

**Kalottenplastik für große Schädeldefekte
mit PMMA (Polymethylmethacrylat) oder Tutoplast®
prozessierten autogenen Knochentransplantaten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Ralf Jens Kriegel
aus Prüm**

2006

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Hans Rainer Clusmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Rudolf H. Reich

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.10.2006

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Johannes Schramm

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	8
1.1.	Ursachen für Schädeldefekte	8
1.2.	Indikation zur Kalottenplastik und Geschichte	10
1.3.	Die aktuellen Verfahren der Kalottenplastik	12
1.3.1.	Kunststoffe	12
1.3.2.	Metalle	13
1.3.3.	Keramiken	14
1.3.4.	Knochen	15
1.3.4.1.	Das Tutoplast® Verfahren	16
1.4.	Spektrum der Kranioplastik und Finanzierung	17
1.5.	Fragestellung der Arbeit	18
2.	Patienten und Methoden	20
2.1.	Patienten	20
2.1.1.	Tutoplast® Gruppe	20
2.1.2.	PMMA Gruppe mit großen Schädeldachdefekten	20
2.1.3.	PMMA Gruppe mit kleinen und mittelgroßen Schädeldefekten	20
2.2.	Methodik	21
2.2.1.	Untersuchungskriterien nach Krankengeschichte	21
2.2.2.	Kriterien der klinischen Untersuchung	21
2.2.3.	Kriterien der radiologischen Untersuchung	22
2.2.4.	Untersuchungskriterien der Patienten- bzw. Angehörigenbefragung	23

2.3.	Auswertung	24
2.3.1.	Auswertung der Patientenakten, der klinischen Untersuchung und der Patienten- und Angehörigenbefragung	24
2.3.2.	Auswertung der Röntgenbilder	28
2.3.3.	Statistik	28
3.	Ergebnisse	30
3.1.	Tutoplast® Gruppe	30
3.1.1.	Ursache des Schädeldachdefektes	30
3.1.2.	Knochendeckelreimplantation	31
3.1.3.	Postoperativer Verlauf	31
3.1.4.	Postoperatives neurologisches Ergebnis	32
3.1.5.	Funktionelle und kosmetische Ergebnisse	35
3.2.	PMMA Gruppe mit großen Defekten	45
3.2.1.	Ursache des Schädeldefektes	45
3.2.2.	Plastikimplantation	46
3.2.3.	Postoperativer Verlauf	46
3.2.4.	Postoperatives neurologisches Ergebnis	47
3.2.5.	Funktionelle und kosmetische Ergebnisse	47
3.3.	Vergleich der unterschiedlichen Verfahren zur Deckung großer Kalottendefekte	51
3.4.	Deckung mittlerer und kleiner Defekte mit PMMA	59
3.4.1.	Patientencharakteristika bei kleinen und mittleren Defekten	59
3.4.2.	Operative Behandlung	59
3.4.3.	Ergebnisse der Behandlung	61

4.	Diskussion	62
4.1.	Kosmetische Spätergebnisse der unterschiedlichen Plastikverfahren	62
4.2.	Funktionelle Ergebnisse	64
4.3.	Operative Verfahren	67
4.4.	Resorption	69
4.4.1.	Mechanismen, Faktoren, Ursachen	69
4.4.2.	Lösungsansatz	73
4.5.	Einschätzung des Gesamterfolges	76
4.6.	Alternative Verfahren	79
4.7.	Gesetzliche Grundlagen	82
4.7.1.	Transplantationsgesetz	82
4.7.2.	Arzneimittelgesetz	82
5.	Zusammenfassung	83
6.	Literaturverzeichnis	85

1. Einleitung

1.1. Ursachen für Schädeldefekte

Zweifelsohne beschäftigten und plagten Kopfverletzungen die Menschen schon seit frühesten Zeiten (Weigel et al. 2004). Beispielsweise wiesen in einer Studie 7% von in Chile gefundenen Schädeln Frakturen auf (Gerszten et al. 1998). So ist es zu erklären, dass die Trepanation, vor allem zur Behandlung von Kopfverletzungen und deren Folgen, der älteste bekannte chirurgische Eingriff und wohl beinahe so alt wie die Menschheitsgeschichte selbst ist, mindestens aber 5000 Jahre wie Grabfunde belegen (Gladstone et al. 1995; Grant et al. 2004; Jimenez und Barone 1994; Rutkow 2000; Sanan und Haines 1997). Sie wurde in verschiedenen geographischen Regionen und Zivilisationen durchgeführt. Insbesondere Inkas, nordamerikanische Indianer, Griechen, keltische Briten, Asiaten, nordafrikanische Kulturen und Polynesier setzten sie unter Verwendung verschiedener Techniken für ihre jeweiligen Therapieziele ein (Gladstone et al. 1995; Sanan und Haines 1997; Stone und Miles 1990). Diese waren in den meisten Fällen eher einfach und spiritistisch geprägt, man wollte den Patienten von den Geistern befreien, die ihn meist nach einem Trauma quälten (Gladstone et al. 1995; Woolf und Walker 1945).

Dem ungeachtet wandte man die Schädeltrepanation ebenso in der Epilepsie- und Kopfschmerztherapie und in der Behandlung von Impressionsfrakturen und Amaurose an, letzteres nach einer Beschreibung von Hippocrates, der auch detailliert das Vorgehen beschrieb (Gladstone et al. 1995; Gross 1992; Jimenez und Barone 1994; Riddle et al. 1976; Weigel et al. 2004). Derartig durchdacht war die Prozedur bei weitem nicht in allen Fällen, sondern die angewandten Techniken waren vielfältig und sehr unterschiedlich ausgereift.

Forscher des 18. Jahrhunderts berichteten über die Durchführung von Schädeltrepanationen unter Südseeinselpopulationen mittels Haifischzähnen. Nach der Einführung von Glas durch die Europäer fanden dann Glasscherben Verwendung (Sanan und Haines 1997). Dahingegen bedienten sich die Inkas relativ hoch entwickelter Instrumente, die im Menschenversuch selbst in den 40er und 50er Jahren des letzten Jahrhunderts benutzt wurden, teilweise erfolgreich (Marino und Gonzales-Portillo 2000).

Trepanationen wurden später auch in Mittelalter und Neuzeit durchgeführt, jedoch ohne wesentliche Fortschritte, eine Neuerung stellt lediglich die Beschreibung eines Instruments zur Hebung von Impressionsfrakturen durch Hans von Gerssdorf (1455-1529) dar (Buchfelder 2005). Eine wissenschaftlich wahrnehmbare Herangehensweise an die Schädeldefektproblematik und auch an die Deckung gibt es seit 1810, als Merrem tierexperimentelle Forschungen begann (Woolf und Walker 1945).

Traumen als Anlässe für iatrogene Schädelbohrungen oder ausgeheilte Traumata selbst zählen also zu den frühesten Ursachen für Defekte im menschlichen Schädel. Auch heute sind Traumen für die meisten kraniellen Defekte verantwortlich (Gladstone et al. 1995). Das mag daran liegen, dass der Kopf von schweren traumatischen Verletzungen besonders häufig betroffen ist (Hieu et al. 2004). Dies gilt nicht nur für Kriegszeiten, vor allem Verkehrsunfälle verursachen kontinuierlich entsprechende Verletzungsmuster (Beumer et al. 1979; Hieu et al. 2004).

Komplizierte Schädelfrakturen bedingen vielfach die Entfernung größerer Kalottenteile und refraktäre Hirndrücke nach Traumen erfordern häufig Dekompressive Kraniektomien (Beumer et al. 1979; Grant et al. 2004). Dekompressive Kraniektomien können aber auch nichttraumatische Ursachen haben wie Pseudotumor cerebri oder metabolische Encephalopathien (Beumer et al. 1979). Ebenso können Schädeldefekte durch chirurgische Eingriffe bedingt durch Neoplasien, lokale Infektionen oder die verschiedenen Formen des Schlaganfalls entstehen (Blair et al. 1980; Hockley et al. 1990). Die oben beschriebenen Ursachen werden unter den erworbenen Schädeldefekten zusammengefasst.

Die andere der zwei großen Gruppen der Schädeldefekte besteht aus den angeborenen Defekten (Gladstone et al. 1995). Unter den angeborenen Defekten sind dysraphische Störungen am weitesten verbreitet, aber auch chirurgische Eingriffe zur Therapie von Kraniosynostosen können Schädeldachdefekte verursachen (Delashaw et al. 1991; Gladstone et al. 1995). Unversorgte Defekte der Schädelkalotte lassen aber das Gehirn ungeschützt, beeinträchtigen sehr nachhaltig das Erscheinungsbild des Patienten und ziehen oft eine Reihe von Syndromen nach sich.

Besteht nach einer erfolgreichen Trepanation die Indikation für die Aufrechterhaltung des Schädeldefektes nicht mehr, stellt sich aus verschiedenen Gründen die Frage nach der Deckung desselben (Pasaoglu et al. 1996).

1.2. Indikation zur Kalottenplastik und Geschichte

Die Kalottenplastik dient nun gemäß ihrer Definition der Reparatur eines Defektes oder der Behebung einer Entstellung des Kraniums (Sanan und Haines 1997). Sie verbessert nicht nur das Aussehen und so die soziale Integration des Patienten und seinen Schutz vor Traumata oder dem Phänomen der „growing skull fracture“, sondern sie optimiert auch den intracerebralen Blutfluß, den cerebralen Glucosemetabolismus und die neurologische Konsolidation (Blair et al. 1980; Gladstone et al. 1995; Suzuki et al. 1993; Winkler et al. 2000). Zudem werden häufig beobachtete Symptome des Komplexes „syndrome of the trephined“, „postconcussive“ oder „posttraumatic syndrome“ oder „sinking skin flap syndrome“ gemildert (Fodstad et al. 1984; Isago et al. 2004). Dennoch sind die beiden Hauptindikationen für eine kranioplastische Versorgung die Beseitigung der psychologisch belastenden Entstellung und der mechanischen Verwundbarkeit (Beumer et al. 1979; Lorenz et al. 2001). Diese Zielsetzung hat mit Sicherheit seit jeher einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten. Daher ist es bemerkenswert, dass über die Geschichte der Deckung von Schädeldefekten soviel weniger bekannt ist als über die Trepanation selbst.

Die Erklärung könnte darin liegen, dass eine kranioplastische Versorgung den ursprünglichen Zweck des Eingriffes, nämlich die Schaffung eines Schädeldefektes, zunichte gemacht hätte (Sanan und Haines 1997). Dennoch gibt es osteologische Hinweise darauf, dass ca. 50 bis 70% der historischen Trepanationspatienten den Eingriff überlebten und nun eine langfristige Versorgung benötigten und einforderten (Marino und Gonzales-Portillo 2000; Sanan und Haines 1997). So stammen die frühesten Funde von kranioplastisch versorgten Schädeln aus der Zeit um 2000 v. Chr., als Inkas Schädeldefekte mit Muscheln, Kürbissen, Silber- und Goldplatten deckten (Courville 1959; Sanan und Haines 1997). Auf einigen Südseeinseln unterzog sich der größte Teil der männlichen Bevölkerung im Laufe ihres Lebens einer Trepanation. Der so entstandene Defekt wurde durch Kokosnussschalen verschlossen (Sanan und Haines 1997; Woolf und Walker 1945). Im prähistorischen Eurasien wurden bei Ausgrabungen sogar Versorgungen mit orthotopen Knochentransplantaten gefunden (Gladstone et al. 1995).

Die wahrscheinlich erste aufgezeichnete Beschreibung einer Kalottenplastik stammt von Fallopius (1523-1562), der empfahl, bei Schädelfrakturen den eigenen Knochen wieder zu befestigen, falls die Dura unverletzt geblieben sei. Anderenfalls solle eine Goldplatte verwendet werden (Gladstone et al. 1995; Sanan und Haines 1997; Woolf und Walker 1945). Der erste erfolgreiche Einsatz eines Knochentransplantats wurde 1668 von van Meekeren beschrieben: Es handelte sich um einen Knochendeckel aus dem Schädel eines Hundes, der zur Deckung einer Schwerthiebverletzung herangezogen wurde (Haeseker 1988; Sanan und Haines 1997).

Doch erst Ende des 19. Jahrhunderts begann eine rasante Fortentwicklung der Kranioplastik. Angetrieben von dem hohen Bedarf an Schädeldefektversorgungen während der beiden Weltkriege des letzten Jahrhunderts bildete sie die Basis für die moderne Kalottenplastik (Sanan und Haines 1997; Woolf und Walker 1945). Obwohl Walther schon 1821 nach einer Trepanation den Knochendeckel replantierte, konnte er nur eine partielle Heilung beobachten, da die Wunde vereiterte (Woolf und Walker 1945). Dennoch wurde und wird allgemein angenommen, dass autologe Transplantate anderen vorzuziehen sind (Bruens et al. 2003; Sanan und Haines 1997). So verwendete Seydel 1889 aus der Tibia gemeisselte Transplantate (Gladstone et al. 1995). Die Müller-König-Prozedur (1890) hingegen bildet Schwenklappen aus Haut, Periost und Lamina externa (Gladstone et al. 1995; Sanan und Haines 1997; Woolf und Walker 1945).

Dobrotworski (1911) führte die Nutzung von Rippen als Schädeltransplantate ein, die besonders nach der Modifikation von Brown (1917), der sie zugunsten eines besseren Schutzes für den Thorax spaltete, lange Zeit und vereinzelt auch noch heute als Methode der Wahl angesehen wurde und wird (Sanan und Haines 1997; Taggard und Menezes 2001). Aber auch der aufbewahrte bei der Trepanation entnommene Knochendeckel wurde schon früh für die Kalottenplastik genutzt: Westermann (1916) schlug das Auskochen des Knochens vor, Kreider (1920) berichtete von seiner Verwahrung in der Bauchhöhle, und Bush (1947) beschrieb die Tiefkühlung des Knochendeckels (Elliott und Scott 1951; Odom et al. 1952; Sanan und Haines 1997; Woolf und Walker 1945).

Auch alloplastische Materialien kamen in großer Vielfalt zum Einsatz. Die Metalllegierungen Vitallium und Tantalum, die in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts in der Kalottenplastik Verwendung fanden, setzten sich wegen ihrer Radiopazität und mangelnder intraoperativer

Verformbarkeit nicht durch (Sanan und Haines 1997). Diese Problematik aufgreifend führte Simpson (1965) schließlich Titan in die Kranioplastik ein. Ebenso kamen nichtmetallische Transplantatwerkstoffe zur Anwendung. Zunächst war Zelluloid weit verbreitet, bis Zander (1940) erstmals für eine Schädeldachplastik Polymethylmethacrylat (PMMA) verwendete und so das heute gebräuchlichste Implantatmaterial in die Kranioplastik einführte (Gladstone et al. 1995; Woolf und Walker 1945).

1.3. Die aktuellen Verfahren der Kalottenplastik

1.3.1. Kunststoffe

Wie oben erwähnt ist die Acrylzementplastik mit PMMA weit verbreitet. Die Prozedur ist unkompliziert und erfordert wenig technischen Aufwand: Der Kunststoff wird in plastischem Zustand in den Defekt eingebracht, an die Knochenränder angepasst und modelliert. Sobald er im Laufe der Polymerisation ausreichend Festigkeit erlangt hat, wird er entnommen, um den terminalen Aushärtungsvorgang, bei dem die meiste Polymerisationswärme entsteht, extrakorporal ablaufen zu lassen (Knoringer 1979; Woringer und Thomalske 1953).

Das Material ist ausreichend biokompatibel, röntgentransparent, leicht, einfach in der Verarbeitung, wärmeisolierend, preiswert und stabil (Spence 1954; Vaandrager et al. 1988). Jedoch gibt es auch erhebliche Nachteile in der Anwendung von PMMA: Obwohl allergische Reaktionen selten sind, können sie besonders durch die Bestandteile N,N-Dimethylparatoluidin oder die Monomerkomponente des Kunststoffes ausgelöst werden (Bruens et al. 2003; Meel 2004). Die Komplikationsrate aufgrund postoperativer Infektionen konnte zwar durch den Zusatz eines Antibiotikums ab 1975 entscheidend gesenkt werden, ist aber mit bis zu 13% noch immer relativ hoch (Arnaud 2000; Joffe et al. 1999; Knoringer 1979). Ein ebenfalls relevantes Problem stellt jedoch das oft unbefriedigende ästhetische Ergebnis dar, besonders bei der Deckung von ausgedehnten Schädeldefekten (Blair et al. 1980; Joffe et al. 1999).

Verschiedene Variationen der oben beschriebenen Verarbeitungsmethoden zielen darauf hin, diese Nachteile auszuräumen: Um die Dicke der Plastik bei erhöhter Festigkeit reduzieren zu können, ist es möglich, Metallgitter mit Acrylat zu kombinieren. Hierfür kamen bisher Titan sowie rostfreier Stahl zum Einsatz (Galicich und Hovind 1967; Malis 1989). Der Gewinn in

Bezug auf Stabilität und Kosmetik ist jedoch eher gering und die Radiopazität des Metallgitters stellt eine Behinderung für radiologische Folgeuntersuchungen dar (Blair et al. 1980). Die leichtere und preiswertere Verarbeitung besonders in Entwicklungsländern soll durch das Konzept der standardisierten vorgefertigten Implantate ermöglicht werden. Diese Implantate werden alternativ aus PMMA oder Kohlefaserwerkstoffen hergestellt (Hieu et al. 2004).

Doch auch in die entgegengesetzte Richtung, nämlich zur besseren individuellen Passform bei gesteigertem Aufwand, gehen Bemühungen: Durch die Verwendung von computertomographisch gewonnenen Daten können präoperativ PMMA Implantate individuell und passgenau angefertigt werden (Chiarini et al. 2004; Dean et al. 2003; Lorenz et al. 2001). Um die Haftung und die Verbindung des Acrylimplantats mit den umgebenden Geweben zu optimieren, ist es möglich, durch den Zusatz von Carboxy-Methyl-Zellulose zum Acrylat eine poröse Struktur zu schaffen, was als erwünschten Nebeneffekt die Polymerisationstemperatur senkt (Bruens et al. 2003; Vaandrager et al. 1988; van Mullem und de Wijn 1988; van Mullem et al. 1988). Letztendlich gibt es auch Kunststoffplastikverfahren, die sich gänzlich anderer Kunststoffe bedienen, wie Kotwica et al. und Couldwell et al. beschreiben (Couldwell et al. 1994; Kotwica et al. 1991).

1.3.2. Metalle

Neben Kunststoffen sind auch Metallimplantate in der modernen Kranioplastik üblich: Die größere Röntgentransparenz und die im Vergleich zu Tantalum geringeren Kosten veranlassten Simpson auf Titan zurückzugreifen (Chandler et al. 1994; Simpson 1965). Das Material bietet zusätzlich die Vorteile einer guten Gewebeverträglichkeit, eines geringen Gewichtes und einer postoperativen Infektionsrate unter 2%. Es ist für Plastiken jeder Größe geeignet (Blake et al. 1990; Chandler et al. 1994; Gordon und Blair 1974; Joffe et al. 1993). Anfänglich wurden die Implantate auf der Grundlage von Abdrücken, teilweise extern genommen, hergestellt, das kosmetische Ergebnis war in vielen Fällen unbefriedigend (Joffe et al. 1999; Joffe et al. 1993).

Dieses Problem konnte durch den Einsatz von Computertechnik weitestgehend behoben werden, was zu hervorragenden ästhetischen Ergebnissen führte (Heissler et al. 1998; Joffe et al. 1993; Joffe et al. 1999). Zudem können bei dieser Technik auch komplexe Strukturen rekonstruiert werden, indem man sie von der Gegenseite her spiegelt (Heissler et al. 1998). Die computergestützten Verfahren unterscheiden sich in der Herstellungsmethode grundlegend.

Computertomographisch gewonnene Daten ausnutzend werden die Titanimplantate entweder aus einem Titanblock gefräst (Eufinger et al. 1995; Eufinger et al. 1995), unter Verwendung einer Vakuumpumpe gegossen (Heissler et al. 1998) oder aus einer Titanplatte gepresst (Eufinger et al. 1995; Joffe et al. 1999; Joffe et al. 1999). Der größte Nachteil des Titans als Implantatmaterial liegt im vergleichsweise hohen Preis, der für eine große oder komplexe Plastik nach Auskunft des Herstellers Cranio Construct Bochum GmbH, Bochum, Deutschland, durchschnittlich 5300€ beträgt, aber auch die unvorteilhafte Wärmeleitfähigkeit, das Fehlen einer intraoperativen Bearbeitungsmöglichkeit und die nach wie vor durch Titanimplantate verursachten Artefakte im CT fallen negativ ins Gewicht.

Eine weitere Anwendung findet Titan in der Kranioplastik als Metallgitter, das mit verschiedenen Materialien kombiniert werden kann: Mit dem bereits erwähnten Acrylat, mit Hydroxylapatitzement und mit Knochenstaub (Ducic 2002; Malis 1989; Matic und Manson 2004; O'Broin et al. 1997).

1.3.3. Keramiken

In den letzten drei Jahrzehnten richtet sich die Forschung auch auf den Einsatz von Keramiken in der Kalottenplastik, hauptsächlich in Form von Aluminiumkeramik und Hydroxylapatitzement, wobei letzterer osteokonduktiv wirkt (Costantino et al. 1992; Dujovny et al. 1997; Durham et al. 2003; Kobayashi et al. 1987; Magee et al. 2004; Matic und Manson 2004; Miyake et al. 2000; Poetker et al. 2004; Pompili et al. 1998; Verheggen und Merten 2001).

Auch Glaskeramik (Bioverit[®], 3di GmbH, Jena, Deutschland), unter Verwendung von CT-Daten computergestützt hergestellt, wird für Implantate in der Kranioplastik seit einiger Zeit verwendet und hat sich bisher aufgrund seiner Biokompatibilität, intraoperativen Bearbeitungsmöglichkeit und postoperativen Komplikationsfreiheit bewährt (Beleites 2001).

Chemisch dem Hydroxylapatit ähnlich und dahin umwandelbar ist das natürliche Korallenexoskelett, das allein oder kombiniert mit Wachstumsfaktoren wie Transforming growth factor β , Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) oder autologen Knochenmarkzellen eingesetzt bzw. erforscht wird (Arnaud 2000; Arnaud et al. 1999).

1.3.4. Knochen

Der Einsatz der oben erwähnten Implantatmaterialien wird im allgemeinen nur dadurch nötig, dass autologer Knochen oft nicht ausreichend verfügbar oder mit den Nachteilen eines zweiten Operations Situs verbunden ist (Bruens et al. 2003; Magee et al. 2004; Poetker et al. 2004). Ansonsten stellt autologer Knochen die erste Wahl dar (Bruens et al. 2003; Vanaclocha et al. 1997).

Für seine Gewinnung stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Am günstigsten verwendet man den entnommenen Knochendeckel für die Defektdeckung, was bei Entlastungsoperationen möglich ist (Lorenz et al. 2001). Um ihn im Zeitraum zwischen Entnahme- und Defektdeckungsoperation aufbewahren zu können, gibt es die Lagerungsverfahren der Tiefkühlung mit oder ohne zusätzliche Sterilisation im Autoklaven oder die alleinige Dampf- oder Gassterilisation des Knochendeckels (DRG I15Z, 2,402) (Hancock 1963; Iwama et al. 2003; Missori et al. 2003; Osawa et al. 1990; Prolo et al. 1979). Diese Verfahren werden ebenso für die Lagerung und Sterilisation von allogenen Spenderknochen aus Knochenbanken verwendet (Abbott 1953; Kakiuchi und Ono 1996; Kakiuchi et al. 1996; Munting et al. 1988; Prolo et al. 1980; Vanaclocha et al. 1997). Von der Verwahrung des Knochendeckels in der Bauchhöhle wird nur noch selten berichtet, es besteht auch die Möglichkeit, ihn subgaleal zu lagern (Acikgoz et al. 1986; Goel und Deogaonkar 1995; Korfali und Aksoy 1988; Pasaoglu et al. 1996; Wilkinson 1985).

Ist es nicht möglich, den entnommenen Knochendeckel zu verwenden, kann auf autologen Knochen in Form von kraniellen Spaltknochen transplantaten oder iliakal gewonnenen Transplantaten zurückgegriffen werden. Trotz „Waschbrett-Effekt“ kommen auch Rippenknochen transplantate zur Anwendung (Artico et al. 2003; Hayward 1999; Kiyokawa et al. 1998; Prolo und Oklund 1984; Sanan und Haines 1997; Taggard und Menezes 2001).

Nachdem Urist et al. entdeckt haben, dass demineralisierter Knochen osteoinduktiv wirkt, wird auch vermehrt versucht, eine Schädeldefektdeckung unter Ausnutzung von Osteoinduktion zu erreichen, wobei mit Stoffen wie demineralisiertem und gefriergetrocknetem Knochenmaterial, Knochenwachstumsfaktoren oder Korallenexoskelett gearbeitet wird (Arnaud 2000; Arnaud et al.

1999; Lindholm und Urist 1980; Moss et al. 1995; Mulliken und Glowacki 1980; Oklund et al. 1986; Reddi 2000; Ripamonti et al. 1996; Sailer und Kolb 1994; Salyer et al. 1995; Urist 1965).

