

Originaldokument gespeichert auf dem Dokumentenserver der Universität Basel
edoc.unibas.ch



Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

**Neue Verfahren zur Wiederherstellung
kiefer-gesichtschirurgischer Defekte, insbesondere bei
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und nach Tumorresektionen**

Autoreferat zur
kumulativen Habilitation
Medizinische Fakultät der Universität Basel

Andreas Albert Müller

April 2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1. Einleitung	1
2. Aktuelle Verfahren der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Behandlung.....	1
2.1 Der Wachstumsverlauf nach Komplettverschluss der Spalte mit einer Operation.....	1
2.2 Die Stresshormonausschüttung vor und nach der Erstoperation im Säuglingsalter.....	2
3. Weiterentwicklungen für die Wiederherstellung kiefer-gesichtschirurgischer Defekte	4
3.1. Chirurgischer Erhalt von Mikrogefässen bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	4
3.2 Von gängigen Praktiken der Mikrochirurgie zu Behandlungsstandards.....	6
3.3 Berechnung fehlender Gesichtsteile und ihre direkte Herstellung aus Biomaterial	6
4. Verfahren zur Knochenwiederherstellung im Tiermodell.....	8
4.1 Die geführte Knochenregeneration am Schädeldach mit resorbierbarem Biomaterial.....	8
4.2 Die Herstellung von Knochenvorläuferzellen aus Zellen der humanen Nabelschnur	10
5. Schlussfolgerung	11
6. Danksagung	12
7. Literaturverzeichnis.....	13

1. Einleitung

Die häufigste angeborene Fehlbildung im Gesicht- und Schädelbereich, die chirurgisch rekonstruiert werden muss, ist die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG). In variabler Ausprägung betrifft dies jedes 500. bis 700. Neugeborene. Erworbene Gesichts- und Schädeldefekte, die einer Rekonstruktion bedürfen, sind häufig die Folge von chirurgischen Tumorsektionen. Die durchgeführten Forschungsarbeiten widmen sich speziell den klinischen Herausforderungen zur Rekonstruktion dieser beiden Defekte.

Rekonstruktive Verfahren haben innerhalb der Kiefer- und Gesichtschirurgie eine zentrale Bedeutung. Die Wiederherstellung der Gesichtsform und -funktion ist Voraussetzung, um den Patienten körperlich und seelisch vom krankheitsbedingten Defekt zu heilen. Das Behandlungsziel wird durch die naturgegebene Normalität vorgegeben. Die Perfektion des Normalen erreichen wir aber trotz grosser, chirurgischer Anstrengung oft nur unvollständig. So ist die Suche nach Verbesserungsmöglichkeiten steter Bestandteil der rekonstruktiven chirurgischen Tätigkeit. Die Weiterentwicklung rekonstruktiver Verfahren lässt sich in drei Bereiche aufteilen, die miteinander verbunden sind.

1. Analyse aktueller Behandlungsergebnisse
2. Weiterentwicklung von Operationsmethoden mit technisch-biologischen Hilfsmitteln
3. Testung neuer Behandlungsverfahren im Tiermodell oder anatomischen Modell

Der chirurgische Fortschritt, sowohl für das Fach wie auch für den einzelnen Chirurgen, ergibt sich aus der Arbeit in jedem dieser Bereiche. Welches sind die aktuellen Resultate, wo besteht Verbesserungsbedarf? Wie können die aktuellen Operationsmethoden noch verfeinert werden? Welche neuen Behandlungsstrategien sollten in einem Modell entwickelt und getestet werden? Die vorliegenden Arbeiten über „Neue Verfahren zur Wiederherstellung kiefer-gesichtschirurgischer Defekte“ teilen sich dementsprechend auf diese Forschungsbereiche auf.

2. Aktuelle Verfahren der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Behandlung

2.1 Der Wachstumsverlauf nach Komplettverschluss der Spalte mit einer Operation

Da eine LKG-Spalte im Säuglings- und Kleinkindesalter verschlossen wird, beeinflusst die Operation das nachfolgende Schädelwachstum. Die Auswirkungen einer bestimmten Operationstechnik auf das Schädelwachstum können aber erst mit Abschluss des Wachstums, also mit etwa 20 Jahren, beurteilt werden. Aus diesem Grund muss jede chirurgische Änderung eines über viele Jahre bewährten LKG-Operationskonzeptes gut abgewogen werden. Zudem sollten die Wachstumsresultate im Langzeitverlauf analysiert werden. Die Erforschung dieses Zusam-

menhanges zwischen Operationstechnik und Wachstumseinfluss ist ein zentraler Aspekt der Spaltchirurgie. Das Schädelwachstum wird traditionell anhand von seitlichen Schädelröntgenaufnahmen beurteilt. Diese Art der Wachstumsanalyse vereinfacht stark die komplexe Realität des dreidimensionalen Gesicht- und Schädelwachstums. Wir führten deshalb eine dreidimensionale Erfassung der Gesichtsform in der klinischen Routine ein [1]. Diese Technik ist röntgenstrahlenfrei und verwendet schwache Laserstrahlen, welche für die Haut unbedenklich sind. Damit ermöglichen wir, in Zukunft eine dreidimensionale Wachstumsanalyse der Gesichtsform durchzuführen.

