

Diplomarbeit

**Einsatz von Tissue Engineering in der Plastischen
und Rekonstruktiven Chirurgie in Bezug auf den
kraniofazialen Bereich**

**Methoden und Möglichkeiten in der Gewebeverpflanzung
in Gegenwart und Zukunft**

eingereicht von
Lukas Sebastian Fiedler

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Klinischen Abteilung für Plastische, Ästhetische und
Rekonstruktive Chirurgie**

unter der Anleitung von
Univ.-Prof. Dr. Lars-Peter Kamolz, MSc

Graz, am 05.02.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.02.2015

Lukas Fiedler eh

Vorwort

Wir leben in einer Zeit, wo das Vorantreiben von Technik und Wissenschaft in einer Geschwindigkeit passiert, welche es dem/der Einzelnen schwer macht einen Gesamtüberblick zu behalten. In der Medizin schlägt sich diese Entwicklungsfreudigkeit dadurch nieder, dass es stetig zur Etablierung neuer Techniken, Verfahren und somit auch zu einer weiteren Aufsplitterung und Spezialisierung der verschiedenen Fächergruppen kommt. Die Chirurgie befasst sich als autonome medizinische Fachrichtung unterschiedlicher Fächergruppen mit der Behandlung von Krankheiten und Verletzungen durch direkte, manuelle oder instrumentelle Einwirkung auf den Körper, also den Operationen. (3)

Einige Fächergruppen haben sich der Rekonstruktion und Wiederherstellung von geschädigten oder verletzten und somit nicht mehr funktionstüchtigen Geweben und Organen angenommen. Zu nennen sind hier die für meine Arbeit relevanten Fächer Plastische- und Rekonstruktive-, sowie Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie und die Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde. Diese Fächer teilen sich je nach Indikationsstellung den kraniofazialen Bereich auf. Diese Disziplinen arbeiten seit geraumer Zeit mit immer ausgefeilteren Techniken an der Wiederherstellung von verlorengegangenen Geweben. Sind zum Beispiel in der Rekonstruktion des Schädels und dessen ossären Strukturen schon länger Osteoplastiken und ektope Gewinnung von Knochenmaterial üblich, etablieren sich langsam in der *MKG* Chirurgie, sowie in der Plastischen Chirurgie im Haut- und Fettgewebsbereich Verfahren der künstlichen Gewebeherstellung aus spendereigen gewonnenen Zellen. Diese Verfahren werden einer neuen Richtung zugerechnet, die als Synergienbündelung unterschiedlichster naturwissenschaftlicher und biomedizinischer Disziplinen Zusammenhang findet, dem *Tissue Engineering*. *Tissue Engineering* gilt als zukunftssträchtige Möglichkeit zerstörte Gewebe in Funktionalität und Ästhetik wiederherzustellen und dafür kaum Grundgewebe des/der Verletzten oder eines Spenders zu benötigen. Dieses Verfahren gilt als großer Hoffnungsträger unterschiedlicher Fachrichtungen und wird deshalb seit einem Jahrzehnt immer intensiver beforscht.

Die Intention dieser Arbeit ist es, einen theoretischen Einblick in das grundlegende Verfahren des *Tissue Engineering* zu geben, also die Zellgewinnung, Zellzüchtung und Zell- und Gewebeverpflanzung mit Hilfe dieses Verfahrens. Auch versuche ich eine Aufzählung der Indikationen im Kopf- und Halsbereich. Defekte in diesem

Bereich wurden bisher zum größten Teil mit Lappenplastiken behandelt, die zum grundlegenden Repertoire eines Rekonstruktiven Chirurgen zählen. Es werden auch Vor- und Nachteile des *Tissue Engineering* zu schon länger etablierten Rekonstruktionsverfahren aufgezeigt. Des Weiteren versuche ich zu eruieren, inwieweit das *Tissue Engineering* in deutschsprachigen Kliniken Einsatz findet. Augenmerk sei darauf gelegt, welche Kliniker und Klinikerinnen bisher mit dem *Tissue Engineering* arbeiten und bei welchen Prozeduren Verbesserungspotential gefordert ist, um in Zukunft *Tissue Engineering* breiter anwendbar zu machen.

Danksagungen

Im Studium der Humanmedizin sind als Student einige Hürden zu meistern. Über 12 Semester absolviert man viele Prüfungen, Testate, Seminararbeiten, Famulaturen und schließlich die Diplomarbeit. Dieser letzte Teil des Studiums wird von vielen Studierenden als der schwierigste und aufwändigste erachtet, ist es doch das Erste Mal, dass man sich mit einem wissenschaftlichen Thema alleine und unter Berücksichtigung diverser Auflagen und Regeln, auseinandersetzen muss. Ich war während dieser Zeit in der glücklichen Position, einen Diplomarbeitsbetreuer gefunden zu haben, der nicht nur meine Liebe zu dem Fach der Plastischen Chirurgie, sondern auch meine Konsequenz zum Schaffen dieser Arbeit unterhielt. Deshalb gebührt Lars-Peter Kamolz großer Dank.

Es braucht nicht nur viel Zeit ein Studium wie das der Humanmedizin bewältigen zu können, auch Kraft und Unterstützung von vielen Menschen ist von Nöten. Deshalb möchte ich mich in höchstem Maße bei meinen Eltern Hannelore und Georg bedanken, die mir sowohl finanziell als auch seelisch immer unter die Arme griffen und mir dadurch das Studium meiner Wahl ermöglicht haben.

Am meisten Belastung finden jedoch die Partnerin und die engsten Freunde, die an dieser Stelle kurz erwähnt seien. Danke Vanja und Ines, dass Ihr mir immer zur Seite standet, Alexander, der du mich in unzähligen Aktionen, Weinabenden und Mittagessen im Eckstein beruhigtest und Andreas, der du nicht nur selbst mit deinen eigenen Problemen des Medizinstudiums konfrontiert warst, sondern mir auch stets ein loyaler Freund warst. Während der Zeit des Studiums mein Fels in der Brandung und ewiger Beruhiger in schwierigen Situationen war immer meine Freundin Alexandra. Ohne Sie wäre eine Arbeit wie diese auch nicht entstanden. Meine Freunde aus Studium, Famulaturen, Freizeit und unterschiedlichsten Kampagnen meiner selbst, haben es geschafft, dass ich heute hier stehe wo ich stehe.

Der Dank und Stolz meinerseits ist unermesslich und diese Arbeit reflektiert nicht nur mein eigenes, sondern das persönliche Engagement aller involvierten Helferinnen und Helfer.

Zusammenfassung

Beim *Tissue Engineering* handelt es sich um ein stark beforschtes Verfahren, sowie auch um eine Synergienbündelung unterschiedlicher Fachdisziplinen. Diese Anwendung dient der Herstellung von Geweben um verletzten oder deformierten Organen und Geweben als Ersatz zu dienen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem theoretischen Hintergrund dieses Verfahrens im zervikokraniofazialen Bereich und möchte mit Hilfe eines Fragebogens klären, wo das *TE* Verfahren Anwendung in Österreich, Deutschland und der Schweiz findet. Des Weiteren versuchte ich von den in den Bereichen MKG Chirurgie und Plastische und Rekonstruktive Chirurgie tätigen Klinikerinnen und Klinikern Zukunftstendenzen für das *Tissue Engineering* zu erfahren. Ein online Fragebogen mit insgesamt 14 Fragen sollte Aufschluss darüber geben, welche Anwendung das *TE* Verfahren momentan im Kopf- und Halsbereich findet. Die Aussendung erreichte 132 Personen aus dem deutschsprachigen Raum und schaffte eine Rücklaufquote von 24,24 Prozent. Es beschäftigten uns 2 Fragestellungen: „Welchen Stellenwert hat Tissue Engineering in der Plastischen und MKG Chirurgie?“ und „Wo sehen die Klinikerinnen und Kliniker zukünftige Einsatzgebiete für das *TE* Verfahren?“. Beide Fragestellungen fanden sowohl mit Hilfe der theoretischen Recherche, als auch mit Hilfe der statistischen Auswertung der Ergebnisse des Fragebogens Beantwortung.

Abstract

Tissue engineering is a broadly researched field where many disciplines of science and medicine combine their efforts to produce organs and tissues, due to malformation or traumatic losses. This thesis tries to give an insight into the theoretical background of this method, especially in the craniofacial and cervical area. The practical part of this paper aimed to find out by a self developed survey, which impact in use tissue engineering has in the fields of maxillofacial and plastic surgery. Furthermore the survey should give an insight into the universal application of this method in Germany, Switzerland and Austria. In addition, the clinicians should evaluate and illustrate the implementation of this method in the future due to their respective fields. An online survey was established, contenting 14 questions in different designs. 132 clinicians have been informed by email and LinkedIn and the rate of response has reached 24.24 percent. Our findings due to the theoretical background, which consisted of studies before the year 2015 found combination with the focus of our findings, the results of our survey.

Inhaltsverzeichnis

<i>Vorwort</i>	<i>II</i>
<i>Danksagungen</i>	<i>IV</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>V</i>
<i>Abstract</i>	<i>VI</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>VII</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>IX</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>X</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>XI</i>
1 Heranführung an das Thema	1
1.1 Tissue Engineering – der Begriff	1
1.2 Historischer Überblick über den Gewebeersatz	2
1.3 Tissue Engineering in der plastischen Chirurgie heute	7
1.3.1 Von der Zellkultur zum Tissue Engineering	8
1.3.1.1 Die Zellkultur	8
1.3.1.2 Scaffolds	10
1.3.1.3 Das Kulturmedium	11
1.3.1.4 Tissue Engineering	12
1.4 Kraniofaziale und zervikale Regionen – Anatomie	14
1.4.1 Kopf und Gesichtsanatomie	14
1.4.1.1 Regionen des Kopfes und des Gesichts	14
1.4.1.2 Die mimische Muskulatur	15
1.4.1.3 Weitere chirurgisch wichtige Strukturen im Bereich des Kopfes	18
1.4.2 Halsanatomie	20
1.4.2.1 Regionen des Halses	20
1.4.2.2 Funktionelle und chirurgisch relevante Anatomie des Halses.....	21
1.5 Gewebearten im Kopf- und Halsbereich mit Bedeutung für das Tissue Engineering	22
1.5.1 Haut	22
1.5.1.1 Epidermis.....	22

1.5.1.2	Dermis	23
1.5.1.3	Subcutis	24
1.5.1.4	Leitungsbahnen der Haut.....	25
1.5.2	Knorpel.....	26
1.5.3	Knochen.....	27
1.5.4	Bindegewebe	28
1.6	State of the Art Techniken und Tissue Engineering im kraniofazialen Bereich - explizite Einsatzgebiete.....	29
1.6.1	Knochenersatz	30
1.6.2	Weichteilersatz	33
1.6.3	Knorpelersatz.....	35
1.6.4	Hautersatz	37
2	<i>Einleitung.....</i>	40
3	<i>Material und Methoden.....</i>	42
4	<i>Ergebnisse – Resultate.....</i>	47
5	<i>Diskussion.....</i>	65
5.1	Allgemeine Diskussion der Arbeit.....	65
5.2	Thesen und Fragestellungen in Bezug auf den Fragebogen	66
5.3	Diskussion der Ergebnisse der wissenschaftlichen Befragung anhand der aktuellen Studienlage	68
5.4	Zusammenfassung	77
6	<i>Literaturverzeichnis.....</i>	78
	<i>Appendix – Projektplan.....</i>	86
	<i>Appendix – Fragebogen</i>	87