1.3.4.1. Das Tutoplast® Verfahren

Trotz der großen Auswahl, die dem Chirurgen an Möglichkeiten zur Verfügung steht, menschlichen Knochen für die Kalottenplastik zu verwenden, bleiben Nachteile: Unvorhersehbare Resorption, begrenzte Verfügbarkeit, ein weiterer Operationssitus zur Transplantatentnahme, oft unzulängliche Schutzfunktion bis zur knöchernen Substitution und die Kosten für Wachstumsfaktoren stellen deutliche Hindernisse dar (Arnaud 2000; Hunter und Pelofsky 1993; Iwama et al. 2003; Magee et al. 2004; Poetker et al. 2004; Prolo et al. 1979; Sailer und Kolb 1994; Salyer et al. 1995). Es ist also nötig, die Nachteile zu minimieren, um die Verwendung dieses häufig transplantierten Gewebes in der Kranioplastik zu optimieren (DeLacure 1994).

Seit 1997 ist es möglich, den bei einer Dekompressionsoperation entnommenen Schädelknochen nach Durchlaufen des Tutoplast®-Prozesses zu lagern und zu reimplantieren. Im Zuge dieser Gewebebehandlung, die für Weich- und Hartgewebe gleichermaßen geeignet ist und die in der Kalottenplastik ebenfalls an allogenen Spenderknochen durchgeführt wird, durchläuft der entnommene Knochendeckel verschiedene Bearbeitungsschritte, die der Hersteller Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen am Brand, Deutschland, in einer kurzen Zusammenfassung wie folgt beschreibt: Zunächst wird der Knochen in einem Ultraschallbad entfettet. Danach werden die Zellmembranen zerstört, Antigenität ausgeschaltet und Viren exponiert durch osmotische Behandlung mit Wasser und Natriumhypochlorid. Durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid werden die unbehüllten Viren inaktiviert und Restantigenität entfernt. Es folgt die Lösungsmitteltrocknung unter Verwendung von Aceton, was Prionen auswäscht und die Inaktivierung der unbehüllten Viren sicherstellt. Nach einer Primärverpackung wird der Knochendeckel gammastrahlensterilisiert und nach einem LAL-Test auf Endotoxine endverpackt. Die Wirksamkeit der Bearbeitung wird dabei durch eine Zwischenkontrolle nach der Acetonbehandlung und eine Endkontrolle sichergestellt.

Bei der Gamma-Strahlen Sterilisation wird eine Dosis von 17.8 kGy angewendet, was zu keiner wesentlichen Schwächung der biomechanischen Eigenschaften führt aber fast alle pathogenen

Keime einschließlich Retroviren sicher eliminiert (Anderson et al. 1992; Pelker et al. 1984; Triantafyllou et al. 1975; Vargel et al. 2004). Daher schließt Barin eine Übertragung von Viren durch Tutoplast[®] Transplantate aus (Barin 1994).

Die Prozessierung dauert nach Auskunft des Herstellers mindestens 7 Wochen, was einem Preis von 918€ entspricht, bei einer Wartezeit von 10 Wochen reduziert sich der Preis auf 438€.

1.4. Spektrum der Kranioplastik und Finanzierung

Ein allgemein anerkanntes bestes Verfahren zur Kranioplastik gibt es nicht, die Entscheidung zu einer der unterschiedlichen Deckungsformen wird in der Regel nach Abwägung der jeweiligen Vor- und Nachteile sowie Kenntnis der individuellen Patientenbedürfnisse getroffen.

Nach Angaben der Klinik für Neurochirurgische Rehabilitation Klinik Holthausen, Prof. Dr. med. W. Ischebeck, sieht das Spektrum der Kranioplastik überregional folgendermaßen aus: 74% der Fälle werden mit autologem Knochentransplantat versorgt, 2% mit autologem Knochen und PMMA, 11% ausschließlich mit PMMA, 9% erhalten Titanimplantate und bei 4% der Patienten kommen andere Verfahren zum Einsatz.

Bei der Auswahl der Kranioplastikverfahren spielen aber heutzutage auch finanzielle Aspekte eine Rolle. Wie oben erwähnt handelt es sich bei der computergestützten Anfertigung von Metallimplantaten um relativ teure Verfahren, deren Preis mit durchschnittlich 5300€ angegeben wird. Ähnlich teuer sind auch Keramik- und Hydroxylapatit-Verfahren zu veranschlagen. Die Vergütung derartiger Kranioplastiken im DRG-System ergibt sich aus der Codierung der operativen Maßnahme mit OPS 5-020.72, so dass letztendlich die DRG I 15.Z resultiert. Diese ist im Jahr 2005 mit einem Relativgewicht von 2,402 belegt, die multipliziert mit dem nordrhein-westfälischen Basisfallwert von 2646€ einen Erlös von ca. 6350€ ergibt. Abzüglich der Implantatkosten verbleiben hier somit nur ca. 1000€, die für die Abdeckung der gesamten Behandlungskosten nicht ausreichend sind.

Vorgesehen ist die Verhandlung von krankenhausindividuellen Zusatzentgelten, um die Finanzierungslücke zu schließen (ZE 2005 -04). Ob durch dieses Finanzierungskonstrukt die hohen Kosten gedeckt werden können, verbleibt momentan unsicher.

Kranioplastie mit PMMA ist verglichen mit den vorgenannten Implantaten eine preiswerte Methode, die reinen Materialkosten sind mit 80 bis 120€ pro Patient zu veranschlagen. Die Codierung im DRG-System lautet auf OPS 5-020.70, auch hieraus resultiert die DRG I 15.z mit Relativgewicht 2,402. Zusatzentgelte werden hier nicht gewährt.

Tiefgefrorener Knochen ist mit den geringsten Kosten verbunden, lediglich eine adäquate Lagerung muss gewährleistet sein. Für autogene Knochentransplantate, die nach dem Tutoplast[®] Verfahren aufbereitet sind, sind Implantatkosten von ca. 400€ anzusetzen. Mit der OPS-Codierung 5-020.3 resultiert hier ebenfalls die DRG I 15.z mit Relativgewicht 2,402, so dass auch ohne Zusatzentgelt die hier anfallenden Kosten mit dem DRG-Erlös abgedeckt werden können.

Es ist aber festzuhalten, dass aufgrund der unterschiedlichen Möglichkeiten der Finanzierung diese nicht die alleinentscheidende Rolle bei der Auswahl des Kranioplastikverfahrens spielt, sondern vor allem klinische Aspekte eine Rolle spielen sollen.

1.5. Fragestellung der Arbeit

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Verfahren der Kalottenplastik und unterschiedliche Angaben bezüglich ihrer Bewertung. Die Unterschiede beruhen im Wesentlichen auf verschiedenen Gewichtungen einzelner Faktoren wie Infektionsrate, Keimübertragung, Kosmetik, Kosten oder Einfachheit in der Anwendung.

Seit einigen Jahren steht ein neues Verfahren der Schädeldefektdeckung mit menschlichem Knochen zur Verfügung, das sogenannte Tutoplast[®] Verfahren. Dieses ermöglicht die Verwendung des zu einer Dekompressiven Kraniektomie entnommenen Knochendeckels als autologes orthotopes Transplantat nach einer speziellen Behandlung des Knochengewebes.

Hierüber existieren insgesamt nur wenige Untersuchungen, bezüglich der Tutoplast[®] Prozessierung von autologem Schädelknochen noch keine.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es daher, dieses neue Verfahren dem bisher gebräuchlichsten traditionellen Verfahren der Kranioplastik, dem PMMA Implantat, unter

ausgewogener Gewichtung der unterschiedlichen Beurteilungsfaktoren gegenüberzustellen. Insbesondere sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Welche Unterschiede ergeben sich zwischen beiden Verfahren in der klinischen Bewertung?
2. Unterscheiden sie sich in Bezug auf die kurzfristig oder langfristig postoperative Infektionsrate und welche Zusammenhänge liegen im Hinblick auf die Plastikverfahren und das Auftreten von lokalen Infektionen, beziehungsweise Komplikationen insgesamt vor?
3. Wie verhalten sich Tutoplast[®] prozessierte Schädelknochentransplantate in Bezug auf Resorption und knöchernen Substitution, welche Mechanismen bestimmen die jeweilige Reaktion des Körpers?
4. Wie sind die verglichenen Verfahren bezüglich des kosmetischen Gesamtergebnisses zu beurteilen?
5. Lässt sich aus den bisherigen Erfahrungen eine generelle Empfehlung insbesondere zur Deckung großer Kalottendefekte ableiten?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden die Krankengeschichten, Röntgenbilder und Untersuchungen aller Patienten retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum zwischen Januar 1993 und Juli 2004 in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn durch eine Kalottenplastik versorgt wurden. Hierunter fallen auch 7 Patienten mit Tutoplast[®] Versorgungen aus dem Jahr 2004, die aufgrund des kurzen Follow Up nicht zur Beurteilung des Langzeitergebnisses „Resorption“ herangezogen werden konnten.

Alle Patienten aus der Tutoplast[®] Gruppe hatten große, das heißt im größten Durchmesser größer als 12cm messende, Defekte. Daher wurde die PMMA Gruppe aufgeteilt in solche mit großen (≥ 12 cm Durchmesser) und solche mit kleineren (< 12 cm Durchmesser) Schädeldefekten, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Gruppen mit großen Defekten und die Gruppe mit mittleren bzw. kleinen werden in der Folge getrennt betrachtet. Insgesamt gingen 106 Patienten in die vorliegende Studie ein.

2.1.1. Tutoplast[®] Gruppe

Mit Tutoplast[®] prozessiertem autologen Knochen wurden 25 Patienten zwischen November 1998 und Juli 2004 versorgt. Bei 7 Patienten, deren Operationsdatum im Jahr 2004 liegt, wurde das Langzeitkriterium „Resorption“ nicht bewertet. Die Tutoplast[®] Gruppe umfasst somit insgesamt 25 Patienten.

2.1.2. PMMA Gruppe mit großen Schädeldefekten

36 Patienten wurden im Zeitraum von September 1993 bis September 2003 zur Deckung großer (≥ 12 cm Durchmesser) Schädeldefekte mit PMMA Plastiken (Palacos[®]R, Heraeus Medical, Hanau, Deutschland) versorgt und ihre Ergebnisse in dieser Studie ausgewertet.

2.1.3. PMMA Gruppe mit kleinen und mittelgroßen Schädeldefekten

Von Februar 1993 bis September 2003 erhielten 45 Patienten mit Defekten kleiner als 12cm im größten Durchmesser eine PMMA Plastik. Sie werden in dieser Studie gesondert betrachtet.

2.2. Methodik

Der Erfolg einer Kalottenplastik hängt von Faktoren ab, die komplex zusammenwirken. Daher wurden die verfügbaren Patientendaten unter folgenden Gesichtspunkten zusammengestellt.

2.2.1. Untersuchungskriterien nach Krankengeschichte

Die im Klinikarchiv verfügbaren Daten wurden im Hinblick auf diese Kriterien untersucht: Alter, Geschlecht, Operationsdatum, Nachbeobachtungszeit, initiale Diagnose, Grund der Knochendeckelexplantation, Anzahl der Tage, die die Patienten im Zuge dieser initialen Behandlung auf der Intensivstation behandelt wurden, Zeitraum zwischen Knochendeckelexplantation und Kalottenplastikoperation, Art der Plastik und der Deckelbefestigung, Begleiterkrankungen, neurologische Defizite, Epilepsie und Shunts zum Zeitpunkt der Plastik, Dauer der Kalottenplastikoperation, eventuelle Komplikationen bis zu 4 Wochen postoperativ und weitere spätere Behandlungen bezüglich der Kalottenplastik, insbesondere eine eventuelle Entfernung der Plastik.

2.2.2. Kriterien der klinischen Untersuchung

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungstermine wurden die Patienten der Tutoplast® Gruppe und der PMMA Gruppe mit großen Schädeldefekten auf den Grad der langfristigen postoperativen Behinderung nach Glasgow Outcome Scale und neurologisches Outcome untersucht.

Unter neurologischem Outcome wurden neurologische Ausfallserscheinungen klassifiziert als a) keine oder leichte Defizite, b) mittelschweres Defizit und c) schwerwiegende Ausfallserscheinungen. Kriterium hierfür war der Grad der resultierenden Beeinträchtigung: zum Beispiel wurden leichte Sprachstörungen als leichtes Defizit klassifiziert, schwere neurologische Defizite wurden jedoch ausschließlich definiert als Bewusstseinsstörungen, schwere Sprachstörungen und schwere Hemi- und Tetraparesen mit Kraftgraden von 3/5 oder weniger.

Des Weiteren wurden die Patienten der Tutoplast® Gruppe auf Resorption durch Palpation und Inspektion untersucht. Bezüglich des kosmetischen Ergebnisses wurden der optische Gesamteindruck, die anatomische Rekonstruktion, die Narbenverhältnisse und der

Palpationsbefund jeweils in Form einer Schulnote bewertet (1=sehr gut, 2=gut, 3=befriedigend, 4=ausreichend, 5=mangelhaft, 6=ungenügend). Das Ergebnis wurde fotografisch dokumentiert.

Diese Ergebnisse konnten bei 24 Patienten der Tutoplast® Gruppe und bei 31 Patienten der PMMA Gruppe mit großen Defekten erhoben werden, über einen Patienten der Tutoplast® Gruppe und 5 der PMMA Gruppe konnten diesbezügliche Erkenntnisse nicht gewonnen werden, sie waren für Nachuntersuchungen nicht erreichbar.

2.2.3. Kriterien der radiologischen Untersuchung

Anhand der im Laufe der Behandlung und der Nachuntersuchungen angefertigten Röntgenbilder (Schädelaufnahmen mit anterior-posteriorem Strahlengang und seitliche Schädelaufnahmen oder, falls keine Schädelaufnahmen verfügbar waren, Computertomogramme wurde die Defektgröße bestimmt und eventuelle Mittellinienüberschreitungen festgehalten. Neben der oben bereits erwähnten Palpation und Inspektion waren die Ergebnisse der radiologischen Untersuchung maßgeblich für die Beurteilung der Resorption von Tutoplast® Transplantaten. Hierbei wurde unterschieden zwischen a) globalen, b) leichten und fokalen und c) keinen, bzw. diskreten Resorptionsphänomenen.

Diese Einteilung ist sinnvoll, weil Tutoplast® Plastiken auch nach lange zurückliegender Implantation nur sehr selten vollständig unauffällig im Röntgenbild erscheinen. Auch geringe Mindermineralisierungen des transplantierten Knochengewebes drücken sich als Signalaufhellungen im Röntgenbild/Computertomogramm aus, ohne klinisch Auswirkungen hervorzurufen. Diese Fälle wurden als diskrete und keine Resorption klassifiziert.

Dessen ungeachtet sind für Resorptionserscheinungen Röntgenbilder typisch, die so deutliche Aufhellungen zeigen, dass an diesen Stellen von einem vollständigen Fehlen einer mineralischen Komponente im Knochengewebe ausgegangen werden muss. Meist ist hier auch keine Knochenmatrix vorhanden und eine Kontinuitätsunterbrechung klinisch tastbar. In Fällen, in denen dieses Phänomen nur in Teilen des Transplantats erkennbar war und der Knochendeckel als zusammenhängende Struktur von knochenähnlicher Röntgendichte vorlag, traf die Definition der fokalen oder leichten Resorption zu.

Bei weitgehender Resorption eines Schädelknochen-Transplantats ist die zusammenhängende Struktur der röntgendichten Transplantatanteile im Röntgenbild aufgehoben und es finden sich lediglich noch vereinzelte „Inseln“ Röntgenstrahlen absorbierender Materialien, in Extremfällen nicht einmal diese. Hierfür wurde die Klassifikation der globalen Resorption gewählt.

Bei 8 Patienten der Tutoplast® Gruppe war es nicht möglich, zuverlässige Aussagen über die Resorption zu machen, in einem Fall, weil keine Nachuntersuchungsdaten gewonnen werden konnten und in 7 Fällen, weil die Operation nicht lange genug zurücklag (OP-Datum 2004), um die Resorption beurteilen zu können.

Es soll explizit erwähnt werden, dass ausschließlich zu Studienzwecken keine Röntgen – oder CT-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2.2.4. Untersuchungskriterien der Patienten- bzw. Angehörigenbefragung

Im Rahmen der Nachuntersuchungen der Gruppen mit großen Defekten wurden die Patienten bezüglich des funktionellen und kosmetischen Ergebnisses befragt. War dies aufgrund einer dysphasischen Störung nicht möglich, wurden die Aussagen der sie betreuenden Angehörigen gewertet. Die Beurteilungen wurden in Form von Schulnoten festgehalten.

Dieses Verfahren wurde gewählt, weil

- die einzelnen Beurteilungen des kosmetischen Ergebnisses durch die Patienten selbst und die im Zuge der klinischen Untersuchungen vergebenen Bewertungen untereinander vergleichbar und statistisch berechenbar gemacht werden sollten. Hierfür war es nötig, eine einheitliche Skalierung und Einteilung der Ergebnisse einzuführen;
- diese Bewertung stark von subjektiven Empfindungen beeinflusst ist.
- das Schulnotensystem allen Patienten aus der eigenen Schulzeit vertraut ist, und sie hinreichend zuverlässig damit umgehen können.

Aus dieser Note und den Noten des optischen Gesamteindrucks, der anatomischen Gestaltung, der Narbenverhältnisse und der des Palpationsbefundes wurde unter gleichwertiger Gewichtung eine Gesamtbewertung der Kosmetik gebildet. Die kosmetische Gesamtbewertung, der postoperative Verlauf bis 4 Wochen nach der Kalottenplastikoperation, der Verbleib der Plastik,

bzw. eine eventuelle Explantationsnotwendigkeit und die Beurteilung der Resorption aus Röntgenbildern, Palpation und Inspektion in der Tutoplast® Gruppe wurden wiederum zusammengefasst zu einer übergreifenden Aussage bezüglich des Erfolgs der Behandlung.

Die Patienten der PMMA Gruppe mit kleinen und mittelgroßen Schädeldefekten gaben fernmündlich eine Bewertung des funktionellen und kosmetischen Ergebnisses ab. In dieser Gruppe wurde die Note der Selbsteinschätzung für die Gesamtbewertung der Kosmetik übernommen. Die weitere Zusammenfassung zur Erfolgskategorie erfolgte unter Ausschluss der Resorptionsbewertung wie oben beschrieben. Zusätzlich wurden die nötigen Informationen über neurologisches Outcome und Grad der langfristigen postoperativen Behinderung fernmündlich gewonnen. Waren die Patienten verstorben oder nicht fähig, bei der fernmündlichen Befragung mitzuwirken, wurden die Angaben von Angehörigen gewertet. Analog wurde bei verstorbenen Patienten aus den beiden Gruppen mit großen Schädeldefekten verfahren. Bezüglich 4 Patienten der PMMA Gruppe mit mittleren und kleinen Defekten war es nicht möglich, Ergebnisse das kosmetische Ergebnis betreffend zu erhalten.

2.3. Auswertung

2.3.1. Auswertung der Patientenakten, der klinischen Untersuchung und der Patienten- und Angehörigenbefragung

Die Daten der Patienten aller Gruppen wurden bezüglich der einzelnen Kriterien in Klassifikationen zusammengefasst: Es wurden 4 Altersklassen gebildet, um Besonderheiten bei jungen, erwachsenen und älteren Menschen erfassen zu können. Die Klassen umfassten bis 20, 21 bis 40, 41 bis 60 und über 60 Lebensjahre.

In der Kategorie initiale Diagnose wurden die Diagnosen charakterisiert, die einen elektiven Eingriff begründet hatten. Die beiden weiteren Klassifikationen waren die verschiedenen Formen des Schlaganfalls und Trauma. Aufgrund ihrer ähnlichen Auswirkungen auf die Erfolgchance einer Kalottenplastik wurden im Kriterium „Grund der Knochendeckelimplantation“ jeweils die Dekompressiven Kraniektomien, die lokalen Infektionen und die Zerstörungen der Knochensubstanz durch Neoplasien oder Schädel-Hirn-Traumen unterschieden.

Die auf der Intensivstation verbrachte Zeit wurde in 2 Klassen eingeteilt, nämlich bis 4 und mehr als 4 Tage, um Unterschiede zwischen „kurz-“ und „langliegen“ herauszuarbeiten. Ebenso wurde mit dem Zeitraum zwischen Deckelexplantation und Kalottenplastik verfahren, nur dass hier 3 Klassen, nämlich unter 6 Monate, 6 bis 12 Monate und über 12 Monate, gebildet wurden.

Lagen Begleiterkrankungen vor, wurden diese in 2 Gruppen eingeteilt:

- 1.) in entzündungsfördernde wie chronischer Missbrauch von Drogen und Genussmitteln, Diabetes mellitus oder Zustand nach Radiatio und
- 2.) andere Erkrankungen.

Wenn bei mehrfachen Erkrankungen mindestens eine zu den entzündungsfördernden gehörte, wurde der Patient Gruppe 1 zugeordnet.

Um die gegenseitige Beeinflussung von neurologischen Defiziten und kranioplastischer Versorgung erfassen und beurteilen zu können, wurden eventuell vorliegende neurologische Defizite vor und nach der Defektdeckung also neurologisches Outcome als Bewertungskriterien aufgenommen. Diese wurden jeweils vor und nach der Kalottenplastikoperation in 2 Gruppierungen zusammengefasst, nämlich keine bzw. leichte und mittlere bzw. schwere. Als schwere neurologische Defizite wurden definiert: Bewusstseinsstörungen, schwere Sprachstörungen und schwere Hemi- und Tetraparesen mit Kraftgraden von 3/5 oder weniger.

Die Operationsdauer ist geeignet, über die Komplexität der Plastik und die operationsbedingte Belastung Auskunft zu geben. Sie wurde in 3 Klassen eingeteilt: weniger als 60 Minuten, 60 bis 120 Minuten und mehr als 120 Minuten.

Zur Bewertung des neurologischen Outcomes wurde die Glasgow Outcome Scale benutzt (Jennett und Bond 1975; Teasdale et al. 1998):

- 1.) Tod
- 2.) dauerhaft vegetativer Zustand
- 3.) Behinderung und Unselbstständigkeit im Alltag
- 4.) Behinderung bei Selbstständigkeit im Alltag
- 5.) vollständige oder fast vollständige Rehabilitation.

Das kosmetische Endergebnis war aufgrund seiner Bedeutung für das subjektive Wohlbefinden des Patienten und der erfahrungsgemäßen diesbezüglichen Problematik der PMMA Plastiken von besonderem Interesse für die vorliegende Untersuchung. Es wurde eine kosmetische Gesamtbewertung für jede Plastik vorgenommen, die sich bei den Patienten mit großen Defekten auf die klinische Untersuchung des optischen Gesamteindrucks, der anatomischen Gestaltung, der Narbenverhältnisse, den Palpationsbefund und die Beurteilung des Patienten und bei den Patienten mit kleinen PMMA Plastiken ausschließlich auf die Patientenbeurteilung stützte. Diese Selbstbeurteilung trägt der Annahme Rechnung, dass die Kosmetik maßgeblich für das Wohlbefinden des Patienten ist. Sie wurde mit den klinischen Bewertungen verglichen. Die Patienten beurteilten das kosmetische Ergebnis nach Schulnoten (1=sehr gut, 2=gut, 3=befriedigend, 4=ausreichend, 5=mangelhaft, 6=ungenügend). Ebenso wurde in den klinischen Bewertungen benotet. Hervorstehende Materialkanten und tastbare Kontinuitätsunterbrechungen der Schädeldecke waren für die Noten 5 und 6 im Palpationsbefund ausschlaggebend. Entstellungen des Gesichtsreliefs und auffallende, hypertrophe oder farblich hervorstechende Narben begründeten diese Noten für die Kriterien anatomische Gestaltung, bzw. Narbenverhältnisse. Die natürliche und seitengleiche Rekonstruktion der Kopfform und der Schädeldachwölbung wurde als optischer Gesamteindruck bewertet.

Eine vollständig objektive Bewertung eines kosmetischen Ergebnisses ist aber besonders wegen der fließenden Übergänge unmöglich. Natürliche Schädel- und Gesichtskonturen ohne sichtbare Narben mit kaum tastbaren Übergängen von Trans- bzw. Implantat zum Knochen, also eine Rückkehr zum alten Erscheinungsbild, begründeten die Noten 1, bzw. 2 in den einzelnen Kategorien. Die Note 3 wurde bei geringfügigen Beeinträchtigungen vergeben. Schwere Beeinträchtigungen, die aber dennoch einen geringfügigen kosmetischen Behandlungserfolg im Sinne einer wahrnehmbaren Verbesserung des Erscheinungsbildes im Vergleich zum Zustand nach Kraniektomie darstellten, wurden mit der Note 4 bewertet.

Aus der Eigenbewertung und den 4 klinischen Beurteilungen wurde mit gleichwertiger Wichtung das kosmetische Gesamtergebnis als Schulnote ermittelt. Bei den kleinen PMMA Plastiken wurde die Eigenbewertung vollständig übernommen. Das kosmetische Gesamtergebnis wurde für die statistische Berechnung zusätzlich noch zu den Notengruppen zufriedenstellend (1,2,3) und nicht zufriedenstellend (4,5,6) zusammengefasst.