Zur Reduktion der Behandlungsbelastung für Kind und Familie wurde ab dem Jahre 1991 der Verschluss von LKG-Spalten in Basel nicht mehr schrittweise in zwei oder drei Operationen durchgeführt, sondern in einem einzigen chirurgischen Eingriff („one-stage“) [2]. Dieses Operationskonzept führte in Fachkreisen zu kontroversen Diskussionen, da eine starke Hemmung des Wachstums befürchtet wurde. Der Verschluss von Lippe und Gaumensegel, also der Weichteile, hat vermutlich einen eher untergeordneten Einfluss auf das Wachstum. Hingegen gelten der Schleimhautverschluss am knöchernen Gaumen und die Knochentransplantation in den späteren Zahnbogen (Kieferspalt) im Säuglingsalter als problematisch für das Wachstum.

Die Analyse der Langzeitresultate zeigte nun, dass im Vergleich zu Gesunden ein Defizit des Oberkieferwachstums besteht, dieses aber ähnlich gross ist wie bei Patienten, die in mehreren Schritten operiert wurden [3]. Die Analyse der einzelnen Fälle zeigte aber, dass ein besonders gutes Wachstum festzustellen war, wenn der eingepflanzte Knochen in den Kieferspalt nicht eingewachsen war und seinen eigentlichen Zweck nicht erfüllte, es also zu keiner Verknöcherung kam. Da die frühe Verknöcherung des Kieferspalt für das Wachstum nachteilig erscheint, verzichten wir seit dem Jahre 2002 auf die Verpflanzung von Knochen bei der Erstoperation. Wir führen diese erst durch, wenn die bleibenden Zähne durchbrechen.

Der LKG-Verschluss in einer einzelnen Operation im Säuglingsalter führte nicht zu einer erhöhten Zahl von Korrekturoperationen. So profitierten die Kinder bei Behandlungsabschluss tatsächlich von einer geringeren Anzahl Narkosen für die Gesamtbehandlung [3].

2.2 Die Stresshormonausschüttung vor und nach der Erstoperation im Säuglingsalter

Vollnarkosen im Säuglings- und Kleinkindesalter stehen unter dem Verdacht, einen nachteiligen Effekt auf die kognitive Entwicklung bei Kindern zu haben [4]. Diese Feststellung fand auch Eingang in die Tagesmedien [5]. Bei wiederholten Vollnarkosen erhöht sich das Risiko für Lernschwächen [6], insbesondere wenn die Narkosen vor dem vierten Lebensjahr stattfinden [7]. Nun könnte man erwägen, den operativen Gaumenverschluss bis nach dem vierten Lebensjahr

aufzuschieben. Genau dies wurde aber bereits in den 70er-Jahren an mehreren Kliniken praktiziert, damals mit dem Ziel, das Oberkieferwachstum in den ersten Lebensjahren nicht zu beeinflussen. Dieses Verfahren wurde aber mehrheitlich wieder eingestellt, da eine andauernde spaltbedingte Öffnung zwischen Mund und Nase über das dritte Lebensjahr hinaus die normale Sprechentwicklung derart stark behinderte, dass diese auch nach dem operativen Verschluss nicht mehr normalisiert werden konnte [8, 9]. Diese Tatsache stützt ebenfalls unser Bestreben, die LKG-Spalte möglichst früh komplett zu verschliessen.

Über welchen Mechanismus die Vollnarkose die kognitive neurologische Entwicklung beeinflusst, ist unklar. Wir untersuchten, wie die Hypophysen-Cortisol-Stressachse bei Säuglingen mit LKG-Spalten durch die Hospitalisation und die Operation ausgelenkt wird [10]. Dies ist interessant, weil eine andauernde Auslenkung der Stressachse die kognitive Entwicklung hemmen kann. Die Messung von Cortisol im Speichel und der Schlaf-Wach-Aktivität vor dem Eingriff zeigte aber vergleichbare Werte zwischen LKG-Säuglingen und Gesunden. Ebenso zeigte sich eine rasche Erholung der Stressachse innert fünf Tagen nach dem Eingriff auf die Normwerte, sodass der operative Stress kaum als Ursache in Frage kommt [10]. Analog war in Tierversuchen ebenfalls nicht das chirurgische Trauma, sondern die Wirkung der Narkotika für die kognitive Beeinträchtigung entscheidend [6, 11]. Studien zeigen eine spezifische Beeinträchtigung der Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung, nicht aber des Intelligenzquotienten und des sozialen sowie familiären Verhaltens [6]. Diese Feststellung deckt sich grösstenteils mit eigenen psychologischen Testungen, bei der LKG-Kinder sich bezüglich Emotionalität und ihrer sozialen Stärken sowie Schwächen nicht von einer gesunden Vergleichsgruppe unterschieden. Lediglich bei der Testung der Interaktion zeigten LKG-Kinder reduzierte Proaktivität, wobei sich dies auf offene soziale Situationen beschränkte und nicht im Familien- und Freundeskreis feststellbar war [10].

Zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Technik eine LKG-Spalte im Spannungsfeld zwischen Wachstums- und Sprechentwicklung am sinnvollsten zu verschliessen ist, wird je nach Behandlungsteam unterschiedlich beantwortet. In einer Zusammenstellung der Behandlungsprotokolle von 201 europäischen Behandlungszentren unterschieden sich alle Protokolle in gewissen Details, sodass nicht zwei identische Protokolle ausgemacht werden konnten [13]. Selbst nach grundsätzlicher Festlegung auf ein bestimmtes Protokoll muss das operative Vorgehen an spezifische Eigenheiten des Patienten und der Familie angepasst werden können. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich bei 15 % der Kinder mit einer LKG-Spalte noch weitere Fehlbildungen [14]. In Fällen von Mehrfachfehlbildungen muss die Belastung von Kind und Familie bei der Festlegung des chirurgischen Vorgehens und des Operationszeitpunktes mitbeachtet werden.

