandelte Roed-Petersen bei zwei jungen Patienten dislozierte Unterkieferwinkelbrüche mit PGA-Fäden (Dexon®). Die Heilung erfolgte komplikationslos (Roed-Petersen 1974).

Auch PDS-Schrauben wurden zur Stabilisierung von Unterkieferwinkelbrüchen eingesetzt, ohne dabei zusätzlich eine intermaxilläre Fixation durchzuführen (Niederellmann und Bührmann 1983) und Dumbach stabilisierte nach sagittaler Unterkieferspaltung die osteotomierten Segmente mit PDS-Schrauben, fixierte aber zusätzlich intermaxillär (Dumbach 1984 und 1987).

Vert und Mitarbeiter kombinierten bei der Behandlung von Unterkiefer- und Mittelgesichtsbrüchen bei 25 Patienten PLLA-Platten, in die zur Verstärkung PGA-Fasern eingepresst worden waren, mit herkömmlichen Metallschrauben (Vert et al. 1984).

Bei 10 Patienten mit Jochbeinbrüchen wurde die Osteosynthese mit blockpolymerisierten, hochmolekularen PLLA-Platten und –Schrauben durchgeführt. Die postoperative Wundheilung gestaltete sich komplikationslos (Bos et al. 1987). Jedoch zeigten fast alle Patienten Fremdkörperreaktionen 3 Jahre nach der Implantation. Auch nach 5 Jahren waren mikroskopische Reste des PLLA vorhanden (Bergsma et al. 1993 und 1995a).

Auch Gerlach verwendete blockpolymerisierte, hochmolekulare PLLA-Platten und –Schrauben zur chirurgischen Versorgung von Jochbeinbrüchen bei 15 Patienten. Es konnte bei guter Stabilisation eine reizfreie Frakturheilung erreicht werden. Die Nachbeobachtungszeit betrug jedoch nur 20 Monate (Gerlach 1990).

Zur Behandlung von Orbitawandbrüchen wurden von verschiedenen Autoren PDS-Folien subperiostal eingesetzt. Das Polymer wurde vom Körper gut toleriert, und es waren keine Entzündungsreaktionen zu verzeichnen. Von einer Verknöcherung des Defektes wurde berichtet (Cantaloube et al. 1989; Iizuka et al. 1991).

Pistner setzte sein Platten- Blinddübelssystem aus PLLA auch zur Stabilisierung nach Stirnbeinvorverlagerung ein (Pistner 1992 und 1997).

Obwegeser stabilisierte bei 30 Patienten nach Le-Fort-I-Osteotomie den Oberkiefer mit Poly-p-Dioxanon-Fäden (PDS II), ohne eine anschließende intermaxilläre Fixation vorzunehmen (Obwegeser 1994).

Illi und Mitarbeiter setzten bei 31 Kindern nach Eingriffen bei neurotraumatologischen Läsionen und kraniofazialen Malformationen ein Gewindestift-Mutter-System aus PLLA und gewobenen PDS-Bändern erfolgreich ein (Illi et al. 1994).

Über die selbst-verstärkten Implantate ist auch von verschiedenen Autoren berichtet worden. Sasserath und Mitarbeiter setzten SR-PGA-Folien zur Therapie von 20 Blow-out-Frakturen mit Erfolg ein. Allerdings kam es bei 2 Patienten zu längerfristigen Ödemen der Infraorbitalregion. Durch Massagen konnte das Problem jedoch behoben werden (Sasserath et al. 1991). Kallela und Mitarbeiter verwendeten zur Stabilisierung SR-PLLA-Stellschrauben nach beidseitiger sagittaler Spaltung des Unterkiefers bei 47 Patienten und nach Unterkiefersymphysenfrakturen bei 11 Patienten. Die dabei erzielte Wundheilung war vielversprechend. Die Autoren bemängelten jedoch die persistierende und teilweise im Verlauf zunehmende und anschließend wieder abnehmende Größe der Bohrlöcher (Kallela et al. 1999a und 1999c).

Bessho und Mitarbeiter versorgten erfolgreich Frakturen des Unterkiefers und Mittelgesichts bei 50 Patienten mit einem Platten und Schraubensystem aus PLLA (Bessho et al. 1997).

McManners und Mitarbeiter setzten PDS-Pins zur Stabilisierung nach Unterkieferosteotomien bei 10 Patienten ein (McManners et al. 1997).

In einer multizentrischen Studie wurden für die gleiche Indikation Schrauben aus einem Polymerblend (Isosorb®), d. h. einer Mischung zweier Polymere und zwar PLLA-PDLLA (90L:10DL) und PLLA-PDLLA (50:50), bei 60 Patienten verwendet (Pistner 1997).

Haers und Sailer stabilisierten die Fragmente nach bimaxillärer Osteotomie und simultaner Genioplastik bei 10 Patienten mit einem System (BioSorb FX®) aus Schrauben und Platten. Das System bestand aus SR-PLLA-PDLLA (70L:30DL). Dabei wurde eine gute Stabilität im Vergleich zu Titan bis 6 Wochen postoperativ festgestellt. Jedoch gab es einen geringen Prozentsatz von Platten- und Schraubenbrüchen (Haers und Sailer 1998). Diese Arbeitsgruppe setzte später auf Grund der langen Resorptionszeit von 3 Jahren bei SR-PLLA-PDLLA (70L:30DL) ein

anderes Kopolymer im kraniofazialen Bereich ein. Das Kopolymer bestand aus SR-PLLA-PGA (80:20), und die Resorptionszeit wurde mit unter einem Jahr angegeben (Sailer et al. 1999).

Enislidis und Mitarbeiter berichteten über Fixation von Jochbeinfrakturen bei 27 Patienten mit Lactosorb® bestehend aus PLLA-PGA (82:18). Später berichteten sie über die Langzeitergebnisse bei insgesamt 65 Patienten mit Jochbeinfrakturen (Enislidis et al. 1998 und 2005).

Eppley und Mitarbeiter setzten Lactosorb® bei Kranioplastiken ein. Zusätzlich stabilisierten sie Fragmente bei Mittelgesichtsfrakturen auch mit diesem Kopolymer (Eppley und Sadove 1995b; Eppley et al. 1996 und 1997). Am Anfang kombinierten sie noch resorbierbare Platten mit Titanschrauben. Später berichteten sie über ihre klinische Erfahrung bei 1883 Patienten in der pädiatrischen kraniofazialen Chirurgie. Hierfür verwendeten sie jedoch sowohl resorbierbare Platten als auch resorbierbare Schrauben desselben Kopolymers (Eppley et al. 2004).

Auch andere Autoren berichteten in demselben Zeitraum über die Behandlung von knapp 150 Patienten mit Lactosorb® in der kraniofazialen Chirurgie (Goldstein et al. 1997; Habal 1997; Kumar et al. 1997; Montag et al. 1997; Kurpad et al. 2000).

Stendel und Mitarbeiter berichteten über die erfolgreiche Fixation von Schädelknochen bei 8 Patienten in der Neurochirurgie mit SR-PLLA-PDLLA (70L:30DL), BioSorb FX® (Stendel et al. 2001).

Cohen und Holmes setzten zur Distraction des Mittelgesichtes eines 4 - jährigen Patienten mit Crouzon-Syndrom in der Le-Fort-III-Ebene ein Distractionssystem ein, das aus einem resorbierbaren Fixationsmesh und Schrauben sowie einer Distraktorschraube aus Metall bestand. Das resorbierbare Fixationsmesh (Macrosorb®) bestand aus 100 % amorphem Kopolymer PDLLA (70L:30DL). Die Resorptionszeit wurde zwischen 18 und 36 Monaten angegeben (Cohen und Holmes 2001). Im gleichen Jahr berichteten Cohen und Mitarbeiter über die Behandlung von 100 Patienten mit verschiedenen operativen Indikationen im kraniofazialen Bereich, wobei sie Schrauben vom MacroPore®-System benutzten, die nicht in das Bohrloch eingedreht sondern „getackert“ wurden (Cohen et al. 2001).

Hoffmann und Mitarbeiter setzten bei 22 Patienten im Bereich des Mittelgesichts Resorb X® ein. Dabei sahen sie keine materialbedingten Komplikationen (Hoffmann et al. 2002).

Mazzonetto und Mitarbeiter verwendeten im Rahmen der orthognathen Chirurgie SR-PLLA-PDLLA (70L:30DL) bei 30 Patienten und beobachteten die komplikationslose Heilung bis 6 Monate postoperativ (Mazzonetto et al. 2004).

Die Arbeitsgruppe von Yerit versorgte 22 erwachsene Patienten mit Unterkieferfrakturen osteosynthetisch mit Platten und Schrauben aus SR-PLLA-PDLLA (70L:30DL), BioSorb FX®. Später berichteten sie über die Versorgung von 13 Patienten mit Unterkieferfrakturen im Alter von 5 bis 16 Jahren mit demselben System (Yerit et al. 2002 und 2005).

Eppley setzte bei 44 Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 1 Jahr mit Frakturen im kraniofazialen Bereich bioresorbierbare Platten und Schrauben ein (Lactosorb®). Er sah dies als eine effektive Behandlungsmethode in der 1. Dentition an (Eppley 2005). Senel und Mitarbeiter versorgten eine Unterkieferfraktur in der Symphysenregion bei einem 8 Monate alten Baby mit einem Kopolymer (Inion CPS® 1.5 Baby) bestehend aus PLLA-PGA-TMC unbekannter Verteilung (Senel et al. 2006).

In einer der wenigen vergleichenden Studien wurden (Lactosorb®) PLLA-PGA (82:18), (Delta System®) PLLA-PDLA-PGA (85:5:10), (BioSorb FX®) SR-PLLA-PDLLA (70:30) und Titan bei Patienten mit Jochbeinfrakturen eingesetzt. In den Gruppen mit resorbierbaren Materialien waren je 18 Patienten und in der Titangruppe 15 Patienten vorhanden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Knochenheilung und Komplikationen zwischen der einzelnen Systemen gefunden (Wittwer et al. 2005 und 2006).

Zur Versorgung von ausgedehnten Orbitabodendefekten nach Blow-out-Frakturen bei 13 Patienten wurde PLLA-PDLLA (70L:30DL), PolyMax® zufriedenstellend eingesetzt (Al Sukhun et al. 2006). In einer weiteren Studie wurde PolyMax® mit autologem Knochen zur Rekonstruktion des Orbitabodens verglichen. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Materialien festgestellt werden (Al Sukhun und Lindqvist 2006).

Die Rezidivneigung nach Le-Fort – I - Osteotomie und Stabilisierung mit Lactosorb® wurde bei 23 Patienten 1 Jahr postoperativ retrospektiv untersucht. Dabei wurde eine exzellente postoperative Stabilität festgestellt ähnlich der nach dem Einsatz von metallischen Osteosynthesematerialien für diese Indikation (Kiely et al. 2006).

Im Rahmen von mehreren klinischen Studien verglichen Landes und Mitarbeiter resorbierbare Materialien. Bei 12 Patienten mit Unterkieferfrakturen verglichen sie die 100 % amorphen Kopolymere PolyMax® und MacroSorb® (beide PLLA-PDLLA

(70L:30DL) miteinander. Bei 18 Patienten mit Dysgnathien bewerteten sie die gleichen Materialien. In einer weiteren Studie verglichen sie Titan (n:30) mit PLLA-PDLLA (70:30) (MacroSorb® und PolyMax®) bei 60 Patienten mit Umstellungsosteotomien. In allen Studien konnten positive Ergebnisse erzielt werden (Landes und Kriener 2003; Landes et al. 2003; Landes und Ballon 2006).

Um das Bedienkomfort bei Resorb X® zu erhöhen und um Zeit zu sparen, wurde das Eindrehen der Schraube durch das Ultraschall-gestützte Einbringen eines Pins ersetzt. Dabei dringt der durch die Ultraschallwellen verflüssigte Pin in das Bohrloch und in die Spongiosaräume ein. Die Methode wurde bei Unterkieferkollumfrakturen an 12 Schafen und bei Kranioplastiken an 8 Patienten mit Kraniosynostosen angewandt und histologisch bzw. klinisch untersucht. Durch diese Methode (SonicWeld Rx®) wird auch die Stabilität des Osteosynthesematerials erhöht (Eckelt et al. 2007; Mai et al. 2007).

Aufgrund der Inhomogenität der Untersuchungen (unterschiedliche Materialien mit unterschiedlichen Zusammensetzungen, verschiedene Einsatzgebiete, verschiedene Spezies und teilweise geringe Patientenzahlen bzw. Versuchstiere) ist ein Vergleich dieser Untersuchungen untereinander schwer möglich.

2.2.5. Anwendungsproblematik

Experimentell und klinisch wurden die genannten Materialien hauptsächlich in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie geprüft. Eine ausreichende Stabilität wurde von fast allen Autoren für die jeweilige Indikation angegeben. Insbesondere bei der orthognathischen Chirurgie konnte im Vergleich zu Metallplatten kein Unterschied in dieser Hinsicht festgestellt werden.

In Bezug auf Gewebsverträglichkeit wurde für die beschriebenen Polymere eine gute Biokompatibilität angegeben (Gourlay et al. 1978). Jedoch häuften sich Beobachtungen über späte Gewebsreaktionen nach der Insertion, die während der Degradation erst im späteren Verlauf auftraten (Gerlach 2000).

Nach der Implantation besteht eine milde Fremdkörperreaktion, die später narbig ausheilt. Zuerst wurde angenommen, dass die Implantate von einer dünnen Bindegewebskapsel aus Fibroblasten und Kollagen umgeben werden. Cutright und Mitarbeiter beschrieben erstmals eine leichte Entzündungsreaktion um die Polylaktidfäden in der Beinmuskulatur der Ratte (Cutright et al. 1971). In einem anderen Versuch konnte nach subkutaner Polylaktidimplantation an der Ratte eine initiale milde Entzündungsreaktion nachgewiesen werden. Dies wurde auf das chirurgische Trauma und eine initiale Fremdkörperreaktion zurückgeführt. Im Anschluss daran bildete sich eine zellarme, dünne Bindegewebskapsel ohne Gewebsirritation, welche auch noch 104 Wochen nach der Operation bestand. In dieser Zeit erfolgte ein Polymerabbau durch reine Hydrolyse. Nach dieser Phase konnte eine deutliche zelluläre Aktivität durch Makrophagen nachgewiesen werden. Dies wurde als Fremdkörperreaktion mit milder Entzündungsreaktion im Endabbau ohne klinische Relevanz gedeutet. Ein kompletter Polymerabbau konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (Bos et al. 1991). Pistner und Mitarbeiter konnten eine erhöhte zelluläre Aktivität bereits ein Jahr nach Implantation von amorphem spritzgegossenem PLLA feststellen. Kristallines PLLA bewirkte eine ähnliche histologische Reaktion, jedoch erst nach 106 Wochen. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass der Endabbau immer durch eine Zunahme der zellulären Aktivität charakterisiert ist. Der Zeitpunkt und die Intensität des Endabbaus sind vom verwendeten Polymer abhängig. Wird das Implantat zu rasch abgebaut und dabei die Resorptionskapazität überlastet, kann es zu einer klinisch relevanten Entzündungsreaktion kommen (Pistner et al. 1993b).

Böstmann und Mitarbeiter berichteten über den Einsatz von PGA- und PLA-PGA-Pins in der Behandlung von Extremitätenfrakturen bei 516 Patienten. 41 Patienten entwickelten eine schmerzhafte, fluktuierende Schwellung nach 2 - 4 Monaten im Bereich des Operationsgebietes. In einigen Fällen entleerte sich nach spontaner Perforation der Haut eine sterile Flüssigkeit mit Materialresten. Histologisch wurde in dem gewonnenen Material von Patienten mit und ohne klinische Beschwerden eine große Anzahl von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen gefunden, die Materialbruchstücke phagozytierten. Auch eine Entzündungsreaktion mit Granulozyten und Lymphozyten war sichtbar. Sie deuteten dies als eine unspezifische Fremdkörperreaktion und wiesen darauf hin, dass die lokale Abbaukapazität eine Rolle spielt, ob die Fremdkörperreaktion sich klinisch äußert oder nicht (Böstman et al. 1990).

Bei 600 weiteren Patienten mit Malleolarfrakturen wurde die Versorgung mit PGA-Implantaten (Biofix®) durchgeführt. Bei 6,5 % wurde eine sterile Entzündung nach 7 - 16 Wochen festgestellt. Dies äußerte sich klinisch in einer schmerzhaften, rötlichen Schwellung, die fluktuierte und sich teilweise spontan eröffnete. Histologisch war ebenfalls eine unspezifische Fremdkörperreaktion sichtbar. Die schnelle Degradation von PGA 2 - 4 Monaten nach Implantation war der entscheidende Faktor für die Entzündung (Böstman et al. 1992).

In einer klinischen Untersuchung wurden bei der Versorgung von 10 Patienten mit Jochbeinfrakturen blockpolymerisierte, hochmolekulare PLLA-Platten und -Schrauben eingesetzt (Bos et al. 1987 und 1989b). Die Autoren gingen erst von einer vollständigen Degradation innerhalb von 18 Monaten aus. Die ersten 2 Jahre waren die Nachuntersuchungen unauffällig. Jedoch beklagten 4 Patienten 3 Jahre nach Implantation über eine intermittierende, indolente Schwellung im Bereich der Osteosynthese ohne akute Entzündungszeichen. Die Nachuntersuchung zeigte bei allen Patienten die gleiche Beschwerdensymptomatik. Die histologische Nachuntersuchung bei 8 dieser Patienten ergab eine unspezifische Fremdkörperreaktion mit Vorhandensein von Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen und Fibrozyten. Dabei waren PLLA-Reste von einer dicken, fibrösen Kapsel umgeben. Auch intrazellulär konnten PLLA-Reste nachgewiesen werden. Diese Reaktionen wurden den desintegrierten, geringfügig hydrophilen PLLA-Fragmenten mit hoher Kristallinität zugeschrieben. Selbst nach 5,7 Jahren waren noch nicht resorbierte PLLA-Partikeln vorhanden. Die Ursache der Schwellung wurde auf die

Volumenzunahme des PLLA und das entstandene fibröse Gewebe zurückgeführt (Bergsma et al. 1993 und 1995a). Auch Gerlach stellte bei 3 von 15 Patienten mit Jochbeinfrakturen eine ähnliche Reaktion fest (Gerlach 1993).

Infolge der Bulk-Degradation können saure Überstände aus niedermolekularen Degradationsprodukten nach Auflösung der Außenhülle zu einer vermehrten Freisetzung der Abbauprodukte in das Gewebe führen. Es wurden in vivo pH-Werte von bis 3,5 zum Zeitpunkt der Resorption gemessen (Becker 1991). Dies führte zu der Annahme, dass die pH-Wertverschiebung des Gewebes eine der Ursachen der Fremdkörperreaktion sei (Gerlach 2000).

Durch die Anwendung von amorphem spritzgegossenem Polylaktid konnte die Degradationszeit bis auf 2 Jahren reduziert werden. Hierdurch konnte auch die Spätgewebsreaktion deutlich reduziert bzw. vermieden werden (Pistner et al. 1993b). Laine und Mitarbeiter berichteten über den Einsatz von Biofix® (SR-PLLA) und Biosorb FX® (SR-PLLA-PDLLA, 70L:30DL) nach 329 orthognathischen Osteotomien über 10 Jahre. Die Komplikationsrate betrug 9,2 %. Die meisten Komplikationen waren jedoch freiliegende Implantate. Über eine vollständige Resorption wurde nicht berichtet (Laine et al. 2004).

Von dem häufig angewendeten LactoSorb® sind bisher keine ähnlichen Reaktionen bekannt (Eppley et al. 2004; Eppley 2005).

Wood berichtete über den Einsatz von Inion CPS® 1.5, 2.0 und 2.5 Systemen im Kopf- und Halsbereich. Bei dem 2.0 System kam es häufig zu einer Fistelbildung und bei dem 2.5 System häufig zu einer Implantatexposition und/oder Infektion (Wood 2006).

In Tierversuchen konnten auch in den regionären Lymphknoten Polylaktidpartikel nach Implantation nachgewiesen werden (Verheyen et al. 1993; Margevicius et al. 1996).

3. Material und Methoden

3.1. Versuchsmaterialien

3.1.1. Implantatsysteme

Die verwendeten Implantatsysteme (Tab. 2) sind aktuelle, im Jahr 2002 auf dem Markt verfügbar gewesene Systeme, die eine Zulassung für die Implantation am Menschen hatten. Die genauen prozentuellen Zusammensetzungen der Implantate sind bei allen Systemen bekannt bis auf jene des Inion CPS® 1.5 Baby. Bei diesem System ist die genaue Zusammensetzung ein Firmengeheimnis und daher unbekannt.

Es wurden 4-Lochplatten verwendet. Dazu wurden teilweise längere Platten (z. B. 20-Lochplatten in fünf 4-Lochplatten) geteilt.

Das Material A (Delta System®) der Firma Stryker/Leibinger GmbH & Co KG, Freiburg, Deutschland, ist ein Terpolymer bestehend aus Poly-(L-Laktid/D-Laktid/Glykolid) im Verhältnis von 85:5:10 (PLLA:PDLA:PGA). Das Material wurde mit Äthylenoxid sterilisiert. Dieses Material wurde uns von dem Anbieter kostenlos zur Verfügung gestellt.

Das Material B (Inion CPS® 1.5 Baby) der Firma INION Ltd., Tampere, Finnland, ist ein amorphes Kopolymer bestehend aus Poly-(L-Laktid/Glykolid/Trimethylenkarbonat). Das Material wurde mit ionisierenden Strahlen sterilisiert. Das Material B wurde größtenteils zum damals aktuellen Marktpreis erworben und zu einem geringeren Teil von dem Anbieter kostenlos zu Verfügung gestellt.

Das Material C (LactoSorb®) der Firma Walter Lorenz Surgical Inc., Jacksonville, Florida, USA, ist ein amorphes Kopolymer bestehend aus Poly-(L-Laktid/Glykolid) 82:18 (PLLA:PGA). Das Material wurde mit Äthylenoxid sterilisiert. Das Material C wurde zum damals aktuellen Marktpreis erworben.

Das Material D (Resorb X®) der Firma Gebrüder Martin GmbH, Tuttlingen, Deutschland, ist ein amorphes Kopolymer bestehend aus Poly-(D-Laktid/L-Laktid) 50:50 (PDLA). Das Material wurde mit ionisierenden Strahlen (Gammastrahlen) sterilisiert. Das Material D wurde zum damals aktuellen Marktpreis erworben.

Das Material E (RFS®, jetzt PolyMax®) der Firma ehemals Mathys GmbH, Bochum, Deutschland, jetzt CLINICAL HOUSE GmbH, Bochum, Deutschland, besteht aus

amorphen Poly-(L-Laktid-DL-Laktid), 70L:30DL. Das Material wurde mit ionisierenden Strahlen (Gammastrahlen) sterilisiert.

Auch dieses Material wurde größtenteils zum damals aktuellen Marktpreis erworben und zu einem geringeren Teil von dem Anbieter kostenlos zu Verfügung gestellt.

Implantatsystem	Hersteller bzw. Anbieter	Zusammensetzung
A Delta System®	Stryker/Leibinger GmbH & Co. KG, Freiburg, Deutschland	Poly-(L-Laktid/D-Laktid/ Glykolid) 85:5:10
B Inion CPS® 1.5 Baby	INION Ltd., Tampere, Finnland	Poly-(L-Laktid/Glykolid/ Trimethylenkarbonat)
C Lactosorb®	Walter Lorenz Surgical Inc., Jacksonville, Florida, USA	Poly-(L-Laktid-Glykolid) 82:18
D Resorb X®	Gebrüder Martin GmbH, Tuttlingen, Deutschland	Poly-(D-Laktid/L-Laktid) 50:50
E RFS®/PolyMax®	CLINICAL HOUSE GmbH Bochum, Deutschland	Poly-(L-Laktid-DL-Laktid) 70:30

Tabelle 2: Verwendete Implantatsysteme

3.1.2. Schrauben

Es wurden Titanschrauben der Größe 1,7 x 3 mm für die Implantatsysteme A, B, C und E und der Größe 2 x 4 mm für das System D von der Firma Stryker/Leibinger GmbH & Co. KG, Freiburg, Deutschland, käuflich erworben und verwendet. Es wurden Metallschrauben verwendet, da sie einerseits aufgrund der Nichtresorbierbarkeit eine hilfreiche Markierung des Osteosyntheseareals auch nach der Resorption der Platte darstellen. Andererseits sind alle von den Herstellern angebotenen resorbierbaren Schrauben für den dünnen Rattenschädel überdimensioniert und nicht praktikabel.