Glossar und Abkürzungen

<i>A.</i>	Arteria, die Arterie
<i>Aa.</i>	Arteriae, die Arterien
<i>anterior</i>	vorne gelegen
<i>Arcus</i>	Bogen
<i>ASC</i>	Adipose derived stem cells
<i>Cartilago</i>	Knorpel
<i>dorsal</i>	zum Rücken hin
<i>Ductus</i>	Leitung, Ausgang, Ausführungsgang
<i>EGF</i>	Epithelial Growth Factor
<i>environment</i>	biologische Umgebung
<i>Faszie</i>	bindegewebiges umhüllendes Spannungsgewebe
<i>Fossa</i>	Grube
<i>GB</i>	Gigabyte
<i>Graft</i>	Entnahmegewebe welches transplantiert wird
<i>in vitro</i>	im Reagenzglas
<i>in vivo</i>	im Körper
<i>kaudal</i>	schwanzwärts
<i>kranial</i>	kopfwärts
<i>lig.</i>	Ligamentum, das Band
<i>m.</i>	Musculus, der Muskel
<i>maj.</i>	major
<i>medial</i>	zur Mitte hin
<i>min.</i>	minor
<i>VAC</i>	Unterdruck - Wundbehandlungssystem
<i>mm.</i>	Musculi, die Muskeln
<i>MS</i>	Microsoft
<i>MKG</i>	Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie
<i>N.</i>	Nervus, der Nerv
<i>NGF</i>	Nerve Growth Factor
<i>Nl.</i>	nodus lymphaticus, Lymphknoten
<i>Nll.</i>	nodi lymphatici, Lymphknoten
<i>Nn.</i>	Nervi, Nerven
<i>PCA</i>	Polycaprolakton
<i>posterior</i>	hinten gelegen
<i>Regio</i>	Region
<i>scaffold</i>	Bioorganisches Grundgerüst
<i>SMAS</i>	Superficial muscular aponeurotic system
<i>TE</i>	Tissue Engineering
<i>Trigonum</i>	Dreieck
<i>Truncus</i>	Stamm
<i>V.</i>	Vena, die Vene
<i>VEGF</i>	Vascular endothelial growth factor
<i>ventral</i>	Bauchdeckenwärts
<i>Vv.</i>	Venae, die Venen

Tab. A Glossar und Abkürzungen

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 Epidermisabschabung (Fig.2) und Ausbildung von Epithelinseln nach von Mangoldt Epithelaussaat nach 3 Tagen (Fig.4) und mehreren Wochen (Fig.6) von Kurt Noesske (12)</i>	4
<i>Abb. 2 Peter Brian Medawar (19)</i>	5
<i>Abb. 3 Differenzierung von kultivierten Zellen und Geweben (24)</i>	10
<i>Abb. 4 Elektrosinning – Verfahren (2)</i>	13
<i>Abb. 5 Regionen im Kopf Hals Bereich (41)</i>	15
<i>Abb. 6 Arterien im Gesichtsbereich (47)</i>	20
<i>Abb. 7 Hautschichten (1)</i>	25
<i>Abb. 8 Brown Klassifikation maxillofazialer Defekte (65)</i>	32
<i>Abb. 9 Einsatzgebiete von ASC im Tissue Engineering (85)</i>	34
<i>Abb. 10 NewsletterPro Versand</i>	45
<i>Abb. 11 Soscisurvey Rücklaufstatistik</i>	48
<i>Abb. 12 Prozentuelle Verteilung der Länder</i>	49
<i>Abb. 13 Verteilung der befragten Fachrichtungen</i>	50
<i>Abb. 14 Zeit in Bereich - Verteilung in Prozent</i>	51
<i>Abb. 15 Hierarchische Stellung innerhalb der Klinik</i>	52
<i>Abb. 16 wissenschaftliche Tätigkeit im chirurgischen Feld</i>	54
<i>Abb. 17 wissenschaftliche Beschäftigung mit Tissue Engineering</i>	55
<i>Abb. 18 prozentuelle Antwortverteilung Frage 8</i>	56
<i>Abb. 19 prozentuelle Antwortverteilung Frage 9</i>	58
<i>Abb. 20 Antwortverteilung Frage 10</i>	59
<i>Abb. 21 Verbesserungspotential des TE Frage 11</i>	61
<i>Abb. 22 Verwendung von Stammzellen</i>	63

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. A Glossar und Abkürzungen.....</i>	<i>IX</i>
<i>Tab. B Tissue Engineering – Vorgehensweise (25).....</i>	<i>9</i>
<i>Tab. C LinkedIn Aussendungen.....</i>	<i>46</i>
<i>Tab. D Versandstatistik NewsletterPro</i>	<i>47</i>
<i>Tab. E Art der klinischen Einrichtung.....</i>	<i>53</i>
<i>Tab. F Antwortmöglichkeiten Frage 8</i>	<i>56</i>
<i>Tab. G Antwortmöglichkeiten Frage 9.....</i>	<i>57</i>
<i>Tab. H manuelle Eingaben Frage 10</i>	<i>60</i>
<i>Tab. I zukünftige Einsatzmöglichkeiten des TE.....</i>	<i>62</i>
<i>Tab. J Stammzellen Einsatzgebiete.....</i>	<i>64</i>
<i>Tab. K zukünftige Einsatzmöglichkeiten des TE.....</i>	<i>73</i>
<i>Tab. L Stammzellen Einsatzgebiete</i>	<i>75</i>
<i>Tab. M Projektplan.....</i>	<i>86</i>

1 Heranführung an das Thema

1.1 *Tissue Engineering* – der Begriff

Als *Tissue Engineering* bezeichnet man ein Verfahren, das durch die Zusammenschau von Prinzipien aus Materialwissenschaft, Zellbiologie und Bioengineering entwickelt wurde und in der Lage ist die Funktion von verlorengegangenen und verletzten Geweben zu ersetzen. (4) Momentan werden Patienten, welche unter Verletzungen oder Defekten von Organen leiden zumeist mit Transplantaten versorgt. Aufgrund der stetig steigenden Anzahl an benötigten Spenderorganen, unter anderem auch durch die stetig älter werdende Gesellschaft, sucht man nun im *Tissue Engineering* nach einer hoffnungsvollen Variante diese steigenden Anforderungen an Ersatzorganen zu decken. Bei Anwendungen wie dem Ersatz von Haut, bei Verbrennungen oder anderen Verletzungen gilt das Verfahren als gute Möglichkeit der Therapie. Grundsätzlich wird beim *Tissue Engineering* mit Hilfe von spendereigenen (*autologen*), genetisch identen (*syngen*en), gleichartigen (*allogen*en) oder fremdartigen (*xenogen*en) Zellen versucht, diese zu kultivieren und in weiterer Folge zu transplantieren. Dadurch kann die geschädigte oder verlorengegangene Struktur und Funktion der ursprünglichen Gewebe wiederhergestellt werden. (5) Dieses Verfahren ermöglicht es also in unterschiedlichen Anwendungen der Medizin bisherige Limitierungen aufzuheben.

1.2 Historischer Überblick über den Gewebeersatz

Schon zu Beginn der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts startet eine Bewegung in der Medizin, die maßgeblich von deutschen Wissenschaftlern geprägt und bis heute Bedeutung hat, ja sogar teilweise die Basis der heutigen Methoden der Gewebeverpflanzung oder des *Tissue Engineering* darstellen. Sowohl das Aufbringen von Zellsuspensionen kultivierter Keratinozyten auf Hautdefekte (Keratinozytentransplantation), als auch die Herstellung artifizieller biologischer Hautkonstrukte im Sinne des *Tissue Engineering* basieren auf den biotechnologischen Methoden der Zellkultur. (6)

Als Basis für jegliche Transplantation wird die Zellehre angesehen, geprägt von Rudolf Virchow, der verstand die histopathologischen und zellbiologischen Gewebereaktionen zu interpretieren und sie der Wissenschaft zugänglich zu machen. (7) In den Jahrzehnten darauf, beginnen einige namhafte Persönlichkeiten mit der Erforschung von Virchows Postulaten und treiben somit auch die Forschung in diesem Bereich voran. Als erste Anwendung der freien Hautverpflanzung konnte Louis Reverdin (1842-1929) mit vielen kleinen Epidermisinseln oder „*Greffes épidermique*“ (8), Verpflanzungen auf eine größere granulierende Wunde durchführen und damit 1869 seinen Meilenstein vor der „*Société Impériale de Chirurgie*“ mit der Fragestellung nach der histologischen Ursache für den Erfolg seiner Anwendung schließen. (6, 8)

Auch schon 1874 hat Carl Thiersch (1822-1895) in einem Vortrag „*Ueber die feinen anatomischen Veränderungen bei Aufheilung von Haut auf Granulationen*“ Mechanismen der Wundheilung und Transplantationstechnik beschrieben. (9) Bahnbrechend war Thierschs Versuch an einem jungen Brauknecht, dessen Unterschenkel er nach einer 4 Jahren zurückliegenden Verbrühung mit Reverdin-Transplantaten auf die ulzerierte Wunde bestückte. Nachdem der Unterschenkel aber aus damaliger Sicht nicht mehr zu retten war, musste das Bein abgesetzt werden. Die Transplantate jedoch blieben und konnten nun von Thiersch histologisch untersucht werden. Hierfür injizierte Thiersch eine Gerlach Lösung und fertigte histologische Schnitte der Wunde an. Damit konnte er eine vaskuläre Einsproßung in die Transplantate nachweisen. (6, 9) Die Reverdin Technik ist eine sogenannte freie Transplantationstechnik, wo autologe Hautinseln auf einen

Wundgrund aufgebracht werden und diese Inseln dann zusehends epithelialisieren. (10)

Durch die Aussaat von Zellen auf Wundflächen wurde von Mangoldt 1895 erstmals „*die Überhäutung von Wundflächen und Mundhöhlen durch Epithelaussaat, eine neue Methode der Transplantation*“ postuliert. (11) Bei seiner Technik wurde mit einem unter Druck aufgetragenen breiigen Extrakt aus Epithelzellen und Blut versucht, einen vorher desinfizierten Wundgrund zu schließen. Durch histologische Schnitte wurde die Methode aber erst 1906 von seinem Oberarzt Noesske belegt. (6, 12) (siehe Abb. 1) In weiterer Folge postulierte Noesske, dass die Methode schon vor von Mangoldt von Marc Séé (13) in Paris und David Fiddes (14) aus Aberdeen durch Versuche erprobt wurde.