Um einen direkten Vergleich der beiden Formen der Kalottenplastik zu erleichtern, wurde eine zusätzliche Kategorie den generellen Erfolg der Kranioplastik betreffend eingeführt, in der drei Klassifikationen möglich waren und in die die Kriterien Funktionalität, Kosmetik und Komplikationsrate eingingen. Als Misserfolg wurde eine Plastikentfernung oder –neuanfertigung nach vollständiger Resorption gewertet, weil in diesem Fall alle zugrundeliegenden Anforderungen nicht erfüllt waren. Als komplikationsfreier Erfolg galten zufriedenstellende Ergebnisse in den drei oben genannten Kriterien, also eine kosmetische Gesamtnote 1,2,3 oder 4, keine Komplikationen bis 4 Wochen nach der Kalottenplastikoperation und keine oder höchstens fokale oder leichte Resorption. Ein Versagen in einem oder mehreren der drei Kriterien wurde noch als Teilerfolg gewertet, weil der Aspekt der Funktionalität gegeben war. Erst die Notwendigkeit einer neuen Plastik oder Explantation sind demnach als Misserfolg anzusehen. Das heißt kosmetisches Gesamtergebnis 5 oder 6, globale Resorption und/oder Erfolg nach kurzfristig postoperativen Komplikationen oder langfristig postoperativen Komplikationen, wenn diese auf die Schädelplastik zurückzuführen waren, ohne die Notwendigkeit einer neuen Plastik waren die Voraussetzungen für einen Teilerfolg.

Waren keine Informationen über das kosmetische Ergebnis verfügbar oder keine Nachuntersuchungen durchgeführt worden, wurde auch der Erfolg der Behandlung nicht bewertet, mit der Ausnahme, dass bei Deckelexplantationen auch diese Fälle als Misserfolge angesehen wurden. So wurden eine Patientin der Tutoplast[®] Gruppe, 5 der PMMA Gruppe mit großen Defekten und 6 der PMMA Gruppe mit mittleren und kleinen Defekten nicht beurteilt.

Epilepsie zum Zeitpunkt der Plastik und Komplikationen bis 4 Wochen nach der Kalottenplastikoperation wurden festgehalten, aber nicht weiter klassifiziert. Ebenso wurde bei Shuntversorgungen verfahren, weil diese durch Verstärkung der defektbedingten Verformung das kosmetische Ergebnis negativ beeinflussen können, eine weitere Unterteilung für die Fragestellung dieser Untersuchung aber unerheblich ist.

Die Befestigung des Deckels ist wesentlich für einen langfristigen Erfolg (Knoringer 1979; Vargel et al. 2004). Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten waren 2 Arten der Befestigung zum Einsatz gekommen (Naht, Polyester geflochten, 0 USP, Resorba Wundversorgung GmbH+Co.KG, Nürnberg, Deutschland und das nietenähnliche System

Craniofix®, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), sie wurden so übernommen. Operationsdatum und Nachbeobachtungszeit wurden für jeden Patienten aufgenommen, aber nicht zusätzlich klassifiziert.

2.3.2. Auswertung der Röntgenbilder

Anhand der Röntgenbilder wurden die Defekte in große mit einem größten Durchmesser von über 12cm und mittlere und kleine mit geringeren Durchmessern in ihrer größten Ausdehnung eingeteilt. Zudem wurden Mittellinienüberschreitungen der Defekte festgehalten.

Maßgeblich für die Beurteilung der Resorption in der Tutoplast® Gruppe war der radiologische Befund: Sie wurde als 1.globale, 2.fokale, bzw. leichte und 3.keine, bzw. diskrete Resorption klassifiziert.

2.3.3. Statistik

Die Patientendaten wurden, sofern sie diskrete Variablen darstellten, unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, bzw. Fisher-Yates auf Chi-Quadrat-Verteilungen untersucht. Eine Aussage wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ als signifikant definiert, nicht signifikante Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,1 werden in der Folge als Trend bezeichnet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Student'schen t-Test ausgewertet.

Die Daten aller Patienten aus den drei Gruppen wurden statistisch berechnet. Sie wurden folgendermaßen auf Chi-Quadrat-Verteilungen überprüft: jeweils die abhängigen Variablen Erfolg, Resorption und klassifiziertes kosmetisches Gesamtergebnis gegenüber den unabhängigen Variablen in Form von klassifizierten Daten über Alter, Ursprungsdiagnose, Grund der Knochendeckelimplantation, verbrachte Tage auf der Intensivstation im Zuge der Implantation, Zeitraum zwischen Ex- und Implantation, Art der Plastik, Defektgröße, Begleiterkrankungen, neurologische Defizite zum Zeitpunkt der Kranioplastikoperation, Kalottenplastikoperationsdauer, postoperatives langfristiges neurologisches Defizit und neurologisches Outcome und den Aussagen über Plastikbefestigung, Epilepsie und Shuntversorgung zum Zeitpunkt der Plastik und Komplikationen bis 4 Wochen nach der Kalottenplastikoperation.

Der Chi-Quadrat-Test wurde jeweils innerhalb des gesamten Patientenkollektivs, der Tutoplast[®] Gruppe, der PMMA Gruppe gesamt, der PMMA Gruppe mit großen Defekten, der PMMA Gruppe mit mittleren und kleinen Defekten und innerhalb der Gruppen mit großen Defekten gemeinsam durchgeführt. Im zuletzt genannten Patientenkollektiv wurde zusätzlich die Art der Plastik den unabhängigen Variablen, dem nicht klassifizierten kosmetischen Gesamtergebnis und der Eigenbewertung der Patienten gegenübergestellt.

Im gesamten Patientenkollektiv wurde auch die klassifizierte Defektgröße mit den übrigen unabhängigen Variablen als Chi-Quadrat-Test untersucht. Die nicht klassifizierten Daten über Operationszeit, Alter und Nachbeobachtungszeit wurden innerhalb der Gruppen mit großen Defekten mittels des T-Tests verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Tutoplast® Gruppe

Die Tutoplast® Gruppe bestand aus 11 männlichen Patienten (44%) und 14 weiblichen Patientinnen (56%). Das Alter zum Transplantationszeitpunkt betrug bei der jüngsten Patientin 2, bei der ältesten Patientin 68 Jahre. Der Altersdurchschnitt betrug 42 Jahre. Zum Transplantationszeitpunkt waren 6 Patienten (24%) bis 20 Jahre alt. 4 Patienten (16%) waren 21 bis 40 und 9 (36%) waren 41 bis 60 Jahre alt. 6 (24%) über 60 Jahre alt.

3.1.1. Ursache des Schädeldachdefektes

Die initiale Diagnose bestand in 18 Fällen (72%) aus einer der Formen des Schlaganfalls. Bei 5 Patienten (20%) konnte ein Schädel-Hirn-Trauma festgestellt werden. In 2 Fällen (8%) war die initiale Diagnose eine solche, die einen elektiven Eingriff rechtfertigte.

Der Grund der Knochendeckelexplantation war bei den Patienten dieser Gruppe eine Dekompressive Kraniektomie. Bei 18 Patienten (72%) war diese nach einem Infarktgeschehen vorgenommen worden. Dabei handelte es sich in 12 Fällen (48%) um einen Mediainfarkt, in 3 Fällen (12%) um eine Subarachnoidalblutung, in 2 Fällen (8%) um intracerebrale Blutungen und in einem Fall (4%) um einen embolischen Verschluss der A. carotis. 5 Patienten (20%) hatten ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten. Davon waren 4 offene Schädel-Hirn-Traumen (16%), eines ein geschlossenes Schädel-Hirn-Trauma (4%). Bei 2 Patienten (8%) wurde die Dekompression im Zuge einer elektiven Operation vorgenommen. Dabei handelte es sich um eine Meningeomentfernung und einen epilepsiechirurgischen Eingriff.

3 Schädeldefekte (12%) waren beidseitig, 22 (88%) waren einseitig. Die Patienten verbrachten durchschnittlich 11 Tage auf der Intensivstation. Der kürzeste Aufenthalt betrug 1, der längste Aufenthalt 28 Tage. 10 Patienten (40%) wurden weniger als 5 Tage auf der Intensivstation behandelt. 15 Patienten (60%) wurden 5 Tage oder länger intensivmedizinisch betreut.

3.1.2. Knochendeckelreimplantation

Die Latenz zwischen Knochendeckelentnahme und -reimplantation betrug durchschnittlich 6 Monate. Die kürzeste lag bei 3 Monaten, die längste Wartezeit dauerte 27 Monate. Die Standardabweichung vom Mittelwert beträgt 2 Monate. 11 Patienten (44%) wurden nach weniger als 6 Monaten mit dem Tutoplast[®] aufbereiteten eigenen Schädelknochen versorgt. In 13 Fällen (52%) lagen 6 bis 12 Monate zwischen Knochendeckelreimplantation und -reimplantation. Bei einem Patienten (4%) erfolgte die Transplantation nach einem längeren Intervall.

Zur Befestigung der Plastik kam in 21 Fällen (84%) das CranioFix[®] System zum Einsatz. In 4 Fällen (16%) erfolgte die Fixierung durch Naht. Diese Gruppe beinhaltete 4 Patienten (16%) mit Erkrankungen, die das Risiko des Auftretens von entzündlichen Komplikationen begünstigen können. 13 Patienten (52%) litten an anderen Erkrankungen. 8 Patienten (32%) waren frei von Begleiterkrankungen.

19 Patienten (76%) hatten mittlere und schwere neurologische Defizite. In 6 Fällen (24%) wurden keine neurologischen Defizite gefunden bis auf einen Patienten mit einer leichten Dysphasie. Bei einer Patientin (4%) lag zum Operationszeitpunkt eine Epilepsie vor. 2 Patienten (8%) waren zum Zeitpunkt der Reimplantation mit einem Liquor-Shunt versorgt.

Der Zeitaufwand für die Reimplantationsoperation eines Tutoplast[®] behandelten Knochendeckels, für dessen Erfassung die sogenannte Schnitt-Naht-Zeit herangezogen wurde, beträgt durchschnittlich 108 Minuten. Die Standardabweichung liegt bei 41 Minuten. Die kürzeste Operation dauerte 40, die längste 365 Minuten. 3 Operationen (12%) dauerten weniger als 60 Minuten, 16 (64%) zwischen 60 und 120 Minuten und 6 (24%) über 120 Minuten.

3.1.3. Postoperativer Verlauf

Bei 24 Patienten (96%) waren im Zeitraum bis 4 Wochen postoperativ keine Komplikationen festzustellen. 2 dieser Patienten (8%) wiesen innerhalb der ersten beiden postoperativen Wochen transiente subgaleale Ergüsse auf, die keine Komplikationen hervorriefen. 22 Patienten (88%) zeigten einen vollständig unauffälligen postoperativen Verlauf. Bei einem Patienten (4%) traten 2 Wochen postoperativ Komplikationen auf, er entwickelte eine oberflächliche Infektion, die eine

Wundrevision, Drainage und Antibiose erforderlich machte, aber innerhalb einer Woche abklang. Das Knochentransplantat konnte dabei erhalten werden (siehe hierzu Fallbeispiel 2).

3.1.4. Postoperatives neurologisches Ergebnis

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit beträgt 15 Monate. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit in dieser Gruppe ist ein Monat, die längste 65 Monate. Die Standardabweichung ergibt 12 Monate.

Langfristig postoperativ zeigten 19 Patienten (76%) als neurologisches Outcome ein mittleres oder schweres neurologisches Defizit. Hierzu wurde auch eine Patientin gezählt, die einen Monat nach der Transplantation verstarb, zuvor jedoch eine Hemiparese und Hemianopsie vorgewiesen hatte. Bei 6 Patienten (24%) wurden keine oder leichte neurologische Defizite festgestellt.

Bezüglich des Grades der langfristigen postoperativen Behinderung erreichten 6 Patienten (24%) nach Glasgow Outcome Scale Punktzahl 5, also nahezu restitutio ad integrum. 18 Patienten (72%) wurden der Punktzahl 3 zugeordnet, also behindert und unselbstständig. Eine Patientin (4%) verstarb.

Einen typischen Behandlungsverlauf in der Tutoplast[®] Gruppe zeigt das Fallbeispiel 1.

Fallbeispiel 1: Die 58 jährige H. R. erlitt im Januar 2000 einen A. carotis interna Verschluss rechtsseitig mit einer Infarzierung im Medialstromgebiet. Wegen Einklemmungssymptomatik mit Anisokorie erfolgte eine Dekompressive Hemikraniektomie und Duraerweiterungsplastik. Danach erholte sich die Patientin. Es verblieb eine linksseitige spastische Hemiparese.

Nach 27 Monaten wurde der Tutoplast[®] behandelte eigene Knochendeckel wiedereingesetzt und mit Polyesternähten fixiert. Postoperativ traten keine Komplikationen auf, jedoch bestand die Hemiparese weiterhin auch langfristig, so dass nach Glasgow Outcome Scale die Punktzahl 3 erreicht wurde.

Nach der bisherigen Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten sind fokale Resorptionen temporal sicht- und tastbar, weshalb als kosmetisches Gesamtergebnis lediglich die Note „3“ erreicht wurde, die Patientin beurteilte die äußere Erscheinung der Versorgung jedoch mit „2“. Ein vergleichbares kosmetisches Ergebnis ist in Abb. 1 dargestellt.



Abb. 1: Typisches kosmetisches Ergebnis innerhalb der Tutoplast® Gruppe. Die Kopfform auf der Seite der Defektdeckung entspricht der kontralateralen Seite. Leichte Unebenheiten auf der linken Stirn markieren den Defektrand, wo keine exakt kopfformgetreue Einheilung stattgefunden hat.



Abb. 2: Schädelaufnahme (anterior-posteriorer Strahlengang) des Patienten aus Abb. 1. Entsprechend der Fotografie ist die Kopfform symmetrisch und der Defektrand als linienhafte Aufhellung zu erkennen. Die nietenförmige Verschattung im Bereich des Os frontale wird durch ein Befestigungselement des CranioFix® Systems hervorgerufen

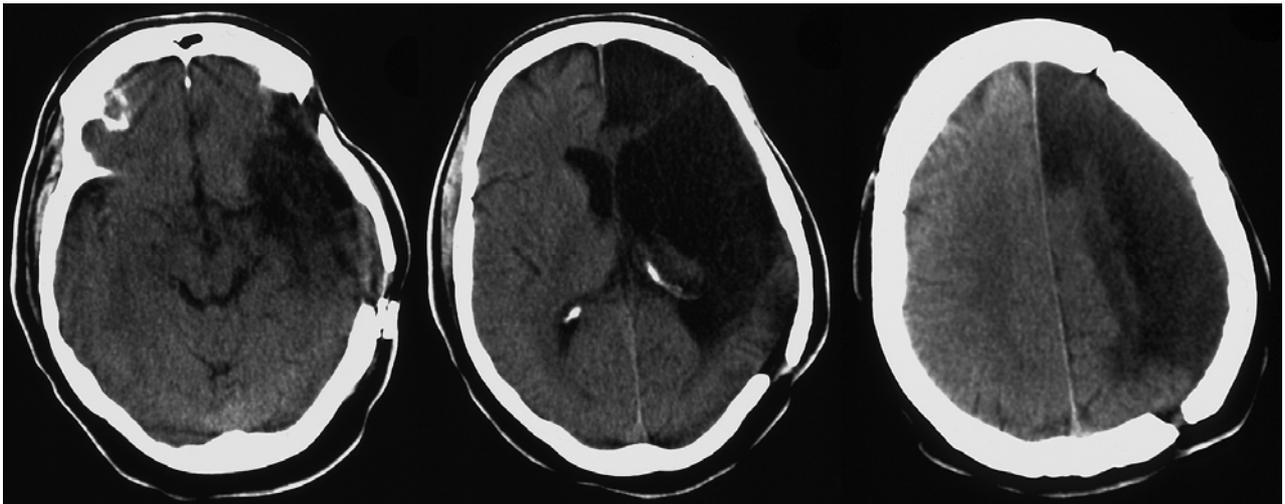


Abb.3: Computertomogramm des Patienten aus den Abbildungen 1 und 2. Die Form der Kalotte ist auf beiden Bildseiten gleich, die Defektränder dagegen sind jeweils auf der rechten Bildseite in allen Schnittebenen erkennbar.

3.1.5. Funktionelle und kosmetische Ergebnisse

Die kosmetischen Ergebnisse als Schulnotenskala in der Tutoplast[®] Gruppe sind in Tabelle 1 dargestellt:

	N	Streuung	Mittelwert	Standardabweichung
optischer Gesamteindruck	24	1-5	1,75	1,00
anatomische Gestaltung	24	1-5	2,08	0,87
Narbenverhältnisse	24	1-2	1,46	0,50
Palpationsbefund	24	1-5	1,88	0,80
Selbsteinschätzung	24	1-4	2,13	1,00
Gesamtergebnis	24	1-3	1,75	0,69

Tabelle 1: kosmetische Ergebnisse in der Tutoplast[®] Gruppe in Schulnoten (1= sehr gut, 2= gut, 3= befriedigend, 4= ausreichend, 5= mangelhaft, 6= ungenügend)

Ein potenzielles Problem liegt bei Tutoplast[®] Transplantaten in der möglichen Resorption des Transplantates. Resorption war in 2 Fällen (12%) global zu beobachten. In einem dieser Fälle konnten noch kleinere „Knocheninseln“ im Röntgenbild gefunden werden, im anderen war das Transplantat nahezu vollständig resorbiert.

4 Patienten (24%) wiesen leichte fokale Resorptionen auf. Diese stellten sich als mottenfraßartige Aufhellungen im Röntgenbild dar, randständig verstärkt gegenüber zentralen Regionen des Knochendeckels. Die Resorptionstendenz war dabei innerhalb der einzelnen Transplantate regional verschieden stark ausgeprägt, was sich in einer Bandbreite von unterschiedlichen Graden von Radiopazität des Gewebes äußerte.

Bei 11 Patienten (65%) gab es diskrete Resorptionsphänomene. In diesen Fällen gab es einen vergrößerten Randspalt zum übrigen Knochengewebe. Keines der Transplantate erreichte eine vollständig identische Röntgenopazität mit dem umgebenden Knochengewebe.

2 von 5 unter 20-jährigen Patienten (40%) zeigten globale Resorptionserscheinungen. Bei 3 Patienten unter 20 Jahren (60%) war fokale Resorption festzustellen. Diese Häufung von Fällen von Resorption des Knochentransplantates in der Gruppe der unter 20 Jahre alten Patienten ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,033$ (Fisher-Yates-Test) signifikant unterschiedlich zu den Verhältnissen in der Gruppe der älteren Patienten.

3 Patienten im Alter von 20-40 Jahren (100%) wiesen keine oder diskrete Resorption auf. Fokale Resorption wurde bei 2 Patienten aus der Gruppe der 40 bis 60 Jährigen (28,6%) gefunden, 5 40-60 Jahre alte Patienten (71,4%) zeigten keine oder diskrete Resorptionsphänomene. Bei 2 über 60 jährigen Patienten (100%) waren diskrete oder keine Zeichen von Resorption festzustellen.

Der Krankheitsverlauf eines der beiden Patienten, deren Transplantat global resorbiert wurde, ist im Fallbeispiel 2 wiedergegeben.

Fallbeispiel 2: Patient V. T. (13) erlitt bei einem Verkehrsunfall ein Polytrauma mit einer Orbitafraktur, multiplen Kontusionen, einer Frontobasisfraktur und einem subduralen Hämatom.

Bei Hirndruckresistenz gegenüber konservativem Therapiemanagement wurde eine Hemikraniektomie und eine Duraerweiterungsplastik vorgenommen und eine externe Ventrikeldrainage angelegt.

Nach deutlicher Besserung des Allgemeinzustandes erfolgte eine Frontobasisdeckung mit Entlastung eines Hygroms, und mit einer Latenz von 4 Monaten ab der Dekompression wurde der Tutoplast® behandelte Knochendeckel wiedereingefügt und mit Naht befestigt. Die postoperativen Röntgenaufnahmen und Computertomogramme belegen die passgenaue und nahezu randdicke Position des Transplantats (Abbildungen 4 und 5).

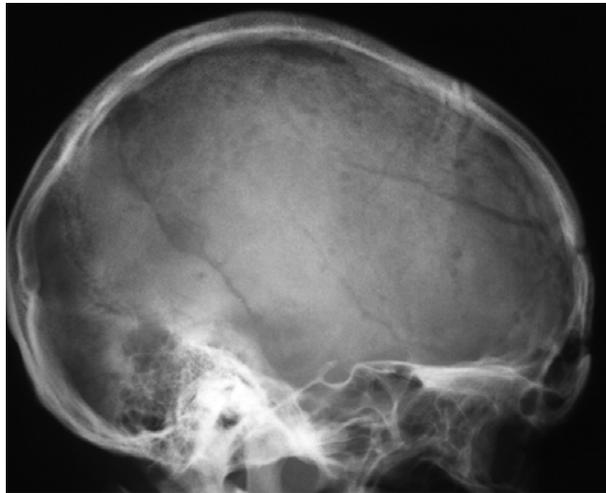


Abb. 4: Schädelaufnahme (seitlicher Strahlengang) des Patienten aus Fallbeispiel 2 unmittelbar nach Einsetzen des Tutoplast® behandelten Knochendeckels. Man sieht die passgenaue Form des Transplantats. Es hat nahezu identische Radiopazität mit dem umgebenden Knochen, es liegen keine Zeichen einer Transplantatschädigung vor. Weiterhin sind die Trepanationslöcher, die bei der Hemikraniektomie entstanden sind, die Defektrandlinie und die Transplantatperforationen für die Durahochnähte zu erkennen.

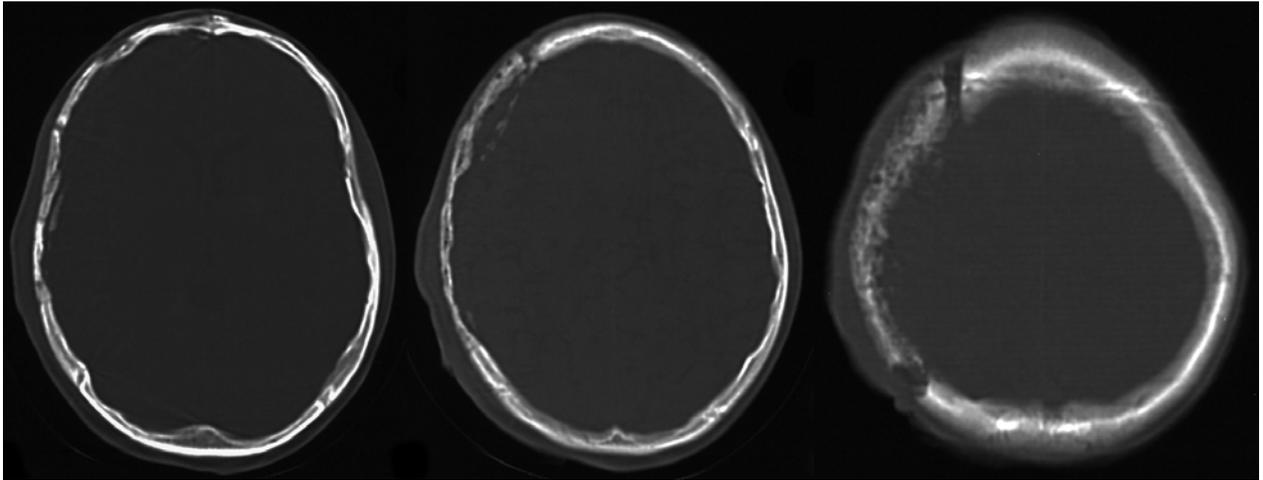


Abb. 5: Computertomogramm des Patienten aus Fallbeispiel 2 unmittelbar nach Einsetzen des Tutoplast® behandelten Knochendeckels. Bis auf die dritte Schnittebene dieser Bildreihe lassen die Aufnahmen die Defektränder auf der linken Bildseite kaum erkennen.

Nach zunächst reizloser Wundheilung zeigte sich bei dem Patienten eine subgaleale Infektion, die nach einer Wundrevision, Drainage und Antibiose abklang. Wegen des umschriebenen Lokalbefundes und angesichts der Problematik einer sekundären Kranioplastik entschied man sich zunächst für das Belassen des Knochendeckels.

Nach 12 Monaten war der Knochendeckel jedoch bis auf einige Inseln vollständig resorbiert, wie die im Rahmen einer Nachuntersuchung angefertigten Röntgenaufnahmen, Computertomogramme und die Fotodokumentation zeigen (Abbildungen 6, 7 und 8). Es wurde eine PMMA Plastik eingesetzt, die zu einem zufriedenstellenden Ergebnis führte (Abbildung 9).

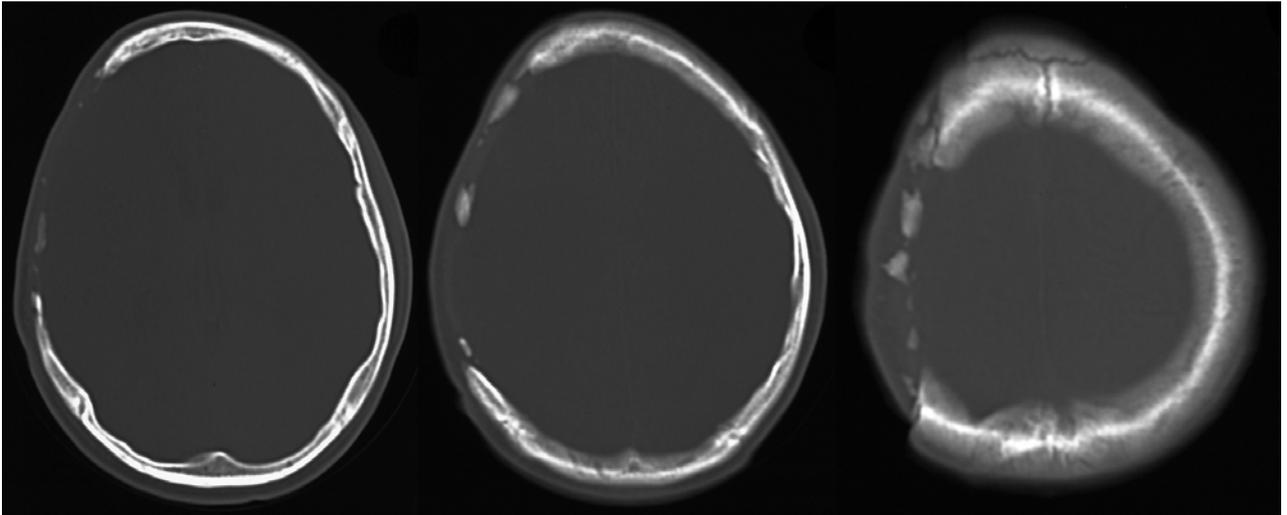


Abb. 6: Computertomogramm des Patienten aus Fallbeispiel 2 nach globaler Resorption des Transplantats. Der autogene Knochendeckel ist vollständig resorbiert, lediglich einige röntgendichte Inseln sind verblieben.