3.2. Versuchstiere

Die Studie erfolgte mit der Genehmigung des Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamtes Mecklenburg-Vorpommern (**Aktenzeichen: LVL-MV 310-4/7221.3-1.1-28/02**)

Die verwendeten Versuchstiere waren 100 Wistarratten der Charles River Laboratories, Sulzfeld, Deutschland, die bei Versuchsbeginn durchschnittlich 3 Monate alt waren und zwischen 250 – 350 g wogen.

Die Haltung der Versuchstiere erfolgte nach den nationalen Bestimmungen für Labortiere (Tierschutzbestimmungen 2005). Jeweils zwei Tiere wurden in einem Käfig gehalten. Zur Identifizierung wurden die Tiere durch Ohrkerben nummeriert. Zusätzlich wurden die Käfige mit der Identifikationsnummer des Versuchstieres, der Bezeichnung des Prüfmaterials und der Bezeichnung der Prüfeinrichtung, gekennzeichnet.

Die Tiere befanden sich ca. 1 Woche vor Versuchsbeginn in Quarantäne und wurden unter den gleichen Umgebungsbedingungen wie während des Versuches gehalten.

- Haltung in klimatisierten Räumen
- Temperatur: 18 +/- 3 °C
- Luftfeuchtigkeit: 60 +/- 20 %
- 12 Stunden Hell-Dunkel-Rhythmus
- Fütterung ad libitum (Alleinfutter für Ratten und Mäuse, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Deutschland)
- Tränkung mit Leitungswasser ad libitum

Nach der Implantation wurde für die ersten 7 Tagen eine tägliche, für weitere 3 Wochen eine wöchentliche und danach bis Versuchsende eine monatliche Inspektion des Implantationsareals durchgeführt. Das Körpergewicht wurde mit einer Genauigkeit von 10 Gramm zu Versuchsbeginn, einmal monatlich und zu Versuchsende ermittelt. Während der Versuchsdauer wurden die Tiere täglich beobachtet um sicher zu stellen, dass eventuelle anormale Befunde, einschließlich lokaler, systemischer und verhaltensmäßiger Anomalien registriert werden können.

3.3. Versuchsgruppen

Es wurden pro Implantatsystem 5 Untergruppen gebildet. Das Versuchsende für die einzelnen Untergruppen lag jeweils nach 4 und 10 Wochen bzw. nach 12, 18 und 24 Monaten. In jeder Untergruppe befanden sich 4 Versuchstiere (Tab. 3).

Implantat-System	Gruppe 1 <i>Versuchsende nach 4 Wochen</i>	Gruppe 2 <i>Versuchsende nach 10 Wochen</i>	Gruppe 3 <i>Versuchsende nach 12 Monaten</i>	Gruppe 4 <i>Versuchsende nach 18 Monaten</i>	Gruppe 5 <i>Versuchsende nach 24 Monaten</i>
Delta System®	Untergruppe A1	Untergruppe A2	Untergruppe A3	Untergruppe A4	Untergruppe A5
Inion CPS® 1.5 Baby	Untergruppe B1	Untergruppe B2	Untergruppe B3	Untergruppe B4	Untergruppe B5
Lactosorb®	Untergruppe C1	Untergruppe C2	Untergruppe C3	Untergruppe C4	Untergruppe C5
Resorb X®	Untergruppe D1	Untergruppe D2	Untergruppe D3	Untergruppe D4	Untergruppe D5
RFS®	Untergruppe E1	Untergruppe E2	Untergruppe E3	Untergruppe E4	Untergruppe E5

Tabelle 3: Versuchsgruppen

Die Untergruppen 1 und 2 dienten dazu, die Reaktion der Gewebe auf das implantierte System zu untersuchen. Dabei wurde auch die Frakturheilung untersucht.

Bei den Untergruppen 3, 4 und 5 wurden in erster Linie die Degradation des Implantatsystems und die dazugehörige Gewebsreaktion beurteilt.

3.4. Implantation

Alle Tiere wurden vom Autor dieser Schrift eigenhändig operiert: Sie wurden erst intraperitoneal durch die Injektion von 0,5 - 0,7 ml Ketamin 10 % (bela-pharm, Vechta, Deutschland) und 0,15 ml Xylazin 2 % (Rompun® 2 %, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) anästhesiert. Nach ca. 10 min. wurden 0,1 ml Atropinsulfat (Atropinsulfat Braun® 0,5 mg, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) subkutan sowie 0,1 ml Lidocain 2 % (Xylocitin®-loc, Jenapharm, Jena Deutschland) ohne Epinephrin lokal injiziert.

Die postoperative Analgesie erfolgte mit subkutaner Injektion von 150 mg Metamizol (Novaminsulfon-ratiopharm® 2,5, ratiopharm GmbH & Co, Ulm, Deutschland).

Der operative Eingriff wurde unter aseptischen Bedingungen so ausgeführt, dass das Trauma an der Implantationsstelle auf ein Minimum reduziert wurde.

Zuerst wurde die Kopfhaut rasiert. Die Hautdesinfektion des Operationsfeldes erfolgte mit Betaisodona®-Lösung (Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn, Deutschland).

Mit einem interorbitalen Schnitt der Kopfhaut auf dem Os frontale mit beidseitigen Entlastungen nach dorsal unter Schonung der Lider wurde ein nach dorsal gestielter Viereckslappen gebildet.

Nach Präparation und Abschieben des Periostes wurden 4 Bohrlöcher für die Osteosyntheseplatte mit einem Rosenbohrer markiert (Abb. 3). Anschließend wurde ein ca. 1 cm² messendes Viereck auf die Kalotte gezeichnet, das die beiden mittleren Bohrlochmarkierungen einschloss (Abb. 4). Danach wurde mit einem Rosenbohrer mit 1 mm Durchmesser unter Schonung der Dura der Knochendeckel umfahren und entnommen (Abb. 5 und 6). Nach Überprüfung der Vollständigkeit der Dura wurden die zwei Bohrlochmarkierungen im Knochendeckel mit einem Bohrer von 0,5 mm Durchmesser vervollständigt. Anschliessend wurden die zwei Bohrlochmarkierungen ventral und dorsal der Entnahmestelle ebenfalls mit einem Bohrer von 0,5 mm Durchmesser unter Schonung der Dura (mittels Raspatorium) vervollständigt. Nach sorgfältiger Blutstillung und Säuberung des Operationsgebietes wurde der Knochendeckel orthotop replantiert und mit einer 4-Loch-Osteosyntheseplatte und 4 Titanschrauben stabilisiert (Abb. 7 und 8).

Die Wunde wurde mehrschichtig mit resorbierbarem Nahtmaterial Vicryl 3-0 (Ethicon GmbH & Co KG, Norderstedt, Deutschland) verschlossen (Abb. 9 und 10). Zum

Schluss wurde die Wunde mit Betaisodona® desinfiziert und mit einem Sprühverband versehen.

Bei stärkeren Blutungen, z. B. bei einer Duraverletzung, wurde zwischen Dura und Knochendeckel (Epiduralraum) ein 10 mm² großes Stück Tabotamp® (Ethicon GmbH & Co KG, Norderstedt, Deutschland) eingelegt.



Abbildung 3: Freilegung der Kalotte und Bohrlochmarkierungen



Abbildung 4: Präparation des Knochendeckels

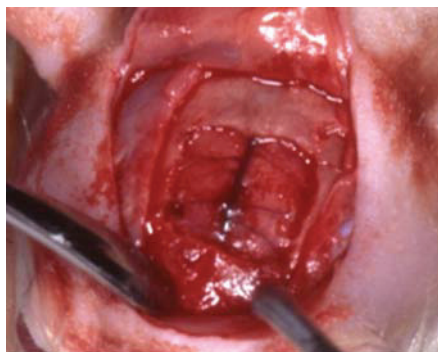


Abbildung 5: Operationssitus nach Entnahme des Knochendeckels



Abbildung 6: Herausgenommener Knochendeckel



Abbildung 7: Reponierter mit Platte und 2 Schrauben armierter Knochendeckel

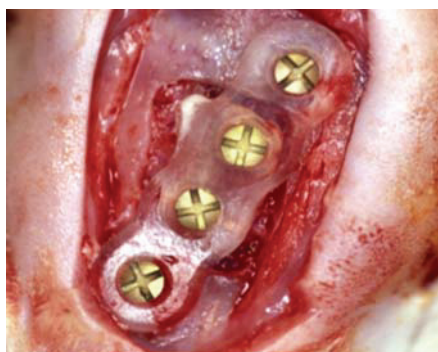


Abbildung 8: Stabilisierung mit insgesamt 4 Titanschrauben

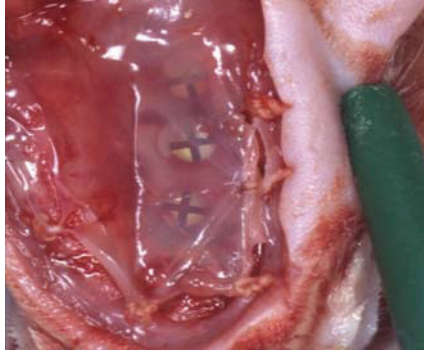


Abbildung 9: Periostnaht



Abbildung 10: Hautnaht

3.5. Explantation

Zum Versuchsende der jeweiligen Gruppe wurden die Tiere mit einer Überdosis einer Ketamin-Xylazin-Mischung getötet.

Es wurde ähnlich wie bei der Implantation ein Viereckslappen gebildet und nach dorsal abpräpariert. Dabei wurde das Periost auf dem Implantat belassen (Abb. 11). Nach makroskopischer Untersuchung, Beurteilung und Dokumentation der Implantationsstelle wurden bei den Gruppen 1 und 2 nach der Inzision des Periostes zuerst die drei dorsalen Titanschrauben schonend dargestellt und entfernt. Danach wurde ca. $\frac{3}{4}$ der Osteosyntheseplatten abgetrennt, die Platte vom darunter gelegenen Knochen abgehoben, entfernt und zur Prüfung der Materialeigenschaften zum Prüflabor gebracht (Prüfung der mechanischen und chemischen Eigenschaften im Rahmen einer anderen Untersuchung). Als letztes wurde die Implantationsstelle (ca. 6 cm²) mit einer Lindemannfräse umfahren und der Knochen mit dem angrenzenden Weichgewebe und $\frac{1}{4}$ der Osteosyntheseplatte mit Schraube zur histologischen Begutachtung entnommen.

Bei den Gruppen 3, 4 und 5 wurde das Periost auf dem Implantat belassen. Die Implantationsstelle wurde komplett mit einer Lindemannfräse umfahren und der Knochen mit dem angrenzenden Weichgewebe sowie der Platte zur histologischen Begutachtung entnommen. Dabei wurden alle Titanschrauben belassen (Abb. 12).

Zur Fixation des Gewebes wurde für mindestens 7 Tage eine 4%ige neutral gepufferte Formaldehydlösung (Formafix® 4%, Grimm med. Logistik GmbH, Torgelow, Deutschland) verwendet.



Abbildung 11: Vor Entnahme des Präparates

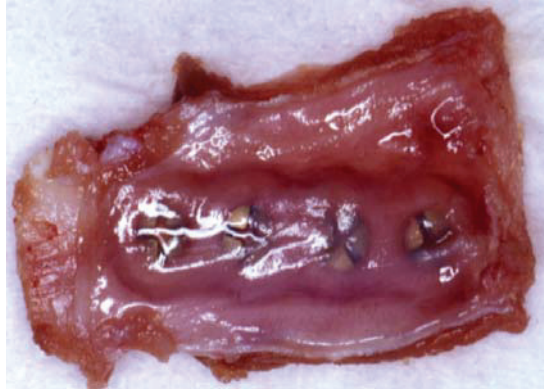


Abbildung 12: Entnommenes Präparat in toto

3.6. Histologie / Immunhistologie

Das in Formaldehyd (Formafix® 4%, Grimm med. Logistik GmbH, Torgelow, Deutschland) fixierte Präparat wurde nach zwei verschiedenen Methoden weiter bearbeitet:

- Unentkalkte Dünnschliffpräparate nach Kunststoffeinbettung mittels der Trenn-Dünnschliff-Technik (Donath und Breuner 1982) durch Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Rostock, Funktionsbereich Experimentelle Forschung.
- Mittels Entkalkung in gesättigter EDTA-Lösung (Äthylendiamintetraessigsäure, Zentralapotheke, Universität Rostock) und Paraffineinbettung durch Mitarbeiter des Institutes für Pathologie der Universität Rostock.

Es wurden folgende Präparatfärbungen durchgeführt:

- Giemsa-Toluidinblau (Fluka, Buchs, Schweiz und Zentralapotheke, Universität Rostock)
- Hämatoxylin-Eosin (Zentralapotheke, Universität Rostock)

Immunhistochemische Untersuchungen erfolgten mit folgendem Marker:

- Vimentin-Marker (monoklonaler Mausantikörper zur Markierung von Zellen mesenchymalen Ursprungs, Anti-Vimentin, Clone V9, DakoCytomation, Glostrup, Dänemark)

4. Ergebnisse

4.1. Allgemein

Die meisten Versuchstiere überstanden die Narkose und den Eingriff insgesamt gut.

Bei den Kurzzeitversuchen wurde in der Untergruppe D2 ein Versuchstier während der Operation verloren.

Bei den Langzeitversuchen wurde in den Untergruppen A5, C5, D4, E3 und E4 jeweils ein Versuchstier während der Operation bzw. in den ersten 3 postoperativen Tagen verloren.

Bei dem toten Versuchstier in Untergruppe E3 war es zu einer intrakraniellen Nachblutung gekommen (Abb. 13). Bei den anderen toten Versuchstieren war der Lokalbefund unauffällig. Der Todesursache wurde auf ein Herz-Kreislaufversagen als Folge der Narkose und des Eingriffes zurückgeführt.



Abbildung 13: Intrakranielle Nachblutung

4.2. Makroskopisch

4.2.1. Gruppe 1 (Nach 4 Wochen)

Die Wundheilung bei den Untergruppen A1, B1, C1 und E1 war reizlos und zeitgerecht. Nur bei einem Versuchstier der Untergruppe D1 waren postoperativ bleibende Bewegungs- und Orientierungsstörungen als Folge eines neurologischen Schadens zu verzeichnen. In der 2. postoperativen Woche kam es bei diesem Tier zu einer Verschorfung im Hautbereich des Operationsgebietes und nach Ablösung des Schorfes waren die Osteosyntheseplatte und die Schrauben teilweise freiliegend (Abb. 14).

Bei allen Versuchstieren der Gruppe 1 waren die Osteotomiezonen verknöchert und die replantierten Knochendeckel fest. Jedoch zeigten die beiden lateral und parallel zu der Platte verlaufenden Osteotomiespalten Areale mit knöchernen Defekten unterschiedlichen Ausmaßes. Die beiden quer zu der Platte verlaufenden und von der Platte gedeckten Osteotomiespalten wiesen diese knöchernen Defekte nicht auf (Abb. 15).

Alle Platten waren vollständig vorhanden. Es gab keine Zeichen für eine Degradation. Makroskopisch gab es keinen Anhalt für eine Entzündungsreaktion (Abb. 16).



Abbildung 14: Wunddehiszenz (weißer Pfeil: Freiliegende Metallschraube)

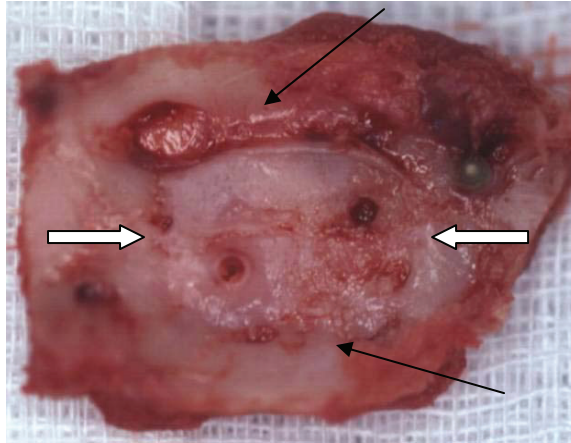


Abbildung 15: Unterseite der Kalotte bei der Untergruppe C1 (schwarze Pfeile: Parallel zu der Platte verlaufende Osteotomiespalten mit knöchernen Defekten. Weiße Pfeile: Quer verlaufende Osteotomiespalten)



Abbildung 16: Osteosyntheseplatte und -schrauben in situ vor Explantation bei der Untergruppe A1

4.2.2. Gruppe 2 (Nach 10 Wochen)

Die Wundheilung bei den Untergruppen A2, B2, C2, D2 und E2 war reizlos und zeitgerecht.

Die Frakturheilung war klinisch abgeschlossen. Auch hier wiesen die beiden lateral und parallel zu der Platte verlaufenden Osteotomiespalten Areale mit knöchernen Defekten unterschiedlichen Ausmaßes auf. An den quer zu der Platte verlaufenden und von der Platte gedeckten Osteotomiespalten waren diese knöchernen Defekte nicht vorhanden. An dieser Stelle war nur noch eine Suture sichtbar (Abb. 17).

Alle Platten waren makroskopisch vollständig vorhanden und fest. Nur die Platten der Untergruppe B2 waren schon brüchig und weißlich-matt gefärbt. Makroskopisch gab es keinen Anhalt für eine Entzündungsreaktion.

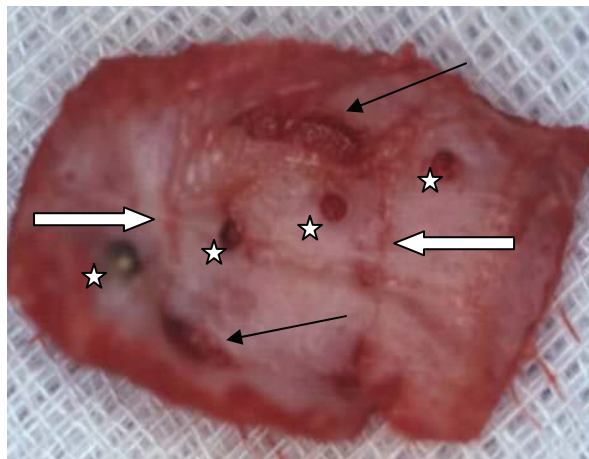


Abbildung 17: Unterseite der Kalotte bei der Untergruppe D2 (schwarze Pfeile: Parallel zu der Platte verlaufende Osteotomiespalten mit knöchernen Defekten. Weiße Pfeile: Quer verlaufende Osteotomiespalten. Sterne: Bohrlöcher)

4.2.3. Gruppe 3 (Nach 12 Monaten)

Die Wundheilung bei den meisten Versuchstieren der Untergruppen A3, B3, C3, D3 und E3 war reizlos und zeitgerecht.

Bei einem Versuchstier der Untergruppe B3 kam es ca. ab dem 4. postoperativen Monat zu einer fluktuierenden Schwellung im Bereich des Operationsgebietes (Abb. 18 und 19). Es wurde zunächst nur beobachtet und bei zunehmender Schwellung wurde eine Inzision vorgenommen. Dabei entleerte sich ein zähflüssiges, gelbes Material. Der mikrobiologische Befund bestätigte den Verdacht der späten Wundinfektion mit Vorhandensein von reichlich *Staphylococcus aureus*. Auf die Wunde wurde Braunovidon®-Salbe (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aufgetragen.

Es kam zur Verschorfung, und im Laufe der Zeit verheilte die Wunde vollständig.

Bei jeweils einem Versuchstier der Untergruppen A3 und C3 kam es zu einer lokalisierten Wunddehiszenz, die allerdings erst ab 3. postoperativen Monat zum Vorschein kamen. Trotz der Behandlung mit Braunovidon®-Salbe blieb sie bis zum Versuchsende persistent (Abb. 20).

Makroskopisch waren die Implantationsstellen nach der Eröffnung der Haut identifizierbar. Jedoch war nicht zu unterscheiden, ob es sich um die Platte handelte oder um das nach der Resorption die Platte ersetzende Narbengewebe. Dies war deshalb nicht möglich, weil das Präparat in toto entnommen wurde, um die histologische Auswertung nicht zu gefährden (Abb. 21). Klinisch gab es keinen Anhalt für eine Entzündungsreaktion. Auch hier waren ähnliche knöcherne Defekte unterschiedlichen Ausmaßes vorhanden wie zuvor beschrieben. Die Lokalisation der Defekte war vergleichbar mit denen der anderen Untergruppen.

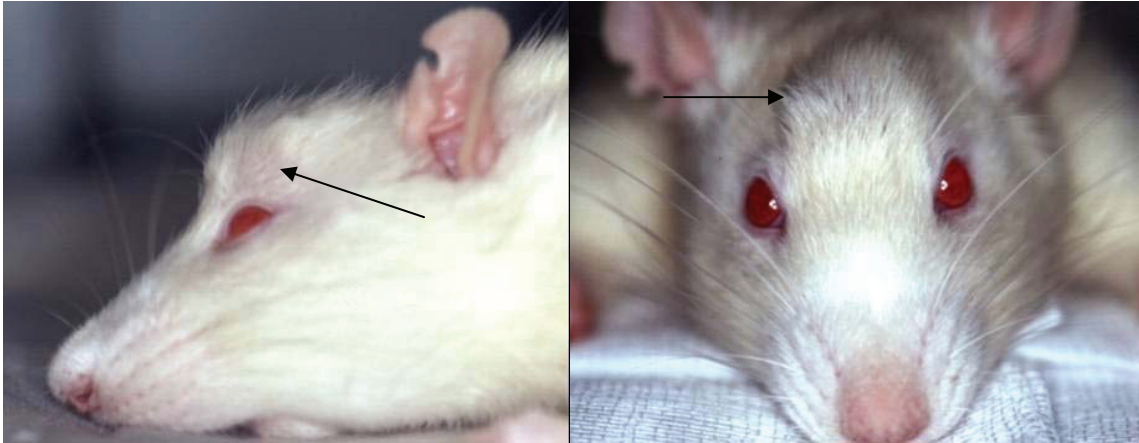


Abbildung 18 und 19: Fluktuiierende Schwellung bei der Untergruppe B3



Abbildung 20: Teilweise freiliegende Platte bei der Untergruppe C3

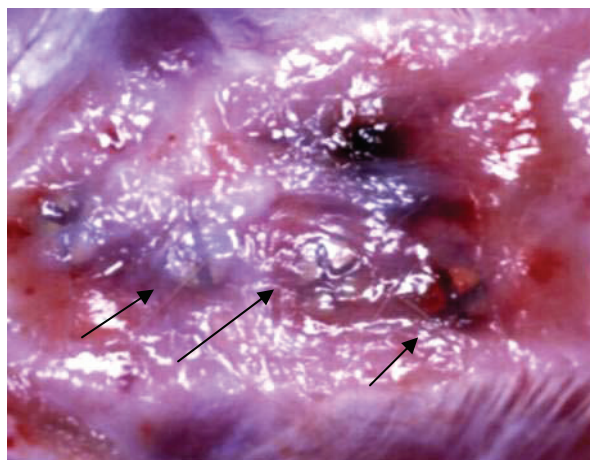


Abbildung 21: Präparat vor Entnahme bei der Untergruppe E3 (schwarze Pfeile: Metallschrauben)

4.2.4. Gruppe 4 (Nach 18 Monaten)

Die Wundheilung war bei allen Versuchstieren der Untergruppen A4, B4, C4, D4 und E4 bis auf ein Versuchstier der Untergruppe B4 reizlos und zeitgerecht.

Bei diesem Versuchstier kam es zu einer ähnlich verlaufenden Wundinfektion ca. ab dem 4. postoperativen Monat wie bei dem Versuchstier in der Untergruppe B3. Hier zeigte sich ebenfalls eine fluktuierende Schwellung im Bereich des Operationsgebietes. Sie wurde zunächst nur beobachtet, und bei zunehmender Schwellung wurde eine Inzision durchgeführt. Dabei entleerte sich ein zähflüssiges, gelbes Material. Der mikrobiologische Befund bestätigte den Verdacht der späten Wundinfektion mit Vorhandensein von reichlich *Staphylococcus aureus*. Auf die Wunde wurde Braunovidon®-Salbe (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aufgetragen. Es kam zur Verschorfung, und im Laufe der Zeit verheilte die Wunde.

Makroskopisch waren die Implantationsstellen nur noch durch die Metallschrauben erkennbar (Abb. 22). Es gab keinen Anhalt für eine Entzündungsreaktion. Auch hier waren ähnliche knöcherne Defekte unterschiedlichen Ausmaßes vorhanden wie bereits beschrieben. Die Lokalisation der Defekte war vergleichbar mit denen der anderen Gruppen.