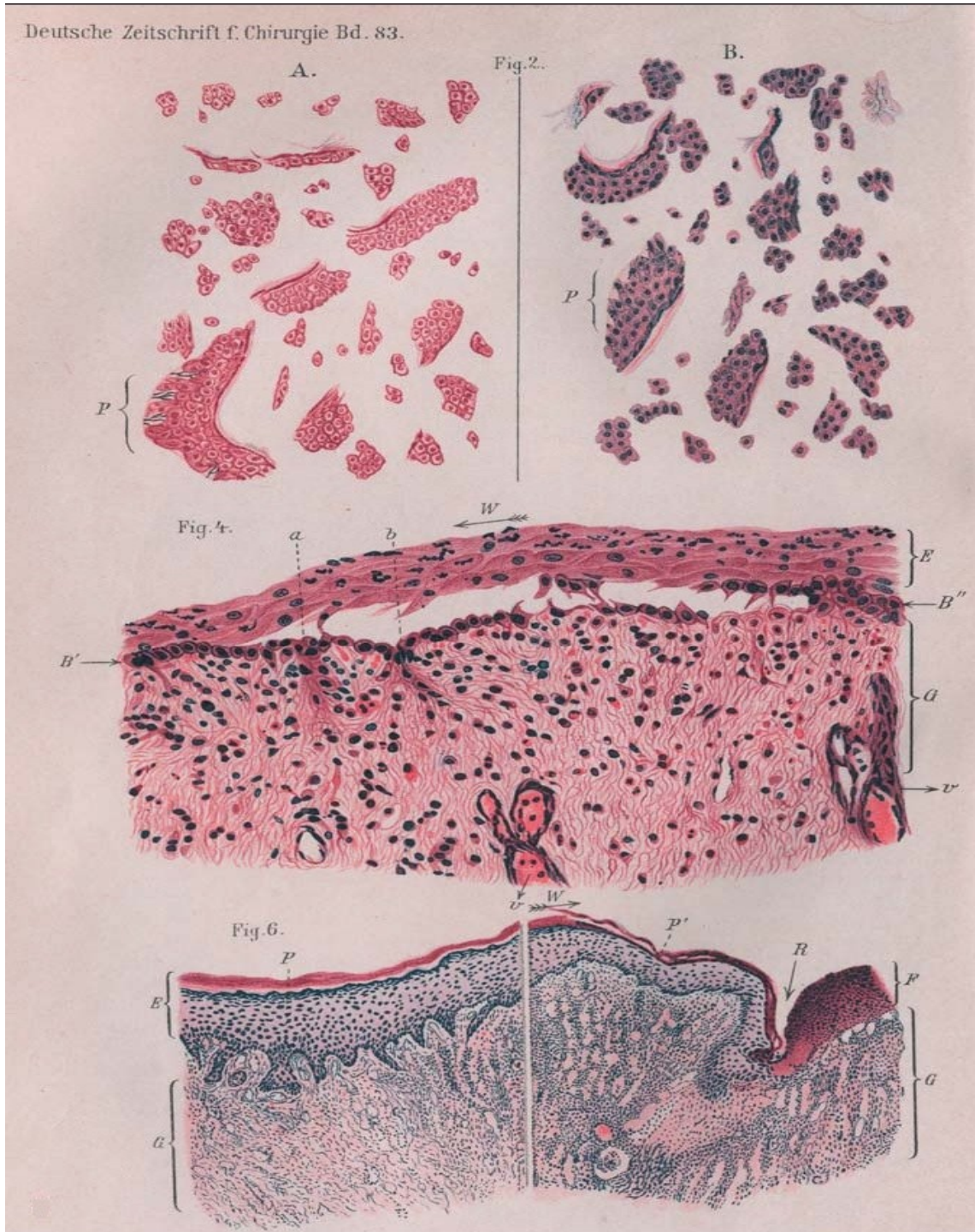


Abb. 1 Epidermisabschabung (Fig.2) und Ausbildung von Epithelinseln nach von Mangoldt Epithelaussaat nach 3 Tagen (Fig.4) und mehreren Wochen (Fig.6) von Kurt Noesske. (12)

Im Jahr 1922 wurde von Karl Reschke (1886-1942), einem Oberarzt an der chirurgischen Universitätsklinik Greifswald die „Injektionsepithelialisierung nach Pels-Leusden“ als Weiterentwicklung der von Mangoldt Methode veröffentlicht und praktiziert. Dabei wurden ähnlich dem Verfahren des Vorreiters Zellsuspensionen gewonnen und unter das Granulationsgewebe von chronischen Wunden der

Patienten gespritzt, sodass sich eine neue Deckschicht ausbildete und das Granulationsgewebe abging. (15)

Den bisher genannten Wissenschaftlern war es gelungen, Zellen oder kleinere Gewebeeinheiten zu transplantieren und in weiterer Folge auf ein Migrationsverhalten jener zu schließen. Durch ein simples aber bahnbrechendes Experiment, sollte es einem Embryologen gelingen, die Stunde der modernen Zellkulturverfahren einzuläuten. (6) Ross Granville Harrison konnte in seinem Experiment mit Froschembryonen ein direktes auswachsen von Nervenfasern in einem „*hanging drop Kultursystem*“ nachweisen. (6, 16)

Von da an ging die Entwicklung sehr rapide. Zu nennen wären noch die Hauttransplantation eines schwer verbrannten Kampfpiloten im Jahre 1940, durchgeführt von John M. Converse, unter Beisein des britischen Zoologen Peter B. Medawar (17), der sich später der Problematik der *Homografts* und der extrakorporalen Gewebeherstellung annahm. Mit den Publikationen Medawars, die sich mit der Abstoßungsreaktion bei der wiederholten Transplantationen von Schwerstverbrannten (18) beschäftigten, wurde eine neue Ära in der Transplantationsimmunologie eingeläutet und Medawar (siehe Abb. 2) wurde dafür 1960 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.



Abb. 2 Peter Brian Medawar (19)

Die heutigen Keratinozytenkulturen basieren zu einem wesentlichen Teil auf den Arbeiten Medawars und den Arbeiten, die unter seiner Leitung am Department of Zoology des University College in London durch Rupert E. Billingham und Joyce Reynolds um 1952 entstanden (20). Sie konnten erstmals im Tiermodell belegen, dass Keratinozyten tatsächlich für eine Kultivierung *in vitro* geeignet sind und nicht zwangsläufig ein Auswachsen aus Gewebestücken benötigen um später transplantiert werden zu können. (6, 20) Das Benötigen von unterschiedlichen Wachstumsfaktoren in der Kultivierung wurde zum Beispiel durch die Entdeckung und Isolierung des *EGF* zum Faktum. Für diese Arbeit wurde im Jahr 1962 (21) 1986 Stanley Cohen zusammen mit der Wissenschaftlerin Rita Levi-Montalcini (6), der Entdeckerin des *NGF* mit dem Nobelpreis honoriert.

Noch heute bei jeder Arbeit zu diesem Thema zitiert, sind die Autoren James G. Rheinwald und Howard Green mit ihrer Publikation aus dem Jahre 1972. Sie erreichten eine optimierte Proliferation durch sogenannte Ammenzellen und eine Wachstumshemmung durch die Bestrahlung von Fibroblasten (22). Zwei Jahre später wurden dieses Verfahren und das Einbringen von Wachstumsfaktoren kombiniert und somit optimale Kulturbedingungen für Keratinozytenzüchtung *in vitro* geschaffen (6).

Die Entwicklung der Hautersatzverfahren ist noch immer in Weiterentwicklung begriffen, jedoch darf auch heute bei allem Stand der Technik und Fortschritt der Medizin nicht vergessen werden, dass die Wurzeln solcher Verfahren schon mehrere Jahrhunderte zurückliegen. Solch komplexe Techniken sind immer auf eine lange Entwicklung zurückzuführen, die in den unterschiedlichsten Bereichen der Wissenschaft ihren Ursprung haben.

1.3 *Tissue Engineering in der plastischen Chirurgie heute*

In den letzten zwei Dekaden entwickelt sich fortschreitend ein Feld der Wissenschaft, welches zur Vereinigung und Synergienbündelung verschiedener Disziplinen führt. Unter anderem werden Biomedizin, Zellbiologie und Chirurgie an einen Tisch gebracht um sich der Entwicklung von Methoden zu widmen, welche in Zukunft den Ersatz oder die Wiederherstellung von Epithelgeweben, Bindegeweben und neuronalen Organoiden möglich machen wird. Treibender Faktor dieser Sparte ist der immense Bedarf an Behandlung von verletzten oder fehlgebildeten Geweben. Weltweit entstehen jährlich zirka 350 Milliarden USD (23) an Kosten durch geschädigte Gewebe. (24) Zur Behandlung dieser funktionsgestörten oder geschädigten Zellen und Zellverbänden kann bisher chirurgisch oder konservativ agiert werden. Die chirurgische Komponente umfasst Reparatur, Transplantation (allogen und xenogen), artifizielle Prothesen, sowie den mechanischen Ersatz. Zur konservativen Behandlung zählt man die teilweise hilfreiche Medikamententherapie. Das Problem all jener Methoden ist die Langzeit-Effektivität. *Tissue Engineering* bietet als zukünftige Methode die Möglichkeit einer lebenslang wirksamen Therapie. Die *TE* Organe sind entweder ab dem Zeitpunkt der Implantation voll funktionsfähig, oder entwickeln sich vor Ort, also *in vivo* zum ausgereiften und aktiven Organ. (25)

Am weitesten fortgeschritten im *Tissue Engineering* zeigt sich momentan die Rekonstruktive Medizin der Haut im Verbrennungsbereich. Hier ist die Forschung als Zugpferd für den Ersatz von anderen Geweben anzusehen. Der Vorteil des *Tissue Engineering* ist nicht von der Hand zu weisen. Abstoßungsreaktionen sowie Entzündungsreaktionen, die bei anderen Gewebeersatzverfahren häufig sind, werden durch die körpereigenen Zellen zu großen Teilen vermindert, beziehungsweise entstehen erst gar nicht. (24)

1.3.1 Von der Zellkultur zum Tissue Engineering

1.3.1.1 Die Zellkultur

Ohne Zweifel ist die Technik der Zellkultur aus der heutigen Zeit nicht mehr wegzudenken. Unter dem Begriff wird eine Kultivierung einer Zellpopulation außerhalb des Körpers, also *in vitro* unter kontrollierten Laborbedingungen verstanden.

Als Vorreiter der Technik der Zellkultur ist Wilhelm Roux anzusehen, der schon 1850 einige Hühnerzellen *in vitro* in einer Salzlösung mehrere Tage am Leben erhalten konnte. Etwa hundert Jahre später folgte erstmals die Anlage einer Zelllinie außerhalb des menschlichen Körpers. Sogenannte HeLa Zellen wurden aus einem Zervixkarzinom gewonnen. Diese Zellen werden noch heute in einigen Labors gezüchtet und zu verschiedenen Forschungszwecken verwendet. Bei der Verwendung der HeLa Zellen ist lediglich die ethische Komponente aus heutiger Sicht als ambivalent zu sehen. Die Zellen wurden Henrietta Lacks entnommen, welche einige Tage nach der Diagnose ohne die Möglichkeit auf Hilfe durch die Mediziner im John Hopkins Hospital verstarb. Ihre Erkrankung machte es der Wissenschaft jedoch möglich unendlich vielen Menschen die Gesundheit zu erhalten. Unter anderem wurde die Entwicklung des Impfstoffes gegen Poliomyelitis nur durch die HeLa Zellen möglich gemacht. (26, 27)

In der Zellkultur unterscheidet man grundlegend zwei Kategorien. Bei der adhärennten Zellkultur haften die Zellen bei der Proliferation an der Kulturschale. Dies geschieht bei Epithelzellen, Fibroblasten, Endothelzellen und Chondrozyten. Nicht adhärennte Zellen binden sich nicht an die Oberfläche der Kulturgefäße und flottieren frei beweglich in der Suspension des Nährmediums. Als Beispiel für frei flottierende Zellen gelten die Lymphozyten. (27)

Bei der Herstellung von Geweben muss grundlegend in drei Schritten vorgegangen werden (siehe Tab. B Tissue Engineering – Vorgehensweise (25)). Im ersten der drei Schritte erfolgt die Vermehrung von eingebrachten Zellen in einem konventionellen Kulturgefäß. Schritt zwei bringt die Zellen auf eine Gewebsunterlage auf, da Gewebe abhängig von deren Anhaftung proliferieren. Im dritten Schritt werden die Gewebsunterlagen in ein dauerhaft von neuem Kulturmedium durchströmtes *Environment* eingebracht. Nur dadurch kann die

Versorgung der Gewebe dauerhaft – also bis zur Verpflanzung - gewährleistet bleiben. (24)