Die Frage, wie eine Spalte früh, in wenigen operativen Schritten und für das Wachstum so schonend wie möglich operiert werden kann, bleibt unbeantwortet. Dies treibt uns an, aktuelle Operationsmethoden weiter zu entwickeln und neue Behandlungsverfahren im Labor zu testen.

3. Weiterentwicklungen für die Wiederherstellung kiefer-gesichtschirurgischer Defekte

3.1. Chirurgischer Erhalt von Mikrogefässen bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Chirurgische Techniken zum Verschluss von Lippenspalten unterscheiden sich hauptsächlich in unterschiedlichen Schnitt- und Präparationstechniken von Haut, Muskelbäuchen, Nasenscheidewand und Nasenflügel [15]. Die Blutgefässe werden dabei kaum berücksichtigt, obwohl Durchblutung und Wachstumspotenz in einem engen biologischen Zusammenhang stehen.

In der gesunden Oberlippe verläuft stets eine Arterie, welche von beiden Seiten Zufluss erhält und von deren Mitte Gefässäste zum Nasensteg und zur Nasenspitze abzweigen – ein schematischer Verlauf wie bei einem umgedrehten „T“ (⊥). Diese Lippenarterie ernährt den Lippenmuskel, aber auch die darunter liegende Knochenhaut, welche am Knochenwachstum beteiligt ist. Durch die Lippenspalte wird diese normale Anatomie unterbrochen, sodass der Zufluss zur Mitte nur noch von einer Seite möglich ist (⊥—). Diese Verhältnisse haben wir in einer anatomischen Vorstudie geprüft und veranschaulicht [16].

Durch die Verwendung von Operationslupe oder Mikroskop können Gefässe bis etwa zu einem halben Millimeter Durchmesser identifiziert und geschont werden. Technisch wäre es möglich, solche Gefässe chirurgisch mit einer Naht zu vereinigen, analog der Naht von Muskel und Haut beiderseits der Spalte. Bevor aber die mikrochirurgische Vereinigung der Lippenarterie in Betracht gezogen werden kann, muss geprüft werden, ob die abnorme Gefässanatomie bei Spalten auch eine abnorme Gewebedurchblutung nach sich zieht.

Die Gewebedurchblutung bei LKG-Kindern und gesunden Kindern als Kontrollgruppe haben wir an acht vordefinierten Stellen der Lippen- und Nasenregion gemessen. Hierfür verwendeten wir eine Messsonde, die durch Auflage auf das Gewebe und unter Verwendung von Weisslicht sowie Laserlicht Durchblutungsparameter messen kann. Die Sonde misst in der Endstrombahn des Gewebes (Gefässe mit Durchmesser < 100 µm) gleichzeitig die Blutflussgeschwindigkeit, die Menge an Hämoglobin und dessen Sauerstoffsättigung nach Durchströmung des Gewebes. Dadurch lässt sich feststellen, ob das Gewebe unter- oder überversorgt wird und ob der Zufluss oder der Abfluss aus dem Gewebe gestört ist.

Vor dem LKG-Verschluss war die Gewebedurchblutung auf der Spaltseite gleich wie auf der gesunden Seite. Auch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fanden sich keine Unterschiede. Es besteht also keine spaltbedingte Mangeldurchblutung des Gewebes auf der Spaltseite [16]. Auch sechs Monate nach dem Verschluss der LKG-Spalte zeigten sich an allen Messpunkten ähnliche Durchblutungswerte wie in der Kontrollgruppe.

Es war hingegen auffällig, dass bei doppelseitigen LKG-Spalten in der Gesichtsmittellinie eine Überversorgung der Haut feststellbar war. Es handelt sich um die Haut (Prolabium), welche dem in der Gesichtsmitte isoliert stehenden Kieferanteil (Zwischenkiefer) aufliegt, der die Schneidezähne hervorbringt. Schematisch betrifft es den unteren Anteil des senkrechten Striches (┘ | ┘). Vermutlich benötigt dieser knöcherne Mittelteil einen erhöhten nutritiven Beitrag durch die Haut des Nasenrückens, um die Versorgungsunterbrechung zu beiden Seiten hin zu kompensieren. Wegen der nutritiven Bedeutung dieser zu- und wegführenden Gefäße für den darunter liegenden Knochen sollten diese Gefäße identifiziert und geschont werden beim Lippenverschluss. Die geeignete chirurgische Technik hierzu haben wir beschrieben [16].

Die Lippenspalte trennt die gesamte Oberlippe bis in die Nasenöffnung der Spaltseite. Durch die Wiederherstellung der Oberlippe wird der zuvor offene Muskelring zweigeteilt, als ob eine Null (0) zu einer Acht (8) zusammengeschnürt wird. Dadurch entsteht ein oberer Muskelring (Nasenrücken-Oberlippe) und ein unterer Muskelring (Oberlippe-Unterlippe). Der obere Muskelring umschlingt dabei den Nasenflügel und symmetrisiert damit die Nasenflügelposition und den Naseneingang, was für die Nasenfunktion und -ästhetik gleichermassen wichtig ist. An dieser rekonstruktiv entscheidenden Stelle, an der Grenze zwischen Lippenmuskel und Nasenflügel, konnten wir intraoperativ stets ein arterielles Gefäss von etwa 1 mm Durchmesser identifizieren. Dieses Gefäss tritt durch den dort liegenden Musculus transversus nasalis hervor und verläuft unter der Haut auf der Innenseite des Nasenflügels weiter. Die genaue Erstbeschreibung dieses Gefässes und die Kenntnis seines Verlaufes vereinfachen seinen Erhalt während der Operation [16].