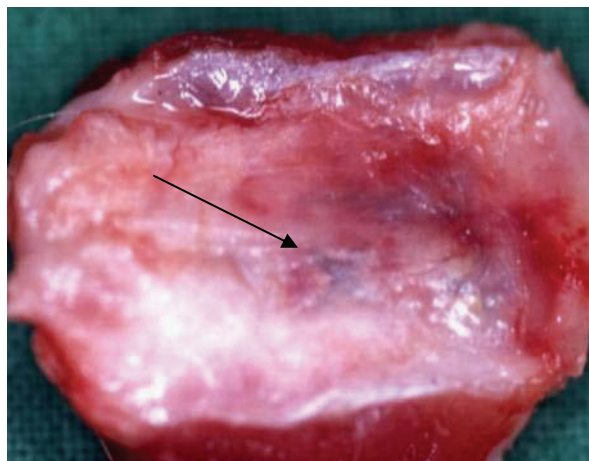


Abbildung 22: Präparat nach Entnahme bei der Untergruppe C4 (schwarzer Pfeil: Metallschraube)

4.2.5. Gruppe 5 (Nach 24 Monaten)

Die Wundheilung war bei allen Versuchstieren der Untergruppen A5, B5, C5, D5 und E5 bis auf ein Versuchstier der Gruppe A5 reizlos und zeitgerecht.

Bei diesem Versuchstier kam es nach ca. 18 Monaten zur Wundinfektion mit einer Schwellung im Bereich des Operationsgebietes. Es zeigte sich eine spontane Perforation mit Schorfbildung. Mikrobiologisch konnte *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. Im Laufe der Zeit verheilte die Wunde unter Anwendung von Braunovidon®-Salbe.

Makroskopisch sahen die Implantationsstellen wie bei den Untergruppen A4 bis E4 aus. Es gab keinen Anhalt für eine Entzündungsreaktion. Auch hier waren die gleichen knöchernen Defekte vorhanden wie zuvor beschrieben.

4.2.6. Zusammenfassung

Insgesamt kam es in den Untergruppen D1, A3, B3, C3, B4 und A5 jeweils bei einem Versuchstier zu einer Wundheilungsstörung. Dies äußerte sich bei dreien in einer Schwellung mit einer bakterieninfizierten Flüssigkeitsansammlung (Untergruppen B3, B4 und A5). Bei den drei anderen Tieren mit einer Wundheilungsstörung handelte es sich um eine Wunddehiszenz (Untergruppen D1, A3 und C3). Bei allen anderen Versuchstieren war die Wundheilung reizlos und ungestört.

4.3. Mikroskopisch

4.3.1. Gruppe 1 (nach 4 Wochen)

Das Plattenmaterial selbst war bei allen Untergruppen (A1, B1, C1, D1 und E1) vollständig erhalten, gut zu erkennen und von Fibrin umgeben. Das umgebende Gewebe wies eine geringe Entzündungsreaktion mit vereinzelt Entzündungszellen, überwiegend neutrophilen Granulozyten und einigen wenigen Lymphozyten, auf. Insgesamt war eine sehr geringe, vernachlässigbar kleine, geringgradig aktive, beginnend chronische Entzündungsreaktion festzustellen (Abb. 23 und 24).



Abbildung 23: Untergruppe D1 (4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

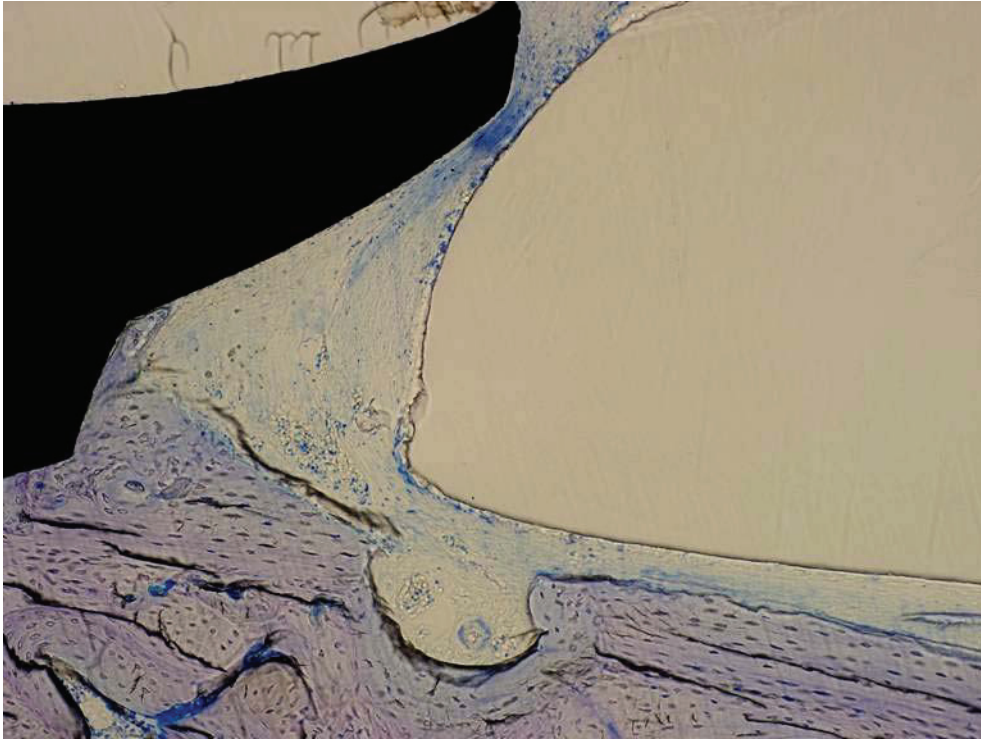


Abbildung 24: Untergruppe A1 (80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.2. Gruppe 2 (nach 10 Wochen)

Das Material in den Untergruppen A2, B2, C2, D2 und E2 war vollständig erhalten und glatt begrenzt (Abb. 25). Nur das Material in der Gruppe B2 war teilweise mit Bruchlinien versehen (Abb. 26).

Eine geringe Entzündungsreaktion war vorhanden, aber es war keine Makrophagenreaktion sichtbar. Anstelle der neutrophilen Granulozyten waren vornehmlich Lymphozyten und Plasmazellen vorhanden; diese lagen jedoch nicht am Material.

Auffällig war eine Bindegewebsbildung im Sinne eines Fibroblastensaumes um das Implantat herum (Abb. 27). Es zeigte sich eine geringe, beginnende Einmauerung des Implantates durch umgebenden Knochen (Abb. 28).

Insgesamt war auch nach 3 Monaten das resorbierbare Implantat bei allen Systemen vollständig vorhanden und bindegewebig durch Fibroblasten ummantelt. Die anfänglich akute Entzündungsreaktion war regredient.



Abbildung 25: Untergruppe E2 (Pfeil: Metallschraube. Sterne: Das Implantat. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

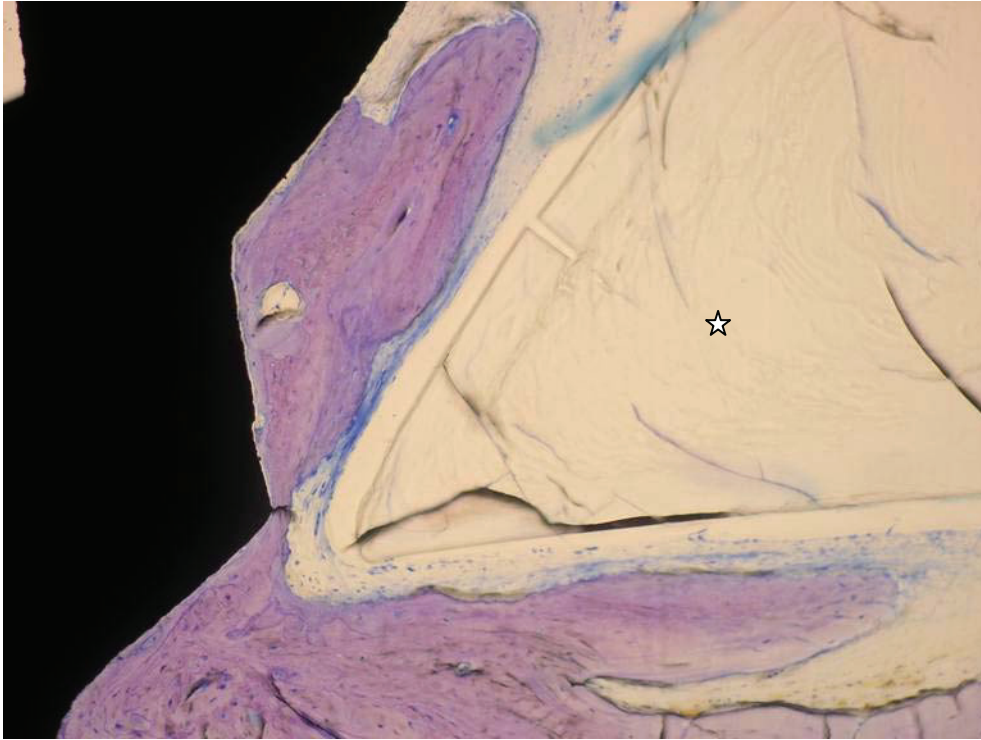


Abbildung 26: Untergruppe B2 (Stern: Das Implantat. 20-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

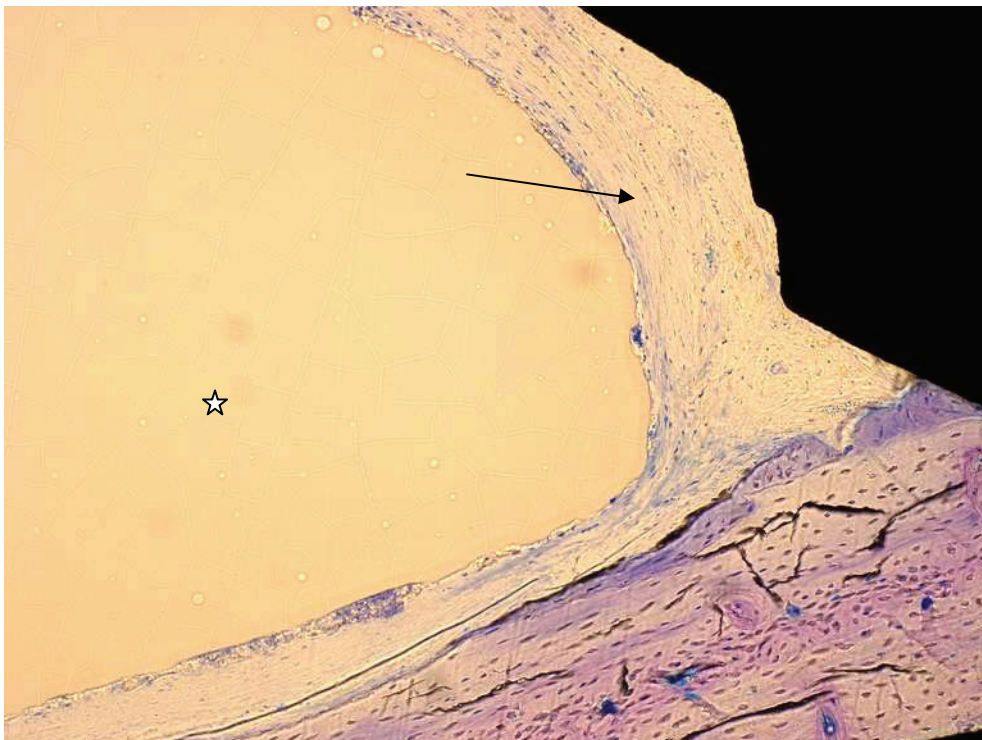


Abbildung 27: Untergruppe D2 (Stern: Das Implantat. Pfeil: Umgebendes Bindegewebe. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)



Abbildung 28: Untergruppe E2 (Detail aus Abb. 25. Stern: Das Implantat. Pfeil: Einmauerung des Implantates durch neu gebildeten Knochen. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.3. Gruppe 3 (nach 12 Monaten)

4.3.3.1. Untergruppe A3 (Delta System®)

Das implantierte Material war vollständig mit seiner äußeren Kontur erhalten. Es gab aber innerhalb des Materials bereits Bruchlinien (Abb. 29). Es war kaum eine Randreaktion nachweisbar. Anzutreffen waren vereinzelte Fibroblasten und Lymphozyten. Im Material selbst zeigten sich keine Zellen. Es war eine geringe Einmauerung des Implantates durch umgebenden Knochen zu sehen (Abb. 30).

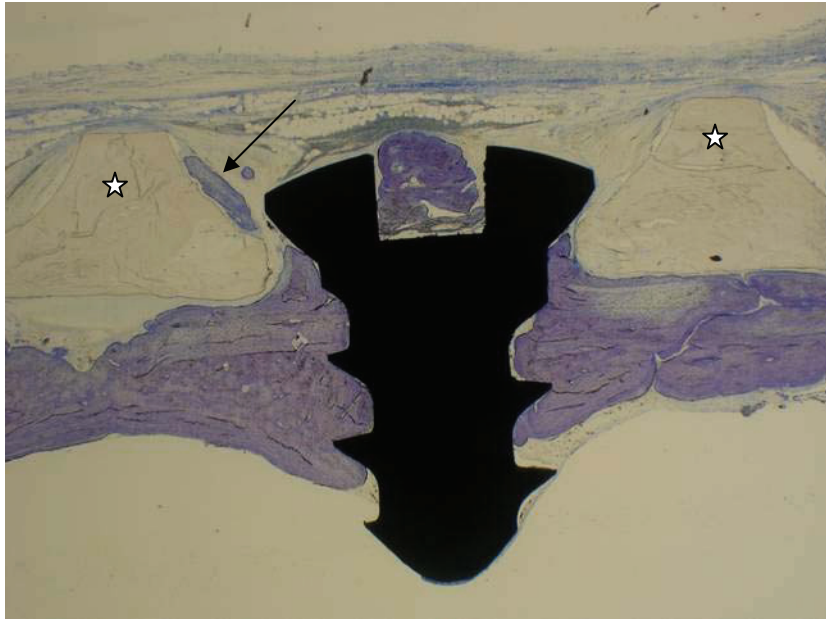


Abbildung 29: Untergruppe A3 (Sterne: Das Implantat mit Rissen. Pfeil: Umhüllender Knochen (4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

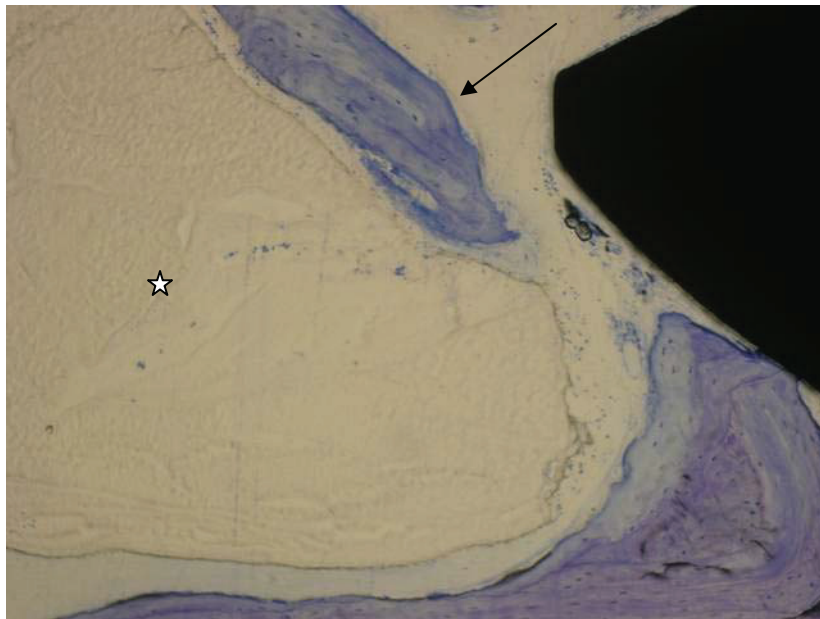


Abbildung 30: Untergruppe A3 (Stern: Implantat mit Rissen. Pfeil: Umhüllender Knochen. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.3.2. Untergruppe B3 (Inion CPS® 1.5 Baby)

Von dem Implantat waren nur noch Reste vorhanden. Es war in kleine Stücke zerfallen, von bindegewebigen Septen durchsetzt und größtenteils durch Gefäße und Fibroblasten im Sinne eines reifen Bindegewebes durchbaut. Es zeigte sich keine nennenswerte Entzündungsreaktion. Auffällig war hier eine vorhandene Einmauerung des Implantates zur Oberfläche hin durch offenbar neu gebildeten Knochen. (Abb. 31 und 32). Am Material selbst waren einzelne Makrophagen mit größeren Zellkernen und reichlich Zytoplasma sichtbar (Abb. 33).



Abbildung 31: Untergruppe B3 (Sterne: Implantationsareal. Pfeile: Umhüllender Knochen. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

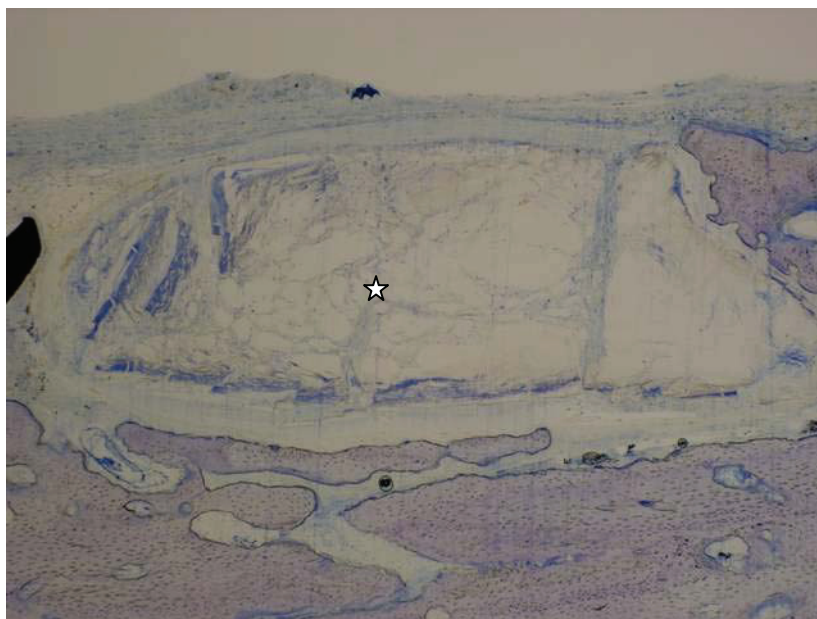


Abbildung 32: Untergruppe B3 (Stern: Implantationsareal. 8-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

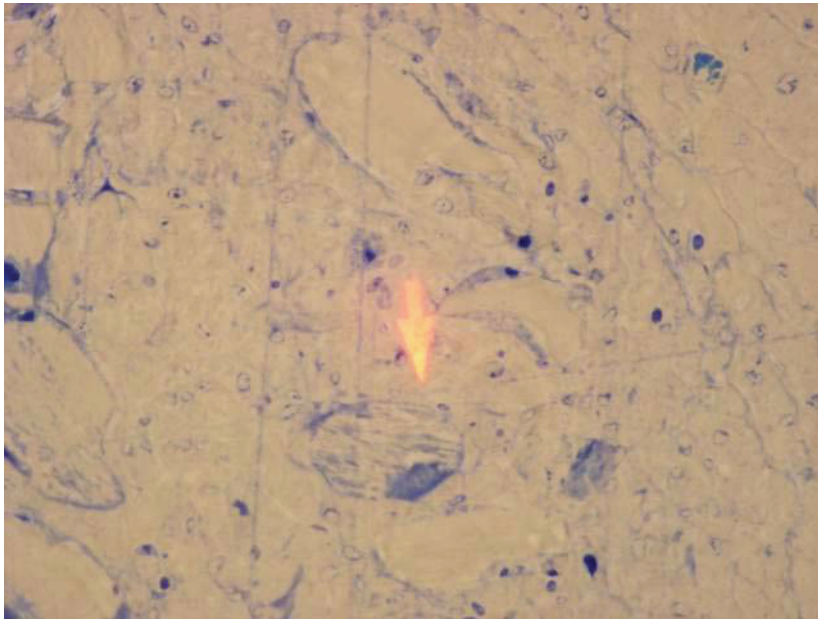


Abbildung 33: (Pfeil: Makrophage. 320-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.3.3. Untergruppe C3 (Lactosorb®)

Hier war das Plattenmaterial nahezu vollständig resorbiert (Abb. 34). Es fanden sich noch wenige unregelmäßige Reste. Auffällig waren sogenannte gemästete Makrophagen, welche dem resorbierten Material anlagen (Abb. 35). Weiterhin waren zahlreiche Gefäße sowie Fibroblasten vorhanden. Eine eigentliche Grundstruktur des Materials fand sich nicht mehr. Die Entzündungsreaktion war gering.

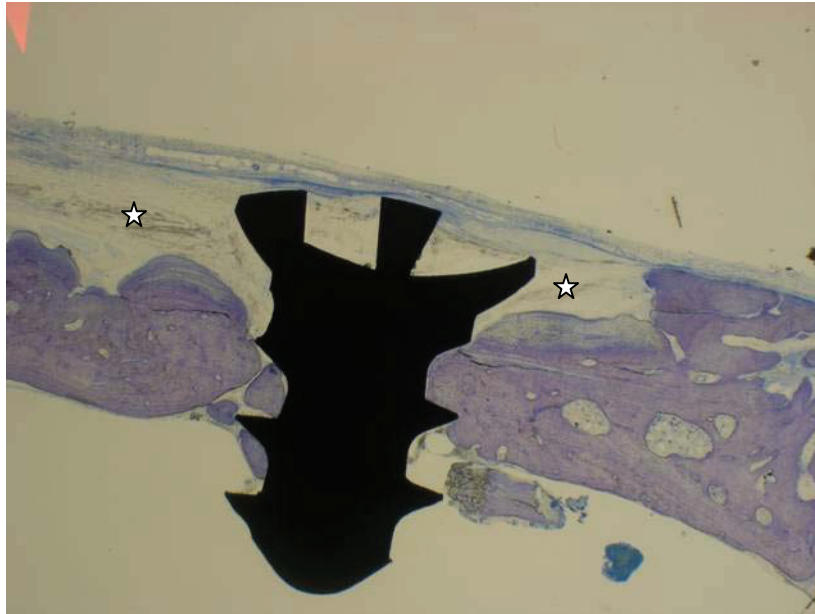


Abbildung 34: Untergruppe C3 (Sterne: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

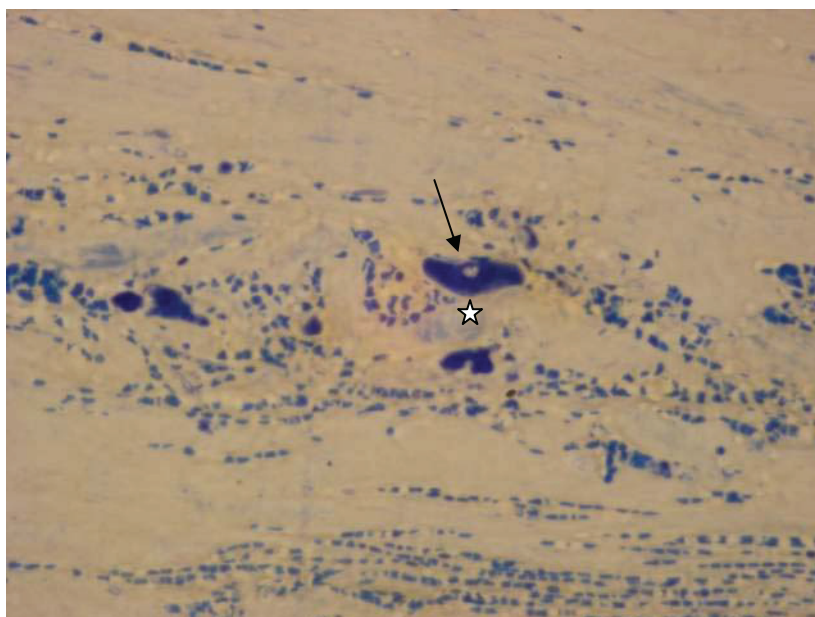


Abbildung 35: Untergruppe C3 (Pfeil: Gemästeter Makrophage. Stern: Reste des Implantates. 320-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.3.4. Untergruppe D3 (Resorb X®)

Das Implantat war zentral noch erhalten und randlich teilweise bindegewebig umgebaut. Stellenweise waren stärkere Bindegewebsproliferationen nachweisbar (Abb. 36). Es fand sich eine geringe Entzündungsreaktion mit einzelnen Makrophagen. Auffällig war hier eine osteoide Einmauerung der Schrauben mit neu gebildetem Knochen (Abb. 37).