Abb. 7: Schädelaufnahme (seitlich) des Patienten aus Fallbeispiel 2. Vom ein Jahr zuvor eingebrachten Transplantat ist praktisch nichts mehr im Röntgenbild zu erkennen, einzelne kleine Knochenstücke sind als schwache unscharf abgegrenzte Verschattungen zu erkennen, die Defektränder stellen sich deutlich und scharf dar.



Abb. 8: Patient aus Fallbeispiel 2 nach globaler Resorption. Die rechtsseitig abgeflachte Kopfform im Transplantatgebiet ist trotz der Behaarung deutlich zu erkennen.

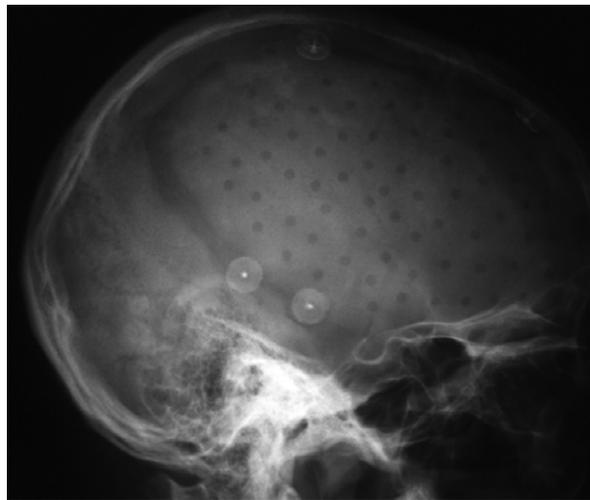


Abb. 9: Schädelaufnahme (seitlich) des Patienten aus Fallbeispiel 2 nach PMMA Plastik. Das alloplastische Implantat fügt sich vergleichsweise harmonisch in das Schädeldach ein, der Randspalt von einigen Millimetern ist erkennbar, ebenso die zahlreichen Perforationen des Implantats zur Ermöglichung von bindegewebiger Durchwachsung und Anbringung von Durahochnähten. Vier CranioFix[®] Befestigungselemente zeichnen sich röntgendicht ab.

Ein Patient der Tutoplast® Gruppe zeigte im Zeitraum bis 4 Wochen postoperativ Komplikationen (siehe Fallbeispiel 2). Die postoperative Komplikationsrate beträgt somit 4% in dieser Gruppe.

Kosmetik, Resorption, postoperativer Verlauf bis 4 Wochen nach Kalottenplastik und eventuelle Deckelexplantationen wurden zur Erfolgskategorie der Kranioplastie zusammengefasst: 2 Plastiken (8,3%) wurden als Misserfolge bewertet, eine wegen vollständiger Resorption, die andere wegen der Notwendigkeit einer Explantation aufgrund einer Infektion. Die Behandlung einer jungen Patientin (4,1%) ergab einen Teilerfolg, die Plastik war global resorbiert worden. In 21 Fällen war das Ergebnis Erfolg ohne Komplikationen (87,5%).

Fallbeispiel 3 dokumentiert einen überdurchschnittlich zufriedenstellenden Verlauf aus der Tutoplast® Gruppe.

Fallbeispiel 3: Patient W. K. (25) zeigte nach einer Schlägerei, bei der er ein Schädel-Hirn-Trauma davongetragen hatte, therapieresistente Hirndrücke. Er wurde hemikraniektomiert und sein rechter Temporallappen abgesetzt.

Nach 4 Monaten wurde trotz geringer Pusentleerung aus einem Fadengranulom der Tutoplast® aufbereitete Knochendeckel unter Verwendung des CranioFix® Systems wiedereingesetzt. Postoperativ traten keine Komplikationen auf. Nach 6 Monaten Nachbeobachtungszeit sind keine Anzeichen von Resorption zu finden, der Patient hat nach Glasgow Outcome Scale die Punktzahl 5 erreicht und das kosmetische Gesamtergebnis ist mit 2 zu benoten. Es handelt sich um einen komplikationsfreien Erfolg. Ein ähnlich zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis zeigen die Abbildungen 11 und 12.



Abb. 10: Patientin ohne Versorgung des Kalottendefekts. Die Haut über dem rechtsseitigen Schädeldefekt ist stark eingefallen.



Abb.11: Hervorragendes kosmetisches Ergebnis einer Tutoplast® Plastik. Der beidseitig mit Tutoplast® prozessierten Transplantaten versorgte Schädel ist optisch vollständig unauffällig.



Abb. 12: Schädelaufnahme (anterior-posteriorer Strahlengang) der Patientin aus Abb. 11 unmittelbar nach der Transplantationsoperation. Bezüglich der Radiopazität unterscheiden sich beide Transplantate nicht vom umgebenden Schädelknochen. Die Defektränder mit einem geringen Randspalt und Trepanationslöchern sind ebenso zu erkennen wie zehn Craniofix[®] Elemente und die Klammern des Wundverschlusses.

3.2. PMMA Gruppe mit großen Defekten

Die PMMA Gruppe mit großen Defekten bestand aus 14 männlichen Patienten (38,9%) und 22 weiblichen Patientinnen (61,1%). Das Alter zum Plastikimplantationszeitpunkt betrug bei der jüngsten Patientin 10, bei der Ältesten 68 Jahre. Der Altersdurchschnitt betrug 44 Jahre. Zum Plastikimplantationszeitpunkt waren 4 Patienten (11,1%) bis 20 Jahre alt. 9 Patienten (25%) waren 21 bis 40 und 18 Patienten (50%) waren 41 bis 60 Jahre alt. 5 Patienten (13,9%) waren über 60 Jahre alt.

3.2.1. Ursache des Schädeldefektes

Die initiale Diagnose bestand in 13 Fällen (36,1%) aus einer der Formen des Schlaganfalls. Bei 14 Patienten (38,9%) konnte ein Schädel-Hirn-Trauma festgestellt werden. In 9 Fällen (25%) war die initiale Diagnose eine solche, die einen elektiven Eingriff rechtfertigte.

Der Grund der Knochendeckelexplantation war bei 15 Patienten (41,7%) dieser Gruppe lokale Infektionen. Diese waren in einem Fall (2,8%) nach einem offenen Schädel-Hirn-Trauma und in 4 Fällen (11,1%) nach einem geschlossenen Schädel-Hirn-Trauma aufgetreten. In 10 Fällen (27,8%) waren andere Operationen der lokalen Infektion vorausgegangen. Bei 2 Patienten (5,6%) war der Grund der Knochendeckelexplantation eine grundlegende Zerstörung des Knochenmaterials nach Schädel-Hirn-Trauma. Bei 19 Patienten (52,8%) war der Grund der Knochendeckelexplantation eine Dekompressive Kraniektomie.

Bei 11 Patienten (30,6%) war diese nach einem Infarktgeschehen vorgenommen worden. Dabei handelte es sich in 9 Fällen (25%) um einen Mediainfarkt, in einem Fall (2,8%) um eine Subarachnoidalblutung und in einem Fall (2,8%) um ein akutes Subduralthämatom. Bei 7 Patienten (19,4%) waren die Folgen von Schädel-Hirn-Traumen der Grund für die Dekompressive Kraniektomie. Davon war eines ein offenes Schädel-Hirn-Trauma (2,8%) und 6 (16,7%) geschlossene Schädel-Hirn-Traumen. Bei einer Patientin wurde die Dekompression im Zuge einer elektiven Operation vorgenommen. Dabei handelte es sich um eine Meningeomentfernung.

10 Schädeldefekte (27,8%) waren beidseitig, 26 (72,2%) waren einseitig. Die Patienten verbrachten durchschnittlich 7 Tage auf der Intensivstation. Der kürzeste Aufenthalt betrug 0, der

längste Aufenthalt 38 Tage. 10 Patienten (61,1%) wurden weniger als 5 Tage auf der Intensivstation behandelt, 14 Patienten (38,9%) wurden 5 Tage oder länger intensivmedizinisch betreut.

3.2.2. Plastikimplantation

Die Latenz zwischen Knochendeckelentnahme und Plastikimplantation betrug durchschnittlich 14 Monate. Die kürzeste lag bei einem Monat, die längste Wartezeit dauerte 216 Monate. Die Standardabweichung vom Mittelwert beträgt 14 Monate. 12 Patienten (33,3%) wurden nach weniger als 6 Monaten mit einer PMMA Plastik versorgt. In 18 Fällen (50%) lagen 6 bis 12 Monate zwischen Knochendeckelreplantation und Plastikimplantation. Bei 6 Patienten (16,7%) erfolgte die Implantation nach einem längeren Intervall.

Zur Befestigung der Plastik kam in 11 Fällen (30,6%) das CranioFix[®] System zum Einsatz. In 25 Fällen (69,4%) erfolgte die Fixierung durch Naht. Diese Gruppe beinhaltete 10 Patienten (27,8%) mit Erkrankungen, die das Risiko des Auftretens von entzündlichen Komplikationen begünstigen können. 10 Patienten (27,8%) litten an anderen Erkrankungen. 16 Patienten (44,4%) waren frei von Begleiterkrankungen. 22 Patienten (61,1%) hatten mittlere und schwere neurologische Defizite. In 14 Fällen (38,9%) wurden keine oder leichte neurologischen Defizite gefunden. Bei 11 Patienten (30,6%) lag zum Operationszeitpunkt eine Epilepsie vor. 5 Patienten (13,9%) waren zum Zeitpunkt der Reimplantation mit einem Shunt versorgt. Der Zeitaufwand für die Implantationsoperation einer PMMA Plastik, für dessen Erfassung die sogenannte Schnitt-Naht-Zeit herangezogen wurde, beträgt durchschnittlich 142 Minuten. Die Standardabweichung liegt bei 39 Minuten. Die kürzeste Operation dauerte 60, die längste 315 Minuten. Keine Operation dauerte weniger als 60 Minuten, 17 (47,2%) zwischen 60 und 120 Minuten und 19 (52,8%) über 120 Minuten.

3.2.3. Postoperativer Verlauf

Bei 34 Patienten (94,4%) waren im Zeitraum bis 4 Wochen postoperativ keine Komplikationen festzustellen. In einem dieser Fälle (2,8%) trat an anderer Stelle innerhalb der ersten beiden postoperativen Wochen ein epidurales Hämatom auf, das entfernt wurde. 33 Patienten (91,7%) zeigten einen auf die Operation bezogen vollständig unauffälligen postoperativen Verlauf. Bei 2 Patientinnen (5,6%) traten nach den ersten 2 postoperativen Wochen Komplikationen auf, sie

entwickelten ein epidurales Empyem und eine Wunddehiszenz. In beiden Fällen führte dies letztendlich zur operativen Entfernung der Plastik.

3.2.4. Postoperatives neurologisches Ergebnis

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit beträgt 44 Monate. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit ist in dieser Gruppe weniger als ein Monat, die längste 132 Monate. Die Standardabweichung ergibt 34 Monate. Langfristig postoperativ zeigten 24 Patienten (66,7%) als neurologisches Outcome ein mittleres oder schweres neurologisches Defizit. Bei 12 Patienten (33,3%) wurden keine oder leichte neurologische Defizite festgestellt. Bezüglich des Grades der langfristigen postoperativen Behinderung erreichten 10 Patienten (27,8%) nach Glasgow Outcome Scale Punktzahl 5, also nahezu restitutio ad integrum. 8 Patienten (22,2%) erhielten die Punktzahl 4, sie waren behindert und selbstständig. 14 Fälle (38,9%) wurden der Punktzahl 3 zugeordnet, also behindert und unselbstständig. 4 Patienten (11,1%) verstarben.

3.2.5. Funktionelle und kosmetische Ergebnisse

Die kosmetischen Ergebnisse als Schulnotenskala in der PMMA Gruppe mit großen Defekten sind in Tabelle 2 dargestellt:

	N	Streuung	Mittelwert	Standardabweichung
optischer Gesamteindruck	31	1-5	2,61	0,98
anatomische Gestaltung	31	1-6	2,87	0,99
Narbenverhältnisse	31	1-5	2,91	0,62
Palpationsbefund	31	1-5	2,58	0,92
Selbsteinschätzung	31	1-4	2,39	0,71
Gesamtergebnis	31	1-5	2,52	0,86

Tabelle 2: kosmetische Ergebnisse in der PMMA Gruppe mit großen Defekten in Schulnoten (1= sehr gut, 2= gut, 3= befriedigend, 4= ausreichend, 5= mangelhaft, 6= ungenügend)

Zwei Patientinnen (5,6%) aus der PMMA Gruppe mit großen Defekten zeigten im Zeitraum bis 4 Wochen postoperativ Komplikationen. Bei einer Patientin trat eine Wunddehiszenz auf, bei einer

weiteren ein epidurales Empyem. In beiden Fällen wurde später die Neuanfertigung der PMMA Plastik erforderlich. Die frühpostoperative Komplikationsrate beträgt somit 5,6% in dieser Gruppe.

Kosmetik, Resorption, postoperativer Verlauf bis 4 Wochen nach Kalottenplastik und eventuelle Deckelexplantationen wurden zur Erfolgskategorie der Kranioplastie zusammengefasst. Über 31 Patienten dieser Gruppe lagen ausreichend viele Daten vor, um sie auf diese Weise zu beurteilen. 3 Plastiken (9,7%) wurden als Misserfolge bewertet. Bei einer Patientin entstand die Notwendigkeit einer Neuanfertigung der Plastik aufgrund einer Infektion, bei einer weiteren lag eine Wunddehiszenz vor. Eine Patientin erhielt eine neue PMMA Plastik nach einem epiduralen Empyem. Die beiden letztgenannten Patientinnen sind bereits in der Beschreibung postoperativer Komplikationen erwähnt. Die Behandlung von 3 Patienten (9,7%) ergab einen Teilerfolg. Bei einer Patientin wurde ein unzufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis erzielt, das in der kosmetischen Gesamtbewertung die Schulnote „5“ erhielt. In 2 weiteren Fällen (6,5%) wurde aufgrund langfristig postoperativer Komplikationen eine Reoperation notwendig, nämlich eine Repositionierung und eine Verschiebeplastik. In 25 Fällen war das Ergebnis Erfolg ohne Komplikationen (81%).

Ein typisches Beispiel des Behandlungsverlaufs in der PMMA Gruppe mit großen Defekten stellt das Fallbeispiel 4 dar.

Fallbeispiel 4: Nach einer Meningeomentfernung durch eine bifrontale Trepanation entzündete sich der in der gleichen Operation wiedereingesetzte Knochendeckel der Patientin H.U. (57) und musste entnommen werden.

Nachdem sich der Allgemeinzustand der Patientin innerhalb von drei Monaten erheblich gebessert hatte, wurde eine PMMA Plastik unter Verwendung von Polyesternähten als Haltematerial eingesetzt. Postoperativ gab es keine Komplikationen und die Patientin zeigt keine langfristigen neurologischen Defizite, so dass sie im Glasgow Outcome Scale 5 Punkte erhielt.

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren und 3 Monaten ist die kosmetische Gesamtnote eine „3“, wobei die Bewertung durch die Patientin selbst mit der Note „2“ etwas besser ausfiel, es handelt sich um einen komplikationsfreien Erfolg.

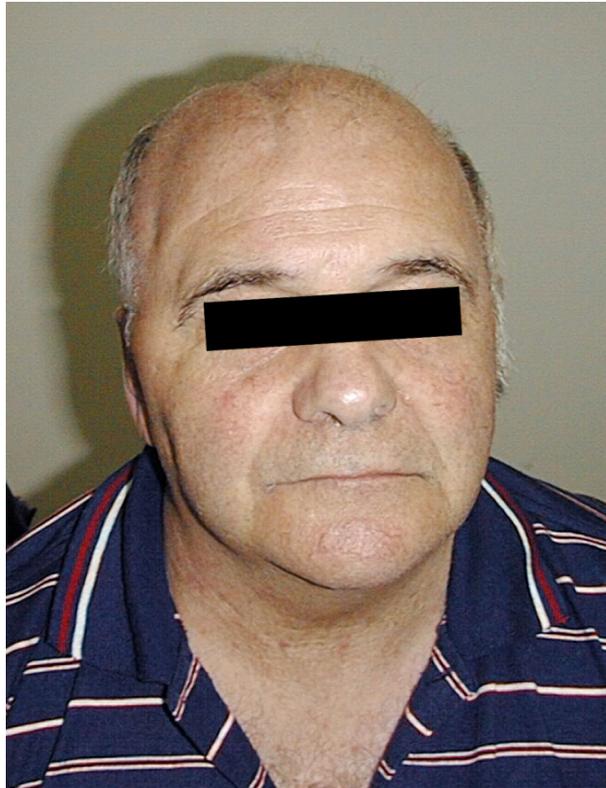


Abb. 13: Typisches kosmetisches Ergebnis in der PMMA Gruppe mit großen Defekten. Die Form des Schädels wird nachempfunden, jedoch ist die Defektdeckung der rechten Schädelhälfte insbesondere durch die eingefallenen Defektränder und die Alopezie deutlich sichtbar.

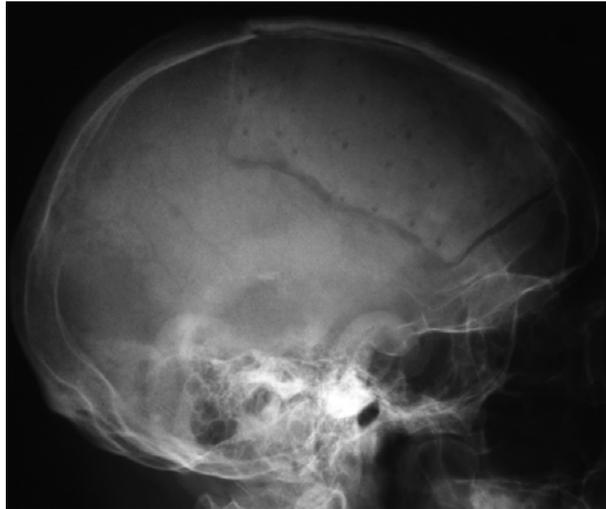


Abb. 14: Typischer radiologischer Befund in der PMMA Gruppe mit großen Defekten (Schädelaufnahme, seitlicher Strahlengang). Der scharfe Übergang vom Knochen zum Implantat ist deutlich erkennbar, im frontalen und lateralen Bereich auch mit Randspalt. Das Implantat ist mehrfach perforiert, um bindegewebige Durchwachsung zu ermöglichen und Durahochnähte zu befestigen.

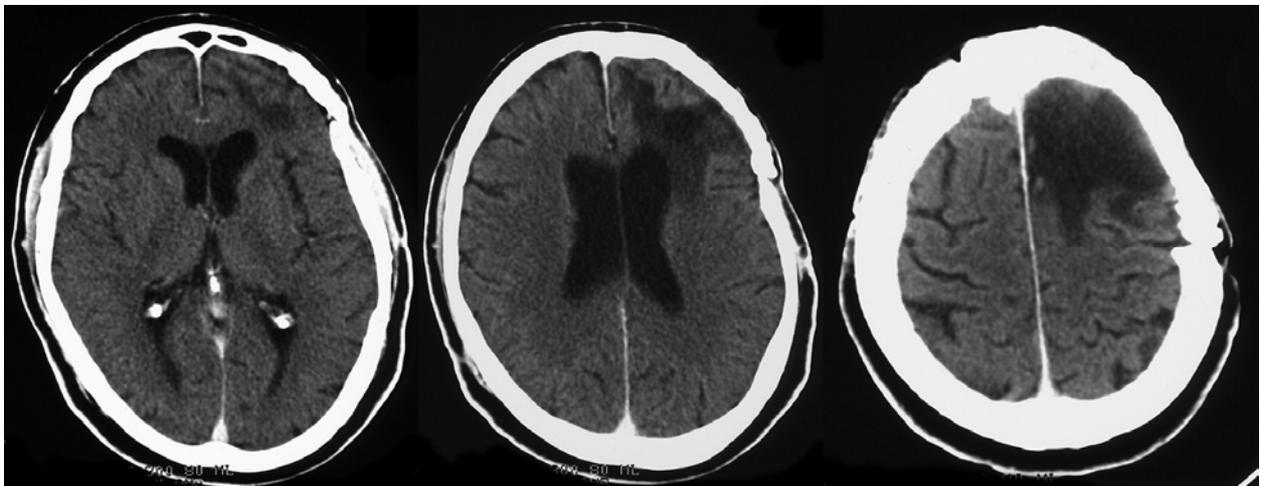


Abb. 15: Typischer radiologischer Befund in der PMMA Gruppe mit großen Defekten, es handelt sich um denselben Patienten wie in Abbildung 14 dargestellt. Das Implantat fügt sich in die Kalottenkontur ein, hebt sich aber, jeweils in der rechten Bildhälfte erkennbar, durch geringe Formabweichungen und den dysharmonischen Übergang zum umgebenden Knochen als körperfremdes Material ab.

3.3. Vergleich der unterschiedlichen Verfahren zur Deckung großer Kalottendefekte

Die Analyse der anamnestischen und epidemiologischen Daten zeigt deutliche Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen. Das Spektrum der Gründe für Knochendecklexplantation stellt sich in den verglichenen Gruppen signifikant unterschiedlich dar.

Bei allen Patienten der Tutoplast® Gruppe war eine Dekompressive Kraniektomie der Grund für die Entnahme des Knochendeckels. In der PMMA Gruppe mit großen Defekten war an 19 Patienten (52,8%) eine Dekompression vorgenommen worden. 15 Patienten (41,7%) war ein infizierter Knochendeckel entfernt worden. In 2 Fällen (5,6%), war eine grundlegende Zerstörung des Knochens der Grund für die Entstehen des Schädeldefektes. Dieser Unterschied stellt sich im Fisher-Yates-Test als signifikant dar ($p < 0,001$).

Auch die Befestigung des Trans-, bzw. Implantats zeigt einen nach Chi-Quadrat-Test signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,001$). Das CranioFix® System kam in der Tutoplast® Gruppe in 21 Fällen (84%) gegenüber 4 Nahtbefestigungen (16%) zum Einsatz. In der PMMA Gruppe mit großen Defekten fand es dagegen in 11 Fällen (30,6%) Anwendung gegenüber 25 (69,4%) Deckelbefestigungen durch Polyesternähte.

Die Nachbeobachtungszeit ist in der PMMA Gruppe mit großen Defekten nach T-Test ebenfalls signifikant länger als in der Tutoplast® Gruppe ($p = 0,0003$).

Auch die beiden Verfahren selbst führen zu unterschiedlichen Erfahrungen und Ergebnissen. Für das Einbringen eines Tutoplast® aufbereiteten Knochendeckels war, die klassifizierte Daten der sogenannten Schnitt-Naht-Zeit zugrundeliegend, nach Fisher-Yates-Test signifikant weniger Zeit nötig als für die Modellation und das Befestigen eines großen PMMA Implantats ($p = 0,017$). Abbildung 16 macht dies deutlich.

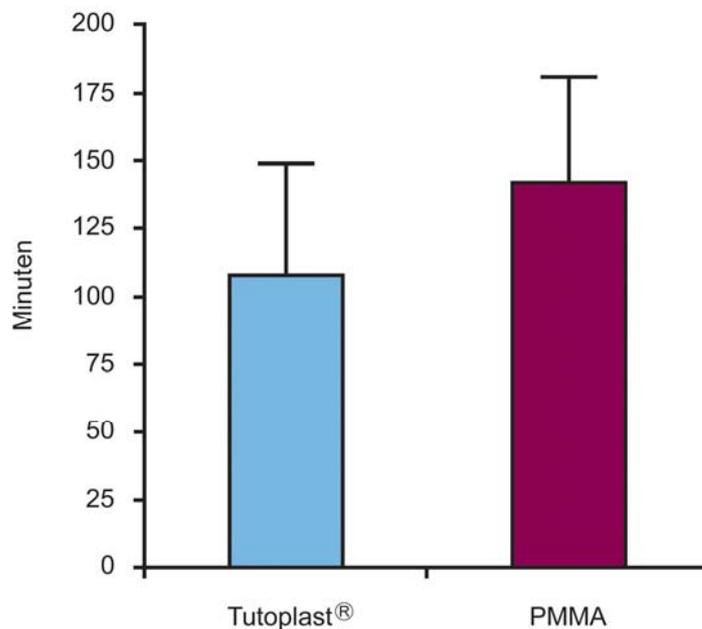


Abbildung 16: Illustration der durchschnittlichen Operationszeiten für eine Tutoplast®-, beziehungsweise PMMA Kranioplastik einschließlich der Standardabweichungen. Die Operationszeit für das Einbringen eines Tutoplast® Transplantats war, die sogenannte Schnitt-Naht-Zeit zugrundelegend, durchschnittlich kürzer als die der Modellation und Implantation von großen ($\text{Ø} \geq 12\text{cm}$) PMMA Plastiken.