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass nach kompletter Unterbrechung der Blutversorgung einer Gesichtshälfte sich diese wieder auf Ausgangswerte normalisiert. Hierfür werden bereits angelegte, aber kaum durchblutete kleine Gefäße zu grösseren Arterien umgebaut (Arteriogenese) [17]. Trotz dieser Normalisierung der Durchblutung reduzieren sich aber Volumen und Gewicht der Gesichtsmuskeln auf der betroffenen Seite [18]. Die von uns festgestellte Durchblutungssymmetrie nach LKG-Verschluss bedeutet nicht zwingend, dass damit auch eine symmetrische Wachstumspotenz vorliegt. Zugunsten der Wachstumspotenz sollten deshalb möglichst viele Gefäße beim LKG-Verschluss erhalten werden.

3.2 Von gängigen Praktiken der Mikrochirurgie zu Behandlungsstandards

Gewebedefekte im Gesicht werden meist durch Unfälle oder chirurgische Tumorentfernungen verursacht, sofern sie nicht angeboren sind wie bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Der Ersatz von Schädelknochen, Gesichtsmuskeln und Haut durch eine Transplantation von einem anderen Menschen ist machbar, aber technisch und organisatorisch höchst anspruchsvoll. Deshalb beschränkt sich diese Behandlung auf wenige Zentren und ausgewählte Fälle [19]. Um die Abstossung des fremden Gewebes zu unterdrücken, muss die körpereigene Abwehr mit Medikamenten reduziert werden. Dies kann wiederum zu Beschwerden oder Krankheiten führen oder ein erneutes Tumorwachstum begünstigen. Zur Rekonstruktion von grossen Gewebedefekten nach Tumorentfernung hat sich deshalb die Verpflanzung von körpereigenem Gewebe mitsamt dem versorgenden Blutgefäss als Behandlungsstandard durchgesetzt. Das versorgende Blutgefäss des verpflanzten Gewebes wird hierfür an ein grosses Halsgefäss oder an einen Seitenast davon angenäht. Während oder nach der Operation werden meist Medikamente verwendet, um die Bildung eines Blutgerinnsels im angeschlossenen Blutgefäss zu unterdrücken, denn die Unterbrechung des Blutflusses würde zum Absterben des verpflanzten Gewebes führen.

Bevorzugte Spenderregionen, Gefässnahttechniken und medikamentöse Begleitbehandlungen variieren stark zwischen verschiedenen Behandlungszentren. Eine umfassende Übersicht über die gängigen Praktiken an europäischen Zentren liegt bis anhin nicht vor. In unseren Arbeiten zu „current practice“ im Bereich der mikrochirurgischen Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich haben wir nun eine Übersicht für die deutschsprachigen Länder [20] und Europa [21] zu dieser Thematik erarbeitet. Gewisse Techniken weisen eine hohe Übereinstimmung zwischen den Kliniken auf. Es kann somit eine gängige Praxis („current practice“) aufgezeigt werden, beispielsweise für die bevorzugte Verbindung der Transplantatvene End-zu-Seit mit der grossen Halsvene im Gegensatz zur End-zu-End-Verbindung mit einer Seitenvene. Andere Techniken zeigten eine starke Variabilität, sodass keine einheitliche gängige Praxis vorliegt, so zum Beispiel für die antithrombotische Therapie während und nach der Operation. Hier ergibt sich nun die Möglichkeit, prospektive, multizentrische Studien aufzubauen, um evidenzbasierte Behandlungsstandards zu entwickeln.

3.3 Berechnung fehlender Gesichtsteile und ihre direkte Herstellung aus Biomaterial

Obwohl die Wiederherstellung von Gesichtdefekten meist in erster Linie mit Eigengewebe angestrebt wird, ist diese nicht immer praktikabel oder sinnvoll. Patient und Arzt können sich gegen eine Wiederherstellung mit Eigengewebe entscheiden, falls beispielsweise erstens das Resektionsgebiet zugänglich bleiben muss, um ein erneutes Tumorwachstum zu erkennen,

zweitens eine Narkose oder Operation für den Patienten zu belastend ist oder drittens ein befriedigendes ästhetisches Resultat nur mit vielen Operationen und einer langen Behandlungsdauer möglich wäre. In solchen Fällen kann eine Gesichtsepithese eine gute Behandlungsvariante sein.

Der epithetisch spezialisierte Zahntechniker orientiert sich für die Formgebung des fehlenden Gesichtsteiles an der gesunden Gegenseite, sofern diese vorhanden ist und lässt sein künstlerisches Geschick einfließen. Bei Augen- und Ohrdefekten kann die gesunde Form als Vorlage gespiegelt werden – was hingegen nach kompletter Nasenresektion nicht möglich ist. In analoger Weise fehlt dem Chirurgen auch bei doppelseitigen LKG-Spalten und anderen angeborenen Fehlbildungen der zentralen Nasen-Lippen-Region eine Formvorlage.