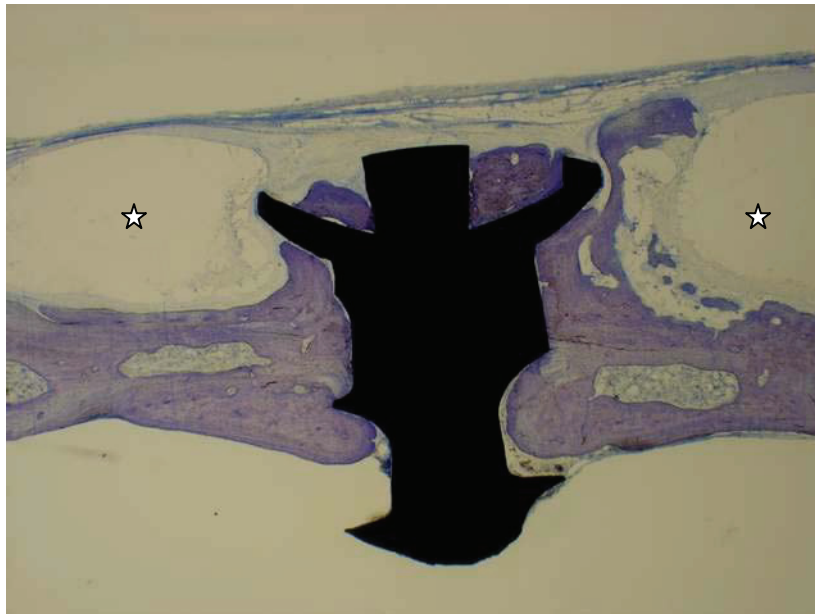


Abbildung 36: Untergruppe D3 (Sterne: Das Implantat. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

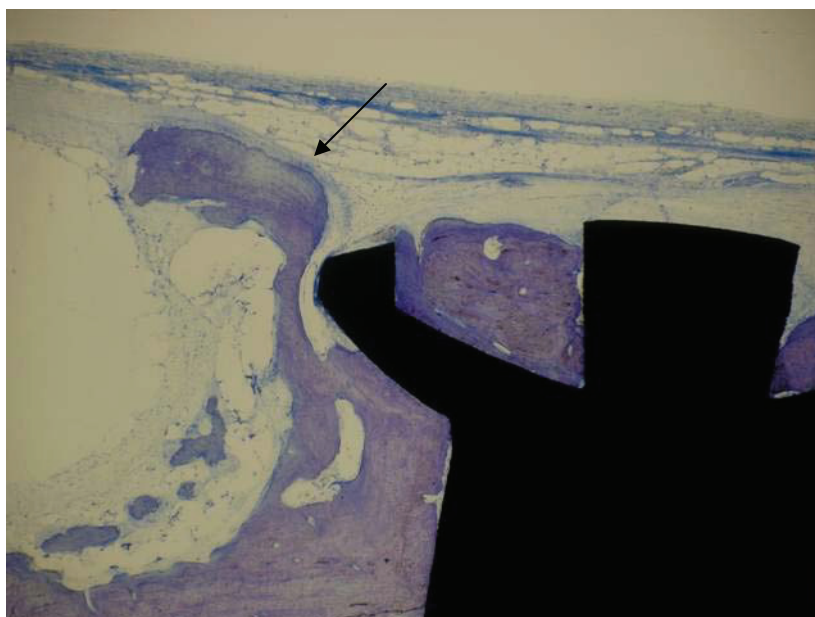


Abbildung 37: Untergruppe D3 (Pfeil: Umhüllender Knochen. 8-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.3.5. Untergruppe E3 (RFS®)

Das Implantat war vollständig erhalten (Abb. 38). Auffällig war eine randliche Auflockerung mit unregelmäßiger Oberfläche. Im Zentrum zeigte sich zusätzlich eine Blasenbildung. Im Randbereich des Implantats waren keine nennenswerte Entzündungsreaktion sondern nur vereinzelt Fibroblasten nachweisbar (Abb. 39).



Abbildung 38: Untergruppe E3 (Sterne: Das Implantat. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

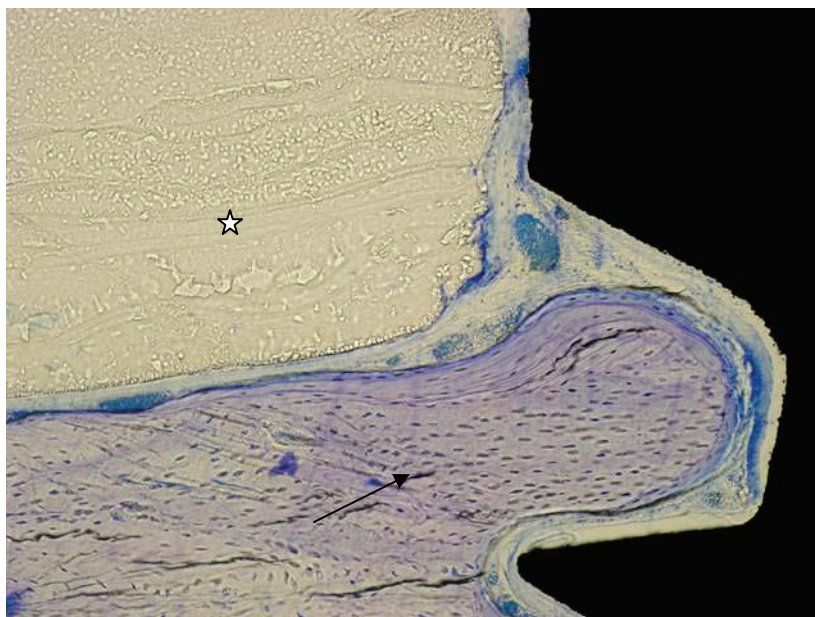


Abbildung 39: Untergruppe E3 (Stern: Das Implantat mit Blasenbildung. Pfeil: Knochen. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.4. Gruppe 4 (nach 18 Monaten)

4.3.4.1. Untergruppe A4 (Delta System®)

Das Implantat war in sich zusammengefallen, größtenteils durch lockeres Bindegewebe mit vereinzelt Fibroblasten ersetzt und von einer relativ breiten Bindegewebskapsel umgeben. Es waren nur wenige Makrophagen und vereinzelt Lymphozyten nachweisbar (Abb. 40 und 41).

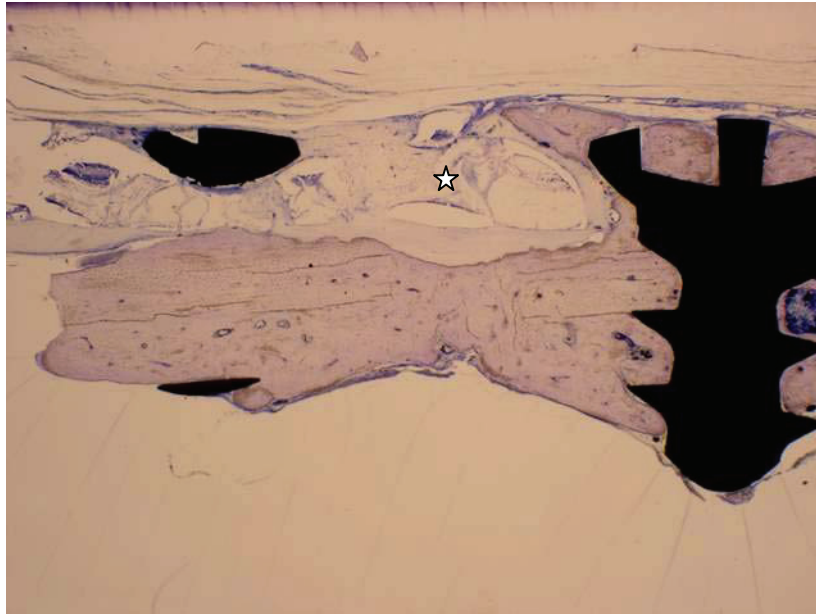


Abbildung 40: Untergruppe A4 (Stern: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

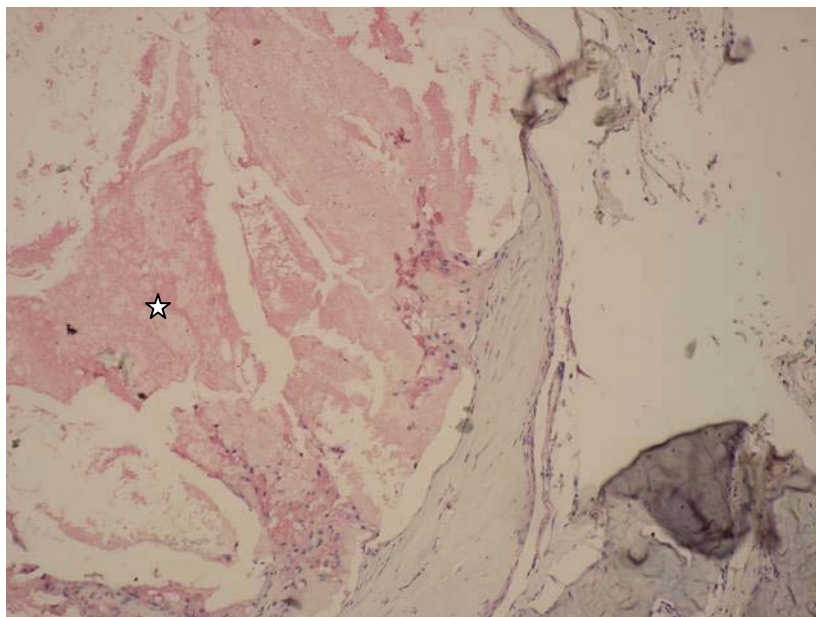


Abbildung 41: Untergruppe A4 (Stern: Reste des Implantates. 80-fache Vergrößerung, Vimentin-Immunhistochemie)

4.3.4.2. Untergruppe B4 (Inion CPS® 1.5 Baby)

Das Implantat war vollständig phagozytiert. Es zeigten sich reichlich schaumzellige Makrophagen als Zeichen des noch stattfindenden Abbaus. Es waren keine neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten sichtbar (Abb. 42 und 43).

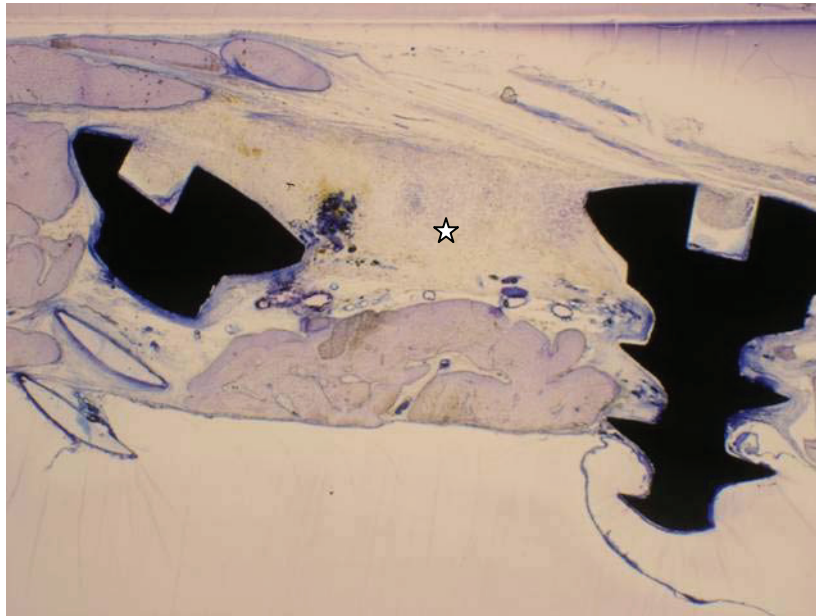


Abbildung 42: Untergruppe B4 (Stern: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

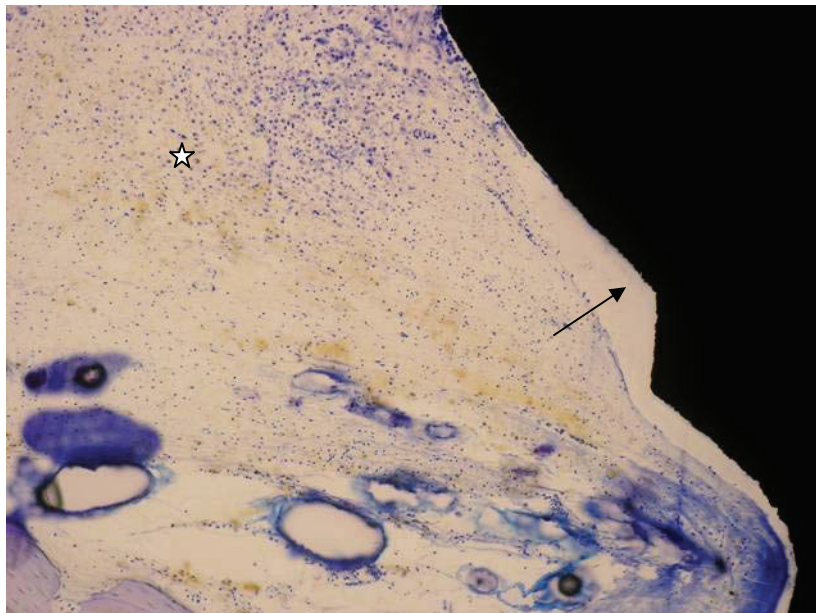


Abbildung 43: Untergruppe B4 (Stern: Implantationsareal. Pfeil: Metallschraube. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.4.3. Untergruppe C4 (Lactosorb®)

Es war keinerlei Restmaterial vom Implantat, sondern nur ein faserarmes Bindegewebe ohne Nachweis einer Entzündung feststellbar (Abb. 44 und 45).

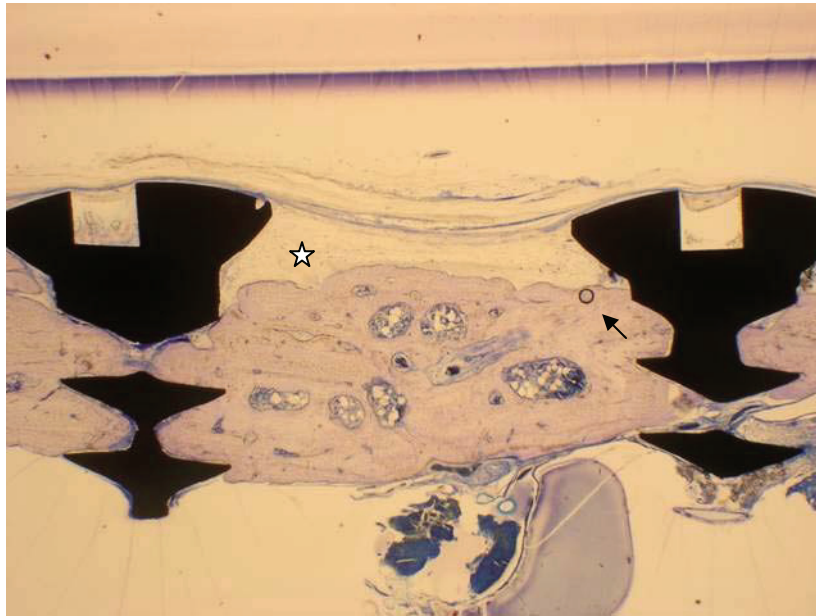


Abbildung 44: Untergruppe C4 (Stern: Implantationsareal. Pfeil: Artefakt. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

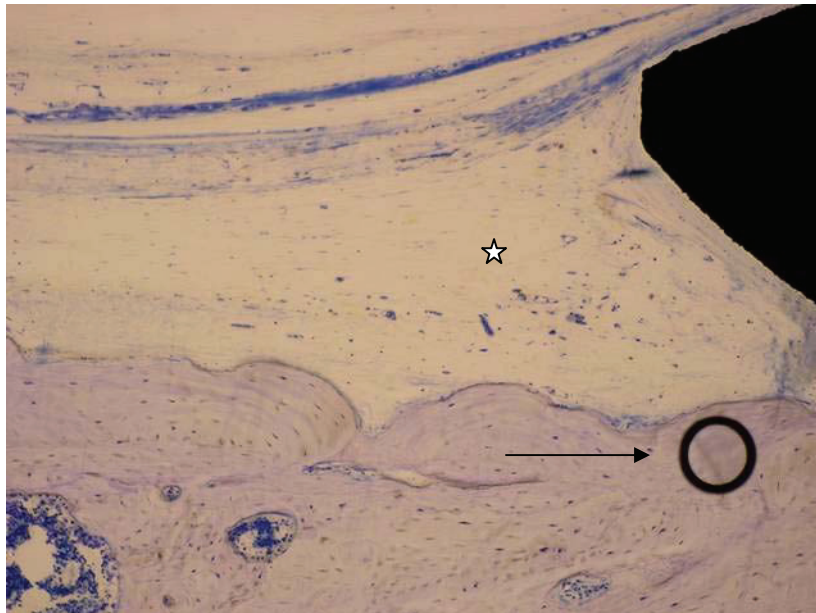


Abbildung 45: Untergruppe C4 (Stern: Implantationsareal. Pfeil: Artefakt. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.4.4. Untergruppe D4 (Resorb X®)

Das Implantat war nicht mehr nachweisbar. Es war nur ein reichlich vaskularisiertes lockeres Bindegewebe mit Makrophagen zu finden (Abb. 46 und 47).

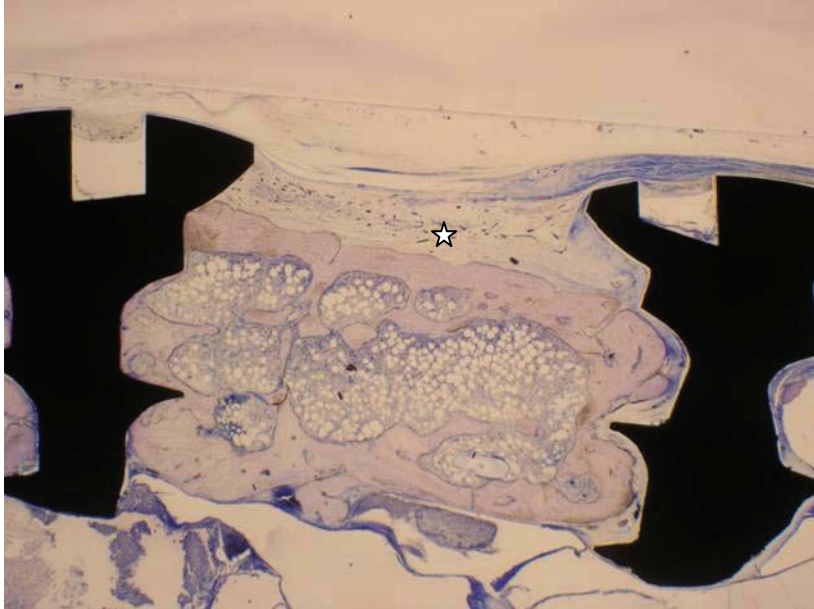


Abbildung 46: Untergruppe D4 (Stern: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

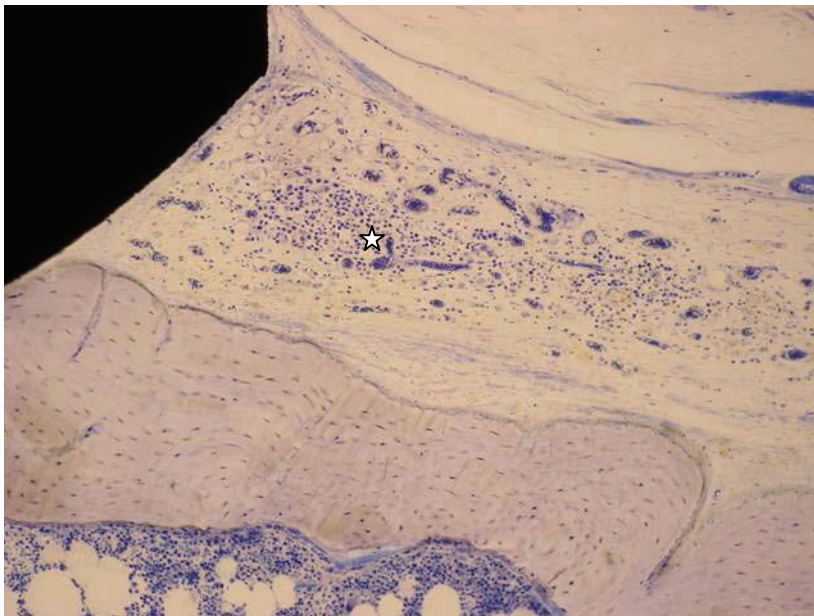


Abbildung 47: Untergruppe D4 (Stern: Implantationsareal mit starker Vaskularisation. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.4.5. Untergruppe E4 (RFS®)

Das Implantat war sichtbar, jedoch die ehemalige Form war nicht mehr erhalten. Um das Implantat herum war eine schmale Bindegewebskapsel mit kleinen Fibroblastenproliferationen vorhanden, die an wenigen Stellen in das Implantat einzuwachsen schienen. Makrophagen waren nicht nachweisbar (Abb. 48 und 49).

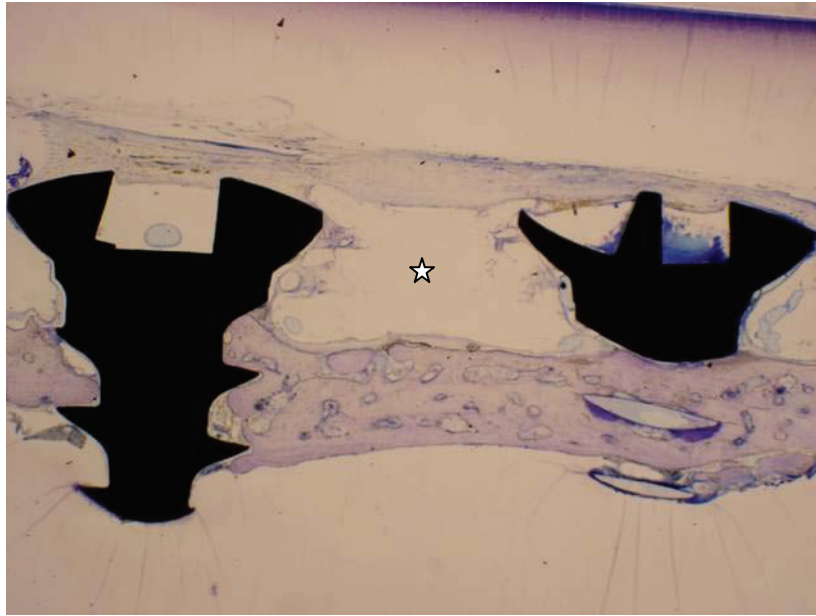


Abbildung 48: Untergruppe E4 (Stern: Das Implantat. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

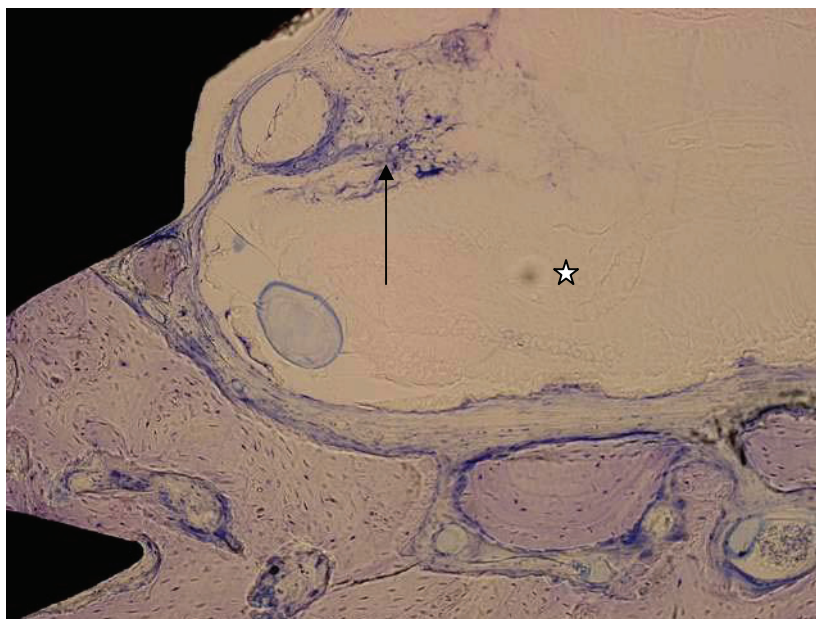


Abbildung 49: Untergruppe E4 (Stern: Das Implantat. Pfeil: Bindegewebe. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.5. Gruppe 5 (nach 24 Monaten)

4.3.5.1. Untergruppe A5 (Delta System®)

Das Implantat war nicht mehr vorhanden und durch faserreiches Bindegewebe ersetzt. Am Randbereich waren reichlich Blutgefäße sichtbar, zusätzlich phagozytierende Makrophagen (Abb. 50 und 51).