	1.Schritt	2.Schritt	3.Schritt
	Zellvermehrung	Einleitung der Differenzierung	Aufrechterhaltung der Differenzierung
Methode	Kulturschale	Optimierung der Matrix	Kontinuität in Perfusionscontainer

Tab. B Tissue Engineering – Vorgehensweise (25)

Ein großes Problem der Zellkultur ist der Differenzierungsgrad der Zellen. Während unser Körper wie selbstverständlich das optimale Umfeld für unsere Gewebe und Organe erhält, ist dies bei einer Zellkultur ein komplexer Prozess der andauernder Adaptation und Optimierung begriffen sein muss. Bei mangelnder Verankerung der für das *Tissue Engineering* gedachten Zellen oder fehlerhafter Applikation von Nährmedien oder Wachstumsfaktoren kommt es entweder zu einer schwach ausgeprägten Differenzierung oder gar zu einer Dedifferenzierung der Zellen. Dieser Punkt stellt klar, wie wichtig der *Scaffold*, also die formgebende Unterlage und die Zellverankerung für das *Tissue Engineering* sind. (siehe Abb. 3) (24)

Zellkultur	Notwendigkeiten	Realisierung
	optimale Zellverankerung für Differenzierung	Filter, Vlies, Matrices
	Optimierung der extrazellulären Matrix	Coating mit extrazellulären Proteinen
	Mechanischer Zell- und Gewebezusammenhalt	Minusheet für optimales Handling
	Eliminierung von Metaboliten	Perfusionscontainer
	Wachstumsfaktoren	Additive ins Medium
	Proliferation versus Kontaktinhibierung	Vermeidung von Mitosestress mit Serumfreien Medium
	Langzeitkultur	Optimierung der Elektrolyte im Medium für humane Zellen

Abb. 3 Differenzierung von kultivierten Zellen und Geweben (24)

Tissue Engineering ist also eine Technik, die primär Zellen benötigt. Meist sind dies autologe, also spendereigene Zellen. Diese Zellen werden dann in ein dreidimensionales Gerüst, einen *Scaffold* eingebracht und zuletzt zusammen mit zugeführten bioaktiven Stoffen zur Proliferation gebracht. Dieses hergestellte Gewebe, auch *Graft* genannt wird anschließend unter Laborbedingungen konserviert, erhalten und schließlich operativ oder zum Beispiel durch Injektionen in den Empfänger verpflanzt. (28)

1.3.1.2 Scaffolds

Der ideale Scaffold muss einige konkrete Eigenschaften besitzen. Er muss optimalen Halt für die Zellen geben um sich zu vermehren und zu differenzieren, die Biokompatibilität und die biologische Abbaubarkeit natürlich eingeschlossen. Weiters muss er inflammatorisch niedrigpotent sein, sodass es bei Reimplantation zu keinen Immunreaktionen seitens des Empfängers kommt. Abhängig von der

Herkunft, klassifiziert man Biomaterialien als synthetisch oder biologisch. (29) Die natürlichen Biomaterialien beinhalten Proteine und Polysaccharide (Kollagen, Fibrin, Alginate, Hyaluronsäure, uem.) und stehen den synthetischen gegenüber. Hierzu zählt man die metallischen, keramischen, polymerisierten Materialien, sowie Polyglykolsäure (PGA) und Polylaktidsäure (PLA). All diese Materialien werden bisher für die Herstellung von Geweben verwendet und zeigen ihrerseits für unterschiedliche Anwendungen gewisse Vor- und Nachteile. Genannt sei, als Träger in der Herstellung von Weichteilgewebe das Kollagen, das jedoch in letzter Zeit bezüglich der Handhabung der Antigenität und Immunwirkung Sorgen bereitet. (28) Einige Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz von Fibrin als Scaffold, da es einige Vorteile bringt. Es ist zum Beispiel körpereigen und kann nicht nur als zweidimensionale Auftrageschicht, sondern später als dreidimensionale Zellunterlage dienen. Weiters können über den Fibrinscaffold Pharmaka, wie zum Beispiel Antibiotika oder Wachstumsfaktoren kontinuierlich an die Zellen abgegeben werden. Dies fördert unter anderem die Neovaskularisation. (28, 30, 31) Neuere Studien befassen sich bei der Herstellung von Neohaut mit anderen Scaffolds, wie etwa Lin et al., die sich in einer Studie mit dem Vorteil von einem mit Elektrosponning hergestellten Kombinationsscaffold aus Pectin und Chitosan auseinandersetzen. (32)

1.3.1.3 Das Kulturmedium

Im Allgemeinen sind die Kulturmedien, beziehungsweise deren Zusammensetzung sehr komplex. Üblicherweise bestehen diese Medien aus einer Reihe von Aminosäuren, Vitaminen, Salzen, Glukose und einem Bicarbonatpuffer. In vielen Fällen wird noch ein Antibiotikum zugegeben, um die bakterielle Kontamination zu verhindern und so die Gewebe- oder Zellkultur nicht zu gefährden.(33) Darüber hinaus wird Glutamin als Kohlenstoffquelle zugesetzt. Neben diesen elementaren Inhaltsstoffen werden die Nährmedien in vielen Fällen mit Serum und auch mit Hormonen, Lipiden und Proteinen versetzt, um optimales Wachstum und Differenzierung der Zellen sicherzustellen. Auch auf den pH-Wert innerhalb der Kulturen muss geachtet werden. Zu diesem Zweck setzt man zum Beispiel Phenolrot als Farbindikator zu, um so Veränderungen im Säure/Basen Milieu schnell zu erkennen. Die Vermehrung der Zellen findet zumeist in einer

speziellen Inkubationsumgebung mit üblicherweise 37 Grad Celsius in einer 5 prozentigen Kohlendioxidatmosphäre statt. (27) Die Bedingungen, beziehungsweise Inhaltsstoffe sowie *Scaffolds* werden den entsprechenden Anforderungen der zu generierenden Gewebe angepasst und können deshalb von den oben genannten Werten und Zusammensetzungen abweichen. An dieser Stelle sei gesagt, dass die oben genannten Vorgänge nur die Grundzüge der Vorgehensweise widerspiegeln und einen Teil der Methodik der Zellzüchtung aufzählen. Die vollständige Aufarbeitung der möglichen Methoden in Bezug auf die unterschiedlichen Gewebearten würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

1.3.1.4 Tissue Engineering

Die oben genannten Schritte werden zusammengefasst als gesamte Arbeitsschritte dem Tissue Engineering zugeschrieben. Jedoch ist Tissue Engineering nicht als generelle Möglichkeit zu sehen, da für jede Gewebeart oder auch Zellenlinie adaptierte Verfahren angewandt werden müssen. Herausforderung ist es nun, Organsysteme mithilfe dieses Verfahrens heranzuzüchten, die in weiterer Folge zum Beispiel bei einem Traumapatienten im Gesicht Knochen, Knorpel und Hautgewebe zu ersetzen beziehungsweise wiederherzustellen vermögen. Als Vorreitermethodik des modernen Tissue Engineering gilt wie schon des Öfteren erwähnt die Gewebeherstellung der Haut. Dieser Bereich der Medizin wird auch im Moment kontinuierlich vorangetrieben, obwohl in den meisten Fällen bereits etablierte und von der Studienlage gedeckte Verfahren zur Gewebeherstellung und Verpflanzung zum Einsatz kommen. Obwohl bisher zum Großteil klassische Verfahren der Gewebezüchtung genutzt werden, sind nun komplexere Arbeitsweisen wie zum Beispiel Nanoscaling- und Elektrosponningverfahren im Zunehmen begriffen. (34) In einigen Studien wird diese Elektrosponningmethode zur Herstellung von PCA - Chitosan - Scaffolds und späteren Ausfertigung von neuronalen Brücken als gute Möglichkeit angesehen. (35) Elektrosponning (siehe Abb. 4), also Elektrosponnen ist eine Methode zur Herstellung ultradünner Fasern aus Polymerlösungen. Hierbei wird mittels der Anlage von Strom eine Formierung von Fasern erreicht, die sich an einer Elektrode wie eine Art Vlies anlagern. Diese Herstellung von Fasern war bisher

äußerst unproduktiv, wird sich jedoch immer mehr für die Medizintechnik zunutze gemacht. (36)

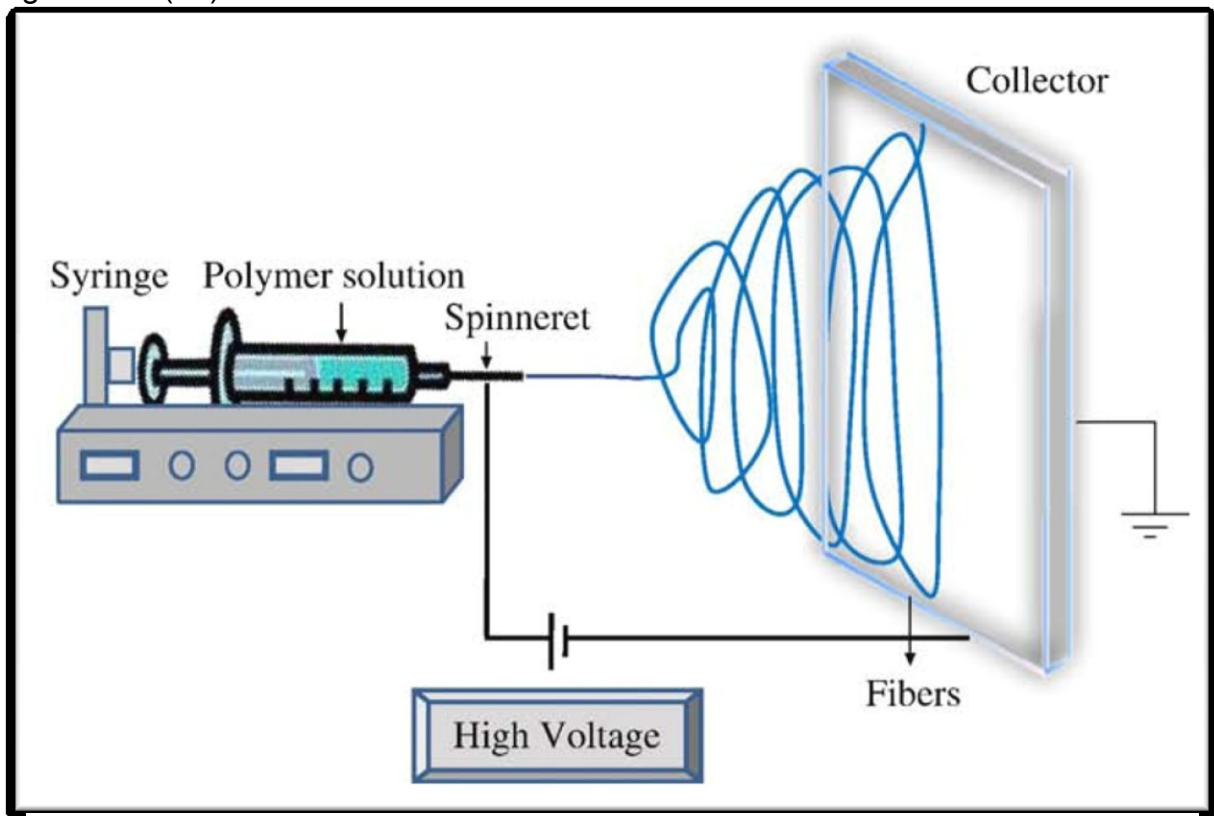


Abb. 4 Elektrospinning – Verfahren (2)

Weiters Richtung Zukunft bewegen sich die Ansätze zur Verwendung von Biomaterial-basierten *Scaffolds*, wie dreidimensional poröse Matrizen, Nanofibergitter, Hydrogels und Mikrosphären. Auch diverse neuartige Fabrikationswege sind im Vormarsch begriffen. Hier sind Gefriertrocknung, Polymerisation, Sprühtrocknung oder Gasschäumung als Methoden zu nennen, welche die Behandlung von Krankheiten wie Tuberkulose, Knochendefekten, Knorpeldefekten und Wunddeckungen ermöglichen. (37) Das zukünftige Augenmerk wird auf der Entwicklung von Systemen zur Herstellung von Geweben liegen, die sowohl bessere Verträglichkeit aufweisen als auch zur Medikamentenabgabe fähig sind. (37) Im Moment sind unterschiedliche Studiengruppen mit dem Thema *Tissue Engineering* befasst und treiben diese Methode kontinuierlich voran um etwa neue Techniken zu finden oder bisher etablierte Verfahren zu optimieren.