Ebenso zeigt sich beim Vergleich der Operationszeit in Minuten im T-Test eine signifikante Beziehung zum Plastikverfahren ($p=0,03$).

Einseitige und beidseitigen Versorgungen getrennt betrachtet beanspruchte die Insertion eines einseitigen Tutoplast® Transplantats nach T-Test signifikant weniger Operationszeit als die Herstellung und das Einsetzen eines einseitigen PMMA Implantats ($p=0,005$). Die Tutoplast® Operation dauerte durchschnittlich 95 Minuten. Die kürzeste Operationszeit betrug hier 40, die längste 165 Minuten. Die Modellation und Implantation einer einseitigen PMMA Plastik benötigte im Durchschnitt 129 Minuten. Die kürzeste Operation dauerte 60, die längste 250 Minuten. Die Operation zum Einbringen einer beidseitigen Tutoplast® Plastik nahm durchschnittlich 197 Minuten in Anspruch, die kürzeste 105, die längste 365 Minuten. Die Modellation und Insertion einer beidseitigen PMMA Plastik beanspruchte im Mittel 176 Minuten, wobei die kürzeste 90, die längste 315 Minuten dauerte. In der PMMA Gruppe mit großen

Defekten wurden beidseitige Plastiken in 10 Fällen (27,8%) eingesetzt, in der Tutoplast® Gruppe bei 3 Patienten (12%).

Gleichzeitig gibt es eine Koinzidenz von einer langen Operationszeit und Resorption des Knochendeckels in der Tutoplast® Gruppe. Bei 2 Patienten (66,7%), deren Kranioplastikoperation über 120 Minuten gedauert hatte, wurde globale Resorption festgestellt, der andere Patient (33,3%) mit dieser Operationszeit wies fokale Resorptionserscheinungen auf. Bei Patienten mit Operationszeiten von 60 bis 120 Minuten gab es 3 mal (27,3%) fokale Resorption, bei den unter 60 Minuten einmal (33,3%).

Das kosmetische Ergebnis als einer der zentralen Punkte unter den untersuchten Kriterien hängt mit verschiedenen Faktoren zusammen.



Abb. 17: Patientin nach globaler Resorption des Tutoplast® aufbereiteten Knochendeckels. Der Kopf der jungen Patientin erscheint deutlich eingefallen über dem Defekt der linken Schädelhälfte.

In der PMMA Gruppe mit großen Defekten gab es den Trend eines Zusammenhangs zwischen Begleiterkrankungen zum Plastikoperationszeitpunkt und Kosmetik ($p=0,079$): 2 der

entzündungsfördernde Faktoren aufweisenden Patienten (25%) und 3 der an anderen Erkrankungen leidenden (33,3%) hatten unzufriedenstellende kosmetische Gesamtergebnisse gegenüber 0% der nicht erkrankten.

In der Tutoplast[®] Gruppe gibt es diesbezüglich keine vergleichbare Koinzidenz, die signifikant ist. Hier wurde 5 mal (20,8%) die Note „befriedigend“ vergeben. Sämtliche so benoteten Kranioplastikversorgungen waren an Patienten vorgenommen worden, die zum Operationszeitpunkt an Begleiterkrankungen litten, die nicht unmittelbar das Risiko des Auftretens von entzündlichen Komplikationen begünstigen können.

Alle anderen nachbeobachteten Patienten hatten besser benotete kosmetische Gesamtergebnisse. Die Beziehung des Plastikmaterials zum kosmetischen Gesamtergebnis ist nach Fisher-Yates-Test nur knapp nicht signifikant ($p=0,056$). Dieses stellt jedoch einen Trend dar, indem 11 Ergebnisse (45,8%) der Tutoplast[®] Gruppe „sehr gut“ waren gegenüber 5 (16,1%) in der PMMA Gruppe mit großen Defekten.

Die Notenverteilung für diese beiden Gruppen ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

	sehr gut	gut	befriedigend	ausreichend	mangelhaft	ungenügend
Tutoplast [®]	11 (45,8%)	8 (33,3%)	5 (20,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PMMA Gruppe mit großen Defekten	5 (16,1%)	11 (35,5%)	10 (32,3%)	4 (12,9%)	1 (3,2%)	0 (0%)

Tabelle 3: Notenverteilung des kosmetischen Gesamtergebnisses in der Tutoplast[®]- und der PMMA Gruppe mit großen Defekten

Diese Verschiedenheit wird verdeutlicht durch die Zugrundelegung des klassifizierten Datensatzes dieses Gesamtergebnisses: Keine Tutoplast[®] Versorgung erreichte eine Gesamtnote unter „befriedigend“, wohingegen 5 große PMMA Plastiken (16,1%) schlechter als „befriedigend“, also nicht zufriedenstellend benotet wurden. Dieser Unterschied zeigt sich als Trend im zweiseitigen Fisher-Yates-Test ($p=0,061$).

Im Vergleich der Eigenbeurteilungen des kosmetischen Aspektes ist der Unterschied zwischen den beiden Verfahren statistisch signifikant ($p=0,027$). Hier benoteten 10 Patienten (41,7%) der Tutoplast® Gruppe und 4 (12,9%) der PMMA Gruppe mit großen Defekten das Aussehen ihrer kranioplastischen Versorgung mit „sehr gut“. „Gut“ wurden 6 Ergebnisse (25%) in der Tutoplast® Gruppe und 14 (45,2%) in der PMMA Gruppe mit großen Defekten bewertet. 3 mal (12,5%) wurde „befriedigend“ und 5 mal (20,8%) „ausreichend“ in der Tutoplast® Gruppe vergeben. Unter den letztgenannten 5 sind beide Patienten mit globalen Resorptionserscheinungen. In der PMMA Gruppe mit großen Defekten beurteilten 10 Patienten (32,3%) die Kosmetik mit „befriedigend“ und 3 (9,7%) mit „ausreichend“.

Die unterschiedlichen kosmetischen Einzel- und Gesamtnoten der beiden Gruppen mit großen Schädeldefekten werden in der Abbildung 18 deutlich.

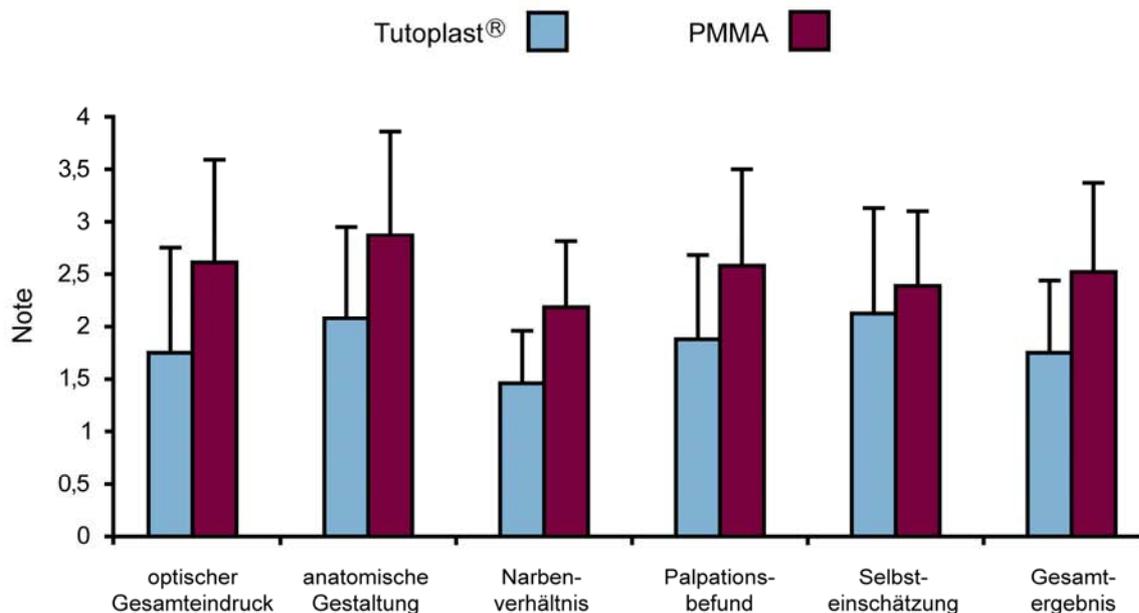


Abbildung 18: Kosmetische Einzel- und Gesamtnotungen in der Tutoplast®- und der PMMA Gruppe einschließlich der Standardabweichungen. Während in der Selbsteinschätzung durch die Patienten noch annähernd Übereinstimmung besteht, gibt es deutliche Unterschiede in den übrigen Kategorien und im Gesamtergebnis.

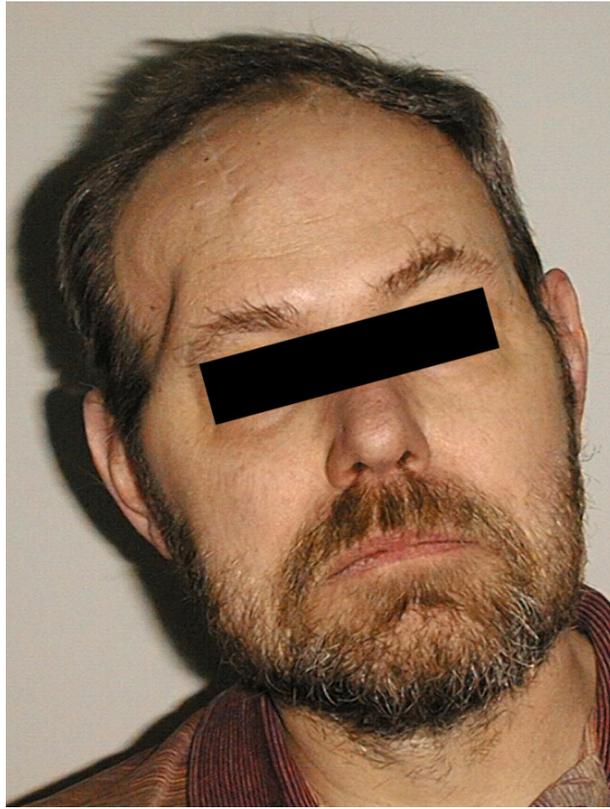


Abb. 19: Unzufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis einer PMMA Kranioplastik. Die rechte Schläfe ist deutlich eingefallen, die Kontur der Kalotte vergleichsweise ungenau nachempfunden und die Narbenverhältnisse auf der Stirn sind auffällig. Das Ergebnis wurde vom Patienten mit „gut“ bewertet.



Abb. 20: Schädelaufnahme des Patienten aus Abb. 19 (anterior-posteriorer Strahlengang). Die in der Fotografie deutliche Fehlkonturierung ist im Röntgenbild lediglich zu erahnen. Das radiologische Gesamtbild der PMMA Plastik ist, geringfügige Konturabweichungen zur Gegenseite ausgenommen, unauffällig.

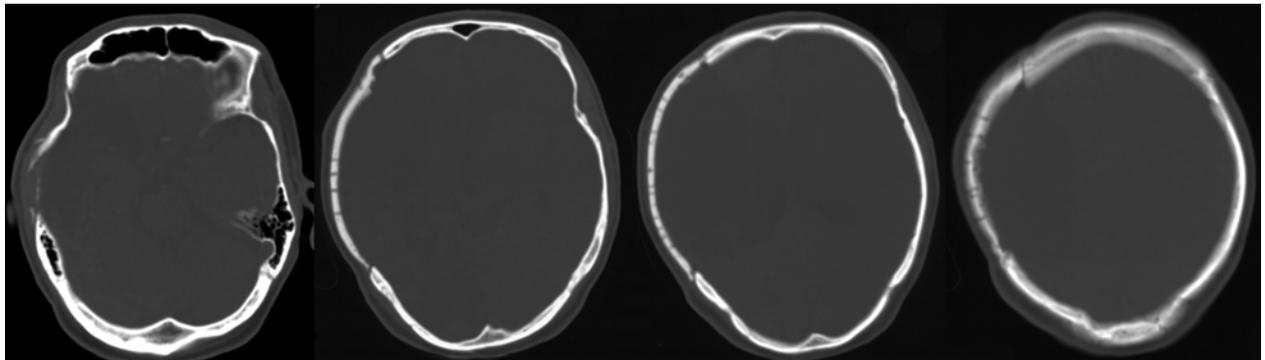


Abb. 21: Computertomogramm des Patienten aus Abb. 19. Im Computertomogramm werden die Unterschiede der Schädelkontur der Implantatseite und der unbehandelten Schädelseite sichtbar.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv gab es den Trend einer Häufung von Misserfolgen der Kranioplastie bei Patienten, bei denen eine lokale Infektion zum Verlust des eigenen Knochendeckels geführt hatte ($p=0,073$). 9 Behandlungen (22%) in dieser Gruppe mussten als

Misserfolg gewertet werden gegenüber 2 (4,5%) unter den Patienten nach Dekompressiver Kraniektomie und einem Patienten (11,1%) nach grundlegender Zerstörung des Knochendeckels.

Ebenso verhält es sich, was die Teilerfolge betrifft. Hier findet sich mit 6 Fällen (14,6%) absolut und relativ der größte Anteil unter den Patienten nach lokaler Infektion des Knochendeckels. In der Gruppe der Dekompressiven Kraniektomie sind nur 4 Fälle (9,1%) und im Kollektiv der Patienten nach Zerstörung des Knochendeckels gab es keine Teilerfolge.

Ebenso bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv zeichnet sich ein Trend von vermehrten Misserfolgen der mit Naht befestigten Kranioplastiken ab ($p=0,09$). Während ein CranioFix® versorgter Fall (3,1%) als Misserfolg eingestuft wurde, gab es 11 (17,7%) Patienten, deren Plastik mit Naht befestigt wurde und deren Behandlung nach den festgelegten Kriterien erfolglos war, ihre Schädelplastik musste entfernt werden.

3.4. Deckung mittlerer und kleiner Defekte mit PMMA

3.4.1. Patientencharakteristika bei kleinen und mittleren Defekten

Im Untersuchungszeitraum wiesen 18 Patientinnen (40%) und 27 (60%) Patienten Schädeldefekte unter 12cm im größten Durchmesser auf und wurden mit PMMA Plastiken versorgt. Das Alter bei Kranioplastikoperation betrug im Durchschnitt 38 Jahre und variierte von 7 bis 74 Jahren. Bis 20 Jahre waren 9 Patienten (20%), bis 40 16 (35,6%), bis 60 Jahre waren ebenso 16 (35,6%) alt. Über 60 Jahre zählten 4 Patienten (8,9%).

28 Patienten (62,2%) hatten sich ursprünglich einem elektiven Eingriff unterzogen. In 5 Fällen (11,1%) hatten die Patienten einen Schlaganfall und 12 Fällen (26,7%) ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten.

3.4.2. Operative Behandlung

3 der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma musste der Knochendeckel im Zuge einer Dekompression entnommen werden. Einer weiteren Patientin konnte er nach Komplikationen bei einer Hirnhauttumorentfernung, in deren Zuge das Gehirn angeschwollen war, nicht wiedereingesetzt werden.

So wiesen insgesamt 4 Patienten (8,9%) eine Dekompression als Grund der Knochendeckelexplantation vor. 32 Patienten (71,1%), musste ein infizierter Teil des Schädeldaches entfernt werden. Bei 9 Patienten (20%) war der Knochen tumorinfiltriert oder nach Schädel-Hirn-Trauma so tief zerstört, dass er nicht wiedereingesetzt werden konnte, bzw. entfernt werden musste. Dieses Spektrum der Gründe für die Knochendeckelexplantation weicht signifikant von dem der Patienten mit großen Defekten ab ($p < 0,001$).

In den Gruppen mit großen Schädeldefekten hatten 44 Patienten (72,1%) eine Dekompression hinter sich. In 15 Fällen (24,6%) hatte eine lokale Infektion zur Entfernung des Schädeldachanteils geführt und 2 Patienten (3,3%) in den Gruppen mit großen Defekten musste ein irreparabel zerstörter oder tumorinfiltrierter Knochendeckel entfernt werden.

Die Patienten verbrachten im Zuge dieser ersten Behandlung durchschnittlich 5 Tage auf der Intensivstation. Die diesbezügliche Standardabweichung beträgt 7 Tage. Dabei wurden 36 Patienten (80%) weniger als 5 Tage dort versorgt. In 9 Fällen (20%) konnten die Patienten erst zu einem späteren Zeitpunkt auf die Normalstation verlegt werden.

Die Latenz bis zur Kranioplastikoperation betrug im Durchschnitt 17 Monate. Die früheste Versorgung konnte nach 3 Monaten erfolgen, die am längsten verzögerte nach 120 Monaten. Bei 9 Patienten (20%) betrug die Latenz bis zur Deckung des Schädeldachdefektes weniger als 6 Monate, bei 24 (53,3%) 6 bis 12 Monate und bei 12 Patienten (26,7%) über 12 Monate.

36 Defekte (80%) beschränkten sich auf eine auf eine Seite des Kopfes. Die Ausdehnung des Defektes war in 9 Fällen (20%) beidseitig. Bei 2 Patienten (4,4%) kam das CranioFix® System für die Befestigung zum Einsatz, die übrigen 43 Plastiken (95,6%) wurden durch Polyesternähte fixiert.

32 Patienten (71,1%) hatten keine Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Plastikoperation, 5 (11,1%) solche ohne Zusammenhang zu einem erhöhtem Infektionsrisiko und 8 (17,8%) litten an Begleiterkrankungen mit einem solchen Zusammenhang.

Schwere und mittlere neurologische Defizite lagen bei 10 Patienten (22,2%) vor, bei 35 (77,8%) keine oder nur leichte. 12 Patienten (26,7%) fielen durch epileptische Anfälle auf. In 4 Fällen (8,9%) waren die Patienten durch Shunts versorgt.

Die Kranioplastikoperation dauerte im Mittel 97 ± 31 Minuten. In 10 Fällen (22,2%) lag die Schnitt-Naht-Zeit über 120 Minuten. In 5 Operationen(11,1%) unterschritt die Operationsdauer 60 Minuten, während sie bei 30 Patienten (66,7%) zwischen 60 und 120 Minuten lag.

Bei 4 Patienten (8,9%) traten bis 4 Wochen postoperativ Komplikationen auf. Eine davon bestand aus einer Wunddehiszenz, die nach einer Sekundärnaht abheilte. Einmal trat ein subcutanes Emphysem auf. In einem Fall wurde die PMMA Plastik nach einem epiduralen Erguss unter der Plastik angepasst und bei einem Patienten musste die PMMA Plastik nach einer lokalen Infektion des Implantatbetts entfernt werden.

3.4.3. Ergebnisse der Behandlung

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten ergibt sich aus einer Bandbreite von 0 bis 129 Monaten. 17 Patienten (37,8%) zeigten mittlere und schwere neurologische Defizite, 28 (62,2%) leichte oder keine. 25 Patienten (55,8%), erreichten als nicht behindert 5 Punkte im Glasgow Outcome Scale. 11 (25,0%) waren leicht behindert und selbstständig. In 5 Fällen (11,4%) lag postoperativ eine schwere Behinderung vor, die es den Patienten unmöglich machte, selbstständig ihren Alltag zu bestreiten. 1 Patient (2,2%) verblieb dauerhaft im vegetativen Stadium und 2 Patienten (4,4%) verstarben.

Weil in dieser Gruppe das kosmetische Gesamtergebnis ausschließlich aus der Selbsteinschätzung abgeleitet wurde, sind diese beiden Noten jeweils gleich: Durchschnittlich 3 mit einer Standardabweichung von 1. 31 kosmetische Endergebnisse (45,6%) waren zufriedenstellend, also benotet mit 1, 2 oder 3. In 10 Fällen (24,4%) wurde das kosmetische Ergebnis als unzureichend bewertet (Noten 4,5 oder 6).

Bezogen auf den Gesamterfolg der Behandlung wurde 26 mal (66,7%) komplikationsfreier Erfolg festgehalten. In 13 Fällen (28,9%) gab es Beeinträchtigungen des Gesamterfolges. 6 mal (15,4%) bewirkten diese die Einstufung als Teilerfolg. 7 Patienten (17,9%) musste die PMMA Plastik entfernt werden, die Erfolgsbewertung erfolgte daher als Misserfolg.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die bisherigen Erfahrungen der Kalottenplastik mit autogenen orthotopen Knochentransplantaten (Tutoplast[®] Verfahren) im Vergleich mit dem bisherigen Standardverfahren, der PMMA Plastik, in einer konsekutiven Patientenserie zu untersuchen und unter klinischen Aspekten zu bewerten.

Insbesondere sollte geklärt werden, ob es Unterschiede im Vorkommen von Komplikationen besonders solcher, die das kosmetische Ergebnis beeinträchtigen, gibt, welche Faktoren, zum Beispiel Alter oder vorangegangene lokale Infektionen, das Auftreten von Resorptionsphänomenen der Knochentransplantate beeinflussen und ob sich aus diesen Erfahrungen eine generelle Empfehlung zur Deckung großer Schädeldefekte formulieren lässt.

4.1. Kosmetische Spätergebnisse der unterschiedlichen Plastikverfahren

Das kosmetische Gesamtergebnis zugrundelegend stellt sich ein Trend zur Häufung schlechter Bewertungen in der PMMA Gruppe mit großen Defekten gegenüber der Tutoplast[®] Gruppe heraus, Noten schlechter als „befriedigend“ gab es in dieser Gruppe nicht. Dieser Unterschied zwischen den beiden Verfahren stellt sich noch deutlicher bei der Betrachtung der Eigenbewertungen durch die Patienten bzw. deren Angehörige dar und erreicht hier auch Signifikanzniveau.

Die Problematik in Bezug auf das kosmetische Ergebnis bei PMMA Versorgungen großer Schädeldefekte liegt im Verfahren selbst begründet. Die Plastik muss intraoperativ modelliert werden, wobei als Referenz nur die unter der Kopfhaut verborgene gegenüberliegende Schädelseite zur Verfügung steht, bei der Versorgung beidseitiger Defekte nicht einmal diese. Eine zuverlässige Kontrolle während der Operation ist nicht möglich, letztendlich wird der Ausgang in Bezug auf die Ästhetik erst nach Nahtverschluss der Operationswunde oder gar deren Abheilen sichtbar, wenn es für einfache Korrekturen zu spät ist.

Dieser Mangel der PMMA Plastiken ist in der Literatur mehrfach erwähnt (Blair et al. 1980; Vanaclocha et al. 1997). Hier liegt ein wesentlicher Vorteil der Verwendung autogener orthotoper Schädelknochentransplantate, die die Kopfform gerade deshalb so gut treffen, weil sie sie nicht

nachahmen, sondern sie stellen sie selbst dar (Vanaclocha et al. 1997). Geringfügige Abweichungen können sich durch Kallusbildung an den Defekträndern ergeben, dieses Problem ist aber durch Anfrischen der Knochenränder vor dem Einsetzen des Transplantates leicht zu lösen.

Die Tutoplast[®] Transplantate in dieser Studie und Kalottentransplantate im allgemeinen haben gegenüber PMMA Plastiken den Nachteil, bezogen auf das kosmetische Ergebnis, dass sie resorbiert und so die äußeren Konturen nachhaltig beeinträchtigt werden können. Bei globaler vollständiger Resorption war dies auch im hier untersuchten Patientenkollektiv der Fall (Abb. 8 und Abb.17), jedoch waren die durchschnittlichen Bewertungen der kosmetischen Gesamtergebnisse bei Patienten mit fokalen bzw. leichten und diskreten bzw. gänzlich fehlenden Resorptionserscheinungen im Durchschnitt gleich.

Zu ähnlichen Erfahrungen, nämlich, dass trotz teilweiser Resorption des Transplantates gute und sehr gute kosmetische Ergebnisse erzielt werden können, kamen schon andere Studien (Posnick et al. 1993; Vanaclocha et al. 1997).

Wenn auch diese Urteile über die Kosmetik lediglich einen Trend zugunsten besserer Ergebnisse der Tutoplast[®] Transplantate ergab, so zeigten die Bewertungen durch die Patienten selbst statistisch signifikant bessere Ergebnisse in der Tutoplast[®] Gruppe.

Die Erklärung könnte in einer besseren psychologischen Akzeptanz eines körpereigenen Materials gegenüber einem implantierten Fremdkörper liegen, wie schon bei gänzlich anderen Behandlungen beobachtet wurde (Notzold et al. 2001).

In der PMMA Gruppe mit großen Defekten konnte ein Trend beobachtet werden, der eine Koinzidenz vom Vorliegen von nicht unmittelbar mit dem Schädeldefekt in Zusammenhang stehenden Erkrankungen zum Operationszeitpunkt mit nicht zufriedenstellenden kosmetischen Gesamtergebnissen aufzeigt. In der Tutoplast[®] Gruppe gab es keine unzufriedenstellenden Gesamtergebnisse und daher keinen solchen Trend. Jedoch war die schlechteste hier vergebene Note „befriedigend“ ausschließlich für Bewertungen von Versorgungen an Patienten verwendet worden, die zum Operationszeitpunkt an Begleiterkrankungen gelitten hatten. Dies ist nicht durch

eine Begünstigung von Infektionen zu erklären, Erkrankungen mit Verbindung zu einem erhöhten Infektionsrisiko zeigten gegenüber den übrigen keinen noch deutlicheren Zusammenhang mit unzufriedenstellenden Ergebnissen. Es liegen offensichtlich andere Mechanismen vor, die nicht endgültig geklärt werden können.