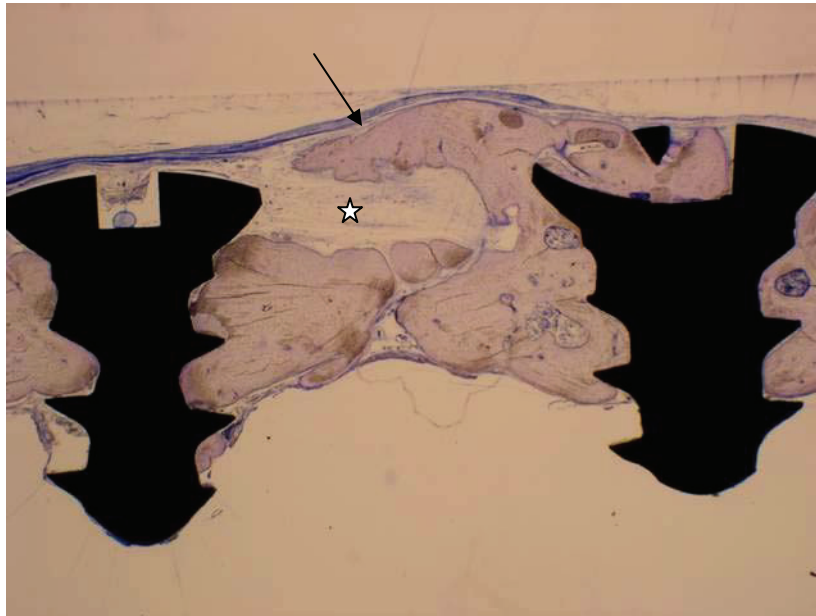


Abbildung 50: Untergruppe A5 (Stern: Implantationsareal. Pfeil: Umhüllender Knochen. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

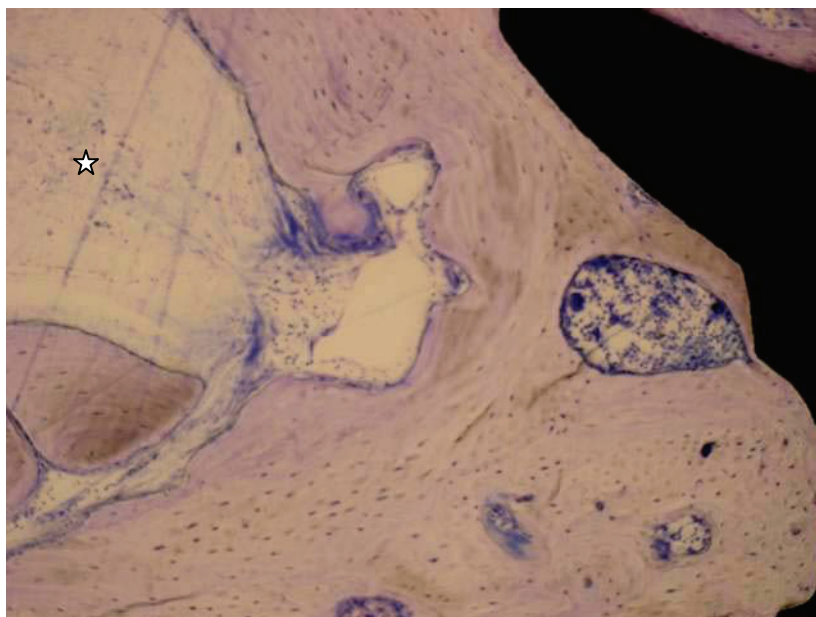


Abbildung 51: Untergruppe A5 (Stern: Implantationsareal. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.5.2. Untergruppe B5 (Inion CPS® 1.5 Baby)

Das Implantat war nicht nachweisbar. Es zeigten sich keine Entzündungsreaktion und keine Makrophagen. Das Implantat war durch ein gefäßreiches Bindegewebe ersetzt (Abb. 52 und 53).

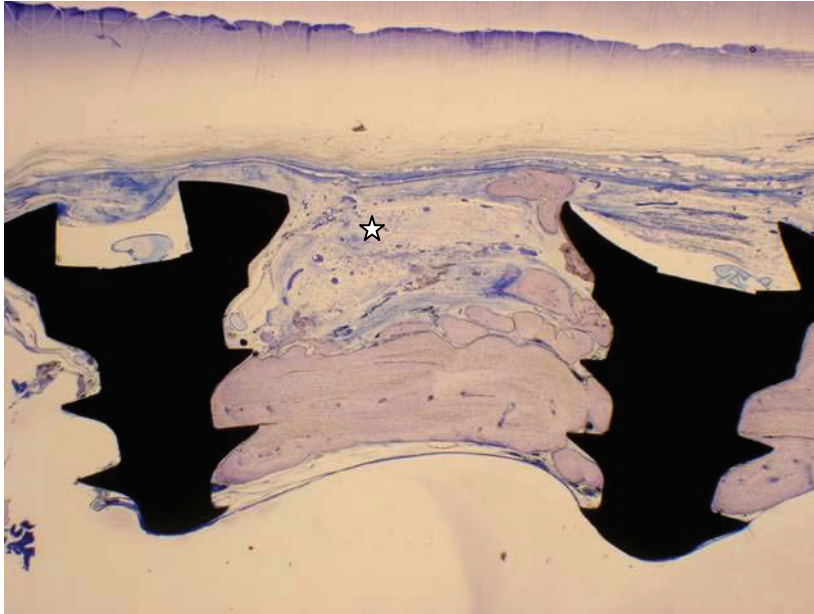


Abbildung 52: Untergruppe B5 (Stern: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

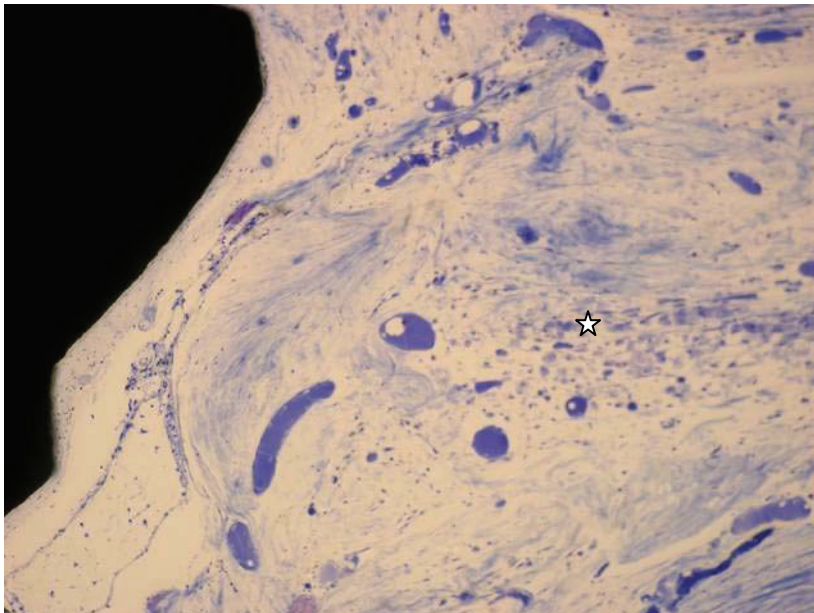


Abbildung 53: Untergruppe B5 (Stern: Implantationsareal mit gefäßreichem Bindegewebe. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.5.3. Untergruppe C5 (Lactosorb®)

Im Vergleich zu Gruppe C4 (nach 18 Monaten) bestanden keinerlei Veränderungen. Das Implantat war durch entzündungsfreies Bindegewebe ersetzt worden (Abb. 54 und 55).

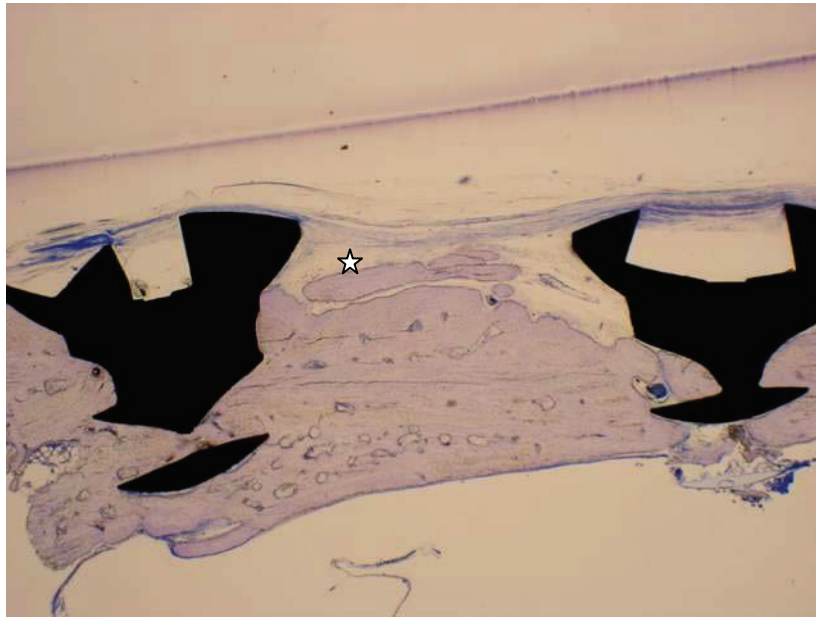


Abbildung 54: Untergruppe C5 (Stern: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

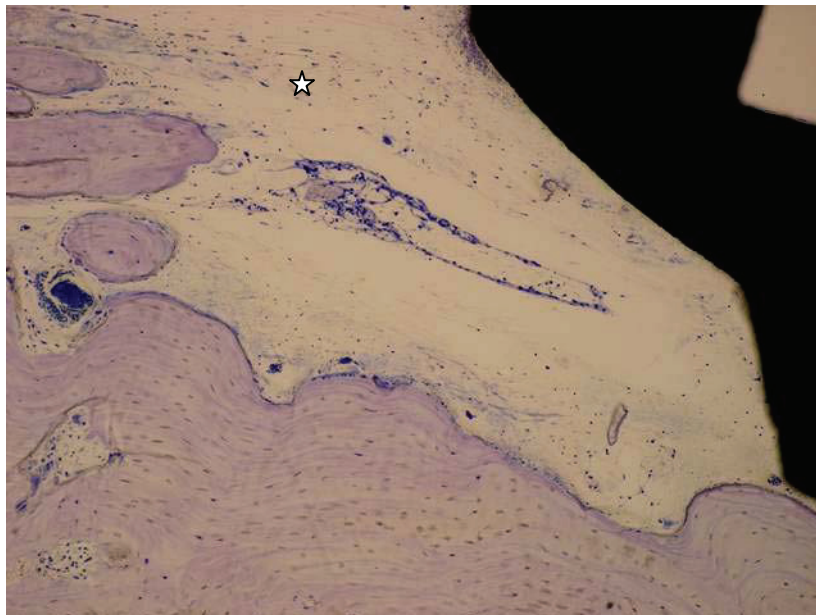


Abbildung 55: Untergruppe C5 (Stern: Implantationsareal. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.5.4. Untergruppe D5 (Resorb X®)

Das Implantat war nicht nachweisbar. Im Vergleich zu Gruppe D4 (nach 18 Monaten) war das gefäßreiche Bindegewebe vollständig in ein kollagenreiches Bindegewebe umgebaut worden (Abb. 56 und 57).



Abbildung 56: Untergruppe D5 (Stern: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)



Abbildung 57: Untergruppe D5 (Stern: Implantationsareal. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

4.3.5.5. Untergruppe E5 (RFS®)

Das Implantat war in sich zusammengefallen, nur in Fragmenten erhalten und von Bindegewebe durchsetzt. Es waren Makrophagen und einzelne Lymphozyten nachweisbar (Abb. 58, 59, 60 und 61).

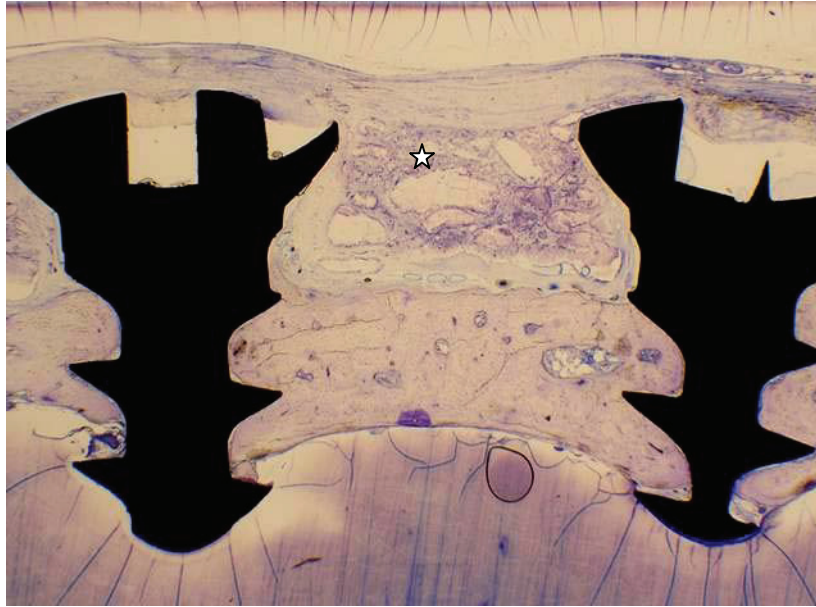


Abbildung 58: Untergruppe E5 (Stern: Implantationsareal. 4-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

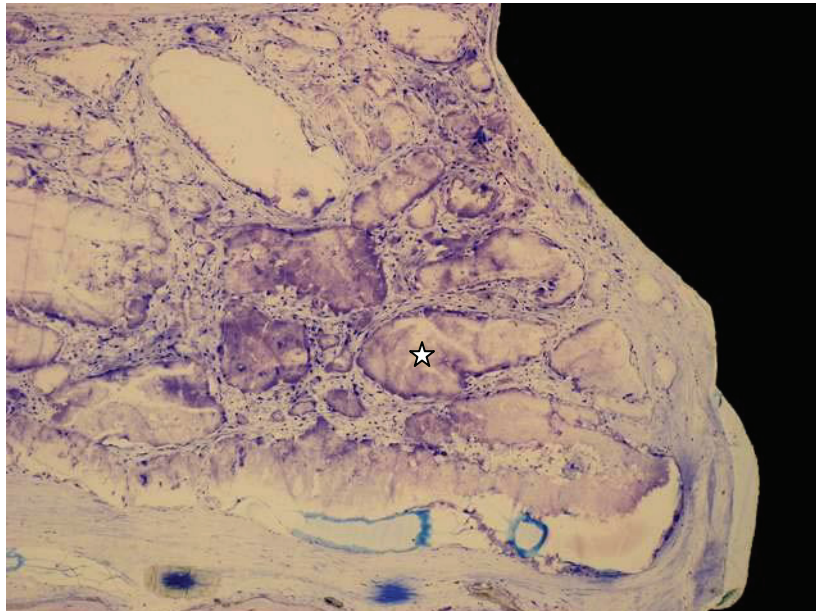


Abbildung 59: Untergruppe E5 (Stern: Reste des Implantates. 80-fache Vergrößerung, Giemsa-Toluidinblau-Färbung)

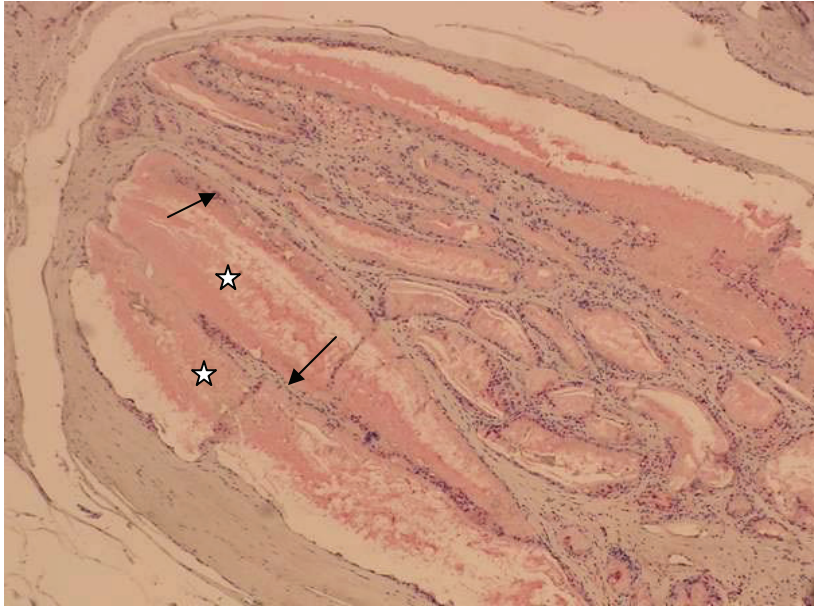


Abbildung 60: Untergruppe E5 (Sterne: Reste des Implantates. Pfeile: Bindegewebssepten. 8-fache Vergrößerung, Vimentin-Immunhistochemie)

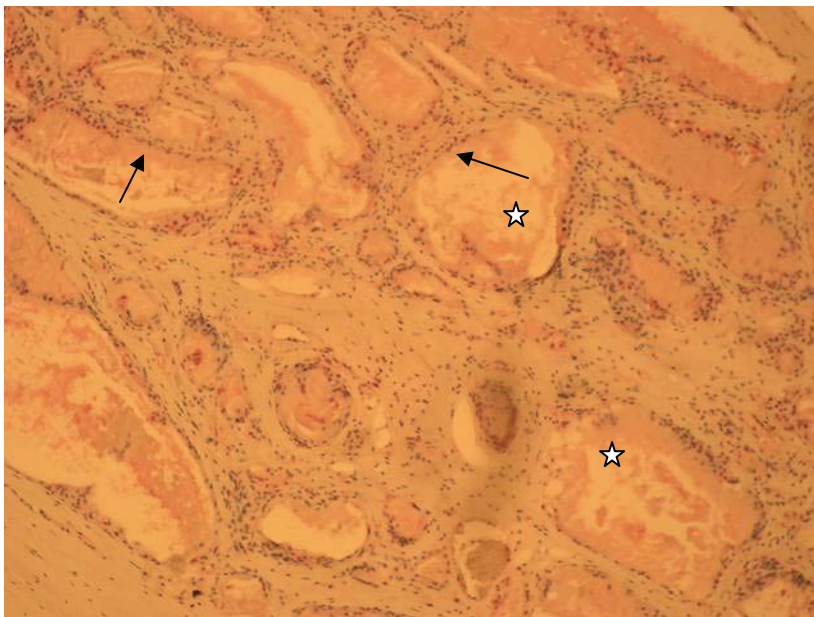


Abbildung 61: Untergruppe E5 (Sterne: Reste des Implantates. 80-fache Vergrößerung, Vimentin-Immunhistochemie)

4.3.6. Zusammenfassung

Das Ausmaß und der Verlauf der Biodegradation der Implantate der einzelnen Untergruppen sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Implantat-System	Gruppe 1 <i>Versuchsende nach 4 Wochen</i>	Gruppe 2 <i>Versuchsende nach 10 Wochen</i>	Gruppe 3 <i>Versuchsende nach 12 Monaten</i>	Gruppe 4 <i>Versuchsende nach 18 Monaten</i>	Gruppe 5 <i>Versuchsende nach 24 Monaten</i>
Delta System®	A1 ++++	A2 ++++	A3 ++++	A4 ++	A5 -
Inion CPS® 1.5 Baby	B1 ++++	B2 ++++	B3 +	B4 -	B5 -
Lactosorb®	C1 ++++	C2 ++++	C3 -	C4 -	C5 -
Resorb X®	D1 ++++	D2 ++++	D3 +++	D4 -	D5 -
RFS®	E1 ++++	E2 ++++	E3 ++++	E4 +++	E5 ++

Tabelle 4: ++++: Implantat vollständig vorhanden, +++: Implantat größtenteils vorhanden, ++: Implantat deutlich abgebaut, +: Implantatreste vorhanden, -: Implantat nicht mehr nachweisbar.

5. Diskussion

Biodegradierbare Polymere werden seit mehr als 30 Jahren als resorbierbare Biomaterialien in der Medizin verwendet. Laut Definition werden sie als Substanzen bezeichnet, die sich für den Einbau in Systeme eignen, um die Funktion körperlicher Gewebe zu ergänzen oder zu ersetzen. Die Wechselwirkung mit dem Organismus sollte untoxisch, steuerbar und vorhersehbar sein (Fuller und Rosen 1986). Das Wort Biodegradation weist auf die Fähigkeit zum Abbau im lebenden Organismus hin.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 100 Wistarratten an der Schädelkalotte kraniotomiert. Das experimentelles Modell für den Einsatz von bioresorbierbaren Platten nach der Kraniotomie an der Schädelkalotte war bereits an dem Neuseeland Kaninchen etabliert (Eppley und Sadove 1995a). Aufgrund der großen Anzahl der Versuchstiere für Langzeitversuche und der räumlichen Problematik der Unterbringung wurden Wistarratten verwendet (Produktkatalog: Charles River Laboratories, Sulzfeld, Deutschland). Zusätzlich hatten sie zwei entscheidende Vorteile. Einerseits beträgt ihre Lebensdauer bis zu 2 Jahre, optimal für den geplanten Langzeitversuch. Andererseits haben sie eine ausreichend große Schädelkalotte, um an ihnen eine Kraniotomie durchzuführen und eine 4-Lochminiplatte anzubringen. Heidemann und Mitarbeiter setzten Lactosorb® und Resorb X® an der Lateralfäche der Femurs von Chinchilla-Kaninchen ein. Aus dieser Untersuchung wurde geschlossen, dass vermutlich Unterschiede in dem Resorptionsverhalten zwischen verschiedenen Spezies bestehen. Während beim Menschen und bei der Ratte eine hydrolytische Degradation vorherrscht, scheinen beim Kaninchen zusätzlich zellulär-enzymatische Prozesse während des Abbaus der Polymere eine Rolle zu spielen (Heidemann et al. 2003). Dies war ein weiterer Grund, sich für die Wistarratte zu entscheiden.

Bei den hier untersuchten resorbierbaren Osteosynthesplatten ist eigentlich zur Änderung der Form (Anpassen an die Kontur des Implantationsareals) eine Erwärmung der Platten notwendig, um die sog. Glasübergangstemperatur (T_g) zu erreichen. Jedoch stellten Bergsma und Mitarbeiter fest, dass dadurch eine Beschleunigung der Degradation vor der eigentlichen Implantation auftreten kann (Bergsma et al. 1995c). In der eigenen Studie war durch die relativ plane Oberfläche der Kalotte eine Formanpassung nicht notwendig, und somit konnte eine eventuelle Vordegradation ausgeschlossen werden.

In der Gruppe 1 waren **4 Wochen** nach der Implantation und dem stattgefundenen Gewebstrauma alle Materialien von einer dünnen Bindegewebskapsel aus Fibroblasten und Kollagen umgeben. Das Gewebe wies eine geringe Entzündungsreaktion mit vereinzelt Entzündungszellen auf. Die Entzündungszellen bestanden überwiegend aus neutrophilen Granulozyten und einigen wenigen Lymphozyten. Makroskopisch war die Wundheilung abgeschlossen und reizfrei. Der Knochen war stabil wieder eingeeilt. Diese Gewebsreaktion fand sich bei allen eingesetzten Materialien, und die Implantate waren sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch vollständig und ohne Zeichen eines Abbaus.

Die initiale Entzündungsreaktion muss auf das chirurgische Gewebstrauma und eine initiale Fremdkörperreaktion zurückgeführt werden. (Cutright et al. 1971; Bos et al. 1991).

In dieser Phase der Wundheilung ist eine Fremdkörperreaktion eine allgemeine Reaktion des Gewebes auf ein Fremdmaterial und nicht speziell auf die eingesetzten Polymere zurückzuführen, da zu diesem Zeitpunkt noch kein nennenswerter Abbau der Platten stattgefunden hatte.

In der Gruppe 2, **10 Wochen** nach der Implantation, war die Entzündungsreaktion in allen Untergruppen regredient, die neutrophilen Granulozyten waren nicht mehr vorhanden. Vereinzelt fanden sich noch Lymphozyten und Plasmazellen, jedoch nicht direkt am Material. Es hatte sich um die Implantate eine dünne, zellarme Bindegewebskapsel mit einem Fibroblastensaum gebildet. Auch makroskopisch waren noch keine Auffälligkeiten sichtbar.

Die Implantate der Gruppen A2, C2, D2 und E2 waren noch vollständig und zeigten keine Abbauzeichen. Nur das Implantat der Gruppe B2 war makroskopisch brüchig und weißlich-matt gefärbt. Histologisch zeigte es Bruchlinien. Dies bestätigt die vom Hersteller angegebene Belastbarkeit von 6 - 8 Wochen (Produktflyer: Inion CPS® 1.5 Baby, INION Ltd., Tampere, Finnland).