1.4 Kraniofaziale und zervikale Regionen – Anatomie

Im kraniofazialen Gebiet teilen sich mehrere Disziplinen der Chirurgie die Arbeit auf. Hals- Nasen- Ohrenchirurgie, Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie, Neurochirurgie und die Plastische Chirurgie stellen sich dem Bereich in unterschiedlichen Regionen des Halses und des Gesichtes und bei diversen Indikationen. Oft ist es von Vorteil, dass an einer Operation mehrere Chirurgen unterschiedlicher Disziplinen beteiligt sind, damit im Nachhinein sowohl funktionell, als auch ästhetisch für den optimalen Ausgang für den Patienten gesorgt ist. Betrachtet man die Operationsgebiete aus der Sicht eines Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgen, sind hier vordergründig einige Gesichtsregionen zu nennen. Als Beispiel sind hier die Augen, Wangen und periorale, oder auch die periorbitale Gesichtsregion anzuführen, welche aber im Anschluss genauer besprochen werden.

1.4.1 Kopf und Gesichtsanatomie

Das Antlitz eines Menschen, also sein Gesicht gibt ihm die Möglichkeit der Kontaktaufnahme mit anderen Individuen, wie auch seine individuelle Gestalt. (39)

1.4.1.1 Regionen des Kopfes und des Gesichtes

Zum leichteren Verständnis möchte ich hier mit der allgemeinen Einteilung der Gesichtsregionen beginnen, welche für den Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgen relevant sind. Man kompartimentiert den Kopf grundlegend in Teile, welche von Knochen und Bindegewebe gebildet werden. Hierzu gehören die Schädelhöhle, zwei Ohren, die zwei Augenhöhlen, zwei Nasenhöhlen und eine Mundhöhle. (39) Von der Beschreibung der Funktionen der einzelnen Kompartimente wird hier abgesehen.

In der Ansicht von frontal fällt die Einteilung durch makroskopisch erkennbare Hautlinien, Hautanhangsgebilde oder auch hervortretende Knochenpunkte folgendermaßen aus: von kranial nach kaudal sprechen wir von folgenden *Regiones*: Die Regio frontalis ist durch den Haaransatz begrenzt, stellt die Stirn dar und wird nach kaudal von der Regio orbitalis und nasalis begrenzt, sowie

laterokaudal von der Regio temporalis benachbart. Unter der oben genannten Regio orbitalis teilen sich zu annähernd gleichen Teilen zwei Regionen das Feld, die mediale Regio infraorbitalis und die laterale Regio zygomatica. Weiter lateral befindet sich die Regio infratemporalis, die sich weiter in die Regio auricularis fortsetzt, welche auch das Ohr beinhaltet. Median finden sich kaudal der Nase die Regio oralis und mentalis, welche für die Plastische Chirurgie und die Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie einen sehr wichtigen Bereich darstellt. Lateral der oralen Region, befindet sich die Wangengegend, welche als Regio buccalis bezeichnet wird. Jene geht nach lateral entlang des Unterkiefers, begrenzt von der kranial angrenzenden Regio infratemporalis in die Regio parotideamasseterica über. (40) Von dorsal betrachtet sind wir mit einer kleineren Anzahl an Regionen konfrontiert. Von kranial und vorne angrenzend an die Regio frontalis blicken wir auf die Regio parietalis. Sie geht weiter kaudal in die Regio occipitalis über. Die letzten beiden genannten Regionen sind üblicherweise von Haaren bedeckt, ebenso die Regio temporalis. (40) (siehe Abb. 5)

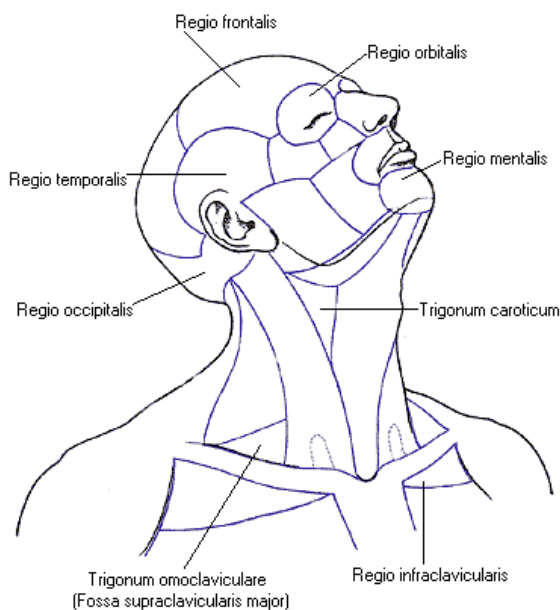


Abb. 5 Regionen im Kopf Hals Bereich (41)

1.4.1.2 Die mimische Muskulatur

Um die Operationsgebiete und deren Anatomie besser zu verstehen, gehen wir topographisch in eine Schicht tiefer gelegene Schicht über, die mimische Muskulatur. Diese entsteht im Laufe der Entwicklung aus dem zweiten Kiemenbogen und wird durch den N. facialis motorisch innerviert. (42) Im Gegensatz zu anderen Muskeln, besitzen jene für die Mimik verantwortlichen

Muskeln keine Faszien. Eine Ausnahme hierzu stellt der m. buccinator dar. Bewegungen dieser Muskeln sind durch ihre direkte Insertion in die Haut immer oberflächlich wahrnehmbar.

Der Übersicht halber, gruppiert man hier die Muskeln in eine orbitale, eine nasale und eine orale Gruppe. (39) Unter der Regio frontalis liegt der Venter frontalis m. occipitofrontalis, welcher von seinem Ursprung im Bereich der Augenbrauen in die Galea aponeurotica einstrahlt und so in seiner Funktion die Stirn runzelt.

Weiter kaudal des Venter frontalis m. occipitofrontalis findet sich die orbitale Gruppe (39). Dazu zählen der m. orbicularis oculi und der m. corrugator supercilii. Wenn man den m. orbicularis oculi genauer betrachtet, ergeben sich zwei Anteile, eine Pars orbitalis und die Pars palpebralis, welche beide am lig. palpebrale mediale entspringen und dann unterschiedlich inserieren. Der m. orbicularis inseriert in die sich an ihn anschließenden Muskeln und Teile der Haut von Schläfe, Augenbraue und Wange. Die Pars palpebralis strahlt in das lig. palpebrale laterale ein. Die Funktion dieser Muskelanteile ist vor allem der schnelle Lidschluss, Fortbewegung der Tränenflüssigkeit und das Zukneifen der Augenlider. Der zweite Muskel der orbitalen Gruppe, der m. corrugator supercilii liegt unter dem m. orbicularis oculi und dem Stirnmuskel, dem Venter frontalis m. occipitofrontalis. Durch Verschiebung der Augenbraue, in deren Mitte er einstrahlt vermittelt er den Gesichtsausdruck von Nachdenklichkeit und Konzentration. (43)

Als zweite, wichtige Gruppe sei die nasale Gruppe (39) genannt. Sie besteht aus drei Muskeln und zwar dem m. nasalis, m. procerus und dem m. depressor septi nasi. Der m. nasalis ist der größte Muskel der Nase, er besteht aus zwei Anteilen, der Pars transversa und der Pars alaris. Beide Teile bilden ein nahezu zirkuläres Ansatzfeld um die Nasenlöcher und bewirken so deren Erweiterung. Für die Querfalten auf der Nasenwurzel ist die Kontraktion des m. procerus verantwortlich, er wirkt als Antagonist zum medialen Anteil des Stirnmuskels. Der m. depressor septi nasi ist eigentlich als Anteil des m. nasalis zu sehen. Er senkt die Nasenspitze. (43)

Die orale Gruppe dient zur Bewegung der Lippen und Wangenregion und zählt den m. orbicularis oris, m. buccinator und sowohl die obere als auch die untere

Muskelgruppe zu ihren Mitgliedern. (39) Der m. orbicularis oris bildet die muskuläre Grundlage der Lippen und ist mit der Haut fester verbunden als mit der Schleimhaut. Die Verflechtung mit den Lippen, gibt jenen ihre unverwechselbare Individualform und ermöglicht des Weiteren ganz spezielle Vorgänge, wie das Sprechen, Saugen und das Pfeifen. (43) Zweiter Muskel im Bunde der oralen Gruppe ist der einzig von Faszie überzogene Muskel der mimischen Muskulatur, der m. buccinator. Dieser Muskel bildet die funktionelle Grundlage der Wange. Seine Funktion beläuft sich auf die Verkleinerung des intraoralen Volumens, was zum Ausströmen von Luft führt. Diese Funktion brachte ihm den Namen Trompetermuskel ein. (43) Die untere Muskelpartie der oralen Gruppe besteht aus den mm. depressor anguli oris, depressor labii inferioris und mentalis. Der m. depressor anguli oris zieht die Mundwinkel nach unten und verlängert somit die Nasolabialfalte. (39) Dieser Muskel gibt dem Gesicht den Ausdruck von Trauer. (43) Der m. depressor labii inferioris verläuft unterhalb des m. depressor anguli oris und zieht die Unterlippe herab. (43) Der Musculus mentalis ist in seiner Funktion zum Beispiel für das Trinken aus Tassen verantwortlich, kurzgesagt für den Schmolmund. Seine Fasern ziehen von den Jugae alveolaria der seitlichen Incisivi schräg in Richtung Kinn. (39) Zu den Muskeln der oberen oralen Gruppe zählt man die mm. risorius, zygomaticus major, zygomaticus minor, levator labii superioris alaeque nasi und levator anguli oris. (39) Der m. risorius ist ein unterschiedlich ausgeprägtes Muskelbündel, welches A. und V. facialis und Teile des Platysma überlagert. Er wird als Lachmuskel bezeichnet, verbreitert die Mundspalte und erzeugt das Grübchen der Wange. (43) Die mm. zygomaticus min. et maj. ziehen die Nasenlippenfurchen und somit die Mundwinkel nach lateral und oben und erzeugen so das breite Lächeln, jenes wird auch das Gesicht des „lachenden Buddha“ genannt. Der m. levator labii superioris alaeque nasi hebt die Nasenflügel. Er bedeckt mit seinem Ursprung die A., V. und den N. infraorbitalis, der als Ast des N. trigeminus aus der Maxilla unterhalb der Orbita aus dem Schädel austritt. (43) Bei Operationen in diesem Bereich muss dieser Nerv unbedingt dargestellt werden, da bei Verletzung die sensible unilaterale Innervierung der Haut im Bereich des vorderen und oberen Gesichts (44) ausfällt. Der m. levator anguli oris wirkt ebenso als Mundwinkelheber. (43)

Einige andere Muskeln und Muskelgruppen, welche nicht im Gesicht liegen werden aufgrund ihrer Entstehung und Innervierung auch zur mimischen Muskulatur gezählt. Das Platysma, die mm. auriculares und der eingangs erwähnte m. occipitofrontalis sind entwicklungsgeschichtlich zur mimischen Muskulatur zu zählen. (39) Das Platysma wird im folgenden Unterkapitel mit den Halsmuskeln genauer besprochen. Der Mensch besitzt drei mm. auriculares, den m. auricularis anterior, m. auricularis superior und den m. auricularis posterior. (39) Der vordere Ohrmuskel hat die Funktion die Ohrmuschel nach vorne zu ziehen, was ihm durch die Insertion in der Fascia temporalis gelingt. Der m. auricularis superior entspringt von der Galea aponeurotica und zieht die Ohrmuschel nach oben, während der m. auricularis posterior hinter dem Ohr, jenes nach hinten zieht. In der Tierwelt sind bei vielen Arten jene Muskeln zur Bewegung und Verformung der Ohrmuschel in voller Aktivität, jedoch beim Menschen durch die Rückbildung weitgehend ohne Funktion. (43)

1.4.1.3 Weitere chirurgisch wichtige Strukturen im Bereich des Kopfes

Erwähnenswert sind hier Strukturen wie die Speicheldrüsen und ihre Beziehung zu Strukturen wie dem N. facialis. Auch Aa. carotis communis, externa und interna und die Venen des Schädelbereichs sollen hier Erwähnung finden. Weiters zur Anführung, kommen Teile des Lymphsystems und auch die knöchernen Beziehungen zu einzelnen Strukturen.