Es bietet sich jedoch die Vermutung an, dass die jeweiligen vom Schädeldefekt unabhängigen Erkrankungen bei diesen Patienten in einigen Fällen zu einer allgemeinen Unzufriedenheit mit der Gesamtsituation geführt haben, und sie aus dieser Stimmungslage heraus grundsätzlich zu schlechteren Bewertungen neigen. Ebenso ist nicht auszuschließen, dass die klinische Bewertung durch das ungünstigere Gesamterscheinungsbild der Patienten tendenziell schlechter ausfiel.

Die oben erwähnten Überlegungen über das äußere Erscheinungsbild der Patienten nach der Behandlung erscheinen in Anbetracht der jeweils therapierten Krankheitsbilder wie zum Beispiel Hirnhauttumoren, Mediainfarkte oder schwere Traumata zweitrangig. Jedoch hat das kosmetische Ergebnis entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität und soziale Reintegration des Patienten (Artico et al. 2003).

Der schwerwiegendste Nachteil der PMMA Plastiken ist nicht ohne großen und kostenintensiven Aufwand (präoperative Anfertigung der Plastik nach CT Daten) zu beheben. Dagegen wirkt sich der für das Tutoplast[®] Verfahren typische potenzielle Mangel, die mögliche Resorption, nach den Angaben verschiedener Autoren und den Erfahrungen der vorliegenden Untersuchung im allgemeinen eher wenig auf den kosmetischen Ausgang aus. Zudem werden autogene Transplantate offensichtlich von den Patienten besser beurteilt und als natürlicher angesehen. Daher ist unter kosmetischen Gesichtspunkten dem Tutoplast[®] Verfahren für die hier untersuchte Behandlung der Kalottenplastik gegenüber dem PMMA Implantat der Vorzug zu geben.

4.2. Funktionelle Ergebnisse

Die Komplikationsrate bis 4 Wochen postoperativ betrug in der Tutoplast[®] Gruppe 4% und in der PMMA Gruppe mit großen Defekten 5,6%. In allen diesen Fällen wurde die Schädelplastik in der Folge entfernt, so dass sie als Misserfolge gewertet wurden. Auch definitionsgemäß gibt es einen Zusammenhang von postoperativen Komplikationen und der Erfolgsbewertung, da nach dem Auftreten von Komplikationen als bestes Ergebnis lediglich ein Teilerfolg möglich war. Dieser in

dieser Studie als Teilerfolg definierte funktionelle Erfolg entspricht allerdings durchaus einer dauerhaften, festen und sicheren Deckung des intrakraniellen Raumes zum Schutz der intrakraniellen Strukturen, sowie zur Gewährleistung der bestmöglichen Funktion.

Zwischen den beiden Verfahren gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, den Behandlungserfolg betreffend, jedoch ließ sich, die Patienten mit mittleren und kleinen Schädeldefekten in die Berechnung miteinbezogen, ein Trend beobachten, dass Misserfolge häufiger bei Patienten vorkamen, deren Ursache für den Schädeldefekt eine lokale Infektion des Schädelknochenteils war.

Sämtlichen Patienten der Tutoplast[®] Gruppe musste der Knochendeckel ursprünglich im Zuge einer Dekompressiven Kraniektomie entfernt werden, während 41,7% der Patienten der PMMA Gruppe mit großen Defekten der Kalottenteil ursprünglich nach einer lokalen Infektion entnommen werden musste und 5,7% aufgrund vollständiger Zerstörung. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant und muss bei der Beurteilung berücksichtigt werden.

Sämtliche Behandlungsmisserfolge und postoperative Komplikationen in der PMMA Gruppe mit großen Defekten wurden bei Patienten mit einer lokalen Infektion in der Vorgeschichte festgestellt. Dennoch unterscheiden sich die Erfolgsraten der beiden Verfahren nur geringfügig und nicht statistisch signifikant. Dies gilt insbesondere für den funktionellen Aspekt der Erfolgsbewertung, der sich in der Unterscheidung Misserfolg gegenüber Teil- oder beanstandungsfreiem Erfolg ausdrückt.

Bezüglich des neurologischen Defizits gab es im Vergleich des Zustands vor der Kranioplastik und danach keine bemerkbaren Unterschiede zwischen den beiden Verfahren, ebenso wenig beim neurologischen Outcome.

Offensichtlich hat das Plastikverfahren diese beiden Methoden betreffend keinen Einfluss auf neurologische Ergebnisse. Eine positive Beeinflussung von kranioplastischen Versorgungen auf das neurologische Ergebnis wurde mehrfach beschrieben, jedoch scheint das jeweilige Verfahren der Kalottenplastik keinen größeren Unterschied zu bewirken, wie man durch die anfängliche

Polymerisationswärme des PMMA befürchten könnte (Suzuki et al. 1993; Winkler et al. 2000). Eine diesbezügliche Beurteilung erfordert allerdings ein noch größeres Patientenkollektiv sowie detaillierte insbesondere neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen, die in dieser Studie nicht durchgeführt wurden.

Die frühpostoperative Komplikationsrate und die Häufigkeit von Misserfolgen waren für beide Verfahren im Wesentlichen gleich. Jedoch sollte beachtet werden, dass der Anteil der Patienten, deren entzündeter Knochendeckel durch ein PMMA Implantat ersetzt werden musste, das Ergebnis der PMMA Gruppe belastet. Die Ausgangsbedingungen sind hier augenscheinlich schlechter. Auch nach Abklingen der Infektion bestanden in vielen solchen Fällen die jeweiligen Faktoren weiter, die das Risiko des Auftretens von entzündlichen Komplikationen begünstigen können, und führten in erhöhtem Maße zu einer erneuten Infektion und Notwendigkeit der Explantation der Plastik.

Diese Problematik existierte in der Tutoplast[®] Gruppe nicht. Hier bestand hingegen die Gefahr der Resorption des Transplantats als belastender Faktor für die Erfolgskategorie.

Diese ungleichen Einflüsse und die verhältnismäßig geringe Anzahl der Patienten, die postoperative Komplikationen oder Misserfolge zeigten, beeinträchtigen die Aussagekraft dieser Untersuchung im Hinblick auf die Differenzierung von Komplikationen, nicht aber der Erfolge.

Insgesamt jedoch sind die funktionellen Ergebnisse beider Gruppen so ähnlich, dass man von einer Vergleichbarkeit der Verfahren in dieser Beziehung sprechen kann. Gladstone et al. bezeichnen PMMA als spröde und zerbrechlich, Grant et al. äußern die Befürchtung, die Infektionsrate sei bei diesen Implantaten höher als bei autogenen Transplantaten (Gladstone et al. 1995; Grant et al. 2004). Beides kann durch die vorliegende Studie nicht uneingeschränkt bestätigt werden. Knöringer und Aziz et al. kommen zu dem Ergebnis, dass durch den Zusatz eines Antibiotikums zum Knochenzement die Infektionsrate entscheidend gesenkt werden konnte (Aziz et al. 1990; Knöringer 1979). Insgesamt ist die Infektionsrate mit 5,6% in der PMMA Gruppe mit großen Defekten vergleichbar gering.

4.3. Operative Verfahren

Die Operationszeit für das Einbringen eines Tutoplast[®] Transplantats war statistisch signifikant kürzer als die für die Implantation einer PMMA Plastik. Dies war besonders deutlich bei Betrachtung der einseitigen Versorgungen, bei beidseitigen Plastiken war die Operationszeit in der PMMA Gruppe mit großen Defekten geringfügig kürzer, jedoch nicht signifikant. Die Latenz zwischen Knochendeckelentnahme und plastischer Versorgung betrug in der Tutoplast[®] Gruppe nicht unter 3 Monaten, während in der PMMA Gruppe mit großen Defekten bei einem Patienten schon nach einem Monat die Defektdeckung vorgenommen werden konnte.

Hier zeigt sich ein schwerwiegender Nachteil des Tutoplast[®] Verfahrens: Typischerweise wird die Kranioplastik 3-6 Monate nach einer Dekompressiven Kraniektomie durchgeführt (Gladstone et al. 1995; Polin et al. 1997), jedoch kann sie in seltenen Fällen auch schon nach 1-6 Wochen oder auch sofort indiziert sein (Guerra et al. 1999; Hancock 1963; Winkler et al. 2000). Für die Tutoplast[®] Aufbereitung eines Knochenstücks ist dagegen ein Zeitraum von mindestens 7 Wochen notwendig. Diese 7 Wochen entsprechen dem wesentlich kostenintensiveren beschleunigten Verfahren, wobei dieselben Bearbeitungsschritte wie beim herkömmlichen Verfahren durchlaufen werden, das sogar 10 Wochen dauert. Die Mehrkosten von 480€ pro Transplantat im beschleunigten Verfahren entstehen durch erhöhte Personalkosten in Doppelschichten und Feiertagsarbeit.

Der Patient muss also unter Umständen durch diese technische Problematik über einen wesentlich längeren Zeitraum unversorgt bleiben als nötig. Solange muss er auf die bereits erwähnten Vorteile wie Schutz des Gehirns, Verbesserung intrakranieller physiologischer Vorgänge mit daraus potentiell resultierender Steigerung der Lebensqualität verzichten (Blair et al. 1980; Gladstone et al. 1995; Suzuki et al. 1993; Winkler et al. 2000).

Dieses Problem stellt sich im PMMA Verfahren nicht, da das Implantat intraoperativ durch den Operateur gefertigt wird. Dieses Vorgehen wiederum verursacht einen anderen Nachteil, der beim Vergleich der Operationszeiten deutlich wird: Bei beiden Prozeduren muss nach Darstellung des Defekts und Anfrischen der Knochenränder die Plastik perforiert, eingebracht

und mit Titan Klammern (zum Beispiel CranioFix[®] Nieten), Miniplatten oder Polyesternähten fixiert werden, bevor die Operationswunde verschlossen werden kann.

Beim PMMA Verfahren muss zusätzlich die Plastik vor dem Einbringen modelliert, entnommen und die vollständige Polymerisation abgewartet werden. Dieser Mehraufwand verlängert zweifellos die Operationsdauer. Die geringfügig kürzere Operationszeit bei beidseitigen Plastiken der PMMA Gruppe mit großen Defekten gegenüber der Tutoplast[®] Gruppe ist auf individuelle Besonderheiten dieses sehr kleinen speziellen Patientenkollektivs zurückzuführen (10 beidseitige große PMMA Plastiken gegenüber 3 beidseitigen Tutoplast[®] Plastiken). Damit ist das PMMA Verfahren mit der von Chiarini et al. aufgestellten Forderung an ein ideales Implantatmaterial, dass es leicht zu bearbeiten sein sollte, weniger im Einklang als die Tutoplast[®] Technik (Chiarini et al. 2004).

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv einschließlich der kleinen und mittleren Defekte gab es den Trend, dass Misserfolge häufiger in Fällen vorkamen, in denen die Plastiken mit Nähten fixiert waren, als bei CranioFix[®] befestigten. Jedoch kam dieses Nietensystem bei 84% der Patienten der Tutoplast[®] Gruppe und nur in 30,6% der Patienten der PMMA Gruppe mit großen Defekten zum Einsatz, so dass der direkte Vergleich hier nicht möglich ist.

Diese Ungleichheit lässt zwei Annahmen zu:

- 1.) PMMA Implantate sind spröde und erhöhen die Infektionsrate und sind daher den Tutoplast[®] Transplantaten unterlegen (Gladstone et al. 1995). So ist das bessere Ergebnis in der Erfolgskategorie des CranioFix[®] Systems hauptsächlich auf dessen seltenere Anwendung in der PMMA- und seine häufigere Benutzung in der Tutoplast[®] Gruppe zurückzuführen.
- 2.) Obwohl die beiden Verfahren in den beiden Gruppen mit großen Defekten verschieden oft zum Einsatz kamen, ist das seltenere Auftreten von Misserfolgen bei CranioFix[®] befestigten Plastiken doch eher auf das Befestigungsverfahren selbst zurückzuführen.

Bezüglich der Instabilität und Infektionsprävalenz von PMMA Implantaten gibt es kontroverse Ansichten, wie schon im vorangegangenen Abschnitt ausgeführt wurde. Das CranioFix® System wird allgemein als durchaus geeignet und anderen Verfahren überlegen angesehen.

Nähte hingegen werden übereinstimmend für die Befestigung von Schädeldachplastiken als ungünstig oder sogar veraltet beurteilt, weil durch sie Mikrobewegungen der Plastik nicht ausgeschlossen werden können (Ebel et al. 2000; Lerch 1999).

Eine gegenseitige Beeinflussung der Ergebnisse von Plastik- und Befestigungsmaterial ist nicht sicher von der Hand zu weisen, sie ist sogar wahrscheinlich. Bei den untersuchten Patienten kann man nicht auf schlechtere funktionelle Ergebnisse der PMMA Implantate schließen. Hingegen sprechen die aktuelle Literatur und die mechanische Logik für eine Überlegenheit einer absolut starren Fixierung, zum Beispiel mit dem CranioFix® System. Daher ist der oben erwähnte Trend wahrscheinlich zum größeren Teil auf das Befestigungssystem zurückzuführen.

Die Plastiken, die durch Polyesternähte fixiert waren, zeigten keine derart schlechten Ergebnisse, wie man entsprechend den Literaturangaben erwartet hätte. Gleichwohl ist das CranioFix® System im allgemeinen bei der untersuchten plastischen Versorgung gegenüber der herkömmlichen Nahtbefestigung geeigneter, das durchschnittliche Ergebnis besser.

4.4. Resorption

11,8% der Tutoplast® Transplantate wurden global resorbiert, 23,5% nur leicht und örtlich begrenzt und 64,7% zeigten keine oder nur diskrete Resorptionserscheinungen. Bezüglich des Alters stellte sich eine signifikante Korrelation zur Resorptionstendenz des Knochendeckels heraus, Resorption trat deutlich häufiger in der Gruppe der unter 20jährigen auf. Ebenso zeigte sich ein Zusammenhang von Operationszeiten über 120 Minuten und globaler Resorption, Signifikanzniveau wurde hier jedoch nicht erreicht.

4.4.1. Mechanismen, Faktoren, Ursachen

Die Transplantate der über 20jährigen wurden signifikant seltener und in geringerem Ausmaß resorbiert als die der jüngeren Patienten, wobei im Falle einer Resorption der Plastik diese schon nach spätestens einem Jahr beobachtet werden konnte.

Ungewiss bleibt jedoch, ob die nicht resorbierten Kalottenplastiken als allostatistische Transplantate anzusehen sind, also eine rein mechanische Funktion erfüllen und vom Organismus lediglich toleriert werden, oder ob sie als allovitales Transplantat inkorporiert wurden. Zu einer Klärung dieser Frage wäre ein histologischer Nachweis notwendig.

Jedoch ergeben sich weitere grundsätzliche Fragestellungen: Ist vollständige Einheilung überhaupt wünschenswert oder reicht ein allostatistisches Transplantat für die angestrebte Behandlung aus? Welchen Vorteil würde ein allostatistisches Transplantat gegenüber einer PMMA Plastik bieten? Wie kommt es zu dem Unterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen? Welche weiteren Faktoren nehmen Einfluss auf Resorption bzw. Einheilung? Und welcher Effekt in Bezug auf Osteokonduktion oder Osteoinduktion ist von Tutoplast[®] prozessierten Knochentransplantaten zu erwarten? Zur weiteren Klärung dieser Fragen ist es sinnvoll, die Mechanismen der Einheilung von Knochentransplantaten näher zu betrachten.

Die Transplantation von Knochen ist weiter verbreitet als die jeden anderen Gewebes oder Organs außer Blut (Prolo und Rodrigo 1985). Daher sind die Vorgänge eingehend untersucht worden und es gibt mehrere, teilweise kontroverse Ansichten.

Die Einheilung eines autogenen Knochentransplantats läuft nach Prolo und Rodrigo wie folgt ab (Prolo und Rodrigo 1985): Nach dem Konzept des „schleichenden Ersatzes“ („creeping substitution“) von Axhausen stirbt selbst frischer reimplantierter Knochen ab. Nun wandern von Periost, Endost, Knochenmark, umgebendem Gewebe insgesamt und vom Blutstrom aus Bindegewebe und mesenchymale Zellen ein, erst mit osteoklastischer, dann mit –blastischer Funktion (Oklund et al. 1986). Das Transplantat wird erst durch Resorption erkannt, dann folgt Knochenanbau, wobei das transplantierte Gewebe aber dennoch seinen dreidimensionalen Aufbau als Leitschiene zur Verfügung stellen kann.

Diese Leitschienenaufgabe ist der Schwerpunkt der Theorie von Cornell und Lane, die vermuten, dass Kapillaren, perikapilläre Gewebe und Osteoprogenitorzellen in die porösen Strukturen des Transplantats einwandern (Cornell und Lane 1998).

Besonders implantierte Kortikalis muss eine resorptive Phase durchlaufen, in der avitale Haverssche Systeme beseitigt werden, was zu deutlich reduzierter mechanischer Belastbarkeit führt, dann setzt jedoch appositionelles Knochenwachstum ein (Cornell und Lane 1998; Enneking et al. 1975). Dabei ist Kortikalis, die den größeren Teil der transplantierten Kalottenstücke ausmacht, allerdings von eher schlechter Osteogenität, wohl aber von guter Formstabilität und Belastbarkeit, was für Schädeldachplastiken entscheidend ist (Burchardt und Enneking 1978; Prolo und Rodrigo 1985).

Burchardt und Enneking stellten im Tierversuch fest, dass 6 Tage nach Transplantation die Revaskularisierung beginnt und nach 2 Monaten abgeschlossen ist (Burchardt und Enneking 1978). Nach vier Wochen nimmt die Stabilität des Knochens durch Resorption um bis zu 50% ab, die appositionelle Phase beginnt erst nach 12 Wochen, so dass die Festigkeit erst nach 6-12 Monaten zu ihrem ursprünglichen Niveau zurückkehrt. Dabei bleiben 50%-90% des nekrotischen transplantierten Knochens in der Gewebestruktur zurück, schwächen diese aber nicht (Burchardt und Enneking 1978; Prolo und Rodrigo 1985). Trotz all dieser möglichen Schwankungen ist die Entscheidung über Inkorporation mit zumindest kallusartiger Knochen-Transplantatverbindung oder Resorption nach spätestens 6 Monaten gefallen, auch wenn das Transplantat noch jahrelang eine Mischung aus nekrotischem und vitalem Knochen bleibt (Edwards und Ousterhout 1987; Prolo und Rodrigo 1985).

Ein wichtiger Faktor in der Knochenapposition sind die Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). Nach Urist sind sie Voraussetzung für Osteoinduktion (Urist et al. 1983). Diese BMPs zielen auf undifferenzierte, kompetente perivaskuläre Mesenchymzellen (Prolo und Rodrigo 1985; Sato und Urist 1984). Auch Knochenmatrix und Kollagen werden osteoinduktive Kapazität zugesprochen, was bedeuten würde, die Tutoplast[®] Transplantate hätten eine osteogenetische Wirkung (Harakas 1984; Prolo und Rodrigo 1985; Sato und Urist 1984; Urist et al. 1983). Dem wiederum widerspricht Vargel mit dem Argument, dass keine osteogenen Zellen im Knochenstück erhalten bleiben (Vargel et al. 2004).

Letztendlich ist es unwahrscheinlich, dass eine Osteoinduktion, wenn überhaupt vorhanden, einen messbaren Einfluss auf die Einheilung des Transplantats hat. Die entscheidende Eigenschaft der

Tutoplast[®] behandelten Knochendeckel ist ihre osteokonduktive Wirkung durch Bereitstellung einer Leitschienenstruktur für die knöcherne Substitution.

Bezüglich der Resorption von Knochentransplantaten gibt es vielfältige Erklärungsansätze. Abbott berichtet über die Resorption eines zuvor entzündeten replantierten Kalottentransplantats (Abbott 1953). Eine große Anzahl von Frakturen im Transplantat oder Shuntoperationen, ebenso wie Duranarben und fehlende mechanische Beanspruchung stehen im Verdacht, Resorption zu begünstigen (Edwards und Ousterhout 1987; Iwama et al. 2003; Kalfas 2001; Pilitsis et al. 2002). Die aktivere Zellantwort wachsender Gewebe wird von wiederum anderen Autoren für die vermehrte Resorption unter Jugendlichen verantwortlich gemacht (Blair et al. 1980; Hockley et al. 1990). Die Defektgröße korrelierte in einer weiteren Studie mit verstärkter Resorption. In derselben Untersuchung wird der dünnere Schädelknochen von Kindern als Ursache für Resorption vermutet (Grant et al. 2004). Auch Knochenperforation wird als beeinflussender Faktor genannt, der sogar in bis zu 80% der Fälle zu Resorptionserscheinungen geführt haben soll, wohingegen Moss gerade mit solchen Transplantaten gute Erfahrungen gemacht hat (Moss et al. 1995; Stula und Muller 1980).

Der Zusammenhang zwischen Entzündung und Resorption konnte auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden (siehe Fallbeispiel 2). Diese Resorptionsursache trifft jedoch nur auf eben diesen einen Fall zu, bei den anderen Patienten liegen offensichtlich andere Gründe vor. Unter den weiteren Erklärungen für die ausgeprägtere Resorptionstendenz bei unter 20jährigen scheint die der stärkeren Zellantwort von Jugendlichen und Kindern am schlüssigsten. Diese Besonderheit wachsender Gewebe zeigt sich schon durch den Spontanverschluss von Schädeldefekten bei Kleinkindern (Blair et al. 1980; Hockley et al. 1990).

Grundsätzlich ist eine Einheilung als allovitales Transplantat im Sinne einer vollständigen Rückkehr zum gesunden Zustand des Schädels wünschenswert. Bei Erwachsenen ist die Funktion als allostatiches Transplantat unter praktischen Bedingungen jedoch ausreichend. Eine vergleichbare Funktion erfüllen auch die PMMA Implantate. Diese bieten aber nicht zuverlässig gute kosmetische Ergebnisse. Hingegen wird die Kopfform unter Verwendung von Tutoplast[®] Transplantaten konstant zufriedenstellend rekonstruiert.

Die Situation stellt sich im jugendlichen Patienten jedoch anders dar. Durch Wachstum ändert sich die Kopfform. Ein alloplastisches Implantat und auch ein allostatiches Transplantat kann dem nicht Rechnung tragen. Daher ist in diesem Fall ein allovitales Transplantat nicht nur grundsätzlich wünschenswert, sondern aus praktischen Gründen notwendig (Ducic 2002; Josan et al. 2004; Weber et al. 1987). In diesem Sinne ist es vorteilhaft, dass die verstärkte Resorption in der Gruppe der unter 20jährigen wahrscheinlich so zu verstehen ist, dass bei den Erwachsenen der Anteil des nicht inkorporierten Transplantatmaterials eher gegen die von Burchardt und Enneking beschriebenen 90% tendiert, während bei unter 20jährigen vollständige Einheilung vermehrt stattfindet (Burchardt und Enneking 1978). Dabei wird dieser Prozess oft nicht vollständig durchlaufen und das Stadium der Apposition nicht erreicht oder lediglich nicht zu Ende geführt. Für diese Annahme spricht auch das entweder frühe Auftreten von Resorption oder ihr Ausbleiben, das mit den Ergebnissen von Prolo und Rodrigo übereinstimmt (Prolo und Rodrigo 1985).

Entweder das Tutoplast[®] Transplantat wird toleriert, resorbiert und durch neugebildeten Knochen ersetzt oder lediglich resorbiert, welche dieser Möglichkeiten im jeweiligen Fall eintritt ist jedoch wenige Monate nach dem Einsetzen offensichtlich.

4.4.2. Lösungsansatz

Wegen der verstärkten Resorption bei unter 20jährigen sind Tutoplast[®] Transplantate in dieser Patientengruppe kritisch zu beurteilen. Es bietet sich an, auf die PMMA Plastik auszuweichen, die in dieser Altersgruppe keine absoluten Kontraindikationen vorweist (Hancock 1963; Knoringer 1979; Stula und Muller 1980).

Diese Ansicht ist jedoch umstritten, Blum et al. mahnen zur Vorsicht bei der Anwendung von PMMA bei Kindern, besonders wenn Risikofaktoren hinzutreten (Blum et al. 1997). Gruber et al. empfehlen, den eigenen Knochen zu verwenden, der, wenn er schon nicht inkorporiert wird, doch zumindest Platzhalterfunktion bis zu einer endgültigen Versorgung ausübt (Gruber et al. 1988). Dies ist sicher eine Zielsetzung, die auch bei globaler Resorption und auch durch ein PMMA Implantat immer erfüllt wird, solange keine kurz- oder mittelfristigen postoperativen Komplikationen auftreten.

Zielt man jedoch auf eine endgültige Versorgung des Schädeldefekts ohne die Notwendigkeit einer zweiten Operation, so ist eine Inkorporation als allovitales Transplantat bei allen Patienten wünschenswert, bei im Wachstum befindlichen Kindern und Jugendlichen unbedingt nötig, wenn man nicht bereit ist, weitgehende Zugeständnisse bei der Kosmetik zu machen. Aufgrund der hohen Resorptionsrate ist auch das Tutoplast® Verfahren hierfür nicht als ideal anzusehen. Welche Möglichkeiten gibt es nun, dieses Problem anzugehen?

Die skelettale Geweberegeneration bedingt das Zusammenwirken dreier biologischer Elemente: Zellen, Wachstums- und Differenzierungsfaktoren und ein extrazelluläres Matrixgerüst (Bruder und Fox 1999; Reddi 2000). Das extrazelluläre Matrixgerüst wird durch das Tutoplast® behandelte Knochengewebe zur Verfügung gestellt. Es hat zwar durch die Kortikalisstruktur wie bereits ausgeführt einen eher ungünstigen Aufbau für eine Förderung des Einsprossens von Kapillaren und knöcherner Substitution, dennoch ist eine diesbezügliche Verbesserung ohne Einbuße der unbedingt nötigen mechanischen Stabilität unrealistisch. Die Lösungsversuche sollten sich auf die beiden anderen Elemente, Zellen und Wachstumsfaktoren konzentrieren.