Nach Implantation von amorphem, spritzgegossenem Poly-L-Laktid in den Rücken von Cararatten hatte sich ebenfalls nach der 3. Woche das umgebende zellreiche Gewebe in ein faserreiches, zellarmes Gewebe umgewandelt (Pistner et al. 1993b).

Eppley und Reilly untersuchten Lactosorb® an der Kaninchenkalotte. Nach 2 Monaten sahen sie noch keine Makrophagen oder Riesenzellen an der vollständig erhaltenen Platte (Eppley und Reilly 1997). In der eigenen Untersuchung entspricht das dem Material C.

Nach der 10. Woche nach Implantation war histologisch eine gewisse Einmauerung der Implantate durch umgebenden Knochen zu sehen. Dies war nach **12 Monaten (Gruppe 3)** bei den noch nicht resorbierten Implantaten weiter fortgeschritten als bei den nahezu vollständig resorbierten Materialien B und C. Die Implantate waren jedoch nicht komplett überdeckt. Dieses Phänomen wird bei Metallplatten im wachsenden Schädel als passive intrakranielle bzw. intraossäre Translokation (passive intraosseous transmission bzw. PIT-effect) bezeichnet. Auch bei bioresorbierbaren Osteosyntheseplatten kommt es zu diesem Phänomen. Eine supra- bzw. epiperiostale Implantation verzögert die Wanderung des Implantates im Vergleich zur subperiostalen Implantation, jedoch verhindert sie es nicht (Becker et al. 1999; Wilfang et al. 2000). Die volle Ausprägung der passiven intraossären Translokation wurde bei infanten Minipigs und Neugeborenen bzw. jungen Kindern beschrieben. Der PIT-Effekt bzw. die intraossäre Lage des Implantates führt im übrigen nicht zu einer verzögerten Biodegradation (Becker et al. 1999).

Aufgrund der Größenverhältnisse (Dicke der Implantate und Dicke der Kalotte der Wistar ratte) war im eigenen experimentellen Modell dieses Phänomen vernachlässigbar und nur im Ansatz zu sehen (begrenzte Einmauerung der Osteosyntheseplatte durch neu gebildeten Knochen). Außerdem ist die Knochenappositionsrate in den verschiedenen Tiermodellen unterschiedlich und liegt bei juvenilen Tieren auch deutlich höher als beim adulten Tier.

Bei allen Gruppen waren die beiden quer zu der Osteosyntheseplatte verlaufenden und davon überdeckten Osteotomiespalten verknöchert und die replantierten Knochendeckel fest. Die beiden anderen, lateral und parallel zu der Osteosyntheseplatte verlaufenden und nicht davon überdeckten Osteotomiespalten waren nur unvollständig verknöchert und wiesen Defekte auf. Die Kraniotomie war mit einem Rosenbohrer mit einem Durchmesser von 1 mm durchgeführt worden. Der artifiziell erzeugte Osteotomiespalte war breiter, da die Dicke des Knochens weniger als 1 mm betrug.

Aus der chirurgischen Therapie von Kraniosynostosen ist bekannt, dass die nach Bewegung von Knochensegmenten bei der Kranioplastik entstandenen Hartgewebsdefizite nicht vollständig knöchern ausheilen und teilweise ausgeprägte Defekte verbleiben. Diese Defekte können auch im wachsenden Schädel vorkommen (Marsh 2000).

Als Erklärung für die unterschiedliche Verknöcherung der Osteotomiespalten kann vermutet werden, dass die Osteosyntheseplatte als eine Art Membran fungiert und im Sinne der Guided Bone Regeneration das Hineinwachsen von schnellwachsendem Weichgewebe in den Defekt verhindert.

Bei der Guided Bone Regeneration (GBR) werden resorbierbare bzw. nichtresorbierbare Membranen über knöcherne Defekte gelegt und stabil fixiert. Dies ermöglicht eine ungestörte Knochenneubildung unter der Membran durch das Abhalten schnell von oben einwachsenden Weichgewebes (Mundell et al. 1993; Watzek und Mailath-Pokorny 2001).

In den Gruppen 3, 4 und 5 variierten die histologischen Bilder zwischen den einzelnen Untergruppen. Makroskopisch waren die Implantationsstellen zwar identifizierbar, es war jedoch nicht möglich, zwischen dem Implantat und eventuell bereits das Implantat ersetzendem Weichgewebe zu unterscheiden.

In der **Untergruppe A3 (Delta System®)** war das Implantat nach 12 Monaten noch vollständig und mit seiner äußeren Kontur erhalten, jedoch waren Bruchlinien innerhalb des Materials sichtbar. Das Implantat war von einer zellarmen dünnen Schicht von Bindegewebe umgeben. Es waren keine Makrophagen oder Riesenzellen vorhanden.

Nach **18 Monaten (Untergruppe A4)** war das Implantat in sich zusammengefallen, größtenteils resorbiert und durch lockeres Bindegewebe ersetzt. Es waren wenige Makrophagen und vereinzelt Lymphozyten nachweisbar.

Nach **24 Monaten (Untergruppe A5)** war das Implantat nicht mehr vorhanden. Ein faserreiches Bindegewebe war am Implantationsareal sichtbar. Im Randbereich waren reichlich Blutgefäße mit phagozytierenden Makrophagen vorhanden.

Leider gibt es in der Literatur bisher keine weitere systematische Untersuchung zu diesem Material. Nur eine vergleichende klinische Studie weist auf die komplikationslose Anwendung bei der Behandlung von Jochbeinfrakturen hin (Wittwer et al. 2005).

In der **Untergruppe B3 (Inion CPS® 1.5 Baby)** waren nach 12 Monaten nur noch Reste vorhanden. Bindegewebige Septen durchsetzten die Reststücke. Am Material selbst waren einzelne Makrophagen mit größeren Zellkernen sichtbar. Ein reifes

Bindegewebe mit Gefäßen und Fibroblasten hatte das Implantat ersetzt. Eine nennenswerte Entzündungsreaktion war nicht nachweisbar.

Nach **18 Monaten (Untergruppe B4)** war das Implantat vollständig resorbiert. Auffällig waren die zahlreichen schaumzelligeren Makrophagen als Zeichen der noch stattfindenden Resorption. Weitere Entzündungszellen waren nicht vorhanden.

Nach **24 Monaten (Untergruppe B5)** waren weder das Implantat noch Entzündungszellen nachweisbar.

Auch über Inion CPS® 1.5 Baby gibt es leider in der Literatur keine systematischen Untersuchungen. Wood berichtete über die Insertion von 100 Platten von Inion CPS® 1.5, 2.0 und 2.5 Systemen in verschiedene Regionen wie Unterkiefer, Oberkiefer, Jochbein, Nase und Schildknorpel mit unterschiedlichem Erfolg (Wood 2006). In einer anderen Studie wurden 50 Unterkieferfrakturen prospektiv mit Inion CPS® 2.5 versorgt. Dabei wurde eine Infektionsrate von 6 % angegeben. Der große Nachteil jener Arbeit ist jedoch die kurze Nachbeobachtungszeit von nur 8 Wochen bei einer Resorptionszeit laut Hersteller von 2 bis 4 Jahren (Laughlin et al. 2007). Diese drei Systeme Inion CPS® 1.5, 2.0 und 2.5 haben jeweils eine andere Materialzusammensetzung und sind daher mit dem Inion CPS® 1.5 Baby nicht vergleichbar (Produktflyer: Inion CPS®, INION Ltd., Tampere, Finnland)

In der **Untergruppe C3 (Lactosorb®)** war das Implantat nach 12 Monaten nahezu vollständig resorbiert. An den unregelmäßig verteilt liegenden Resten zeigten sich vereinzelt „gemästete“ Makrophagen. Eine Durchbauung des ehemaligen Implantationsareals war durch zahlreiche Gefäße und Fibroblasten im Sinne eines reifen Bindegewebes erfolgt.

Nach **18 und 24 Monaten (Untergruppen C4 und C5)** waren weder das Implantat noch Entzündungszellen nachweisbar. Es fand sich nur noch faserarmes Bindegewebe. Eppley und Reilly hatten das Implantat Lactosorb® nach Kraniotomie bei 20 Kaninchen eingesetzt und nach 2, 6, 9 und 12 Monaten nachuntersucht. Während nach 2 Monaten noch keine Veränderungen sichtbar waren, war das Implantat nach 6 Monaten schon zu 2/3 resorbiert. Ein gefäßreiches Bindegewebe mit zahlreichen Makrophagen und einzelnen Riesenzellen war vorhanden, jedoch fehlten Granulozyten und Lymphozyten. Nach 9 Monaten war das Implantat bereits zu 99 % resorbiert und durch eine dünne Kollagenfaserschicht ersetzt worden. An dem Restmaterial waren vereinzelt Makrophagen sichtbar. Nach 12 Monaten war in dem

ehemaligen Implantationsareal nur noch ein lockeres Bindegewebe zu sehen (Eppley und Reilly 1997). In klinischen Untersuchungen wird für dieses Material eine Resorptionszeit von 9 -15 Monaten angegeben (Eppley et al. 1996). Lactosorb® wurde von Becker und Mitarbeitern auch bei juvenilen Minipigs nach Kraniotomien eingesetzt und nach 3, 6, 9 und 18 Monaten untersucht. Histologisch zeigten sich die gleichen Bilder mit fibrovaskulärer Einsprossung und phagozytierenden Makrophagen nach 6 Monaten. Aber sie stellten auch nach 18 Monaten noch keine vollständige Resorption fest (Becker et al. 1999). In einer weiteren Studie wurden Lactosorb® und Resorb X® am Kaninchenfemur eingesetzt und nach 1, 6, 12, 14, 16, 21 und 26 Monaten untersucht. Während bei Resorb X® schon nach einem Monat am Rand der Platte Resorptionslakunen sichtbar waren und dies nach 6 Monaten weiter fortgeschritten war, zeigte Lactosorb® keine deutlichen Resorptionszeichen. Interessanterweise war Resorb X® nach 12 Monaten vollständig resorbiert, während es 14 Monate dauerte, bis Lactosorb® vollständig resorbiert war (Heidemann et al. 2003). Diese drei genannten Untersuchungen deuten auf das unterschiedliche Resorptionsverhalten in den verschiedenen Spezies hin.

In der **Untergruppe D3 (Resorb X®)** war das Implantat nach 12 Monaten zentral noch erhalten. Am Rand war das Implantat aber bereits resorbiert und bindegewebig umgebaut. Einzelne Makrophagen waren zu sehen.

Nach **18 Monaten (Untergruppe D4)** war das Implantat nicht mehr vorhanden. An dessen Stelle war ein reichlich vaskularisiertes lockeres Bindegewebe mit einzelnen Makrophagen getreten.

Nach **24 Monaten (Untergruppe D5)** hatte sich das lockere und reichlich vaskularisierte Bindegewebe in ein kollagenfaserreiches, gefäßarmes Bindegewebe umgewandelt. Makrophagen waren nun nicht mehr vorhanden.

Somit benötigte Resorb X® in der vorliegenden Untersuchung eine längere Zeit bis zur vollständigen Resorption als Lactosorb®. Heidemann und Mitarbeiter hatten dagegen für Lactosorb® eine längere Resorptionszeit angegeben und vermuteten, dass beim Kaninchen - anders als bei Mensch und Ratte - zellulär-enzymatische Prozesse während des Abbaus eine Rolle spielen (Heidemann et al. 2003). Sie stellten ebenfalls eine von außen nach innen fortschreitende Resorption fest. In ihren Untersuchungen beobachteten sie, dass die Resorption makroskopisch nach 52 Wochen und mikroskopisch nach 72 Wochen abgeschlossen war (Heidemann et al. 2001). Eine

temporäre Zunahme der Plattendicke von bis zu 300 % im Verlauf der Resorption wird bei diesem Implantatmaterial durch Wasseraufnahme verursacht und ist nicht auf eine entzündliche Schwellung der Gewebe zurückzuführen (Heidemann und Gerlach 2002).

In der **Untergruppe E3 (RFS®)** war das Implantat nach 12 Monaten noch vollständig erhalten. Es war am Rand aufgelockert, wies Blasen auf und die Oberfläche war unregelmäßig. Es waren kaum Entzündungszellen sichtbar.

Nach **18 Monaten (Untergruppe E4)** war das Implantat zwar noch zu erkennen, aber die ursprüngliche äußere Kontur war nicht mehr gegeben. Um das Implantat herum war eine schmale Bindegewebskapsel mit kleinen Fibroblastenproliferationen, aber ohne Makrophagen vorhanden.

Nach **24 Monaten (Untergruppe E5)** war das Implantat in sich zusammengefallen, aber teilweise noch vorhanden. Bindegewebige Septen durchsetzten das Material, und es waren Makrophagen und Lymphozyten sichtbar.

Leider gibt es in der Literatur auch über dieses Material noch keine systematische Untersuchung. Klinisch wurde es zur Rekonstruktion des Orbitabodens erfolgreich eingesetzt (Al Sukhun und Lindqvist 2006; Al Sukhun et al. 2006). Landes und Mitarbeiter hatten bei (nur) 5 von 12 Patienten mit einer Unterkieferfraktur histologische Untersuchungen vorgenommen, nachdem die Frakturen mit Poly-(L-Laktid-DL-Laktid), 70L:30DL versorgt worden waren. Bei 2 Patienten kam es zur Exposition der Platte zur Mundhöhle. Bei zwei weiteren Patienten mit je einem atrophischen Unterkiefer und einer Osteomyelitis kam es zu einer Pseudarthrose bzw. zum Fortschreiten der Osteomyelitis. Der große Nachteil dieser Studie ist, dass nur 3 der 12 Patienten länger als 12 Monate nachuntersucht worden waren (Landes et al. 2003) und der Abbau dieser Implantatmaterialien nach den hier vorliegenden Untersuchungen nach 12 Monaten erst richtig im Gang kommt. In einer anderen Arbeit berichten sie, dass nach Umstellungsosteotomien bei 18 Patienten 2 Patienten eine fistelnde Entzündung hatten. Auch hier betrug die Nachuntersuchungszeit nur bei 5 Patienten länger als 12 Monate, und eine histologische Nachuntersuchung hatte bei 6 Patienten stattgefunden (Landes und Kriener 2003).

Der Abbau der resorbierbaren Osteosyntheseplatten vollzieht sich in 4 Phasen. In der ersten kommt es durch Hydratisierung zur Auflösung inter- und intramolekularer Kräfte wie z. B. der Van-der-Waals-Kräfte. In der zweiten Phase beginnt die

hydrolytische Spaltung der kovalenten Bindungen. Hierdurch kommt es zu einer Minderung der mechanischen Kräfte. Der Geschwindigkeit der Spaltung in dieser Periode ist nicht nur von der Temperatur, sondern auch vom Ausmaß der Kristallinität des Polymers abhängig. In der dritten Phase beginnt der Verlust des Massenzusammenhaltes. Die Polymere werden bis zu einem Molekulargewicht gespalten, das keine feste Form mehr gewährleistet. Das Material nimmt eine gelatineartige und bröckelige Konsistenz an. Diese Prozesse beginnen im Zentrum des Polymers und setzen sich in die Peripherie fort. In der vierten Phase kommt es zum vollständigen Abbau der Polymere. Diese werden dann weiter metabolisiert und phagozytiert. Die Metabolisation während der dritten und vierten Phase kann offenbar durch Makrophagen und Oxidationsenzyme beschleunigt werden (Kronenthal 1975; Williams und Mort 1977; Eitenmüller et al. 1987a).

Die initiale Entzündungsreaktion ist auf das OP-Trauma und eine milde Fremdkörperreaktion zurückzuführen. Die 1. und 2. Phase des Abbaus ist verantwortlich für die Abnahme des Molekulargewichts und den Massenverlust. Die initiale Entzündungsreaktion bildet sich allmählich zurück. Das Implantat wird zuerst von einem unreifen Narbengewebe umgeben. Dies wandelt sich dann in eine reife Narbe um. Nach der 4. Phase findet sich ein ähnliches histologisches Bild. Das Implantat ist resorbiert, und im Implantationsareal ist zuerst ein gefäßreiches Bindegewebe vorhanden, das in ein faserreiches, gefäßarmes Bindegewebe (reife Narbe) umgewandelt wird (Kronenthal 1975). Somit gibt es ein Zeitfenster, in dem das Implantat in sich zusammenfällt und resorbiert wird. Während dieses Zeitfensters waren bei allen Systemen ein gefäßreiches Bindegewebe mit Makrophagen, Lymphozyten und wenigen Riesenzellen nachzuweisen. Vor und nach diesem Zeitfenster fanden sich geringgradige bzw. nicht vorhandene Gewebsreaktionen. Die während des Resorptionszeitfensters vorhandenen Entzündungszellen sind als Zeichen einer Abbaureaktion und nicht als Inkompatibilitätszeichen zu verstehen (Gerlach 2000). Dieses Zeitfenster war für jedes der fünf untersuchten Implantatmaterialien unterschiedlich. Es besteht somit eine große Diskrepanz in Bezug auf Beginn und Dauer der Biodegradation der unterschiedlichen Implantate.

In Ratten-Versuchsmodell waren die Implantate B (Inion CPS® 1.5 Baby) und C (Lactosorb®) nach 12 Monaten größtenteils bzw. vollständig resorbiert, und nach 18 Monaten war das Implantationsareal komplett bindegewebig durchgebaut. Hier befand

sich das Zeitfenster also zwischen dem 3. und dem 18. bzw. dem 3. und dem 12. Monat.

Das Implantat D (Resorb X®) war nach 12 Monaten noch größtenteils erhalten, jedoch nach 18 Monaten doch schon vollständig resorbiert. Hier lag das Zeitfenster zwischen dem 3. und dem 18. Monat.

Das Implantat A (Delta System®) war nach 12 Monaten histologisch noch vollständig erhalten und erst nach 24 Monaten vollständig resorbiert. Das Zeitfenster der Resorption lag somit zwischen dem 12. und dem 24. Monat.

Das Implantat E (RFS®) war nach 12 Monaten noch vollständig erhalten. Auch nach 24 Monaten war die Resorption noch nicht abgeschlossen. Das Zeitfenster lag hier also zwischen dem 12. Monat und bei mehr als 24 Monaten, wobei der genaue Zeitpunkt nicht definiert werden konnte, da die Versuche bereits zuvor beendet worden waren.

Für die Implantate A, B, C und D konnte der vollständige Abbau beobachtet und nachgewiesen werden. Vermutlich brauchte das Implantat E noch ca. 6 weitere Monate, um vollständig abgebaut zu werden (also insgesamt 30 Monate). Jedoch konnte dies nicht belegt werden.

Die in der Literatur angegebenen Zeitemspannen für die vollständige Resorption der einzelnen Implantate variieren zum Teil beträchtlich. Zum Beispiel werden Resorptionszeiten für das Implantat C von 6 -18 Monaten und für das Implantat E von 12 - 60 Monaten angegeben (Imola et al. 2001; Wiltfang 2002). Die möglichen Ursachen für die unterschiedlichen Resorptionszeiten für ein und dasselbe Implantatmaterial sind einerseits die Tatsache, dass die Beobachtungen an unterschiedlichen Spezies gemacht wurden, welche verschiedene Abbauege und -geschwindigkeiten haben. Andererseits bestehen unterschiedliche Implantationsareale mit jeweils unterschiedlicher Durchblutung. Auch das Alter der Tiere spielt eine Rolle.

Imola et al. zeigten, dass es bei der Biodegradation von resorbierbaren Implantaten zuerst zu einer Abnahme des Molekulargewichts kommt. Als nächstes verliert das Implantat seine mechanische Stabilität, und erst zum Schluss kommt es zum Massenverlust und Resorption des Implantates. Diese Reaktionen laufen zum Teil parallel (Imola et al. 2001), so dass sich von einem histologisch noch vollständig erhaltenen Implantat keine Aussagen über die mechanische Stabilität ableiten lassen. Dazu wären mechanische Test notwendig, die in einem anderen in vitro

Versuch durch unsere Arbeitsgruppe noch untersucht werden und auf die am Ende dieses Kapitels kurz eingegangen werden wird.

Die in der Literatur beschriebenen, zum Teil schwerwiegenden unspezifischen Fremdkörperreaktionen wurden einerseits durch blockpolymerisierte, hochmolekulare PLLA-Implantate verursacht. Dabei wurden PLLA-Reste von einer dicken, fibrösen Kapsel umgeben. Auch intrazellulär konnten PLLA-Reste nachgewiesen werden. Diese Reaktionen wurden den desintegrierten, geringfügig hydrophilen PLLA-Fragmenten mit hoher Kristallinität zugeschrieben. Selbst nach 5,7 Jahren waren noch nicht resorbierte PLLA-Partikeln vorhanden (Bergsma et al. 1993 und 1995a). Die Kristallinität führt demnach zu einer langsameren Resorption und ist eine der Hauptursachen für späte Fremdkörperreaktionen (Laine et al. 2004). Andererseits verursachten reine PGA-Implantate je nach Lokalisation in bis zu 22 % der Fälle eine lokale, schmerzhafte, sterile Entzündung mit Fisteln (Böstman et al. 1992; Böstman und Pihlajamaki 2000). Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Fähigkeit des Implantationsareals zur Bewältigung von Abbau und Abtransport des Implantates. Eine dünne Haut- bzw. Schleimhautschicht oberhalb des Implantates würde eher zu einer Dehiszenz führen als eine ausreichend dicke Schicht. Auch eine gute Vaskularisation führt zu einem schnelleren Abtransport und verhindert eine Akkumulation der Abbauprodukte und die damit verbundene Übersäuerung der Gewebe (Laine et al. 2004).

Diese Form der schwerwiegenden Fremdkörperreaktionen wurden bei den 5 hier getesteten Plattensystemen nicht beobachtet.

Abgesehen von den 6 Versuchstieren, die postoperativ innerhalb der ersten 3 Tage verstorben waren, waren keine schwerwiegenden Komplikationen in dem eigenen Versuchsmodell aufgetreten. Es wurden nur folgende Wundheilungsstörungen beobachtet:

In der Gruppe 1 kam es zu einer bleibenden Wunddehiszenz in der 2. postoperativen Woche. Das Versuchstier (Untergruppe D1) zeigte zusätzlich unmittelbar postoperativ Bewegungs- und Orientierungsstörungen als Hinweis auf einen neurologischen Schaden. Die aufgetretene Wundheilungsstörung kann die Folge einer Wundinfektion sein, wobei eine Selbstmanipulation an der Wunde durch das Versuchstier aber nicht ausgeschlossen erscheint. Die Wundheilungsstörungsrate in dieser Gruppe betrug 5 %.

In der Gruppe 2 kam es zu keiner Wundheilungsstörung.

In der Gruppe 3 kam es zu einer Wundinfektion mit *Staphylococcus aureus* in der Untergruppe B3 und zu je einer Wunddehiszenz in den Untergruppen A3 und C3. Die Wunddehiszenz trat in beiden Fällen ab 3. postoperativen Monat auf. Vermutlich handelt es sich in beiden Fällen um Wundinfektionen mit Spontanperforation oder eventuell Perforation nach Manipulation durch das Versuchstier. In Gruppe 3 betrug die Wundheilungsstörungsrate somit 15 %.

In den Gruppen 4 und 5 gab es je eine Wundinfektion mit *Staphylococcus aureus* in den Untergruppen B4 und A5. Hier lagen die Wundheilungsstörungsrate bei jeweils 5 %.

Insgesamt betrug die Wundheilungsstörungsrate in allen Gruppen im Mittel bei 6 %.

Nach Produkten sortiert gab es beim Implantat A (Delta System®) 10 %, beim Implantat B (Inion CPS® 1.5 Baby) 10 %, beim Implantat C (Lactosorb®) 5 %, beim Implantat D (Resorb X®) 5 % und Implantat E (RFS®) 0 % Wundheilungsstörungen.

In einer prospektiven Multicenter Studie in 10 Kliniken für Neurochirurgie wurde nach Kraniotomien bei 2994 Patienten eine Wundinfektionsrate von 1,5 % - 10,2 % gefunden. Der zumeist nachgewiesene Keim war auch dort der *Staphylococcus aureus* (Korinek 1997).

Das operative Vorgehen im eigenen Tierversuch war semisteril. Die resultierende Infektionshäufigkeit entspricht der in der Literatur angegebenen Rate. Es wurde auf eine prophylaktische Antibiotikagabe verzichtet, um die Gewebsreaktion nicht zu beeinträchtigen. Jedoch würden der Einsatz von Antibiotika und ein sterileres Vorgehen vermutlich eine Reduktion der Wundheilungsstörungsquote ermöglichen. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass der prophylaktische Einsatz von Antibiotika die postoperative Wundinfektionsrate reduziert. Dabei wurden bei 1014 Kraniotomien mit Antibiotikaprophylaxe 19 Infektionen und bei 1061 Kraniotomien ohne Antibiotikaprophylaxe 93 Infektionen beobachtet (Barker 1994).