Beginnen wir mit der Gl. parotidea, der großen Ohrspeicheldrüse. Sie ist die größte der drei paarigen Speicheldrüsen und liegt in der Regio parotideamasseterica. Sie erstreckt sich kaudal bis zum Unterrand der Mandibula und kranial bis zum Arcus zygomaticus. (39, 43) Sie wird von einigen Strukturen durchzogen, wie etwa dem schon erwähnten N. facialis. Auch der Ductus parotideus ist von äußerster Wichtigkeit, er durchbricht zum Beispiel die mm. masseter und buccinator wie auch das Corpus adiposum buccae. Die Ohrspeicheldrüse bedeckt des Weiteren Strukturen wie die A. carotis externa, deren Äste und auch die V. retromandibularis. Auch zur Kenntnis des einzelnen Chirurgen sollte das Chievitz Organ sein (45), welches etwa Reiskorngröße besitzt und des Öfteren schon mit einem bösartigen epithelialen Tumor verwechselt

wurde. (39, 43) Die Parotis besitzt eine eigene Faszie und steht in enger Verbindung mit einer in der Haut liegenden faszienartigen Bindegewebsschicht der seitlichen Gesichtsregion, dem SMAS. Diese macht man sich bei dem sogenannten Facelift zunutze, man erwirkt damit eine Glättung des Gesichts. (39, 46)

Ein Ast aus der A. carotis communis - welche im Halsbereich Besprechung findet - die A. carotis externa, versorgt ihrerseits den äußeren Schädel und Gesichtsbereich. Einige ihrer Äste sind für die Gesichtschirurgie von äußerster Bedeutung. Hier zu nennen sind in der Reihenfolge ihres Abgangs die Aa. facialis, maxillaris und temporalis superficialis. (43) Während ihrer Verläufe geben sie mit Ausnahme der A. facialis, ventrale, mediale und dorsale Äste ab. (siehe Abb. 6)

Das venöse System des Kopfes gliedert sich in die Venen im Schädel, Venenplexus und die großen abführenden Venen. (43) Für diese Arbeit vorrangige Venen sind jene der Kopfweichteile. Die V. facialis sammelt über ihre Äste, die Vv. supraorbitalis, angularis, ophthalmica inferior und aus dem Plexus pterygoideus das Blut aus dem Gesichtsbereich und mündet im Verbund mit der V. retromandibularis in die V. jugularis interna. (43)

Die Lymphgefäße des Kopfes und Halses sammeln sich im Truncus jugularis. Dieser zieht mit den großen Halsgefäßen nach kaudal und mündet in den Venenwinkel zwischen V. jugularis interna und V. subclavia. Die erwähnten Lymphgefäße speisen sich aus den Nll. occipitales, retroauriculares, parotidei, submandibulares, submentales und buccales. (43)

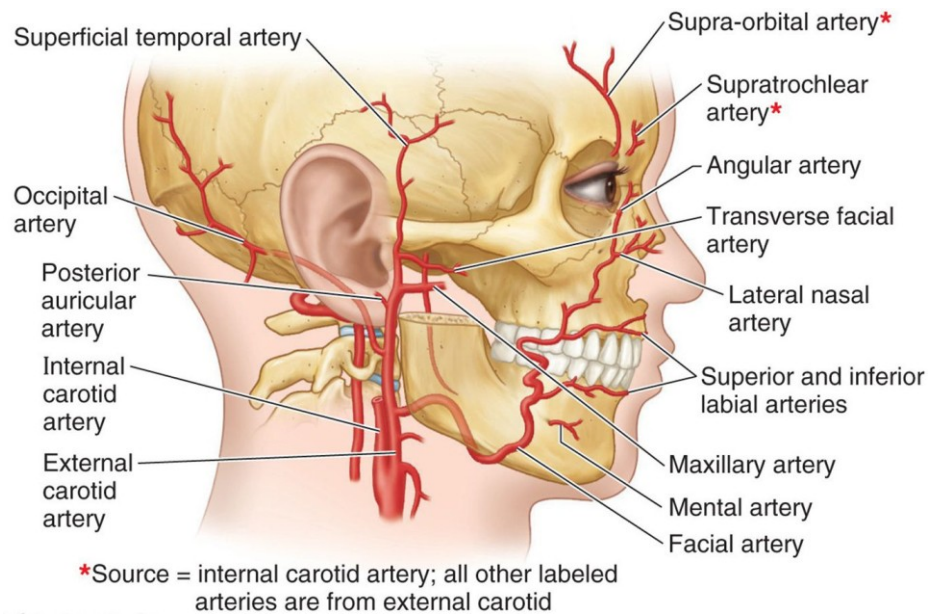


Abb. 6 Arterien im Gesichtsbereich (47)

1.4.2 Halsanatomie

1.4.2.1 Regionen des Halses

Der Hals gliedert sich von hinten gesehen nicht auf, die Hinterseite des Halses wird simpel und einfach als Regio posterior cervicis bezeichnet, die durch den m. trapezius gebildet wird. Jene Region geht seitlich in die laterale Halsregion über, welche nach ventral durch den m. sternocleidomastoideus begrenzt wird, der seinerseits die Regio sternocleidomastoidea bildet. Der vordere Hals ist hauptsächlich in lateralsymmetrische Dreiecke aufgeteilt. Hinter dem Kieferwinkel finden wir die Regio retromandibularis, darunter das Trigonum submandibulare, und kaudal davon das Trigonum caroticum. Diese Regionen stellen topographisch sehr wichtige Punkte dar, da darin zu großen Teilen die Blutgefäße und nervenführenden Stränge verlaufen, die den Körper mit dem Kopf verbinden. In der medianen, aufgeworfen durch Pharynx und Trachea bezeichnet man von kranial nach kaudal die Regiones submentale und musculare und kaudal angrenzend erscheint die Fossa jugularis, die Drosselgrube. (40) (siehe Abb. 5)

1.4.2.2 Funktionelle und chirurgisch relevante Anatomie des Halses

Das oben genannte Platysma gehört obwohl seiner Lage, mit Ursprung in der Faszie des m. pectoralis maj. auf Höhe der zweiten Rippe und ziehend in den Bereich des Unterkiefers, funktionell zur mimischen Muskulatur. Der Muskel selbst besitzt keine eigene Faszie, bedeckt jedoch die oberflächliche Halsfaszie. (43) Das Platysma verläuft direkt unter der Haut und geht mit ihr eine sehr enge Verbindung ein. Dieser flächenhafte Muskel lässt im Bereich des Sternums eine Stelle frei und ist des Weiteren die Erklärung dafür, weshalb quer verlaufende Schnittwunden am Hals stärker klaffen als längsverlaufende und weshalb die Haut am Hals im Alter Längsfalten wirft. (43) Das Platysma ist bei anderen Säugetieren wie etwa dem Schwein oder Pferd stärker ausgeprägt (48), was beim Menschen durch die evolutionäre Rückbildung nicht der Fall ist. Beim Menschen wirkt das Platysma funktionell nur als Hautspanner. (39)

Chirurgisch wie auch funktionell findet der nächste besprochene Muskel größte Bedeutung. Hierbei handelt es sich um den m. sternocleidomastoideus. Dieser zweiköpfige Muskel besteht aus zwei Teilen, einer Pars sternalis entspringend vom Sternum und einer Pars clavicularis, die mit einer platten Sehne vom Schlüsselbein entspringt und schlussendlich am Mastoid ansetzt. Dieser Muskel ist nicht nur bezüglich seiner Funktion wichtig, sondern auch als Leitmuskel für die V. jugularis externa. Weiters stellt er die Begrenzung der vorderen Halsregion dar. (43) Er liegt dem hinterem Blatt eines Teiles der Halsfaszie, der Lamina superficialis auf, hinter der wiederum die Vagina carotica verläuft, welche die A. carotis, den N. vagus und die V. jugularis umhüllt.

Die Halsfaszie wird in drei Blätter untergliedert, wobei die Bedeutung für das Feld der plastischen Chirurgie sich eher auf die oberflächliche und die Lamina praevertebralis konzentriert. (43) Ein wichtiger Bezug der Chirurgie zu diesen Faszien sind die Faszienräume, wo sich Infektionen, wie im Falle des Danger Space (49) bis in das Mediastinum ausbreiten können.

Die oben genannten Lymphbahnen des Halses speisen sich aus den regionären Lymphknoten, den Nll. cervicales superficiales, cervicales profundi, profundi superiores et inferiores, jugulodigastricus, juguloomohyoideus, praelaryngei, tracheales und retropharyngei.(43)

1.5 Gewebearten im Kopf- und Halsbereich mit Bedeutung für das Tissue Engineering

Im folgenden Kapitel werden die funktionellen Gewebearten, die in weiterer Folge auch für den Gewebeersatz im Kopf- und Halsbereich relevant sind, aufgearbeitet. Nachdem die Haut beziehungsweise der Hautersatz in der Plastischen Chirurgie einen sehr großen Bestandteil darstellt, wird dieses Organ hier etwas genauer beleuchtet als die anderen Gewebetypen im Kopf und Hals-Bereich. Gewebe wie Knorpel, Knochen und Bindegewebe spielen natürlich auch eine Rolle für die Plastische Chirurgie, jedoch in kleinerem Maße als die Haut.

1.5.1 Haut

Haut, oder Integumentum commune (43) (siehe Abb. 7) gliedert sich im Wesentlichen in drei Schichten: die Epidermis oder Oberhaut, die Dermis oder Lederhaut und die Subcutis oder Unterhaut. Nicht zu vergessen sind hierbei die Anhangsgebilde der Haut, also Haare, Finger und Zehennägel und Drüsen, welche histologisch zur Epidermis gezählt werden und auf die später noch konkreter eingegangen wird. (50)

Die Haut des Menschen ist regional unterschiedlich strukturiert und unterteilt sich in Leistenhaut und Felderhaut, wobei Felderhaut flächenmäßig stärker vertreten ist und durch eine rhombische Felderung imponiert. (50) Die Plantar- und Palmarflächen sind von Leistenhaut bedeckt, welche dem Menschen seine individuelle, genetisch determinierte Unverkennbarkeit gibt, nämlich den Fingerabdruck.