Wir suchten deshalb nach einer Möglichkeit, die Form eines fehlenden Gesichtsteiles anhand eines statistischen Modells zu berechnen, ohne Spiegeltechnik und ohne künstlerische Formanpassung. Exemplarisch wendeten wir diese Technik für einen Patienten an, dessen gesamte Nase wegen eines fortgeschrittenen Hauttumors komplett entfernt werden musste. Basierend auf der dreidimensionalen Erfassung von 200 Gesichtern, wurde ein statistisches Gesichtsmodell entwickelt. Die Forminformation für jedes einzelne Gesicht wurde als dichte Punktwolke gegenüber einem Referenzgesicht berechnet, dadurch entstand ein einzelner Vektorraum für alle 200 Gesichter, das sogenannte „morphable model“ [22]. Mit Hilfe dieses Modells können kontinuierliche Übergänge zwischen den Gesichtern dreidimensional berechnet werden. Deshalb kann mit Hilfe des „morphable model“ jene Gesichtsform gesucht werden, die mit den gesunden Anteilen des Patientengesichtes den höchsten Deckungsgrad hat. Dadurch bietet das Gesichtsmodell den fehlenden Gesichtsteil passend zur gesunden Gesichtsform des Patienten – quasi in charakteristischer Weise. Im vorliegenden Fall lieferte das statistische Modell der computerassistierten Planung („CAD – computer assisted design“) eine Nasenform, die der Form auf alten Patientenfotos sehr ähnlich war und keine weiteren Bearbeitungen benötigte [23].

Das Ziel war nun, zusätzlich zur Planung auch für die Herstellung der Epithese eine Prozessautomatisierung zu definieren („CAM – computer assisted manufacturing“). Nur durch eine direkte Umsetzung der geplanten Form in eine Epithese kann der manuelle und künstlerische Herstellungsaufwand reduziert werden. Durch die Weiterentwicklung der Gesichtsepithetik – weg vom Kunsthandwerk hin zur Biomedizintechnik – können Industriepartnerschaften gesucht werden, was der Weiterentwicklung und internationalen Verfügbarkeit der Technik zu Gute kommt. Nur durch verstärkte Automatisierung kann die Gesichtsepithetik einem größeren Patientenkreis zugänglich gemacht werden, insbesondere in Schwellenländern und fernab

spezialisierten Versorgungszentren. Für die Zukunft wären auch neue Anwendungen denkbar, beispielsweise eine Kombination aus Epithese und Wundverband, die direkt nach einer chirurgischen Entfernung eingesetzt werden kann.

Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie testeten wir den direkten Transfer der computerassistierten Planung in eine Epithese durch computerassistierte Herstellung. Hierfür verwendeten wir hautfarbenes Pulver aus Polyamid PA2200, welches als Biomaterial für permanenten Hautkontakt getestet und zertifiziert ist (ISO 10993-1). Entsprechend den Formvorgaben erwärmt ein Laserstrahl das Pulver an den zu härtenden Stellen, wodurch sich die Pulverkörner verflüssigen und miteinander verbinden („SLS – selective laser sintering“). Dadurch wird in vertikaler Richtung Schritt für Schritt eine Schichtdicke von 0.1 mm gehärtet, was die Herstellung jeder beliebigen dreidimensionalen Form ermöglicht.

Die automatisiert hergestellte Polyamid-Epithese zeigte einen guten zirkulären Hautkontakt. Um den Übergang zwischen Haut und Epithese unscheinbar zu gestalten, war jedoch eine Nachbearbeitung des starren Polyamids notwendig. Zusätzlich kann ein starres Epithesenmaterial nicht den mimischen Gesichtsbewegungen folgen, weshalb die automatisierte Herstellung mit einem elastischen Material wünschbar gewesen wäre. Das Polyamid PA2200 war auch nur in einer Hautfarbe vorhanden und stimmte nur schlecht mit der Gesichtsfarbe des Patienten überein [23].

Zum Zeitpunkt der Studie im Jahre 2010 gab es noch keine material- und fertigungstechnische Lösung hierfür. Der Fortschritt auf dem Gebiet der schnellen Fertigungsmethoden („rapid manufacturing“), welche alle Verfahren der werkzeuglosen Fertigung umfasst, bietet aber inzwischen interessante Lösungsansätze. Nun sind elastische, gummiartige Materialien verfügbar, welche ebenfalls mit selektivem Lasersintern verarbeitet werden können und individuell einfärbbar sind (z. B. DuraForm® Flex). Mit Hilfe einer neuen Fertigungstechnik, dem dreidimensionalen Druckverfahren, können mittlerweile Photopolymere verschiedener Härte und Farbe kombiniert werden (Multi-Jet Modeling, PolyJet™-Polymertechnologie). So wäre es möglich, das formgebende Innengerüst der Epithese starr zu fertigen. Der Rand sowie die Oberflächen wären hingegen elastisch.

4. Verfahren zur Knochenwiederherstellung im Tiermodell

4.1 Die geführte Knochenregeneration am Schädeldach mit resorbierbarem Biomaterial

Zur Wiederherstellung von Defekten gibt es in gewissen Massen auch die Möglichkeit, das Heilungspotential des Gewebes zu erhöhen, anstatt Gewebeersatz zu verwenden. Für Kno-

chendefekte hängt die Regenerationsfähigkeit von der Defektgrösse und -lokalisierung ab und vom Alter des Individuums. Bei einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte verläuft der Knochenspalt durch den zahntragenden Teil des Oberkiefers. Bevor die Zähne im Spaltbereich in einem runden Zahnbogen aufgestellt werden können, muss deshalb der Knochenspalt knöchern verwachsen. Mit dem Ziel, die Knochenbildung im Spaltbereich anzuregen, entstanden verschiedene chirurgische Techniken.