Andere Nachteile der resorbierbaren Osteosynthesysteme wie Schraubenbrüche (bis zu 8 % bei der Einbringung) und der höhere Zeitaufwand (Landes et al. 2003) konnten vermieden werden, da Metallschrauben verwendet worden waren – wenn auch aus anderem Grund.

Die Immunhistochemie mit Antikörpern gegen Vimentin wurde durchgeführt, um nichtepitheliale (mesenchymale) Zellen zu kontrastieren und ihre Zytomorphologie

detailliert zu visualisieren. Zur Durchführung der Immunhistochemie war es notwendig, entkalkte Schnitte anzufertigen. Aufgrund der Härte der noch nicht resorbierten Implantate gelang es jedoch nicht, entsprechende histologische Schnitte von allen Präparaten anzufertigen. Durch diese technische Problematik war die Aussagekraft der Immunhistochemie mit Antikörpern gegen Vimentin in dieser Studie deutlich eingeschränkt und führte zu keinem Erkenntnisgewinn.

Die höheren Kosten der resorbierbaren Implantate sind ein großer Nachteil. Wenn man jedoch die von den Krankenkassen zu zahlenden Kosten für die Metallentfernung und alle damit verbundenen möglichen Komplikationen und Risiken des Zweiteingriffs sowie soziale, wirtschaftliche und gesundheitspolitische Aspekte eines solchen Zweiteingriffs berücksichtigt, sind resorbierbare Osteosynthesysteme eine echte Alternative zu metallischen Implantaten.

Die von verschiedenen Autoren geforderten Voraussetzungen für die Wahl eines Osteosynthesystems (Tabelle 5) müssen auch für resorbierbare Osteosynthesysteme gelten (Edwards und David 1996; Landes et al. 2003).

- einfache Handhabung
- Kosteneffektivität
- ausreichende Stabilität um die Knochenheilung zu gewährleisten
- Biokompatibilität, ohne lokale und/oder systemische Irritation
- flaches Design, nicht palpabel
- Nichtbeeinflussung diagnostischer und therapeutischer Röntgenstrahlen
- breite Einsatzmöglichkeiten
- wenige spezielle Werkzeuge erforderlich
- vollständige Resorption nach erfolgter Knochenheilung (gilt nur für resorbierbare Implantate)

Tabelle 5: Voraussetzungen für die Wahl eines Osteosynthesystems

Mit den in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnissen allein können keine Aussagen gemacht werden über die mechanische Stabilität der getesteten biodegradierbaren Osteosynthesematerialien, und auch durch das an der Ratte ermittelte Resorptionszeitfenster kann nicht zwingend auf das mögliche Einsatzgebiet geschlossen werden. Dazu sind mechanische Belastungsteste notwendig. In zwei Fremdstudien wurden 7 resorbierbare und 2 metallische (Titan)

Osteosynthesysteme vor Implantation mechanisch belastet und untersucht (Buijs et al. 2007a und 2007b). Allerdings wären bei biodegradierbaren Osteosynthesystemen nicht nur die Anfangswerte interessant, sondern auch die Werte bis zum Abschluss der Knochenheilung. Das wurde in einer anderen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe getestet und folgende Ergebnisse wurden gefunden: Hierbei wurde die Stabilitätsverlust der Osteosyntheseplatten über die Mikrohärtenbestimmung ermittelt. Die Systeme von Lactosorb® und Inion CPS® 1.5 Baby waren nach 3 Monaten die schwächsten Implantate. Nach einem Jahr waren die Systeme Delta System® und RFS® noch am härtesten (Düchting 2008). Dies deckt sich gut mit unseren Ergebnissen.

Daher kann jedoch vermutet werden, dass beim jungen Menschen an mechanisch wenig belasteten Knochen die Systeme Lactosorb® und Inion CPS® 1.5 Baby und beim älteren Patienten sowie an mechanisch belasteten Knochen das System RFS® geeignet sind. Die anderen 2 Systeme Resorb X® und Delta System® liegen vermutlich nicht nur mit ihrer Resorptionsgeschwindigkeit, sondern auch mit ihrer mechanischen Stabilität in der Mitte dazwischen.

Das optimale biodegradierbare Osteosynthesystem hat eine ausreichende Anfangsstabilität, verliert seine mechanische Stabilität innerhalb der ersten 6 - 8 Wochen nur geringfügig, wird nach erfolgter Knochenheilung innerhalb kürzester Zeit degradiert und resorbiert, ohne jedoch die Resorptionsmechanismen der Gewebe zu überfordern. Dabei sollte es weder klinisch noch histologisch zu einer lokalen und/oder systemischen entzündlichen Gewebsreaktion bzw. Gewebsschädigung kommen. Zudem sollte es leicht zu bedienen und kostengünstig sein. All diese Ansprüche werden bis heute noch nicht von einem System allein erfüllt, und es bleiben genügend Fragen für zukünftige Studien.

6. Zusammenfassung

Seit Einführung der biodegradierbaren Osteosynthesysteme wurden zahlreiche Berichte über deren experimentelle und klinische Anwendung veröffentlicht. Jedoch sind die meisten Publikationen miteinander nicht vergleichbar. Einerseits haben die untersuchten Systeme unterschiedliche Materialzusammensetzungen, und das ist entscheidend für die Biokompatibilität und Resorption. Andererseits wurden sie an verschiedenen Spezies und in verschiedenen Körperregionen getestet, die ebenfalls die Resorption und eventuell auch die Biokompatibilität beeinflussen.

Die Aktualität der Biomaterialien und ihre eindeutigen Vorteile auf der einen Seite und die noch nicht ausreichenden Untersuchungen auf der anderen Seite waren die treibenden Kräfte dieses Projektes. Es wurden fünf bioresorbierbare Osteosynthesysteme mit einander verglichen, die zum gegebenen Zeitpunkt in Deutschland angeboten wurden.

Hierzu wurden Kurzzeit- (4 und 10 Wochen) und Langzeit-Prüfungen (12 bis 24 Monate) durchgeführt.

Für alle fünf untersuchten Systeme (Delta System®, Inion CPS® 1.5 Baby, Lactosorb®, Resorb X® und RFS®) konnte eine zumeist ungestörte Wundheilung nachgewiesen werden. Die von anderen Autoren zum Teil bei hochmolekularen und hochkristallinen Polylaktiden und Polyglykoliden aufgetretenen und klinisch manifesten späten Gewebsreaktionen waren bei den hier untersuchten Systemen nicht beobachtet worden.

Für jedes System bzw. Implantat konnte ein Zeitfenster ermittelt werden, in dem das Implantat in sich zusammengefallen und resorbiert worden war. Während dieses Zeitfensters waren Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen, Fibrozyten und wenige Riesenzellen (für den Abbau) und ein gefäßreiches Bindegewebe (für den Abtransport) nachweisbar. Vor und nach diesem Zeitfenster war ein zellarmes, faserreiches Bindegewebe mit wenigen bzw. keinen Entzündungszellen zu sehen (Narbe).

Das Zeitfenster der Resorption fing zu unterschiedlichen Zeitpunkten an und war auch für jedes System unterschiedlich lang. Das System Lactosorb® war am schnellsten vollständig resorbiert. Danach folgten die Systeme Inion CPS® 1.5 Baby, Resorb X®, und Delta System®. Bei diesen 4 Systemen konnte ein vollständiger Abbau der Implantate beobachtet werden. Bei dem System RFS® war nach 24 Monaten zwar ein fortgeschrittener, aber kein vollständiger Abbau beobachtet worden.

Noch werden nicht alle an ein optimales biodegradierbares Osteosynthesystem zu stellenden Ansprüche von den getesteten Systemen erfüllt. Sie sollten neben einer ausreichenden Anfangsstabilität für 6 - 8 Wochen, eine relativ schnelle, jedoch die Resorptionsmechanismen der Gewebe nicht überlastende, Biodegradation aufweisen. Es sollten keine entzündlichen Gewebsreaktionen ausgelöst werden, zusätzlich sind die Handhabung und der Preis weitere zu berücksichtigenden Faktoren.

7. Literaturverzeichnis

- Al Sukhun, J. und Lindqvist, C. (2006). "A comparative study of 2 implants used to repair inferior orbital wall bony defects: autogenous bone graft versus bioresorbable poly-L/DL-Lactide [P(L/DL)LA 70/30] plate." Journal of oral and maxillofacial surgery **64**(7): 1038-1048.
- Al Sukhun, J., Tornwall, J., Lindqvist, C., Kontio, R. (2006). "Bioresorbable poly-L/DL-lactide (P[L/DL]LA 70/30) plates are reliable for repairing large inferior orbital wall bony defects: a pilot study." Journal of oral and maxillofacial surgery **64**(1): 47-55.
- Austermann, K.H. (2001). Frakturen des Gesichtsschädels, In: N. Schwenzer und M. Ehrenfeld (Hrsg): Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 2: Spezielle Chirurgie, Thieme, Stuttgart: 275-364.
- Bähr, W., Stricker, A., Gutwald, R., Wellens, E. (1999). "Biodegradable osteosynthesis material for stabilization of midface fractures: experimental investigation in sheep." Journal of cranio-maxillo-facial surgery **27**(1): 51-57.
- Barker, F.G. (1994). "Efficacy of prophylactic antibiotics for craniotomy: a meta-analysis." Neurosurgery online **35**(3): 484-490.
- Becker, D.D. (1991). "[New principles of using biodegradable implants in the treatment of fractures]." Polimery w medycynie **21**(3-4): 25-35.
- Becker, H.J., Wiltfang, J., Merten, H.A., Luhr, H.G. (1999). "Biodegradierbare Miniplatten (Lactosorb) bei Kraniosteoplastik - experimentelle Ergebnisse am schnell wachsenden, juvenilen Miniaturschwein." Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **3**(5): 275-278.
- Bendix, D. und Liedtke, H. (1998). "Resorbierbare Polymere: Zusammensetzung, Eigenschaften und Anwendungen." Unfallchirurg **256**: 3-10.

- Berenyi, B. (1969). Aus der Geschichte der Behandlung der Gesichtsschädelfrakturen, In: E. Reichenbach (Hrsg): Traumatologie im Kiefer-Gesichtsbereich, Johann Ambrosius Barth, Leipzig: 17-31.
- Bergsma, E.J., Rozema, F.R., Bos, R.R., de Bruijn, W.C. (1993). "Foreign body reactions to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures." Journal of oral and maxillofacial surgery **51**(6): 666-670.
- Bergsma, J.E., de Bruijn, W.C., Rozema, F.R., Bos, R.R., Boering, G. (1995a). "Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws." Biomaterials **16**(1): 25-31.
- Bergsma, J.E., Rozema, F.R., Bos, R.R., Boering, G., de Bruijn, W.C., Pennings, A.J. (1995b). "Biocompatibility study of as-polymerized poly(L-lactide) in rats using a cage implant system." Journal of biomedical materials research **29**(2): 173-179.
- Bergsma, J.E., Rozema, F.R., Bos, R.R., Boering, G., de Bruijn, W.C., Pennings, A.J. (1995c). "In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polyactide particles." Biomaterials **16**(4): 267-274.
- Bessho, K., Iizuka, T., Murakami, K. (1997). "A bioabsorbable poly-L-lactide miniplate and screw system for osteosynthesis in oral and maxillofacial surgery." Journal of oral and maxillofacial surgery **55**(9): 941-945.
- Bos, R.R., Boering, G., Rozema, F.R., Leenslag, J.W. (1987). "Resorbable poly(L-lactide) plates and screws for the fixation of zygomatic fractures." Journal of oral and maxillofacial surgery **45**(9): 751-753.
- Bos, R.R., Rozema, F.R., Boering, G., Nijenhuis, A.J., Pennings, A.J., Verwey, A.B. (1989a). "Bio-absorbable plates and screws for internal fixation of mandibular fractures. A study in six dogs." International journal of oral and maxillofacial surgery **18**(6): 365-369.

- Bos, R.R., Rozema, F.R., Boering, G., Leenslag, J.W., Verwey, A.B., Pennings, A.J. (1989b). "Bioabsorbierbare Osteosynthese-Platten und -Schrauben aus Poly(L-lactid) zur Fixierung von Jochbeinfrakturen." Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **13**(6): 422-424.
- Bos, R.R., Rozema, F.R., Boering, G., Nijenhuis, A.J., Pennings, A.J., Jansen, H.W. (1989c). "Bone-plates and screws of bioabsorbable poly (L-lactide)--an animal pilot study." British journal of oral and maxillofacial surgery **27**(6): 467-476.
- Bos, R.R., Rozema, F.R., Boering, G., Nijenhuis, A.J., Pennings, A.J., Verwey, A.B., Nieuwenhuis, P., Jansen, H.W. (1991). "Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats." Biomaterials **12**(1): 32-36.
- Böstman, O. und Pihlajamäki, H.K. (2000). "Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices." Clinical orthopaedics and related research **371**: 216-227.
- Böstman, O., Hirvensalo, E., Mäkinen, J., Rokkanen, P. (1990). "Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers." Journal of bone and joint surgery. British volume **72**(4): 592-596.
- Böstman, O., Hirvensalo, E., Partio, E., Törmälä, P., Rokkanen, P. (1992). "Resorbierbare Stäbchen und Schrauben aus Polyglykolid bei der Stabilisierung von Malleolarfrakturen. Eine klinische Studie an 600 Patienten." Der Unfallchirurg **95**(2): 109-112.
- Brady, J.M., Cutright, D.E., Miller, R.A., Barristone, G.C. (1973). "Resorption rate, route of elimination, and ultrastructure of the implant site of polylactic acid in the abdominal wall of the rat." Journal of biomedical materials research **7**(2): 155-166.
- Buijs, G.J., van der Houwen, E.B., Stegenga, B., Bos, R.R., Verkerke, G.J. (2007a). "Torsion strength of biodegradable and titanium screws: a comparison." Journal of oral and maxillofacial surgery **65**(11): 2142-2147.

- Buijs, G.J., van der Houwen, E.B., Stegenga, B., Bos, R.R., Verkerke, G.J. (2007b). "Mechanical strength and stiffness of biodegradable and titanium osteofixation systems." Journal of oral and maxillofacial surgery **65**(11): 2148-2158.
- Cantaloube, D., Rives, J.M., Bauby, F., Andreani, J.F., Dumas, B. (1989). "[Use of a cup-shaped implant of polydioxanone in orbital-malar fractures]." Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale **90**(1): 48-51.
- Champy, M., Wilk, A., Schnebelen, J. (1975). "Die Behandlung der Mandibularfrakturen mittels Osteosynthese ohne intermaxilläre Ruhigstellung nach der Technik von F.X. Michelet." Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde mit Zentralblatt **63**(4): 339-341.
- Champy, M., Lodde, J.P., Wilk, A., Grasset, D. (1978). "Plattenosteosynthese bei Mittelgesichtsfrakturen und -osteotomien." Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **2**: 26-29.
- Chawla, A.S. und Chang, T.M. (1985). "In-vivo degradation of poly(lactic acid) of different molecular weights." Biomaterials, medical devices, and artificial organs **13**(3-4): 153-162.
- Claes, L. (1989). "The mechanical and morphological properties of bone beneath internal fixation plates of differing rigidity." Journal of orthopaedic research **7**(2): 170-177.
- Cohen, S.R. und Holmes, R.E. (2001). "Internal Le Fort III distraction with biodegradable devices." Journal of craniofacial surgery **12**(3): 264-272.
- Cohen, S.R., Holmes, R.E., Amis, P., Fitchner, H., Shusterman, E.M. (2001). "Tacks: a new technique for craniofacial fixation." Journal of craniofacial surgery **12**(6): 596-602.
- Cutright, D.E. und Hunsuck, E. (1972). "The repair of fractures of the orbital floor using biodegradable polylactic acid." Oral surgery, oral medicine and oral pathology **33**(1): 28-34.
- Cutright, D.E., Hunsuck, E., Beasley, J.D. (1971). "Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid." Journal of oral surgery **29**(6): 393-397.

- Daniels, A.U., Chang, M.K., Andriano, K.P. (1990). "Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone." Journal of applied biomaterials **1**(1): 57-78.
- Dociu, N. und Hein, P. (1981). "PDS ein neues chirurgisches Nahtmaterial." Ethicon OP Forum **108**: 4-22.
- Donath, K. und Breuner, G. (1982). "A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Säge-Schliff (sawing and grinding) technique." Journal of oral pathology **11**(4): 318-326.
- Düchting, J. (2008). "Chemische und mechanische Eigenschaften bioresorbierbarer Osteosyntheseplatten nach in-vitro Degradation." Med. Dissertation. Universität Rostock
- Dumbach, J. (1984). "Zugschraubenosteosynthese nach Ramusosteotomie mit resorbierbaren osteosyntheseschrauben aus Polydioxanon (PDS)--Erste Ergebnisse." Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **8**(2): 145-148.
- Dumbach, J. (1987). "Osteosynthese mit resorbierbaren PDS-Stiften nach sagittaler Spaltung und Ruckversetzung des Unterkiefers--Erste Ergebnisse." Deutsche zahnärztliche Zeitschrift **42**(9): 825-828.
- Eckelt, U., Nitsche, M., Muller, A., Pilling, E., Pinzer, T., Roesner, D. (2007). "Ultrasound aided pin fixation of biodegradable osteosynthetic materials in cranioplasty for infants with craniosynostosis." Journal of cranio-maxillofacial surgery **35**(4-5): 218-221.
- Edwards, T.J. und David, D.J. (1996). "A comparative study of miniplates used in the treatment of mandibular fractures." Plastic and reconstructive surgery **97**(6): 1150-1157.
- Ehrenfeld, M., Roser, M., Hagenmaier, C., Mast, G. (1996). "Behandlung von Unterkieferfrakturen mit unterschiedlichen Fixationstechniken--Ergebnisse einer prospektiven Frakturenstudie." Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie **41**: 67-71.

- Eitenmüller, J., Gerlach, K.L., Schmickal, T., Muhr, G. (1987a). "Semirigide Plattenosteosynthesen unter Verwendung absorbierbarer Polymere als temporäre Implantate. I. Einführung." Chirurg **58**(11): 759-763.
- Eitenmüller, J., Gerlach, K.L., Schmickal, T., Muhr, G. (1987b). "Semirigide Plattenosteosynthesen unter Verwendung absorbierbarer Polymere als temporäre Implantate. II. Tierexperimentelle Untersuchungen." Chirurg **58**(12): 831-839.
- Enislidis, G., Lagogiannis, G., Wittwer, G., Glaser, C., Ewers, R. (2005). "Fixation of zygomatic fractures with a biodegradable copolymer osteosynthesis system: short- and long-term results." International journal of oral and maxillofacial surgery **34**(1): 19-26.
- Enislidis, G., Pichorner, S., Lambert, F., Wagner, A., Kainberger, F., Kautzky, M., Ewers, R. (1998). "Fixation of zygomatic fractures with a new biodegradable copolymer osteosynthesis system. Preliminary results." International journal of oral and maxillofacial surgery **27**(5): 352-355.
- Eppley, B.L. (2005). "Use of resorbable plates and screws in pediatric facial fractures." Journal of oral and maxillofacial surgery **63**(3): 385-391.
- Eppley, B.L. und Sadove, A.M. (1995a). "A comparison of resorbable and metallic fixation in healing of calvarial bone grafts." Plastic and reconstructive surgery **96**(2): 316-322.
- Eppley, B.L. und Sadove, A.M. (1995b). "Resorbable coupling fixation in cranosynostosis surgery: experimental and clinical applications." Journal of craniofacial surgery **6**(6): 477-482.
- Eppley, B.L. und Reilly, M. (1997). "Degradation characteristics of PLLA-PGA bone fixation devices." Journal of craniofacial surgery **8**(2): 116-120.
- Eppley, B.L., Sadove, A.M., Havlik, R.J. (1997). "Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery." Plastic and reconstructive surgery **100**(1): 1-7.
- Eppley, B.L., Prevel, C.D., Sadove, A.M., Sarver, D. (1996). "Resorbable bone fixation: its potential role in cranio-maxillofacial trauma." Journal of cranio-maxillofacial trauma **2**(1): 56-60.

- Eppley, B.L., Morales, L., Wood, R., Pensler, J., Goldstein, J., Havlik, R.J., Habal, M., Losken, A., Williams, J.K., Burstein, F., Rozzelle, A.A., Sadove, A.M. (2004). "Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: clinical experience in 1883 patients." Plastic and reconstructive surgery **114**(4): 850-856.
- Ewers, R. und Förster, H. (1985). "Resorbierbare Osteosynthesematerialien. Eine tierexperimentelle Studie." Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **9**(3): 196-201.
- Fuller, R.A. und Rosen, J.J. (1986). "Materials for medicine." Scientific American **255**(4): 118-125.
- Gasteiger, J., Hofmann, A., Spycher, S., Schunk, A. (2001). "Chemie für Mediziner." <http://www2.chemie.uni-erlangen.de/projects/vsc/chemie-mediziner-neu/>.
- Gerlach, K.L. (1986). Tierexperimentelle Untersuchung zur Anwendung biologisch abbaubarer Polymere in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Med. Habilitationsschrift, Universität zu Köln.
- Gerlach, K.L. (1990). Treatment of zygomatic fractures with biodegradable poly (L-lactide) plates and screws, In: G. Heimke, U. Soltesz und A.C.J. Lee (Hrsg): Clinical implant materials, Elsevier, Amsterdam: 573-578.
- Gerlach, K.L. (1993). "In-vivo and clinical evaluations of poly(L-lactide) plates and screws for use in maxillofacial traumatology." Clinical materials **13**(1-4): 21-28.
- Gerlach, K.L. (2000). "Resorbierbare Polymere als Osteosynthesematerialien." Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **4 Suppl 1**: S91-102.
- Gerlach, K.L. und Eitenmüller, J. (1988). "Untersuchungen zum biologischen Abbau verschiedener Polymere der alpha-Hydroxysäuren." Deutsche zahnärztliche Zeitschrift **43**(1): 41-44.

- Gerlach, K.L., Eitenmüller, J., Schmitz, H. (1987a). "In vivo-Untersuchungen der Festigkeitseigenschaften biologisch abbaubarer Polymere zur Anwendung als Osteosynthesematerialien." Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **11**(3): 211-216.
- Gerlach, K.L., Krause, H.R., Eitenmüller, J. (1987b). Use of absorbable osteosynthesis material for mandibular fracture treatment of dogs, In: A. Pizzoferrato, P.G. Marchetti, A. Ravaglioni und A.C.J. Lee (Hrsg): Biomaterials and clinical applications, Elsevier, Amsterdam 459-465.
- Getter, L., Cutright, D.E., Bhaskar, S.N., Augsburg, J.K. (1972). "A biodegradable intraosseous appliance in the treatment of mandibular fractures." Journal of oral surgery **30**(5): 344-348.
- Goldstein, J.A., Quereshy, F.A., Cohen, A.R. (1997). "Early experience with biodegradable fixation for congenital pediatric craniofacial surgery." Journal of craniofacial surgery **8**(2): 110-115.
- Goodship, A.E. und Kenwright, J. (1985). "The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures." Journal of bone and joint surgery. British volume **67**(4): 650-655.
- Gourlay, S.J., Rice, R.M., Hegyeli, A.F., Wade, C.W., Dillon, J.G., Jaffe, H., Kulkarni, R.K. (1978). "Biocompatibility testing of polymers: in vivo implantation studies." Journal of biomedical materials research **12**(2): 219-232.
- Gundlach, K.K.H. (1990). "Plating techniques of mandibular fractures." Facial plastic surgery **7**(3): 189-197.
- Gundlach, K.K.H. (1994). Fractures of the mandible, In: M. Cohen (Hrsg): Mastery of plastic and reconstructive surgery, Little, Brown & Company, Boston: 1165-1180.
- Habal, M.B. (1997). "Absorbable, invisible, and flexible plating system for the craniofacial skeleton." Journal of craniofacial surgery **8**(2): 121-126.