1.5.1.1 Epidermis

Die Epidermis entwickelt sich aus dem anfangs einschichtigen Oberflächenektoderm, das durch Proliferation dann das Dickenwachstum der Epidermis fördert. Dies geschieht durch das Periderm, einer zweiten Zelllage. In Kombination entwickelt sich ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel. Im Folgenden der Embryonalentwicklung wandern nun Melanozyten aus der

Neuralleiste ein, welche noch vor der Geburt mit der Produktion des braunen Hautpigments Melanin beginnen. (43) Nicht nur Melanozyten finden sich in der Epidermis, sondern zum Großteil Keratinozyten und die zum Immunsystem gezählten Langerhans-Zellen und Merkel Zellen.

Die Oberhaut lässt sich histologisch wie folgt unterteilen: Die Hornschicht *stratum corneum*, Glanzschicht *stratum lucidum*, Körnerschicht *stratum granulosum*, Stachelzellschicht *stratum spinosum* und Basalschicht *stratum basale*. Das *stratum basale* als tiefste Schicht, liegt der Basallamina direkt auf und besteht aus prismatischen Zellen, die in unserer Oberhaut für den Zellnachschub sorgen. In der physiologischen Epidermis, finden hier alle Mitosen statt. Daher auch der Umstand, dass sich unsere Haut immer zwischen 30 und 50 Tagen „erneuert“. Das *stratum spinosum*, also Stachelzellschicht hat seinen Namen von Desmosomen der Zellen, welche wie Stacheln aus den Zellen ragen. Eine Schicht darüber, im *stratum granulosum* sind die Zellen reich an Zytokeratinfilamenten und Proteinen wie Protofillagrin und Loricrin. Das oben genannte eosinophile *stratum lucidum* ist ausschließlich in der Leistenhaut zu finden. Den Deckmantel unserer Haut bilden die kernlosen Keratinozyten des *stratum corneum*, die auch keine Organellen mehr besitzen. Ein Charakteristikum dieser Schicht ist, dass die Hornzellen als polygone Plättchen erscheinen, welche durch Corneodesmosomen zusammengehalten werden. Die Felderhaut besteht aus ungefähr 25 Zellschichten, während die Leistenhaut dicker ist und bis zu 100 Zelllagen aufweist. Die Hornzellen werden im Zuge der Desquamation oder Abschilferung proteolytisch aus ihrem Verband gelöst und abgestoßen. (43, 50)

.

1.5.1.2 Dermis

Die Dermis wird auch als Corium oder Lederhaut bezeichnet und liegt unter der Epidermis, mit der sie über sogenannte Papillen verzahnt ist. Diese Schicht, auch *stratum papillare* genannt sichern die Dermis gegen die Scherbewegungen der Epidermis. Die Papillen enthalten üblicherweise eine Kapillare und ein Nervenorgan. Die Dermis stammt von Zellen des Mesenchyms ab, welche während des 3. und 4. Embryonalmonats viele Kollagenfasern bilden, jene stabilisieren die Dermis in weiterer Folge.(51) In den Papillen der Leistenhaut liegen sogenannte Meissner-Tastkörperchen. Der tiefere Teil der Dermis, auch

retikuläre Dermis genannt, besteht aus straffem Bindegewebe und begleitenden elastischen Fasern. Damit ist die mechanische Stabilität der Haut erklärbar, sie wird durch die Dermis reißfest aber reversibel dehnbar. (50)

1.5.1.3 Subcutis

Die Unterhaut bildet sich in den letzten Wochen der Schwangerschaft durch die Entwicklung des subcutanen Fettgewebes heraus, um die rundlichen Formen des Neugeborenen und somit seine Reserven auszubilden. Die Dicke der Subcutis variiert und kommt beim Erwachsenen auf ein Gewicht zwischen zehn und zwanzig Kilogramm, wohingegen die Epidermis und Dermis zusammen um die drei Kilogramm wiegen. Bei adipösen Personen kann die Subcutis ein Vielfaches des oben genannten Gewichts haben. Grundlegend stellt die Subcutis ein Kammerwerk aus einzelnen Fettläppchen dar. In dieser Hautschicht finden sich also die Fettdepots und sogenannte *Retinacula cutis*. Dies sind Bindegewebszüge, welche die Subcutis in der Tiefe an Strukturen wie Periost oder Faszien verankern. Nicht nur Fett wird in der Subcutis gespeichert, sondern auch Wasser, welches über hydrophile Proteine wie zum Beispiel Hyaluronan und Proteoglykane gebunden wird. (43, 50)

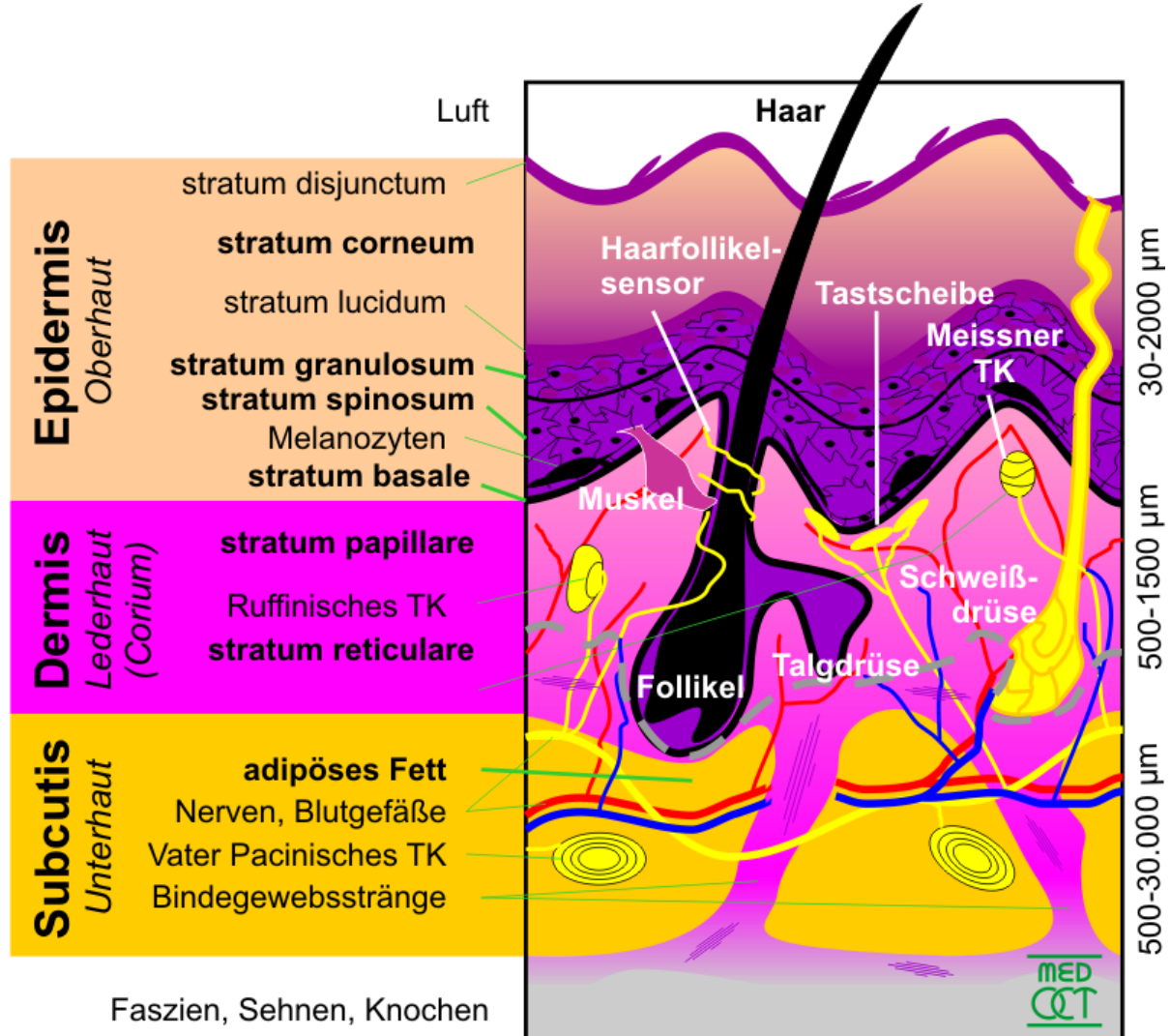


Abb. 7 Hautschichten (1)

1.5.1.4 Leitungsbahnen der Haut

Die Gefäße der Haut bestehen aus zwei zur Oberfläche parallelen Venenplexus, welche nicht nur der Versorgung, sondern in zweiter Linie der Thermoregulation dienen. Der oberflächliche Plexus also *plexus superficialis* befindet sich an der Grenze zwischen retikulärer und papillärer Dermis. Der tiefere Plexus, auch als *plexus profundus* bezeichnet, befindet sich zwischen Cutis und Dermis. Beide Venensysteme sind über vertikale Gefäße miteinander verbunden. Zu erwähnen ist, dass der *plexus superficialis* weitaus größeren Anteil an der Thermoregulation hat als der profunde Anteil. Das Lymphgefäßsystem beginnt in der papillären Dermis, welche mit Kollektoren in Dermis und Subcutis Verbindung haben. Das Nervensystem organisiert sich ähnlich dem Gefäßsystem in Form zweier Geflechte. Dick myelinisierte sensorische Fasern, diese fungieren als Sinnesorgane der Haut und marklose nozizeptive Fasern, von jenen enden manche erst in der Epidermis. Letztgenannte vermitteln zum Beispiel Juckreiz und Schmerzempfinden.(50)

1.5.2 Knorpel

Knorpelgewebe ist neben der Haut ein Gewebe, welches für die Kopf-Hals-Anatomie eine erhebliche Rolle spielt. Knorpel besteht aus sehr spezialisierten Zellen, den Chondrozyten und extrazellulärem Bindegewebe, der Extrazellulärmatrix oder EZM. Diese Extrazellulärmatrix besteht aus kollagenen Fasern, Elastin und Proteoglykanen. Die Chondrozyten teilen sich als Gruppen von 3 bis 5 Zellen eine stark basophile EZM. Diese wird als Chondron oder Knorpelvorhof bezeichnet. Einzugliedern ist das Knorpelgewebe durch die mesenchymale Herkunft in die Bindegewebsklasse. Der Aufbau des Knorpelgewebes wird durch Chondroblasten gewährleistet, wohingegen der Abbau durch Chondroklasten geschieht. Man unterteilt drei Typen von Knorpel und zwar hyalinen, elastischen und Faserknorpel. Diese Arten sind in unterschiedlicher Anordnung und Verteilung im Körper vorhanden. Wo es sich zum Beispiel bei der Ohrmuschel um einen elastischen Knorpel handelt, besitzt das Kiefergelenk einen Faserknorpelüberzug. (52, 53) Knorpelgewebe ist ein sogenanntes bradytrophes Gewebe und weist kaum Blutgefäße und Nerven auf. Es wird nahezu ausschließlich durch Diffusion versorgt.

Die menschliche Ohrmuschel wird wie oben erwähnt von elastischem Knorpel gebildet, welcher direkt von Haut überzogen und mit dieser bis ins Perichondrium fest verwachsen ist. Der Ohrknorpel, oder Cartilago auriculae hat die Funktion akustische Signale aufzufangen und sie an den Gehörgang und somit an das Mittelohr weiterzuleiten. (50, 54) Weiters darf der ästhetische Aspekt der Ohrmuschel in Bezug auf die Gesamterscheinung des Menschen nicht vergessen werden. So treten häufig bei abstehenden Ohren oder bei deformierenden Traumata psychologische Belastungen der einzelnen Patienten auf.