Es gibt Versuche, über den Faktor der osteogenen Zellen die Transplantateinheilung zu fördern, was besonders in Situationen, in denen das Transplantatbettgewebe vorgeschädigt ist, günstig erscheint. Hierbei werden Zellen direkt in die Transplantationstelle eingebracht, wofür es im wesentlichen vier verschiedene Ansätze gibt:

- 1) Implantation von frischem Knochenmark
- 2) isolierte, in Zellkultur gezüchtete mesenchymale Stammzellen
- 3) bereits differenzierte Osteoblasten
- 4) gentechnisch veränderte Zellen, die vermehrt BMPs produzieren, bzw. empfindlicher darauf reagieren als unveränderte Zellen (Bruder und Fox 1999; Musgrave et al. 2000).

Durch Anwendung dieser zellbasierten Strategien ließen sich im Tierversuch 92,5-100% der untersuchten Defekte verschließen (Krebsbach et al. 1998). Jedoch gibt es zu überwindende Hindernisse. Yoshikawa et al. schlagen vor, Knochen im Labor zu züchten und erst dann zu implantieren (Yoshikawa et al. 2000). Dieses Vorgehen wirft die Frage nach einer möglichen Infektionsübertragung oder bei autogener Transplantation das Problem der Zellgewinnung und

der Aufbereitungsdauer auf. Die Zellgewinnung wird zwar durch das Verfahren von Musgrave et al. erleichtert, die u.a. leichter zu gewinnende Hautfibroblasten verwendeten, jedoch handelt es sich hier um eine Methode, die von Gentechnik Gebrauch macht. Bei dieser Technik stellt sich nach wie vor das Problem der Kanzerogenität, das ausgeschlossen werden muss (Musgrave et al. 2000).

Weiterhin gibt es die Methode der Implantation frischen Knochenmarks. Sie bietet jedoch nicht nur ungenügende mechanische Festigkeit für die behandelte Indikation, sondern enthält einen offensichtlich unzureichenden Anteil von Osteoprogenitorzellen (Musgrave et al. 2000).

Den zweiten vielversprechenden Ansatzpunkt für eine Beeinflussung der Transplantateinheilung stellen die Wachstums- und Differenzierungsfaktoren dar (Langer und Vacanti 1993). Sie sind sowohl in der Knocheninduktion als auch in der Aufrechterhaltung der Integrität des Knochens bedeutend. Durch sie werden die Schlüsselfaktoren der Knochenneubildung gesteuert: Chemotaxis, Mitose und Zelldifferenzierung (Reddi 2000). So können sie, auf einer Trägermatrix in den Defekt eingebracht, die Ossifikation und Kalzifizierung beschleunigen (Sailer und Kolb 1994). Häufig werden xenogene Materialien wie das Korallenexoskelett oder alloplastische wie Keramik als Trägermaterialien sowohl für Zellen als auch für BMPs verwendet (Arnaud et al. 1999; Yoshikawa et al. 2000).

Da Kollagen das optimale Verteilungssystem für BMPs darstellt, werden diese häufig daran gebunden, um die pharmakokinetischen Eigenschaften des Transplantatsystems zu verbessern (Kneser et al. 2002; Reddi 2000). Umstritten ist, ob vom Kollagen selbst osteoinduktive Wirkung ausgeht, oder ob diese Wirkung dadurch entsteht, dass es zirkulierende Proteine, besonders Wachstumsfaktoren, bindet (Cornell und Lane 1998; Urist et al. 1983).

Unabhängig von dieser letzten Frage bietet sich als Zukunftsperspektive eine Kombination von Zell- oder Wachstumsfaktorbasierenden Strategien und Tutoplast[®] prozessierten Transplantaten an. Der so aufbereitete Knochen erfüllt durch das in ihm enthaltene Kollagen und seine Stabilität bereits jetzt in weiten Teilen die von Bruder und Fox postulierten Anforderungen an ein ideales Matrixmaterial (Bruder und Fox 1999).

4.5. Einschätzung des Gesamterfolges

Die freihändig modellierte PMMA Plastik wird hauptsächlich wegen ihrer Unzuverlässigkeit in Bezug auf die Infektionsrate und das kosmetische Ergebnis kritisiert (Joffe et al. 1999; Lorenz et al. 2001). Auch in dieser Untersuchung konnte ein Trend zu besserer Kosmetik bei Tutoplast[®] Plastiken festgestellt werden. Ferner gab es eine statistisch signifikante Verbindung von Tutoplast[®] Versorgungen und guten Benotungen in der Patientenbewertung.

Die Ursachen hierfür sind bereits beleuchtet worden. Dennoch besteht keine Aussicht, das Verfahren der freihändigen PMMA Plastik mit erträglichem Aufwand dahingehend zu verändern, dass ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis gesichert würde. Es gibt zwar die Möglichkeit, das Implantat unter Verwendung von CT-Datensätzen computergestützt vor der Operation herzustellen, jedoch sind auch hier Nachteile wie gesteigerte Kosten und je nach speziellem Verfahren eine Mindestbearbeitungszeit ebenso wie beim Tutoplast[®] Verfahren zu berücksichtigen (Dean et al. 2003; Lorenz et al. 2001).

Zwei Einzelheiten des Ergebnisses der kosmetischen Beurteilung sollten näher betrachtet werden. Die Patienten bewerteten die äußere Erscheinung ihrer Defektversorgung in der Tutoplast[®] Gruppe signifikant besser als in der PMMA Gruppe. Damit ist der Unterschied der durchschnittlichen Bewertungen in dieser Kategorie am größten und zeigt, dass die Tutoplast[®] Versorgungen nicht nur im objektivierten Befund günstigere Ergebnisse bewirken, sondern auch von den Patienten selbst als natürlicher empfunden werden.

Das bedeutet jedoch nicht, dass die PMMA Plastiken als besonders schlecht angesehen wurden, in dieser Gruppe liegt die durchschnittliche Eigenbeurteilung mit im Mittel 2 immer noch über dem Ergebnis der Gesamtbewertung mit durchschnittlich 3. Dennoch ist nicht zu übersehen, dass dieses alloplastische Material weniger Akzeptanz findet als das körpereigene Gewebe.

Der zweite beachtenswerte Punkt ist, dass es in der PMMA Gruppe mit großen Defekten durchaus unzufriedenstellende kosmetische Ergebnisse gab (Abb. 19), nämlich 4 mal (11,1%) „ausreichend“ und einmal (2,7%) „mangelhaft“ im Gesamtergebnis. In der Tutoplast[®] Gruppe war die schlechteste Bewertung „befriedigend“. Auch wenn das durchschnittliche kosmetische

Gesamtergebnis lediglich einen Trend aufzeigt, so gab es in der PMMA Gruppe mit großen Defekten doch diese einzelnen „Ausrutscher“, die in der Tutoplast® Gruppe nicht vorkamen. Das spricht für die Zuverlässigkeit des Tutoplast® Verfahrens in Bezug auf das kosmetische Ergebnis, welches in den untersuchten Fällen immer zufriedenstellend war.

Ein weiterer als typisch für die PMMA Plastik angesehener Mangel ist die Infektionsrate. Innerhalb dieser Studie waren frühpostoperative Komplikationen bei 2 Patienten (5,6%) der PMMA Gruppe mit großen Defekten aufgetreten und langfristige bei weiteren 4 (11,1%). In 5 dieser 6 Fälle handelte es sich um lokale Infektionen, so dass die langfristig postoperative Infektionsrate bei 13,9% liegt. In der Literatur findet man Angaben über Infektionsraten zwischen 3 und 13% (Aziz et al. 1990; Joffe et al. 1999; Steimle et al. 1986).

In der Tutoplast® Gruppe hingegen gab es nur eine (4%) frühpostoperative Infektion und eine Infektion (4,2%) nach längerer Zeitdauer. Die geringe Abweichung der beiden Prozentzahlen ist bedingt durch das Fehlen der langfristigen Nachbeobachtungsergebnisse eines Patienten. Insgesamt beträgt die Infektionsrate also 8,3%. Auch in der Erfolgsbeurteilung erscheint das Tutoplast® Verfahren mit Blick auf die komplikationsfreien kosmetisch zufriedenstellenden Erfolge gegenüber der PMMA Gruppe mit großen Defekten wesentlich günstiger.

Allerdings gibt es zwei Faktoren, die die Beurteilung erschweren. In dieser retrospektiven Studie beträgt dadurch, dass das Tutoplast® Verfahren in diesem Einsatzgebiet neu ist, die Nachbeobachtungszeit in der Tutoplast® Gruppe durchschnittlich lediglich 15 Monate, während sie in der PMMA Gruppe mit großen Defekten im Durchschnitt 44 Monate erreicht. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Er deutet darauf hin, dass eine untersuchte PMMA Plastik durchschnittlich 29 Monate länger als eine Tutoplast® Versorgung dem Risiko einer lokalen Entzündung ausgesetzt war. Ebenso können minder schwere Traumen und die mechanische Beanspruchung die stabile Verankerung beeinträchtigen (Lorenz et al. 2001). Allerdings traten in der PMMA Gruppe lokale Infektionen im Mittel 2 Monate postoperativ auf (von unter einem Monat bis 7 Monate), in der Tutoplast® Gruppe im Mittel nach 6 Monaten (von unter einem Monat bis 12 Monate). Hieraus ist abzuleiten, dass die Beobachtungszeit in der Tutoplast® Gruppe durchaus als ausreichend angesehen werden kann.

In Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv inklusive der Patienten mit mittleren und kleinen Defekten gab es den Trend, dass Misserfolge vermehrt in Fällen auftraten, in denen ursprünglich der patienteneigene Knochendeckel aufgrund einer lokalen Infektion verloren gegangen war. In den Gruppen mit großen Defekten waren diese Patienten jedoch ausschließlich in der PMMA Gruppe zu finden. Es ist wahrscheinlich, dass das Auftreten einer frühpostoperativen oder späteren Entzündung durch eine vorherige Infektion begünstigt wurde, zum Beispiel durch Gewebeatrophie oder das Fortbestehen von Begleitumständen, die das Auftreten von Entzündungen begünstigen. Diese schwierigen Bedingungen in der PMMA Gruppe mit großen Defekten müssen berücksichtigt werden, dennoch scheinen sie keine gegenüber der Tutoplast[®] Gruppe um 5,6% erhöhte langfristige Infektionsrate allein zu erklären. Bei Verwendung des Tutoplast[®] Verfahrens ist also das Risiko einer Entzündung deutlich geringer als nach PMMA Versorgungen, jedoch durch Anwendung alternativer Verfahren noch weiter absenkbar bis unter 2% bei einer Titanplastik (Joffe et al. 1999).

Dagegen bestand in der Tutoplast[®] Gruppe die Gefahr der Resorption des reimplantierten Kalottenstücks. Dieses war in 11,8% der in dieser Gruppe zusammengefassten Fälle global zu beobachten und bei weiteren 23,5% lokal begrenzt. Das ist der schwerwiegendste Nachteil dieses autogenen Transplantats gegenüber der PMMA Plastik, auch wenn er nur für 50% der Misserfolge in der Tutoplast[®] Gruppe, nämlich einen Fall, verantwortlich ist. In den anderen Fällen von Resorption entstanden lediglich Beeinträchtigungen, die keine zweite Operation erforderlich machten.

Das CranioFix[®] Befestigungssystem hat bei allen Patienten zusammengenommen den Trend gezeigt, dass Misserfolge hier seltener waren als unter den nahtfixierten Plastiken. Die Inkorporation des Trans- oder Implantats setzt gemäß einiger Autoren einen ausgedehnten Kontakt vom Defektrand zur Plastik voraus (Dahlin et al. 1991; Osawa et al. 1990; van Mullem und de Wijn 1988; Vanaclocha et al. 1997). Dieser ist bei beiden Methoden herzustellen, besser noch verstärkt durch stufenförmiges Anfrischen der Defektränder und entsprechende Gestaltung der Plastik.

Beim Tutoplast[®] Transplantat ist zwar nicht immer ein allseitiger Defektrand-Plastik-Kontakt möglich, weil das Transplantat selbstverständlich nicht ausgedehnt werden kann, wohl aber ein

zwei Seiten Kontakt durch geringfügiges Verschieben der Plastik. Es ist entscheidend, dass dieser Kontakt absolut starr und unbeweglich ist (Knoringer 1979; Vargel et al. 2004). Durch Nahtfixierung schien dies traditionell möglich und zuverlässig, aber störende Mikrobewegungen sind wohl eher durch eine starre Fixierung, wie zum Beispiel mit dem CranioFix[®] System oder eine Miniplattenosteosynthese, beziehungsweise -implantatfixierung sicher zu vermeiden (Ebel et al. 2000; Lerch 1999).

4.6. Alternative Verfahren

Auch wenn die PMMA Plastik zur Zeit das gebräuchlichste Verfahren zur Deckung von Schädeldefekten ist und das Tutoplast[®] Verfahren einen innovativen Ansatz darstellt, muss die Wahl für eine optimale Versorgung eines Kalottendefekts nicht nur zwischen diesen beiden Methoden stattfinden, es gibt vielversprechende Alternativen.

Bei entsprechendem finanziellen Spielraum stellt ein CAD/CAM gefertigtes Titanimplantat, das nach CT-Datensätzen hergestellt wird, eine hochwertige Behandlungsoption dar. Eine sehr niedrige Infektionsrate, biologische und chemische Inertie und sehr geringe Behinderungen von radiologischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungen lassen Titan in den Augen einiger Autoren als ideales Kranioplastikmaterial erscheinen (Blake et al. 1990; Chandler et al. 1994). Weitere Vorteile sind die vorhersagbare gute ästhetische Erscheinung der Defektversorgung und eine geringe Insertionszeit (Heissler et al. 1998; Joffe et al. 1999). Durch die Verwendung der CAD/CAM Technologie beträgt der Spalt zu den Defekträndern nur 0,5-1,0mm und wäre sogar auf 0,005mm zu reduzieren, wenn nicht Ungenauigkeiten der CT-Daten und praktische Probleme während der Implantationsoperation dies verhindern würden (Eufinger et al. 1995). Dennoch bleibt der teure Herstellungsprozess ein erhebliches Hindernis bei der Etablierung von Titanimplantaten als Standardversorgung. Aber ebenso beruhen wesentliche Vorteile des Titanimplantats auf diesem allgemein angewandten aufwändigen Herstellungsverfahren, der CAD/CAM Technik.

Dieses Verfahren kann aber ebenso gut in der Verarbeitung anderer Werkstoffe eingesetzt werden. Neben PMMA sind hierfür vor allem keramische Materialien zu erwähnen, die zusätzlich mit BMPs kombiniert werden können (Eufinger et al. 1995). Gebräuchliche nicht resorbierbare Keramiken sind Aluminiumkeramik und die Glaskeramik Bioverit[®].

Aluminiumkeramik ist gut gewebeverträglich, stabil und seine Radiopazität durch variable Dosierung von Yttrium den Anforderungen anpassbar (Ammar 1984; Kobayashi et al. 1987). Jedoch reagiert es empfindlich auf Stoßbelastungen und verursacht gerade bei großen Defekten hohe Kosten, weshalb Kobayashi et al. sie hauptsächlich für kleinere Defekte empfehlen (Kobayashi et al. 1987).

Glaskeramiken wie Bioverit[®] werden nicht resorbiert, sondern vom Knochengewebe in den Poren durchwachsen (Schneider 1998). Bioverit[®] ist nach CT-Daten vor der Operation herstellbar und auch intraoperativ zu bearbeiten, weshalb es sich besonders dann eignet, wenn es sich um die Deckung komplexer Strukturen handelt und präoperativ noch kein Knochendefekt vorliegt (Beleites 2001). Glasionomerzemente wie Ionos[®] haften dagegen durch direkte Adhäsion am Knochen-Zement-Interface (Geyer 1992).

Es gibt auch resorbierbare keramische Materialien, vor allem das osteoinduktive Hydroxylapatit (Kobayashi et al. 1987). Er ist der mineralischen Knochenmatrix nachempfunden und daher biokompatibel, volumenstabil und entzündungsresistent (Costantino et al. 1992; Dujovny et al. 1997; Magee et al. 2004; Miyake et al. 2000; Verheggen und Merten 2001). Er bindet direkt an den umgebenden Knochen und wird im Zuge der knöchernen Substitution vollständig resorbiert (Poetker et al. 2004; Verheggen und Merten 2001). Dabei bestehen vor allem die Infektionsrate betreffend kontroverse Ansichten. Während Poetker et al. sie mit lediglich 1,3% angeben, bezeichnen Durham et al. sie als „alarmierend hoch“ in großen Defekten und Matic und Manson führen sie als die häufigste Komplikation im eigenen Patientengut an (Durham et al. 2003; Matic und Manson 2004; Poetker et al. 2004). Weitere Nachteile sind die relativ hohen Kosten, die je nach Verfahren vergleichbar mit Titanimplantaten sind und eine mechanische Belastbarkeit, die geringer ist als die von Knochen, weshalb das Material üblicherweise bei großen Defekten durch Metallgitter verstärkt wird. Dann jedoch übertrifft seine Stabilität nach 6 Monaten Einheilung sogar noch die des umgebenden Knochengewebes (Cornell und Lane 1998; Ducic 2002; Durham et al. 2003; Matic und Manson 2004).

So bietet dieses erst 1986 von der American Dental Association entwickelte Material für die Zukunft umfangreiche Potentiale, da es lediglich aus zwei verschiedenen Kalziumsalzen besteht, die unter Zugabe von Wasser innerhalb von 15min isothermisch zu Hydroxylapatit verhärten

(Costantino et al. 1992; Matic und Manson 2004). Das ästhetische Ergebnis soll nach einigen Autoren schon heute zufriedenstellend sein (Costantino et al. 1992; Ducic 2002). Weitere Langzeituntersuchungen sind allerdings für eine Fortentwicklung auf diesem Gebiet notwendig. Die Nutzung von keramischen Werkstoffen in der Kranioplastie bietet also vielversprechende Perspektiven in der nahen Zukunft.

In der Gegenwart stellt das Tiefkühlen des autologen nach Kraniektomie entnommenen Kalottenstücks eine preisgünstige Alternative zu den besprochenen Verfahren dar. Es gibt hierfür verschiedene Vorgehensweisen, allen gemeinsam ist, dass das Transplantat zwischen Entnahme und Wiedereinsetzen tiefgekühlt wird. Die Temperaturangaben schwanken in der Literatur zwischen -4°C und -80°C (Abbott 1953; Odom et al. 1952; Osawa et al. 1990; Prolo und Rodrigo 1985). Ein zusätzliches Autoklavieren wird von einigen Autoren als unverzichtbar bezeichnet, andere wiederum machen es für die auch bei diesem Vorgehen problematische Resorption mitverantwortlich (Abbott 1953; Odom et al. 1952; Osawa et al. 1990). Ein möglicher Grund dafür ist, dass die BMPs durch das Autoklavieren denaturiert werden, wohingegen sie beim Tiefgefrieren erhalten würden (Vanaclocha et al. 1997). Dem widersprechend erklären Prolo und Rodrigo, die BMPs gingen schon im tiefgefrorenen Zustand durch enzymatische Autodigestion verloren (Prolo und Rodrigo 1985).

Weitere Probleme dieses Verfahrens sind die Schwächung der Matrix-Mineral-Verbindung, welche im Verdacht steht, unerwünschte Resorption zu fördern, die Zerstörung des Knochens durch wachsende Eiskristalle und das Fehlen einer zellulären Komponente nach der Tiefkühlung (Malinin 1992; Oklund et al. 1986; Prolo und Oklund 1991). Auch die fortbestehende Anwesenheit des mineralischen Anteils im Knochen wird als Resorptionsrisikofaktor genannt, nur demineralisierter Knochen würde nicht zwangsläufig Resorption unterliegen (Glowacki et al. 1981). Das Tiefkühlen und Wiedereinsetzen eines autologen Knochens nach vorheriger lokaler Infektion ist entsprechend mehrerer Autoren nicht empfehlenswert, jedoch ist das Risiko einer Infektion nach der Reimplantation vergleichsweise gering (Abbott 1953; Josan et al. 2004). Die Mehrzahl der Autoren kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass Infektions- und Resorptionsrate nicht über Gebühr erhöht und das ästhetische Ergebnis im allgemeinen zufriedenstellend seien, das Verfahren sei effektiv (Odom et al. 1952; Osawa et al. 1990; Prolo et al. 1979; Vanaclocha et al. 1997).

Die Kältekonservierung autologen Knochens stellt die preiswerteste Alternative dar (Hayward 1999). Dabei stellt es unter Verwendung desselben Prinzips ebenso eine optimale Passform sicher (Vanaclocha et al. 1997; Vanaclocha et al. 1997).

Die ideale Zielsetzung des Tiefgefrierens von Kalottentransplantaten ist dieselbe wie die des Tutoplast[®] Verfahrens: vollständige Inkorporation des Transplantats. Ein Vergleich der beiden Herangehensweisen bezüglich ihrer Eignung ist sinnvoll, allerdings ist der Kostenunterschied der Verfahren zu berücksichtigen.

4.7. Gesetzliche Grundlagen

4.7.1. Transplantationsgesetz

Die Verwendung von Tutoplast[®] Transplantaten fällt durch die verhältnismäßig lange Aufbereitungs- und Lagerungszeit nach §1Abs.1TPG in den Geltungsbereich des Gesetzes über Spende, Entnahme und Übertragung von Organen. §8TPG verbietet die Organentnahme bei Minderjährigen, ist aber wegen der behandlungsbedingt notwendigen Organ- bzw. Gewebeentnahme nicht anzuwenden. Jedoch greift §16Abs.4b, der eine geeignete Lagerung des Gewebes fordert, was durch Beachtung der Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllt wird.

4.7.2. Arzneimittelgesetz

Das Arzneimittelgesetz hat nach §4aAbs.4AMG Ausnahmen vom Anwendungsbereich keine Gültigkeit für Tutoplast[®] Transplantate, wohl aber nach §2Abs.1AMG auf die verwendeten mit Refobacin[®] angereicherten PMMA Implantate, deren Rohmaterial nach §48Abs.2AMG verschreibungspflichtig ist.

5. Zusammenfassung

Plastische Rekonstruktionen von großen Schädeldefekten stellen seit jeher in der Medizin eine Herausforderung dar. Titanimplantate sind besonders kostenintensiv, PMMA (Polymethylmethacrylat) Plastiken unzuverlässig, was das kosmetische Ergebnis angeht, und tiefgefrorener Knochen kann potenziell lokale Infektionen begünstigen oder Resorption unterliegen.

In der vorliegenden Arbeit wurden nach dem in diesem Anwendungsbereich neuen Tutoplast[®] Verfahren prozessierte autologe orthotope Transplantate mit konventionellen PMMA Kranioplastiken verglichen. Ziel dieser Untersuchung war es dabei, zu klären, ob und welche Unterschiede es in der klinischen Bewertung, den Infektions- und Komplikationsraten und im kosmetischen Ergebnis gibt. Ebenso sollte die Gefahr der möglichen Resorption von Tutoplast[®] aufbereiteten Schädelknochentransplantaten näher beleuchtet und ihre Mechanismen untersucht werden. Um diese Fragen zu klären, wurde in einer retrospektiven Analyse die konsekutive Serie aller 61 Patienten, die zwischen Januar 1993 und Juli 2004 eine große Schädeldefektdeckung in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn erhalten hatten, untersucht.

Die Dauer einer Operation zum Einbringen eines Tutoplast[®] aufbereiteten Knochendeckels war signifikant kürzer als die für die Modellation und Insertion einer PMMA Plastik benötigten Zeit. Sowohl die kurz- als auch die langfristige Infektionsrate war in der Tutoplast[®] Gruppe geringfügig niedriger als in der PMMA Gruppe. Das kosmetische Ergebnis betreffend wurden in der PMMA Gruppe fünf unzufriedenstellende Ausgänge gefunden, was 16,1% entspricht. In der Tutoplast[®] Gruppe gab es keine solchen Resultate.

12% der Tutoplast[®] behandelten Knochendeckel wurden global resorbiert, 24% mottenfraßartig fokal. Auch die übrigen Transplantate erreichten keine vollständige Einheilung im Sinne eines Fehlens jeglichen Randspalts zum umgebenden Knochen und gleicher Radiopazität mit diesem. Sämtliche Fälle globaler Resorption wurden bei unter 20jährigen Patienten gefunden. Alle Versorgungen in dieser Altersgruppe unterlagen deutlicher globaler oder fokaler Resorption.

Obwohl zu den Mechanismen der Einheilung von Knochentransplantaten zahlreiche Studien existieren, kann die Ursache der vermehrten Resorption unter Kindern und Jugendlichen nicht letztendlich geklärt werden. Die aktivere Zellantwort wachsender Gewebe scheint jedoch eine schlüssige Erklärung zu sein. Eine histologische Untersuchung der verschiedenen Resorptionsstadien in unterschiedlichen Altersgruppen wäre notwendig, um sich einer Klärung dieser Frage zu nähern.

Die Kranioplastik mit Tutoplast[®] prozessierten autogenen Knochentransplantaten hat sich als sinnvolle Methode der Deckung von Schädeldefekten erwiesen, verursacht jedoch höhere Kosten und benötigt wesentlich mehr Aufbereitungszeit als das Wiedereinsetzen des tiefgefrorenen Kalottenstücks des Patienten ohne gegenüber diesem deutliche Vorteile bezüglich Resorptions- oder Infektionsrate zu gewährleisten. Das gilt besonders für die Gruppe der jugendlichen Patienten.