Die Knochenhaut wurde vom benachbarten Knochenareal abgehoben und auf den Spaltbereich geschwenkt [24], was aber nicht zu einer ausreichenden Verknöcherung führte. Anstatt die Knochenhaut in der Umgebung abzuheben, sollte die Verknöcherung mit einem Stück Knochenhaut des Schienbeins, das über den Spaltbereich genäht wurde, angeregt werden [25]. Die Methode führte aber nur unregelmässig und meist unvollständig zum Erfolg. Die konstanteste Verknöcherung konnte erst durch die Verpflanzung von Knochenspänen aus dem Markraum des Beckens erreicht werden [26], was auch heute als Methode der ersten Wahl gilt. Die Knochenentnahme ist aber mit den Nachteilen einer zweiten Operationswunde verbunden, wie Infektrisiko, Schmerz und Narbe, weshalb weiter nach Alternativen gesucht wird.

Das Einwachsen von Knochen in eine Defektzone kann begünstigt werden, indem dem Knochen Freiraum geboten wird in der gewünschten Wachstumsrichtung. Durch geführte Knochenregeneration wird das Bindegewebe aus der Defektzone mechanisch abgehalten, damit der langsam wachsende Knochen in den freigehaltenen Raum einwachsen kann. Hierfür eignen sich besonders Materialien, die vom Körper abgebaut werden können, damit eine zweite Operation zur Materialentfernung entfällt.

Wir testeten zu diesem Zweck zwei verschiedene resorbierbare Biomaterialien, das amorphe Poly(L/DL)-Laktid 70:30 und das semikristalline Poly(L/DL)-Laktid 80:20 [27]. Als Tiermodell verwendeten wir beidseitige zirkuläre Schädeldachdefekte von 8.3 mm Durchmesser im Kaninchen, was sich zur Imitierung von Kieferspaltdefekten eignet. Der Schädeldachknochen ist zu beiden Seiten nur von einer dünnen Weichgewebsdecke bedeckt, so wie der Kieferknochen bei LKG-Spalten auch nur von Knochenhaut und Schleimhaut bedeckt ist und direkt an den Mund- und Nasenraum grenzt. In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass Schädeldachdefekte dieser Grösse nach acht Wochen nur dann vollständig abheilen, wenn diese mit einer 0.3 mm dicken Polylaktidfolie auf der Aussen- und Innenseite des Schädeldaches gedeckt werden und damit Knochen- und Hirnhaut aus der Defektzone abgehalten wird [28]. In den Kontrollen, in denen kein Hohlraum aus Polylaktidfolien gebildet wurde, kam es zu keiner knöchernen Durchbauung [27, 28]. Die Wachstumsrichtung des Knochens war von den Defekträndern in Richtung Zentrum gerichtet, was durch die intravitale Fluorchrom-Knochenmarkierungen

nach ein, drei, sechs und acht Wochen sichtbar wurde [29]. In der Vergleichsuntersuchung beider Polylaktid-Arten stellten wir eine identische Knochenregeneration [27] und Bioverträglichkeit [29] nach acht Wochen fest.

Nach acht Wochen zeigten sich kaum Abbauzeichen der Folien, und sie blieben auf der Oberfläche des Knochens liegen, ohne in den Knochen eingebaut zu werden. Für eine Anwendung bei LKG-Spalten muss die Handhabung der Technik weiter verfeinert werden. Denn bei starren, langsam abbaubaren Folien ist die Gefahr gross, dass das darüber liegende Zahnfleisch wund wird und sich öffnet.

4.2 Die Herstellung von Knochenvorläuferzellen aus Zellen der humanen Nabelschnur

Anstatt das Einwachsen des Knochens zu stimulieren, kann auch die Fähigkeit zur Knochenneubildung in der Defektzone angeregt werden. Im Binde- und Stützgewebe des Körpers finden sich Vorläuferzellen (mesenchymale Stammzellen), welche je nach Stimulation unterschiedlich ausreifen und sich in Fett-, Knochen- oder Knorpelzellen wandeln können. Auch im Bindegewebe der Nabelschnur finden sich solche Zellen. Da die LKG-Spalte meist im Schwangerschafts-ultraschall festgestellt wird, könnten die Stammzellen bei Geburt aus der Nabelschnur isoliert und eingefroren werden. Zwecks Heilung der Knochenspalte würden diese später aufgetaut und implantiert. Auf eine solche Anwendung zielend, unternahmen wir die folgenden Experimente.

Nach der Geburt wurden kleine, 2.5 mm grosse Gewebeproben von der Nabelschnur entnommen und in einer Nährlösung aufbewahrt. Nach zwei Wochen Verweildauer in einem Brutschrank vermehrten sich die Zellen zu einem dichten Zellrasen. Um die Art dieser Zellen näher zu bestimmen, wurde die Anwesenheit bestimmter Eiweisse auf der Zelloberfläche getestet. Es zeigte sich eine charakteristische Verteilung, wie sie auch bei mesenchymalen Stammzellen aus dem Fett und Knochenmark vorliegt [30]. Diese Zellen konnten auch nach dem Einfrieren, Lagern sowie Auftauen problemlos vermehrt werden und behielten Ihre Zellcharakteristik. Die Zellen wurden nur mit Lösungen in Kontakt gebracht, deren Inhaltsstoffe für die Anwendung am Menschen kein Risiko darstellen und frei von tierischen Zusätzen sind. Dass wir die klinische Anwendbarkeit im Versuchsprotokoll berücksichtigt haben, fand in einer separat publizierten Diskussion zu unserem Artikel Erwähnung [31].