- Haers, P.E. und Sailer, H.F. (1998). "Biodegradable self-reinforced poly-L/DL-lactide plates and screws in bimaxillary orthognathic surgery: short term skeletal stability and material related failures." Journal of cranio-maxillofacial surgery **26**(6): 363-372.
- Heidemann, W. und Gerlach, K.L. (2002). "Imaging of biodegradable osteosynthesis materials by ultrasound." Dento maxillo facial radiology **31**(3): 155-158.
- Heidemann, W., Fischer, J.H., Koebke, J., Bussmann, C., Gerlach, K.L. (2003). "In-vivo-Untersuchung zur Degradation von Poly-(D,L-)Laktid- und Poly-(L-Laktid-co-Glykolid)-Osteosynthesematerial." Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **7**(5): 283-288.
- Heidemann, W., Jeschkeit, S., Ruffieux, K., Fischer, J.H., Wagner, M., Kruger, G., Wintermantel, E., Gerlach, K.L. (2001). "Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo." Biomaterials **22**(17): 2371-2381.
- Heidemann, W., Jeschkeit-Schubbert, S., Ruffieux, K., Fischer, J.H., Jung, H., Krueger, G., Wintermantel, E., Gerlach, K.L. (2002). "pH-stabilization of predegraded PDLA by an admixture of water-soluble sodiumhydrogenphosphate--results of an in vitro- and in vivo-study." Biomaterials **23**(17): 3567-3574.
- Heitemeyer, U., Claes, L., Hierholzer, G. (1990). "Die Bedeutung der postoperativen Stabilitat fur die ossare Reparatation einer Mehrfragmentfraktur. Tierexperimentelle Untersuchungen." Der Unfallchirurg **93**(2): 49-55.
- Hoffmann, J., Troitzsch, D., Gulicher, D., Adam, C., Reinert, S. (2002). "Significance of biodegradable implants in case of midfacial fractures." Biomedizinische Technik **47 Suppl 1**: 496-499.
- Iizuka, T., Mikkonen, P., Paukku, P., Lindqvist, C. (1991). "Reconstruction of orbital floor with polydioxanone plate." International journal of oral and maxillofacial surgery **20**(2): 83-87.

- Illi, O.E., Gitzelmann, C.A., Gasser, B., Misteli, F., Ruedi, M. (1994). "Five years of experience with biodegradable implants in paediatric surgery " Journal of materials science: Materials in medicine **5**(6-7): 417-423.
- Imola, M.J., Hamlar, D.D., Shao, W., Chowdhury, K., Tatum, S. (2001). "Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery: long-term outcome." Archives of facial plastic surgery **3**(2): 79-90.
- Jundt, G. (2001). Stütz- und Bewegungsapparat. In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph. U. (Hrsg) : Pathologie. 2. Auflage, 970-971, Urban & Fischer, München, .
- Kallela, I., Iizuka, T., Salo, A., Lindqvist, C. (1999a). "Lag-screw fixation of anterior mandibular fractures using biodegradable polylactide screws: a preliminary report." Journal of oral and maxillofacial surgery **57**(2): 113-118.
- Kallela, I., Tulamo, R., Hietanen, J., Pohjonen, T., Suuronen, R., Lindqvist, C. (1999b). "Fixation of mandibular body osteotomies using biodegradable amorphous self-reinforced (70L:30DL) polylactide or metal lag screws: an experimental study in sheep." Journal of cranio-maxillofacial surgery **27**(2): 124-133.
- Kallela, I., Laine, P., Suuronen, R., Ranta, P., Iizuka, T., Lindqvist, C. (1999c). "Osteotomy site healing following mandibular sagittal split osteotomy and rigid fixation with polylactide biodegradable screws." International journal of oral and maxillofacial surgery **28**(3): 166-170.
- Kiely, K.D., Wendfeldt, K.S., Johnson, B.E., Haskell, B.S., Edwards, R.C. (2006). "One-year postoperative stability of LeFort I osteotomies with biodegradable fixation: A retrospective analysis of skeletal relapse." American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics **130**(3): 310-316.
- Korinek, A.M. (1997). "Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. Service Epidémiologie Hygiène et Prévention." Neurosurgery online **41**(5): 1073-1079.

- Kronenthal, R.L. (1975). Biodegradable polymers in medicine and surgery, In: R. Kronenthal, Z. Oser und E. Martin (Hrsg): Polymers in medicine and surgery, Plenum Press, New York: 119-137.
- Kulkarni, R.K., Pani, K.C., Neuman, C., Leonard, F. (1966). "Polylactic acid for surgical implants." Archives of surgery **93**(5): 839-843.
- Kulkarni, R.K., Moore, E.G., Hegyeli, A.F., Leonard, F. (1971). "Biodegradable poly(lactic acid) polymers." Journal of biomedical materials research **5**(3): 169-181.
- Kumar, A.V., Staffenberg, D.A., Petronio, J.A., Wood, R.J. (1997). "Bioabsorbable plates and screws in pediatric craniofacial surgery: a review of 22 cases." Journal of craniofacial surgery **8**(2): 97-99.
- Kurpad, S.N., Goldstein, J.A., Cohen, A.R. (2000). "Bioresorbable fixation for congenital pediatric craniofacial surgery: a 2-year follow-up." Pediatric neurosurgery **33**(6): 306-310.
- Laine, P., Kontio, R., Lindqvist, C., Suuronen, R. (2004). "Are there any complications with bioabsorbable fixation devices? A 10 year review in orthognathic surgery." International journal of oral and maxillofacial surgery **33**(3): 240-244.
- Landes, C.A. und Kriener, S. (2003). "Resorbable plate osteosynthesis of sagittal split osteotomies with major bone movement." Plastic and reconstructive surgery **111**(6): 1828-1840.
- Landes, C.A. und Ballon, A. (2006). "Skeletal stability in bimaxillary orthognathic surgery: P(L/DL)LA-resorbable versus titanium osteofixation." Plastic and reconstructive surgery **118**(3): 703-721.
- Landes, C.A., Kriener, S., Menzer, M., Kovacs, A.F. (2003). "Resorbable plate osteosynthesis of dislocated or pathological mandibular fractures: a prospective clinical trial of two amorphous L-/DL-lactide copolymer 2-mm miniplate systems." Plastic and reconstructive surgery **111**(2): 601-610.

- Laughlin, R.M., Block, M.S., Wilk, R., Malloy, R.B., Kent, J.N. (2007). "Resorbable plates for the fixation of mandibular fractures: a prospective study." Journal of oral and maxillofacial surgery **65**(1): 89-96.
- Li, S., Garreau, H., Vert, M. (1990a). "Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α -hydroxy acids) in aqueous media, Part 1: poly(DL-lactic acid) " Journal of materials science: materials in medicine **1**: 123-130.
- Li, S., Garreau, H., Vert, M. (1990b). "Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α -hydroxy acids) in aqueous media, Part 2: Degradation of lactide-glycolide copolymers:PLA37.5GA25 and PLA75GA25." Journal of materials science: materials in medicine **1**: 131-139.
- Li, S., Garreau, H., Vert, M. (1990c). "Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α -hydroxy acids) in aqueous media, Part 3: Influence of the morphology of poly(L-/actic acid)." Journal of materials science: materials in medicine **1**: 198-206.
- Luhr, H.G. (1968). "Zur stabilen Osteosynthese bei Unterkieferfrakturen." Deutsche zahnärztliche Zeitschrift **23**(7): 754.
- Luhr, H.G. (1972). "Die Kompressions-Osteosynthese zur Behandlung von Unterkieferfrakturen--Experimentelle Grundlagen und klinische Erfahrungen." Deutsche zahnärztliche Zeitschrift **27**(1): 29-37.
- Luhr, H.G. und Hausmann, D.F. (1996). "Ergebnisse der Kompressionsosteosynthese mit intraoralem Zugang bei 922 Unterkieferfrakturen." Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie **41**: 77-80.
- Mai, R., Lauer, G., Pilling, E., Jung, R., Leonhardt, H., Proff, P., Stadlinger, B., Pradel, W., Eckelt, U., Fanghänel, J., Gedrange, T. (2007). "Bone welding - A histological evaluation in the jaw." Annals of anatomy - Anatomischer Anzeiger **189**(4): 350-355.

- Margevicius, K.J., Claes, L.E., Durselen, L., Hanselmann, K. (1996). "Identification and distribution of synthetic ligament wear particles in sheep." Journal of biomedical materials research **31**(3): 319-328.
- Marsh, J.L. (2000). Surgical Research on Craniosynostosis, In: M.M. Cohen Jr. und R.E. MacLean (Hrsg): Craniosynostosis, Oxford University Press, New York: 292-306.
- Mazzonetto, R., Paza, A.O., Spagnoli, D.B. (2004). "A retrospective evaluation of rigid fixation in orthognathic surgery using a biodegradable self-reinforced (70L:30DL) polylactide." International journal of oral and maxillofacial surgery **33**(7): 664-669.
- McManners, J., Moos, K.F., El Attar, A. (1997). "The use of biodegradable fixation in sagittal split and vertical subsigmoid osteotomy of the mandible: a preliminary report." British journal of oral and maxillofacial surgery **35**(6): 401-405.
- Michelet, F.X., Deymes, J., Dessus, B. (1973). "Osteosynthesis with miniaturized screwed plates in maxillo-facial surgery." Journal of maxillofacial surgery **1**(2): 79-84.
- Mommaerts, M.Y. und Engelke, W. (1986). "Erfahrungen mit der Osteosynthese-Platte nach Champy/Lodde bei Unterkieferfrakturen." Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **10**(2): 94-101.
- Montag, M.E., Morales, L., Jr., Daane, S. (1997). "Bioabsorbables: their use in pediatric craniofacial surgery." Journal of craniofacial surgery **8**(2): 100-102.
- Mundell, R.D., Mooney, M.P., Siegel, M.I., Losken, A. (1993). "Osseous guided tissue regeneration using a collagen barrier membrane." Journal of oral and maxillofacial surgery **51**(9): 1004-1012.
- Nakamura, T., Hitomi, S., Watanabe, S., Shimizu, Y., Jamshidi, K., Hyon, S.H., Ikada, Y. (1989). "Bioabsorption of polylactides with different molecular properties." Journal of biomedical materials research **23**(10): 1115-1130.
- Niederdelmann, H. und Bührmann, K. (1983). "Resorbierbare Osteosyntheseschrauben aus Polydioxanon (PDS)." Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **7**: 399-400.

- Obwegeser, J.A. (1994). "Osteosynthesis using biodegradable poly-p-dioxanon (PDS II) in Le Fort I--osteotomy without postoperative intermaxillary fixation." Journal of cranio-maxillofacial surgery **22**(3): 129-137.
- Obwegeser, J.A. (1998). "Resorbier- und umbaubare Osteosynthesematerialien in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie." Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **2**(6): 288-308.
- Pape, H.D., Schippers, C.G., Gerlach, K.L., Walz, C. (1996). "Die Funktionsstabilität der Miniplattenosteosynthese nach Champy bei Kieferwinkelfrakturen." Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie **41**: 94-96.
- Peltoniemi, H.H., Tulamo, R.M., Toivonen, T., Hallikainen, D., Tormala, P., Waris, T. (1999). "Biodegradable semirigid plate and miniscrew fixation compared with rigid titanium fixation in experimental calvarial osteotomy." Journal of neurosurgery **90**(5): 910-917.
- Perren, S.M. und Cordey, J. (1977). "Die Gewebsdifferenzierung in der Frakturheilung." Unfallheilkunde **80**(5): 161-164.
- Pietrzak, W.S., Sarver, D.R., Verstynen, M.L. (1997). "Bioabsorbable polymer science for the practicing surgeon." Journal of craniofacial surgery **8**(2): 87-91.
- Pistner, H. (1992). Osteosynthese mit Blinddübeln und Platten aus bioresorbierbarem Block-Poly-(L-Lactid). Akademischer Verlag, München.
- Pistner, H. (1997). "Osteosynthese mit bioresorbierbaren Materialien: Entwicklung einer Schraube vom Werkstoff bis zur klinischen Anwendung." Med. Habilitationsschrift. Universität Würzburg.
- Pistner, H., Bendix, D.R., Mühling, J., Reuther, J.F. (1993a). "Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part III. Analytical characterization." Biomaterials **14**(4): 291-298.
- Pistner, H., Gutwald, R., Ordnung, R., Reuther, J., Mühling, J. (1993b). "Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. I. Biological results." Biomaterials **14**(9): 671-677.

- Pistner, H., Stallforth, H., Gutwald, R., Mühling, J., Reuther, J., Michel, C. (1994). "Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part II: Physico-mechanical behaviour of implants." Biomaterials **15**(6): 439-450.
- Reinert, S., Schwarz, M., Pourkermani, R., Lentrodt, J. (1996). "Spätergebnisse und Komplikationen der Unterkiefer-Kompressionsosteosynthese mit intraoralem Zugang-eine 10-Jahres-Studie." Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie **41**: 74-77.
- Rice, R.M., Hegyeli, A.F., Gourlay, S.J., Wade, C.W., Dillon, J.G., Jaffe, H., Kulkarni, R.K. (1978). "Biocompatibility testing of polymers: in vitro studies with in vivo correlation." Journal of biomedical materials research **12**(1): 43-54.
- Roed-Petersen, B. (1974). "Absorbable synthetic suture material for internal fixation of fractures of the mandible." International journal of oral surgery **3**(3): 133-136.
- Rozema, F.R., Bos, R.R., Pennings, A.J., Jansen, H.W. (1990a). "Poly(L-lactide) implants in repair of defects of the orbital floor: an animal study." Journal of oral and maxillofacial surgery **48**(12): 1305-1309.
- Rozema, F.R., Levendag, P.C., Bos, R.R., Boering, G., Pennings, A.J. (1990b). "Influence of resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws on the dose distributions of radiotherapy beams." International journal of oral and maxillofacial surgery **19**(6): 374-376.
- Rozema, F.R., Bos, R.R., Boering, G., van Asten, J.A., Nijenhuis, A.J., Pennings, A.J. (1991). "The effects of different steam-sterilization programs on material properties of poly(L-lactide)." Journal of applied biomaterials **2**(1): 23-28.
- Sailer, H., Gratz, K., Oechslin, C., Zimmerman, A., Haers, P. (1999). "Overview of new biodegradable self-reinforced osteosynthesis systems in cranio-maxillofacial surgery." International journal of oral and maxillofacial surgery **28**(Supplement 1): 75-76.
- Sasserath, C., Van Reck, J., Gitani, J. (1991). "[The use of a polyglycolic acid membrane in the reconstruction of the orbital floor and in loss of bone substance in the maxillofacial region]." Acta stomatologica belgica **88**(1): 5-11.

- Schmelzeisen, R., Schliephake, H., Schultze-Mosgau, S., Krause, A. (1996). "2,7-mm-(AO-) oder 2,0-mm-Miniplattenosteosynthese bei Unterkieferfrakturen." Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie **41**: 88-90.
- Senel, F.C., Tekin, U.S., Imamoglu, M. (2006). "Treatment of a mandibular fracture with biodegradable plate in an infant: Report of a case." Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology **101**(4): 448-450.
- Stendel, R., Krischek, B., Pietila, T.A. (2001). "Biodegradable implants in neurosurgery." Acta neurochirurgica **143**(3): 237-243.
- Suuronen, R. (1991). "Comparison of absorbable self-reinforced poly-L-lactide screws and metallic screws in the fixation of mandibular condyle osteotomies: an experimental study in sheep." Journal of oral and maxillofacial surgery **49**(9): 989-995.
- Suuronen, R. (1993). "Biodegradable fracture-fixation devices in maxillofacial surgery." International journal of oral and maxillofacial surgery **22**(1): 50-57.
- Suuronen, R., Pohjonen, T., Vasenius, J., Vainionpaa, S. (1992a). "Comparison of absorbable self-reinforced multilayer poly-l-lactide and metallic plates for the fixation of mandibular body osteotomies: an experimental study in sheep." Journal of oral and maxillofacial surgery **50**(3): 255-262.
- Suuronen, R., Laine, P., Sarkiala, E., Pohjonen, T., Lindqvist, C. (1992b). "Sagittal split osteotomy fixed with biodegradable, self-reinforced poly-L-lactide screws. A pilot study in sheep." International journal of oral and maxillofacial surgery **21**(5): 303-308.
- Thaller, S.R., Moore, C., Tesluk, H. (1995a). "Biodegradable polyglyconate plates and screws: a histological evaluation in a rabbit model." Journal of craniofacial surgery **6**(4): 282-287.
- Thaller, S.R., Lee, T., Tesluk, H. (1995b). "Polyglyconate fixation successfully stabilizes zygomatic osteotomies in a nonhuman primate." Journal of craniofacial surgery **6**(6): 459-464.

- Tierschutzbestimmungen (2005). "ISO/EN 10993-2." Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 2: Tierschutzbestimmungen.
- Törmälä, P. (1992). "Biodegradable self-reinforced composite materials; manufacturing structure and mechanical properties." Clinical materials **10**(1-2): 29-34.
- Törmälä, P., Vainionpää, S., Kilpikari, J., Rokkanen, P. (1987). "The effects of fibre reinforcement and gold plating on the flexural and tensile strength of PGA/PLA copolymer materials in vitro." Biomaterials **8**(1): 42-45.
- Tschakaloff, A., Losken, H.W., Lalikos, J., Link, J., Mooney, M.P., von Oepen, R., Michaeli, W., Losken, A. (1993). "Experimental studies of DL-poly(lactic acid) biodegradable plates and screws in rabbits: computed tomography and molecular weight loss." Journal of craniofacial surgery **4**(4): 223-227.
- Vainionpää, S., Kilpikari, J., Laiho, J., Helevirta, P., Rokkanen, P., Tormala, P. (1987). "Strength and strength retention in vitro of absorbable, self-reinforced polyglycolide (PGA) rods for fracture fixation." Biomaterials **8**(1): 46-48.
- Verheyen, C.C., de Wijn, J.R., van Blitterswijk, C.A., Rozing, P.M., de Groot, K. (1993). "Examination of efferent lymph nodes after 2 years of transcortical implantation of poly(L-lactide) containing plugs: a case report." Journal of biomedical materials research **27**(8): 1115-1118.
- Vert, M., Christel, P., Chabot, F., Laeray, J. (1984). Bioresorbable plastic material for bone surgery, In: G.W. Hastings und P. Ducheyne (Hrsg): Macromolecular biomaterials, CRC, Boca Raton: 119-142.
- Watzek, G. und Mailath-Pokorny, G. (2001). Zahnärztliche Implantate In: N. Schwenger und M. Ehrenfeld (Hrsg): Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 3: Zahnärztliche Chirurgie, Thieme, Stuttgart: 127- 168.
- Williams, D.F. und Mort, E. (1977). "Enzyme-accelerated hydrolysis of polyglycolic acid." Journal of bioengineering **1**(3): 231-238.

- Wiltfang, J. (1998). Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung zur Mikromorphologie der primären Frakturheilung. Quintessenz, Berlin.
- Wiltfang, J. (2002). "Osteosynthesysteme in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie." HNO **50**(9): 800-811.
- Wiltfang, J., Merten, H.A., Schultze Mosgau, S., Schrell, U., Wenzel, D., Kessler, P. (2000). "Biodegradable miniplates (LactoSorb): long-term results in infant minipigs and clinical results." Journal of craniofacial surgery **11**(3): 239-243.
- Wittwer, G., Adeyemo, W.L., Voracek, M., Turhani, D., Ewers, R., Watzinger, F., Enislidis, G. (2005). "An evaluation of the clinical application of three different biodegradable osteosynthesis materials for the fixation of zygomatic fractures." Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology **100**(6): 656-660.
- Wittwer, G., Adeyemo, W.L., Yerit, K., Voracek, M., Turhani, D., Watzinger, F., Enislidis, G. (2006). "Complications after zygoma fracture fixation: Is there a difference between biodegradable materials and how do they compare with titanium osteosynthesis?" Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology **101**(4): 419-425.
- Wood, G.D. (2006). "Inion biodegradable plates: the first century." British journal of oral and maxillofacial surgery **44**(1): 38-41.
- Yerit, K.C., Enislidis, G., Schopper, C., Turhani, D., Wanschitz, F., Wagner, A., Watzinger, F., Ewers, R. (2002). "Fixation of mandibular fractures with biodegradable plates and screws." Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology **94**(3): 294-300.
- Yerit, K.C., Hainich, S., Enislidis, G., Turhani, D., Klug, C., Wittwer, G., Ockher, M., Undt, G., Kermer, C., Watzinger, F., Ewers, R. (2005). "Biodegradable fixation of mandibular fractures in children: Stability and early results." Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology **100**(1): 17-24.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. K. Gundlach bin ich für die Stellung des Themas und die intensive Betreuung bei Planung und Durchführung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Gedankt sei an dieser Stelle auch Herrn Professor Dr. Dr. Dr. h.c. J. Härtel für seine Hilfe bei den Korrekturen und Hinweise bei der Überarbeitung der vorliegenden Arbeit.

Bei der Planung der Studie und Auswertung der histologischen Präparate erhielt ich Unterstützung von Herrn Dr. E. Gafumbegete und Herrn PD Dr. C. Boltze, ehemalige Mitarbeiter des Instituts für Pathologie der Universität Rostock.

Mein besonderer Dank gilt Frau K. Sievert und den anderen Mitarbeitern des Tierhauses des Experimentellen Forschungszentrums der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock für die Hilfe bei Narkotisierung, Nachsorge und Haltung der Tiere.

Für die histologische Aufarbeitung des umfangreichen Probenmaterials danke ich Frau D. Gütschow und Frau I. Wilmbusse sehr herzlich.

Ferner möchte ich mich bei der medizinischen Fakultät der Universität Rostock bedanken, die im Rahmen des Forschungsförderprogramms FORUN das Projekt finanziell unterstützt und somit ermöglicht hat (Projektnummer: 989002).

Erklärung

Ich erkläre, dass ich ein Verfahren zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe,

die vorgelegte Dissertation bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde,

ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 21.03.1973
Geburtsort: Teheran
Familienstand: ledig
Eltern: Mutter: Laya Ahani, Vater: Ismail Sarajian
Geschwister: 2 Schwestern und 2 Brüder
Staatsangehörigkeit: deutsch, iranisch

Schulbildung:

1980-1984 Grundschohle in Teheran
1985-1987 Orientierungsschohle in Teheran
1987/88-1990/91 Hauptschohle auf dem Markt in Bochum
1991/92-1993-94 Graf-Engelbert-Gymnasium in Bochum
10.06.1994 Abitur in Bochum

Studium:

WS 1994 - SS 1999 Studium der Zahnmedizin
an der Universität Rostock
(mit „sehr gut“ abgeschlossen, Jahrespreis
für herausragende Leistungen für
Studierende der Universität Rostock)

WS 1999 - SS 2005 Studium der Humanmedizin
an der Universität Rostock und
an der Brown University, USA
(mit 1,99 abgeschlossen)

Berufliche Tätigkeit:

11/1999	Zahnärztliche Approbation
04/2000-12/2004	Wiss. Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Rostock (halbtags) (Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Gundlach, MSD)
06/2005	Ärztliche Approbation
Seit 01.07.2005	Wiss. Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Gundlach, MSD)
07.05.2008	Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Aus der Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. K. Gundlach MSD, FDSRCS)
der „Hans – Moral – Klinik“ der Universität Rostock



**Vergleichende in vivo Untersuchung zum biologischen Verhalten
unterschiedlicher bioresorbierbarer Osteosyntheseplatten –
Eine tierexperimentelle Studie an Wistarratten**

Thesen

der

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Universität Rostock

vorgelegt von

Arzt und Zahnarzt Hamid-Reza Sarajian

geboren in Teheran

Rostock 2008

- 1) Die 5 untersuchten bioresorbierbaren Implantate (Delta System®, Inion CPS® 1.5 Baby, Lactosorb®, Resorb X® und RFS®) sind biokompatibel und führen nicht zu einer klinisch manifesten Entzündungsreaktion.
- 2) Die Stabilität der untersuchten Implantate ist ausreichend für eine ungestörte Knochenheilung nach Kraniotomie bei der Ratte.
- 3) Die bioresorbierbaren Implantate sind eine echte Alternative zu den zurzeit hauptsächlich angewendeten metallischen Implantaten bei nicht stark belasteten Knochen.
- 4) Nach der Implantation kommt es zu einer milden Gewebsreaktion, die als unspezifische Reaktion auf das Operationstrauma zurückzuführen ist.
- 5) Mit dem Beginn der Degradation kommt zu einer erhöhten Vaskularisation der umgebenden Gewebe und zu einem vermehrten Auftreten von Makrophagen, Lymphozyten einschließlich Plasmazellen, Fibrozyten und wenigen Riesenzellen.
- 6) Nach dem Ende der Degradation bildet sich die Vaskularisation zurück und die Entzündungszellen verschwinden. Es entsteht ein reifes Bindegewebe (Narbe).
- 7) Es gibt für jedes Implantat ein Zeitfenster, bei dem die Degradation histologisch beobachtet werden kann. Für die untersuchten Implantate gibt es unterschiedliche Zeitfenster.
- 8) Die vollständige Degradation innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren konnte nur für die Implantate Delta System®, Inion CPS® 1.5 Baby, Lactosorb® und Resorb X® beobachtet werden. Die vollständige Degradation für das Implantat RFS® wurde innerhalb des Untersuchungszeitraumes nicht beobachtet.

- 9) Trotz höherer Kosten der resorbierbaren Osteosynthesysteme sind sie für das Gesundheitssystem insgesamt kostengünstiger, da die Folgeoperationen zur Metallentfernung entfallen.