Durch vielfältige Forschungsansätze insbesondere auf dem Gebiet der Osteoinduktion hat auch das Tutoplast[®] Verfahren das Potential, zukünftig wesentlich zu einer Verbesserung der Möglichkeiten der Kranioplastie beizutragen.

6. Literaturverzeichnis

- Abbott KH. Use of frozen cranial bone flaps for autogenous and homologous grafts in cranioplasty and spinal interbody fusion. J Neurosurg 1953; **10**: 380-388
- Acikgoz B, Ozcan OE, Erben A, Bertan V, Ruacan S, Acikgoz HG. Histopathologic and microdensitometric analysis of craniotomy bone flaps preserved between abdominal fat and muscle. Surg Neurol 1986; **26**: 557-561
- Ammar A. Tissue compatibility of different intracranial implant materials: in-vivo and in-vitro studies. Acta Neurochir (Wien) 1984; **72**: 45-59
- Anderson MJ, Keyak JH, Skinner HB. Compressive mechanical properties of human cancellous bone after gamma irradiation. J Bone Joint Surg Am 1992; **74**: 747-752
- Arnaud E. Advances in cranioplasty with osteoinductive biomaterials: summary of experimental studies and clinical prospects. Childs Nerv Syst 2000; **16**: 659-668
- Arnaud E, De Pollak C, Meunier A, Sedel L, Damien C, Petite H. Osteogenesis with coral is increased by BMP and BMC in a rat cranioplasty. Biomaterials 1999; **20**: 1909-1918
- Artico M, Ferrante L, Pastore FS, Ramundo EO, Cantarelli D, Scopelliti D, Iannetti G. Bone autografting of the calvaria and craniofacial skeleton: historical background, surgical results in a series of 15 patients, and review of the literature." Surg Neurol 2003; **60**: 71-79
- Aziz TZ, Mathew BG, Kirkpatrick PJ. Bone flap replacement vs acrylic cranioplasty: a clinical audit. Br J Neurosurg 1990; **4**: 417-419
- Barin F. Expert opinion on viral safety of tutoplast Biodynamics international. Tours 1994
- Beleites E, Schneider G, Fried W, Schumann D, Linß W. 3-D- Referenzimplantate für den Gesichts- und Hirnschädel. Dt Arztebl 2001; **98**: A244-248
- Beumer J, 3rd, Firtell DN, Curtis TA. Current concepts in cranioplasty. J Prosthet Dent 1979; **42**: 67-77
- Blair GA, Gordon DS, Simpson DA. Cranioplasty in children. Childs Brain 1980; **6**: 82-91
- Blake GB, MacFarlane MR, Hinton JW. Titanium in reconstructive surgery of the skull and face. Br J Plast Surg 1990; **43**: 528-535
- Blum KS, Schneider SJ, Rosenthal AD. Methyl methacrylate cranioplasty in children: long-term results. Pediatr Neurosurg 1997; **26**: 33-35
- Bruder SP, Fox BS. Tissue engineering of bone. Cell based strategies. Clin Orthop Relat Res 1999: S68-83
- Bruens ML, Pieterman H, de Wijn JR, Vaandrager JM. Porous polymethylmethacrylate as bone substitute in the craniofacial area. J Craniofac Surg 2003; **14**: 63-68
- Buchfelder M. From trephination to tailored resection: neurosurgery in Germany before World War II. Neurosurgery 2005; **56**: 605-613; discussion 605-613
- Burchardt H, Enneking WF. Transplantation of bone. Surg Clin North Am 1978; **58**: 403-427
- Chandler CL, Uttley D, Archer DJ, MacVicar D. Imaging after titanium cranioplasty. Br J Neurosurg 1994; **8**: 409-414
- Chiarini L, Figurelli S, Pollastri G, Torcia E, Ferrari F, Albanese M, Nocini PF. Cranioplasty using acrylic material: a new technical procedure. J Craniomaxillofac Surg 2004; **32**: 5-9
- Cornell CN, Lane JM. Current understanding of osteoconduction in bone regeneration. Clin Orthop Relat Res 1998: S267-S273
- Costantino PD, Friedman CD, Jones K, Chow LC, Sisson GA. Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty. Plast Reconstr Surg 1992; **90**: 174-85; discussion 186-191

- Couldwell WT, Chen TC, Weiss MH, Fukushima T, Dougherty W. Cranioplasty with the Medpor porous polyethylene flexblock implant. Technical note. J Neurosurg 1994; **81**: 483-486
- Courville CB. Cranioplasty in prehistoric times. Bull Los Angel Neuro Soc 1959; **24**: 1-8
- Dahlin C, Alberius P, Linde A. Osteopromotion for cranioplasty. An experimental study in rats using a membrane technique. J Neurosurg 1991; **74**: 487-491
- Dean D, Min KJ, Bond A. Computer aided design of large-format prefabricated cranial plates. J Craniofac Surg 2003; **14**: 819-832
- DeLacure MD. Physiology of bone healing and bone grafts. Otolaryngol Clin North Am 1994; **27**: 859-874
- Delashaw JB, Persing JA, Jane JA. Cranial deformation in craniosynostosis. A new explanation. Neurosurg Clin N Am 1991; **2**: 611-620
- Ducic Y. Titanium mesh and hydroxyapatite cement cranioplasty: a report of 20 cases. J Oral Maxillofac Surg 2002; **60**: 272-276
- Dujovny M, Aviles A, Anger C. An innovative approach for cranioplasty using hydroxyapatite cement. Surg Neurol 1997; **48**: 294-297
- Durham SR, McComb JG, Levy ML. Correction of large (>25 cm(2)) cranial defects with "reinforced" hydroxyapatite cement: technique and complications. Neurosurgery 2003; **52**: 842-845; discussion 845
- Ebel H, Schillinger G, Walter C, Brockhagen HG, Klug N. Titanium clamps for re-fixation of bone fragments in the repair of depressed skull fractures: technical note. Minim Invasive Neurosurg 2000; **43**: 212-214
- Edwards MS, Ousterhout DK. Autogeneic skull bone grafts to reconstruct large or complex skull defects in children and adolescents. Neurosurgery 1987; **20**: 273-280
- Elliott H, Scott HJ. The bone-bank in neurosurgery. Br J Surg 1951; **39**: 31-34
- Enneking WF, Burchardt H, Puhl JJ, Piotrowski G. Physical and biological aspects of repair in dog cortical-bone transplants. J Bone Joint Surg Am 1975; **57**: 237-252
- Eufinger H, Wehmoller M, Harders A, Heuser L. Prefabricated prostheses for the reconstruction of skull defects. Int J Oral Maxillofac Surg 1995; **24**: 104-110
- Eufinger H, Wehmoller M, Machtens E, Heuser L, Harders A, Kruse D. Reconstruction of craniofacial bone defects with individual alloplastic implants based on CAD/CAM-manipulated CT-data. J Craniomaxillofac Surg 1995; **23**: 175-181
- Fodstad H, Love JA, Ekstedt J, Friden H, Liliequist B. Effect of cranioplasty on cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with the syndrome of the trephined. Acta Neurochir (Wien) 1984; **70**: 21-30
- Galicich JH, Hovind KH. Stainless steel mesh-acrylic cranioplasty. Technical note. J Neurosurg 1967; **27**: 376-378
- Gerszten PC, Gerszten E, Allison MJ. Diseases of the skull in pre-Columbian South American mummies. Neurosurgery 1998; **42**: 1145-1151; discussion 1151-1152
- Geyer G, Helms J. Plastischer Verschluss knöcherner Schädellücken mit einem ionomeren Knochenersatzmaterial. Otolaryngol Nova 1992; **2**: 99-104
- Gladstone HB, McDermott MW, Cooke DD. Implants for cranioplasty. Otolaryngol Clin North Am 1995; **28**: 381-400
- Glowacki J, Altobelli D, Mulliken JB. Fate of mineralized and demineralized osseous implants in cranial defects. Calcif Tissue Int 1981; **33**: 71-76
- Goel A, Deogaonkar M. Subgaleal preservation of calvarial flaps. Surg Neurol 1995; **44**: 181-182; discussion 182-183
- Gordon DS, Blair GA. Titanium cranioplasty. Br Med J 1974; **2**: 478-481

- Grant GA, Jolley M, R. G. Ellenbogen RG, Roberts TS, Gruss JR, Loeser JD. Failure of autologous bone-assisted cranioplasty following decompressive craniectomy in children and adolescents. J Neurosurg Spine 2004; **100**: 163-168
- Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the Western Hemisphere. Epilepsy Res 1992; **12**: 65-74
- Gruber R, Peter R, Hora J. The prognosis of cranioplasty following large craniectomy in children. Z Kinderchir 1988; **43**: 375-383
- Guerra WK, Gaab MR, Dietz H, Mueller JU, Piek J, Fritsch MJ. Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. J Neurosurg 1999; **90**: 187-196
- Haeseker B. Mr. Job van Meekeren (1611-1666) and surgery of the hand. Plast Reconstr Surg 1988; **82**: 539-546
- Hancock DO. The Fate of Replaced Bone Flaps. J Neurosurg 1963; **20**: 983-984
- Harakas NK. Demineralized bone-matrix-induced osteogenesis. Clin Orthop Relat Res 1984: 239-251
- Hayward RD. Cranioplasty: don't forget the patient's own bone is cheaper than titanium. Br J Neurosurg 1999; **13**: 490-491
- Heissler E, Fischer FS, Bolouri S, Lehmann T, Mathar W, Gebhardt A, Lanksch W, Bier J. Custom-made cast titanium implants produced with CAD/CAM for the reconstruction of cranium defects. Int J Oral Maxillofac Surg 1998; **27**: 334-338
- Hieu LC, Vander Sloten J, Bohez E, Phien HN, Vatcharaporn E, An PV, To NC, Binh PH. A cheap technical solution for cranioplasty treatments. Technol Health Care 2004; **12**: 281-292
- Hockley AD, Goldin JH, Wake MJ, Iqbal J. Skull repair in children. Pediatr Neurosurg 1990; **16**: 271-275
- Hunter PD, Pelofsky S. Classification of autogenous skull grafts in cranial reconstruction. J Okla State Med Assoc 1993; **86**: 327-332
- Isago T, Nozaki M, Kikuchi Y, Honda T, Nakazawa H. Sinking skin flap syndrome: a case of improved cerebral blood flow after cranioplasty. Ann Plast Surg 2004; **53**: 288-292
- Iwama T, Yamada J, Imai S, Shinoda J, Funakoshi T, Sakai N. The use of frozen autogenous bone flaps in delayed cranioplasty revisited. Neurosurgery 2003; **52**: 591-596; discussion 595-596
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1975; **1**: 480-484
- Jimenez DF, Barone CM. Calvarial defect reconstruction. Mo Med 1994; **91**: 183-187
- Joffe J, Harris M, Kahugu F, Nicoll S, Linney A, Richards R. A prospective study of computer-aided design and manufacture of titanium plate for cranioplasty and its clinical outcome. Br J Neurosurg 1999; **13**: 576-580
- Joffe JM, Aghabeigi B, Davies EH, Harris M. A retrospective study of 66 titanium cranioplasties. Br J Oral Maxillofac Surg 1993; **31**: 144-148
- Joffe JM, Nicoll SR, Richards R, Linney AD, Harris M. Validation of computer-assisted manufacture of titanium plates for cranioplasty. Int J Oral Maxillofac Surg 1999; **28**: 309-313
- Josan VA, Sgouros S, Walsh AR, Dover MS, Nishikawa H, Hockley AD. Cranioplasty in children. Childs Nerv Syst 2004
- Kakiuchi M, Ono K. Preparation of bank bone using defatting, freeze-drying and sterilisation with ethylene oxide gas. Part 2. Clinical evaluation of its efficacy and safety. Int Orthop 1996; **20**: 147-152

- Kakiuchi M, Ono K, Nishimura A, Shiokawa H. Preparation of bank bone using defatting, freeze-drying and sterilisation with ethylene oxide gas. Part 1. Experimental evaluation of its efficacy and safety. Int Orthop 1996; **20**: 142-146
- Kalfas IH. Principles of bone healing. Neurosurg Focus 2001; **10**: 1-4
- Kiyokawa K, Hayakawa K, Tanabe HY, Inoue Y, Tai Y, Shigemori M, Tokutomi T. Cranioplasty with split lateral skull plate segments for reconstruction of skull defects. J Craniomaxillofac Surg 1998; **26**: 379-385
- Kneser U, Schaefer DJ, Munder B, Klemm C, Andree C, Stark GB. Tissue engineering of bone. Min Invas Ther & Allied Technol 2002; **11**: 107-116
- Knoringer P. [Long-term results of plastic skull repairs with acrylic resins]. Zentralbl Neurochir 1979; **40**: 197-202
- Kobayashi S, Hara H, Okudera H, Takemae T, Sugita K. Usefulness of ceramic implants in neurosurgery. Neurosurgery 1987; **21**: 751-755
- Korfali E, Aksoy K. Preservation of craniotomy bone flaps under the scalp. Surg Neurol 1988; **30**: 269-272
- Kotwica Z, Zawirski M, Andrzejak S, Papierz W, Chmielowski M. Cranioplasty of an extremely large cranial defect caused by transitional meningioma with a knitted polypropylen-polyester prothesis "Codubix". Acta Neurochir (Wien) 1991; **112**: 147-150
- Krebsbach PH, Mankani MH, Satomura K, Kuznetsov SA, Robey PG. Repair of craniotomy defects using bone marrow stromal cells. Transplantation 1998; **66**: 1272-1278
- Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993; **260**: 920-926
- Lerch KD. Reliability of cranial flap fixation techniques: comparative experimental evaluation of suturing, titanium miniplates, and a new rivet-like titanium clamp (CranioFix): technical note. Neurosurgery 1999; **44**: 902-905
- Lindholm TS, Urist MR. A quantitative analysis of new bone formation by induction in composite grafts of bone marrow and bone matrix. Clin Orthop 1980: 288-300
- Lorenz M, Graubner G, Schumann H, Hussein S, Samii M. [Computer assisted plastic closure of calvarial defects]. Zentralbl Neurochir 2001; **62**: 98-101
- Magee WP, Jr., Ajkay N, Freda N, Rosenblum RS. Use of fast-setting hydroxyapatite cement for secondary craniofacial contouring. Plast Reconstr Surg 2004; **114**: 289-297
- Malinin TI. Acquisition and Banking of Bone Allografts. In: Habal MB, Reddi AH. Bone Grafts & Bone Substitutes. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W. B. Saunders Company, 1992: 206-224
- Malis LI. Titanium mesh and acrylic cranioplasty. Neurosurgery 1989; **25**: 351-355
- Marino R, Jr., Gonzales-Portillo M. Preconquest Peruvian neurosurgeons: a study of Inca and pre-Columbian trephination and the art of medicine in ancient Peru. Neurosurgery 2000; **47**: 940-950
- Matic DB, Manson PN. Biomechanical analysis of hydroxyapatite cement cranioplasty. J Craniofac Surg 2004; **15**: 415-422; discussion 422-423
- Meel BL. Fatal systemic allergic reaction following acrylic cranioplasty: a case report. J Clin Forensic Med 2004; **11**: 205-207
- Missori P, Polli FM, Rastelli E, Baiocchi P, Artizzu S, Rocchi G, Salvati M, Paolini S, Delfini R. Ethylene oxide sterilization of autologous bone flaps following decompressive craniectomy. Acta Neurochir (Wien) 2003; **145**: 899-902; discussion 902-903
- Miyake H, Ohta T, Tanaka H. A new technique for cranioplasty with L-shaped titanium plates and combination ceramic implants composed of hydroxyapatite and tricalcium phosphate (Ceratite). Neurosurgery 2000; **46**: 414-418

- Moss SD, Joganic E, Manwaring KH, Beals SP. Transplanted demineralized bone graft in cranial reconstructive surgery. Pediatr Neurosurg 1995; **23**: 199-204; discussion 204-205
- Mulliken JB, Glowacki J. Induced osteogenesis for repair and construction in the craniofacial region. Plast Reconstr Surg 1980; **65**: 553-560
- Munting E, Wilmarth JF, Wijne A, Hennebert P, Delloye C. Effect of sterilization on osteoinduction. Comparison of five methods in demineralized rat bone. Acta Orthop Scand 1988; **59**: 34-38
- Musgrave DS, Bosch P, Lee JY, Pelinkovic D, Ghivizzani SC, Whalen J, Niyibizi C, Huard J. Ex vivo gene therapy to produce bone using different cell types. Clin Orthop Relat Res 2000: 290-305
- Notzold A, Huppe M, Schmidtke C, Blomer P, Uhlig T, Sievers HH. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses. J Am Coll Cardiol 2001; **37**: 1963-1966
- O'Broin ES, Morrin M, Breathnach E, Allcutt D, Earley MJ. Titanium mesh and bone dust calvarial patch during cranioplasty. Cleft Palate Craniofac J 1997; **34**: 354-356
- Odom GL, Woodhall B, Wrenn FR. The use of refrigerated autogenous bone flaps for cranioplasty. J Neurosurg 1952; **9**: 606-610
- Oklund SA, Prolo DJ, Gutierrez RV, King SE. Quantitative comparisons of healing in cranial fresh autografts, frozen autografts and processed autografts, and allografts in canine skull defects. Clin Orthop 1986: 269-291
- Osawa M, Hara H, Ichinose Y, Koyama T, Kobayashi S, Sugita Y. Cranioplasty with a frozen and autoclaved bone flap. Acta Neurochir (Wien) 1990; **102**: 38-41
- Pasaoglu A, Kurtsoy A, Koc RK, Kontas O, Akdemir H, Oktem IS, Selcuklu A, Kavuncu IA. Cranioplasty with bone flaps preserved under the scalp. Neurosurg Rev 1996; **19**: 153-156
- Pelker RR, Friedlaender GE, Markham TC, Panjabi MM, Moen CJ. Effects of freezing and freeze-drying on the biomechanical properties of rat bone. J Orthop Res 1984; **1**: 405-411
- Pilitsis JG, Lucas DR, Rengachary SS. Bone healing and spinal fusion. Neurosurg Focus 2002; **13**: e1
- Poetker DM, Pytynia KB, Meyer GA, Wackym PA. Complication rate of transtemporal hydroxyapatite cement cranioplasties: a case series review of 76 cranioplasties. Otol Neurotol 2004; **25**: 604-609
- Polin RS, Shaffrey ME, Bogaev CA, Tisdale N, Germanson T, Bocchicchio B, Jane JA. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. Neurosurgery 1997; **41**: 84-92; discussion 92-94
- Pompili A, Caroli F, Carpanese L, Caterino M, Raus L, Sestili G, Occhipinti E. Cranioplasty performed with a new osteoconductive osteoinducing hydroxyapatite-derived material. J Neurosurg 1998; **89**: 236-242
- Posnick JC, Goldstein JA, Armstrong D, Rutka JT. Reconstruction of skull defects in children and adolescents by the use of fixed cranial bone grafts: long-term results. Neurosurgery 1993; **32**: 785-791; discussion 791
- Prolo DJ, Burres KP, McLaughlin WT, Christensen AH. Autogenous skull cranioplasty: fresh and preserved (frozen), with consideration of the cellular response. Neurosurgery 1979; **4**: 18-29
- Prolo DJ, Oklund SA. Composite autogeneic human cranioplasty: frozen skull supplemented with fresh iliac corticocancellous bone. Neurosurgery 1984; **15**: 846-851
- Prolo DJ, Oklund SA. The use of bone grafts and alloplastic materials in cranioplasty. Clin Orthop Relat Res 1991: 270-278

- Prolo DJ, Pedrotti PW, White DH. Ethylene oxide sterilization of bone, dura mater, and fascia lata for human transplantation. Neurosurgery 1980; **6**: 529-539
- Prolo DJ, Rodrigo JJ. Contemporary bone graft physiology and surgery. Clin Orthop 1985: 322-342
- Reddi AH. Morphogenesis and tissue engineering of bone and cartilage: inductive signals, stem cells, and biomimetic biomaterials. Tissue Eng 2000; **6**: 351-359
- Riddle JM, Ho KL, Chason JL, Schwyn RC. Peripheral blood elements found in an Egyptian mummy: a three-dimensional view. Science 1976; **192**: 374-375
- Ripamonti U, Van Den Heever B, Sampath TK, Tucker MM, Rueger DC, Reddi AH. Complete regeneration of bone in the baboon by recombinant human osteogenic protein-1 (hOP-1, bone morphogenetic protein-7). Growth Factors 1996; **13**: 273-289, color plates III-VIII, pre bk
- Rutkow IM. Moments in surgical history. Trephination: how did they do it? Arch Surg 2000; **135**: 1119
- Sailer HF, Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) preparations in cranio-maxillo-facial surgery. Reconstruction in craniofacial malformations and post-traumatic or operative defects of the skull with lyophilized cartilage and BMP. J Craniomaxillofac Surg 1994; **22**: 191-199
- Salzer KE, Bardach J, Squier CA, Gendler E, Kelly KM. Cranioplasty in the growing canine skull using demineralized perforated bone. Plast Reconstr Surg 1995; **96**: 770-779
- Sanan A, Haines SJ. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. Neurosurgery 1997; **40**: 588-603
- Sato K, Urist MR. Bone morphogenetic protein-induced cartilage development in tissue culture. Clin Orthop Relat Res 1984: 180-187
- Schneider, G. Zur Osteoinduktion und Korrosion bei Implantation der Glaskeramik Bioverit - eine tierexperimentelle Studie. Jena, 1998, Diss
- Simpson D. Titanium in Cranioplasty. J Neurosurg 1965; **22**: 292-293
- Spence WT. Form-fitting plastic cranioplasty. J Neurosurg 1954; **11**: 219-225
- Steimle R, Bourghli A, Jacquet G, Godard J, Chico F, Zaitouni A. Cranioplasty with acrylic methyl methacrylate resin. Modified procedure--technical note. Zentralbl Neurochir 1986; **47**: 24-27
- Stone JL, Miles ML. Skull trepanation among the early Indians of Canada and the United States. Neurosurgery 1990; **26**: 1015-1019; discussion 1019-1020
- Stula D, Muller HR. [Cranioplasty after extensive decompressive craniotomy with displacement of the cerebral hemisphere. CA analysis (author's transl)]. Neurochirurgia (Stuttg) 1980; **23**: 41-46
- Suzuki N, Suzuki S, Iwabuchi T. Neurological improvement after cranioplasty. Analysis by dynamic CT scan. Acta Neurochir (Wien) 1993; **122**: 49-53
- Taggard DA, Menezes AH. Successful use of rib grafts for cranioplasty in children. Pediatr Neurosurg 2001; **34**: 149-155
- Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. J Neurotrauma 1998; **15**: 587-597
- Triantafyllou N, Sotiropoulos E, Triantafyllou JN. The mechanical properties of the lyophilized and irradiated bone grafts. Acta Orthop Belg 1975; **41 Suppl 1**: 35-44
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. Science 1965; **150**: 893-899
- Urist MR, DeLange RJ, Finerman GA. Bone cell differentiation and growth factors. Science 1983; **220**: 680-686

- Vaandrager JM, van Mullem PJ, de Wijn JR. Craniofacial contouring and porous acrylic cement. Ann Plast Surg 1988; **21**: 583-593
- van Mullem PJ, de Wijn JR. Bone and soft connective tissue response to porous acrylic implants. A histokinetic study. J Craniomaxillofac Surg 1988; **16**: 99-109
- van Mullem PJ, de Wijn JR, Vaandrager JM. Porous acrylic cement: evaluation of a novel implant material. Ann Plast Surg 1988; **21**: 576-582
- Vanaclocha V, Bazan A, Saiz-Sapena N, Paloma V, Idoate M. Use of frozen cranial vault bone allografts in the repair of extensive cranial bone defects. Acta Neurochir (Wien) 1997; **139**: 653-660
- Vanaclocha V, Saiz-Sapena N, Garcia-Casasola C, De Alava E. Cranioplasty with autogenous autoclaved calvarial bone flap in the cases of tumoural invasion. Acta Neurochir (Wien) 1997; **139**: 970-976
- Vargel I, Tuncbilek G, Mavili E, Cila A, Ruacan S, Benli K, Erk Y. Solvent-dehydrated calvarial allografts in craniofacial surgery. Plast Reconstr Surg 2004; **114**: 298-306
- Verheggen R, Merten HA. Correction of skull defects using hydroxyapatite cement (HAC)--evidence derived from animal experiments and clinical experience. Acta Neurochir (Wien) 2001; **143**: 919-926
- Weber RS, Kearns DB, Smith RJ. Split calvarium cranioplasty. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; **113**: 84-89
- Weigel R, Krauss JK, Schmiedek P. Concepts of neurosurgical management of chronic subdural haematoma: historical perspectives. Br J Neurosurg 2004; **18**: 8-18
- Wilkinson HA. Cranioplasty. Neurosurg 1985; **17**: 127
- Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. J Neurosurg 2000; **93**: 53-61
- Wolf JI, Walker AE. Cranioplasty: Collective review. Int Abs Surg 1945; **81**: 1-23
- Woringer E, Thomalske G. [Plastic covering of cranial defects with autopolymerizing resins; a new rapid technic.]. Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr 1953; **191**: 100-113
- Yoshikawa T, Ohgushi H, Nakajima H, Yamada E, Ichijima K, Tamai S, Ohta T. In vivo osteogenic durability of cultured bone in porous ceramics: a novel method for autogenous bone graft substitution. Transplantation 2000; **69**: 128-134