Die Nabelschnurstammzellen wurden mit einem Nährmedium bebrütet, das die Ausreifung in Knochenvorläuferzellen bewirkt, sodass sich nach drei Wochen die für Knochen typischen Kalzium-Kristalle auf dem Zellrasen (Hydroxylapatit) bildeten. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass in den Zellen mehrere Gene angeschaltet werden, die auch bei der Reifung normaler

Knochenzellen aktiv sind (z. B. Osterix, Osteocalcin, RUNX2) [30]. Das heisst, der Reifungsvorgang zu Knochenzellen wurde nachweisbar eingeleitet.

Die Nabelschnurstammzellen wurden zusammen mit Fibrin und Hydroxylapatit-Granulat zu einem Konglomerat vermischt und unter die Haut von Mäusen verpflanzt. In diesen Konglomeraten formte sich durch die menschlichen Nabelschnurstammzellen ein Kollagengerüst, das mit unreifen Knochen vergleichbar ist. Durch Veränderung der für die Zellreifung verantwortlichen Faktoren untersuchen wir derzeit in Folgeversuchen, ob die Herstellung von mineralisiertem reifem Knochen möglich ist.

5. Schlussfolgerung

Ein Gesichtsdefekt ist für den Patienten gleichermassen eine körperliche und seelische Bürde. Während sich im Gesicht die Seele spiegelt („imago animi vultus“, Cicero, De Oratore), so könnte man gleichsam sagen, dass sich im Gesichtsdefekt das Gesellschaftsdefizit spiegelt, das Abnormales mit Vorurteil und Ausgrenzung straft. Der Erfolg eines chirurgischen Eingriffs darf sich nicht mit der Wiederherstellung der äusserlichen Form begnügen, er muss auch die körperliche, seelische und soziale Funktion des Gesichts wiederherstellen.

Typischerweise gibt es unterschiedliche chirurgische Wege um dies, wenn auch leider meist unvollständig, zu erreichen. Die chirurgischen Wege unterscheiden sich zuweilen weniger in ihrem Ergebnis als in ihren Unzulänglichkeiten. Die Suche nach weiteren Verbesserungsmöglichkeiten darf deshalb nie aufhören. Die im ersten Teil vorgestellten Arbeiten liefern hierzu neue Lösungsansätze.

Wegen der Komplexität der Gesichtsform und -funktion lassen sich gewisse Probleme der Wiederherstellung mit Variierung der chirurgischen Technik alleine nicht lösen, sodass komplementäre Lösungsansätze notwendig sind. Technische und biomedizinische Verfahren liefern hierfür die notwendige neue Generation chirurgischer Werkzeuge. Damit deren Potential optimal zugunsten der Patientenbehandlung eingesetzt werden kann, muss der Chirurg aktiv an deren Entwicklung teilnehmen und deren Handhabung lernen und lehren. Die im zweiten Teil vorgestellten Arbeiten widmen sich deshalb neuen technischen und biomedizinischen Lösungsansätzen.

6. Danksagung

Ich danke folgenden Drittmittelgebern für die Finanzierungshilfe der durchgeführten Studien:

- Schweizer Nationalfonds, Stipendium für angehende Forscher und NCCR-COME
- Universität Basel, Nachwuchsförderung, Margarete und Walther Lichtenstein Stiftung
- Freiwillige akademische Gesellschaft Basel
- Schweizerische Zahnärztegesellschaft SSO, Forschungsfonds
- Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung
- Helene Matras Preis der Österreichischen Gesellschaft für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Kraniofaziale Anomalien

Ich danke Herrn Professor Hans-Florian Zeilhofer für die fachliche und akademische Ausbildung in den vergangenen Jahren und Frau Professor Katja Schwenzer-Zimmerer und Herrn Professor Dieter Schumann für die Ausbildung auf dem Gebiet der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Allen Mitautoren der Studien danke ich für ihren wertvollen Beitrag. Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Regula, dafür dass wir den Weg nach Indien und Frankreich als Familie gehen konnten und sie dadurch diese Habilitationsarbeit ermöglichte.

.

7. Literaturverzeichnis

1. Schwenzer-Zimmerer K, Boerner BI, Schwenzer NF, **Müller AA**, Juergens P, Ringenbach A, Schkommodau E, Zeilhofer HF. Facial acquisition by dynamic optical tracked laser imaging: a new approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:1181-6.
2. Honigmann K. One-stage closure of uni- and bilateral cleft lip and palate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:214–9.
3. **Mueller AA***, Zschokke I*, Brand S, Hockenjos C, Zeilhofer HF, Schwenzer-Zimmerer K. One-stage cleft repair outcome at age 6- to 18-years -- a comparison to the Eurocleft study data. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50:762-8. (* equal contribution)
4. Wang X, Xu Z, Miao CH. Current clinical evidence on the effect of general anesthesia on neurodevelopment in children: an updated systematic review with meta-regression. *PLoS One.* 2014 Jan 20;9(1):e85760
5. Jimenez F. Vollnarkose verschlechtert dauerhaft das Gedächtnis. *Die Welt.* 09.06.2014. URL: www.welt.de/128867496
6. Stratmann G, Lee J, Sall JW, Lee BH, Alvi RS, Shih J, Rowe AM, Ramage TM, Chang FL, Alexander TG, Lempert DK, Lin N, Siu KH, Elphick SA, Wong A, Schnair CI, Vu AF, Chan JT, Zai H, Wong MK, Anthony AM, Barbour KC, Ben-Tzur D, Kazarian NE, Lee JY, Shen JR, Liu E, Behniwal GS, Lammers CR, Quinones Z, Aggarwal A, Cedars E, Yonelinas AP, Ghetti S. Effect of general anesthesia in infancy on long-term recognition memory in humans and rats. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:2275-87.
7. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009;110:796-804.
8. Willadsen E. Influence of timing of hard palate repair in a two-stage procedure on early speech development in danish children with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49:574-95.
9. Holland S, Gabbay JS, Heller JB, O'Hara C, Hurwitz D, Ford MD, et al. Delayed closure of the hard palate leads to speech problems and deleterious maxillary growth. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:1302-10.
10. **Mueller AA**, Kalak N, Schwenzer-Zimmerer K, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Cortisol levels and sleep patterns in infants with OFC undergoing surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1965-72.
11. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neu-

- rodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003;23:876-82.
12. Brand S, Blechschmidt A, **Müller A**, Sader R, Schwenzler-Zimmerer K, Zeilhofer HF, Holsboer-Trachsler E. Psychosocial functioning and sleep patterns in children and adolescents with cleft lip and palate (CLP) compared with healthy controls. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009;46:124-35.
 13. Shaw W, Semb G, Nelson P, Brattström V, Molsted K, Prah-Andersen B, editors. *The Eurocleft Project 1996–2000, standards of care for cleft lip and palate in Europe, vol. 43.* Amsterdam: IOS Press, Biomedical and Health Research; 2000
 14. **Mueller AA**, Sader R, Honigmann K, Zeilhofer HF, Schwenzler-Zimmerer K. Central nervous malformations in presence of clefts reflect developmental interplay. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36:289-95.
 15. Stal S, Brown RH, Higuera S, et al. Fifty years of the Millard rotation-advancement: Looking back and moving forward. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123:1364–77.
 16. **Mueller AA**, Schumann D, Reddy RR, Schwenzler-Zimmerer K, Mueller-Gerbl M, Zeilhofer HF, Sailer HF, Reddy SG. Intraoperative vascular anatomy, arterial blood flow velocity, and microcirculation in unilateral and bilateral cleft lip repair. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:1120-30.
 17. Buschmann I, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis: Two mechanisms of vessel growth. *News Physiol Sci.* 1999;14:121–25.
 18. Fanghänel J, Köster D, Mierzwa J, Schumacher GH. The influence of blood supply on craniofacial growth: 4. Reactions of the jaw musculature. *Anat Anz.* 1987;163:225–32.
 19. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, D'Hauthuille C, Dubernard JM. First human face allograft: early report. *Lancet.* 2006;368:203-9.
 20. Mücke T*, **Müller AA***, Kansy K, Hallermann W, Kerkmann H, Schuck N, Zeilhofer HF, Hoffmann J, Hölzle F; DÖSAK collaborative group for Microsurgical Reconstruction. Microsurgical reconstruction of the head and neck--current practice of maxillofacial units in Germany, Austria, and Switzerland. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;39:449-52. (*equal contribution)
 21. Kansy K*, **Mueller AA***, Mücke T, Kopp JB, Koersgen F, Wolff KD, Zeilhofer HF, Hölzle F, Pradel W, Schneider M, Kolk A, Smeets R, Acero J, Hoffmann J; DÖSAK Collaborative Group for Microsurgical Reconstruction. Microsurgical reconstruction of the head and neck - Current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:1610-3. (*equal contribution)

22. Blanz V, Vetter T. A morphable model for the synthesis of 3D faces. In: Proceedings of SIGGRAPH. 1999;187–94.
URL: <http://gravis.cs.unibas.ch/publications/Sigg99/morphmod2.pdf>.
23. **Mueller AA**, Paysan P, Schumacher R, Zeilhofer HF, Berg-Boerner BI, Maurer J, Vetter T, Schkommodau E, Juergens P, Schwenzer-Zimmerer K. Missing facial parts computed by a morphable model and transferred directly to a polyamide laser-sintered prosthesis: an innovation study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49:e67-71.
24. Skoog T. The use of periosteal flaps in the repair of clefts of the primary palate. *Cleft Palate J*. 1965;2:332-9.
25. Stricker M, Chancholle AR, Flot F, Malka G, Montoya A. Periosteal graft in the repair of complete primary cleft palate. *Ann Chir Plast*. 1977;22:117-25.
26. Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J Oral Surg*. 1972;30:87-92.
27. Leiggenger CS, Curtis R, **Müller AA**, Pfluger D, Gogolewski S, Rahn BA. Influence of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration. *Biomaterials*. 2006;27:202-7.
28. Leiggenger CS, Curtis R, Pfluger D, Schneider E, Rahn BA. Cranial defect regeneration in a reserved space. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116:194-9.
29. **Mueller AA**, Rahn BA, Gogolewski S, Leiggenger CS. Early dural reaction to polylactide in cranial defects in rabbits. *Pediatr Neurosurg*. 2005;41:285-91.
30. **Mueller AA**, Forraz N, Gueven S, Atzeni G, Degoul O, Pagnon-Minot A, Hartmann D, Martin I, Scherberich A, McGuckin C. Osteoblastic differentiation of Wharton's jelly biopsies and its mesenchymal stromal cells after xeno-free culture. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:59e-69e.
31. Than PA, Gurtner GC. **Discussion:** osteoblastic differentiation of wharton jelly biopsy specimens and their mesenchymal stromal cells after serum-free culture. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Jul;134:70e-71e.