Auch die Nase besteht zu großen Teilen aus Knorpelmasse. Hier sind die Cartilagines nasi lateralis, alaris major, alaris minor und septi nasi zu nennen. Bei der Nase liegen die ossären, wie auch die kartilaginären Teile subkutan und sind unverschieblich mit der Haut verwachsen. (54)

Noch zu erwähnen ist das Temporomandibulargelenk oder TMG (engl. TMJ) welches durch einen Diskus in zwei Gelenkscammern unterteilt wird. Dieses Gelenk kann sowohl Scharnier- als auch Schlittenbewegungen ausführen. Die Aufgabe des Knochenschutzes und der funktionellen Gegebenheiten übernimmt im Kiefergelenk ein Faserknorpelüberzug. Der Überzug muss hier aber keineswegs vollständig sein. Der Faserknorpel kann im Kiefergelenk durchaus auch kleinere Lücken aufweisen. (55)

Zuletzt für den Kopf- Halsbereich erwähnte Struktur aus dem Knorpelgewebe, ist die Trachea. Die Luftröhre ist ein luftleitendes röhrenförmiges Organ, welches den Kehlkopf mit den Bronchien verbindet. Die gesamte Luftröhre ist zwischen 10 und 12 Zentimeter lang und bekommt ihre formgebende Stabilität von sogenannten Cartilargines trachealis oder Knorpelspangen. Diese 15-20 Knorpelspangen sind durch Bänder, Binde- und Muskelgewebe an der Rückseite verbunden und sorgen dafür, dass die Trachea bei der Inspiration nicht kollabiert. (56)

1.5.3 Knochen

Die ossäre Grundlage des Kopfes bildet der Schädel, der wiederum aus 22 Einzelknochen gebildet wird und durch Synostosen zu Neurokranium und Viszerokranium verbunden ist. Die Anzahl dieser Schädelknochen variiert in der Literatur, weil von einigen Autoren die Gehörknochen und das Zungenbein zu den Schädelknochen gezählt werden. Das Viszerokranium kann nochmals in Schädelbasis und Schädeldach unterteilt werden. (57) Die Schädelbasis besitzt einige Öffnungen für Gehirnnerven und deren Äste, wie auch blutversorgende und abführende Gefäße. Die Mandibula ist der einzige Schädelknochen mit einer gelenkigen Verbindung zum übrigen Restschädel. (58) Explizit zu erwähnen gilt es das Nasenbein, da es sehr häufig bei Traumata verletzt wird. Beim Nasenbein handelt es sich um einen paarigen Knochen, welcher die Nasenhöhle nach oben hin begrenzt.

Auch die Zähne sollten hier erwähnt sein, wobei man Sie aufgrund ihrer Entwicklung nicht zu den Knochen zählen kann. Der Zahnschmelz, als äußerste Schicht ist eine von Ameloblasten gebildete Hartsubstanz. Darunter findet sich das

Dentin, welches die Zahnpulpa bedeckt. In die Zahnpulpa strahlen Blutgefäße und Nerven ein, welche den Zahn mit Nährstoffen versorgen.

1.5.4 Bindegewebe

Hier ist vorrangig das Fettgewebe zu nennen, welches im Gesichts- und Kopfbereich anzufinden ist. Erwähnenswert ist an dieser Stelle die Funktion des Fettgewebes im Gesichtsbereich, welches neben den ossären Strukturen als Formgeber fungiert. (59) Das meiste Fett liegt direkt subkutan, jedoch sind auch spezielle Fettkörper, also corpora adiposum als Formgeber in den Gesichts- und Schädelbereich eingestreut. Das corpus adiposum buccae, oder Bichat'scher Fettkörper, ist eine bindegewebig bekapselte Struktur aus Baufett und fungiert als Formgeber der Wange. Es liegt zwischen den mm. masseter und buccinator. (60)

1.6 State of the Art Techniken und Tissue Engineering im kraniofazialen Bereich - explizite Einsatzgebiete

Kraniofaziale Fehlbildungen, angeborene Gesichtsdeformitäten und Verletzungen im Kopf und Halsbereich, nehmen einen enormen soziopsychologischen, wie auch sozioökonomischen Einfluss. Weiss et al. belegten mit einer Studie, dass die Hospitalisationskosten bei Kindern in Massachusetts mit kraniofazialen Fehlbildungen im Alter bis zu zwei Jahren pro Patienten über 20,000 USD, im Vergleich zu 2500 USD pro nicht fehlgebildetem Patienten betragen. (61) Hinzukommend sind die enormen finanziellen Aufwände der erwachsenen Hospitalisierten zu nennen, die nach Tumorresektionen und onkologischen Wiederherstellungen vor allem zu chirurgischen Herausforderungen werden. (62) Diese Herausforderungen zeigen den Chirurgen immer wieder die Grenzen und Schwächen der konventionellen chirurgischen und mikrochirurgischen Methoden auf. Hier als Techniken zu nennen sind zum Beispiel freie und gestielte Lappenplastiken, Transplantation von Geweben oder Knochengrafting, wie auch klassische Knochenkomposit - Lappen - Techniken. Diese Methoden sind oft nicht nur aufwändig für den Chirurgen, sondern bringen häufig Reoperationen und oft große Gewebsdefekte an den Entnahmestellen mit sich. (62-64)

Diese Limitationen im konventionell chirurgischen Methodenbereich geben seit einigen Jahren Anlass, nach anderen Möglichkeiten der Defektdeckung beziehungsweise plastischen Rekonstruktion von unterschiedlichen Geweben zu suchen, respektive sie zu erproben. Dieses Kapitel beschäftigt sich mit den im Moment beforschten und erprobten Gewebeersatzverfahren in Bezug auf die unterschiedlichen Gewebetypen im Kopf- und Halsbereich.

1.6.1 Knochenersatz

Der erste Bereich, welchem wir unsere Aufmerksamkeit widmen ist der ossäre Bereich. Hier gibt es einige Konditionen wie Krebsoperationen, Traumata, angeborene Fehlbildungen und progressiv verformende skelettale Erkrankungen, welche zu Verformungen der topographischen und funktionellen Gegebenheiten und somit zu einer rekonstruktiven Indikation führen. Es wird nun nach einer Möglichkeit gesucht, die Patienten mit einer zufriedenstellenden Methode zu behandeln, welche idealerweise biodegradabel ist, ohne Radiationsschäden auskommt, infektionsfrei ist, Verträglichkeit und einen vollen Ersatz der verlorengegangenen Gewebefunktion und Ästhetik bringen sollte. Heutzutage werden vorwiegend autologe, allogene und alloplastische Verfahren angewandt, die jene gewünschten Effekte nur zu Teilen erfüllen. Je nach Ausbreitung des Defekts wird hier auf unterschiedliche Techniken zurückgegriffen. Im Bereich der Maxilla gilt zur Klassifizierung von Defekten beziehungsweise der Maxillektomie die Brown Klassifikation (65), die zur Operationsplanung eine enorme Hilfe darstellt. Siehe hierzu Abb. 8. Die Möglichkeiten zur Rekonstruktion in diesem Operationsgebiet reichen von Prothese, bis zum freien Gewebetransfer. Für kleinere Defekte stehen im Bereich des Gaumens der Obturator, lokale Lappen und die freie Gewebetransplantation zur Verfügung. Bei Defekten die die Hälfte des Gaumens nicht überschreiten werden momentan Prothesen in Kombination mit Spalthaut eingesetzt. Noch ausgedehntere Defekte werden mit sogenannten FFOCF Lappen behandelt. Dies steht für *free fibula osteocutaneous flap*. Für Gewebeläsionen im Bereich des Gaumens, der Wange, der Orbita oder der äußeren Nase sind oft singuläre Lappen zu wenig für eine ästhetisch zufriedenstellende Deckung. Hier werden gerne kombinierte Lappenplastiken auf magnetgehaltenen Titanprothesen verwendet. (66) In Bezug auf den Einsatz von Prothesen sind immer wieder unterschiedliche Materialien betreffend Stabilität, Haltbarkeit, Korrosion und Biokompatibilität diskutiert. Weiterhin vorwiegend aufgrund ihrer Stabilität genutzt werden metallische Prothesen, wobei sich in Studien auch damit beschäftigt wird, welchen Vorteil der Einsatz neuer Materialien, wie zum Beispiel bei Keramikprothesen haben. (67)

Zu wiederherstellenden Operationen im Bereich der Mandibula eignet sich auch am ehesten der FFOCF als Osteokutanlappen. Bei Hochrisikopatienten werden

Platten eingesetzt und als Spacer verwendet. Die Operation wird dabei auf mehrere zeitlich versetzte Eingriffe ausgedehnt. Schon 2001 ist im Bereich der Mandibula das *Bone Tissue Engineering* erfolgreich eingesetzt worden. Moghadam et al. konnten einen 6 Zentimeter großen Defekt der Mandibula nach Resektion per *TE* wiederherstellen. (68)

Bei Wiederherstellungen im Bereich der Orbita, aufgrund von Resektionen beziehungsweise deren Exenteration wird primär der freie rectus abdominis Lappen eingesetzt. Wichtig ist hier, speziell auf die Konturen des Gesichtes zu achten und die Gewebe dementsprechend zu fixieren, damit auch ästhetisch das optimale Ergebnis erzielt wird. (69)

Die Weiterentwicklung der Molekularbiologie, am ehesten in den Feldern Stammzellen und Signalmolekülen, die Biotechnologie, in der Herstellung von unterschiedlichen Arten von *Scaffolds*, führen dazu, dass nun das *Tissue Engineering* eine hoffnungsvolle Möglichkeit zur Gewebeverpflanzung zu werden scheint. (64) Ein sehr wichtiger Bestandteil im ossären *Tissue Engineering* ist die Herstellung eines passenden *Scaffolds* (siehe Kap. 1.3.1.2). Essentiell für das Verfahren ist die Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen gefolgt von deren Differenzierung, Matrixherstellung und anschließender Knochenproduktion. Die Anforderungen an einen *Scaffold* im Knochen- *Tissue Engineering* sind wie folgt: Biokompatibilität, mechanische Stabilität, Porösität und dessen Bioresorbierbarkeit. (70) Zur Herstellung dieser *Scaffolds* sind auch schon Verfahren mit Hilfe von 3D Druckern beschrieben. (71) Im Moment versuchen Studiengruppen personalisierte, beziehungsweise individuell angepasste anatomisch geformte Knochengrafts zu synthetisieren und deren Vorteil gegenüber nicht personalisierten Verfahren aufzuzeigen. (72) Einen großen Einfluss auf die Knochen- *Tissue Engineering* Methode im Gesichtsbereich - wie auf alle anderen *TE* Methoden stellen Stammzellen dar. Stammzellen sind als klonale, unterschiedlich differenzierbare und selbsterneuernde Zellen definiert. Je nach Möglichkeiten dieser Zellen werden sie unterteilt in totipotente, pluripotente und multipotente Stammzellen. Totipotente Stammzellen besitzen die Möglichkeit sich in Zellen aller drei Keimblätter zu differenzieren, wohingegen sich pluripotente SZ *in vivo* gewachsen in alle Zelltypen - also über 200 verschiedene - differenzieren können. Multipotente Stammzellen werden meist postnatal

gewonnen und als embryogene oder adulte Stammzellen in unterschiedliche Zelllinien differenziert. (64) Im Knochen- TE haben sich grundlegend drei Kerngebiete herauskristallisiert. Zellen, Signale und die schon des Öfteren genannten Scaffolds bilden die Grundlage dieses Verfahrens. Das sine qua non aller dieser Knochen- TE Verfahren bleibt allerdings die Blutversorgung der Grafts. (73)

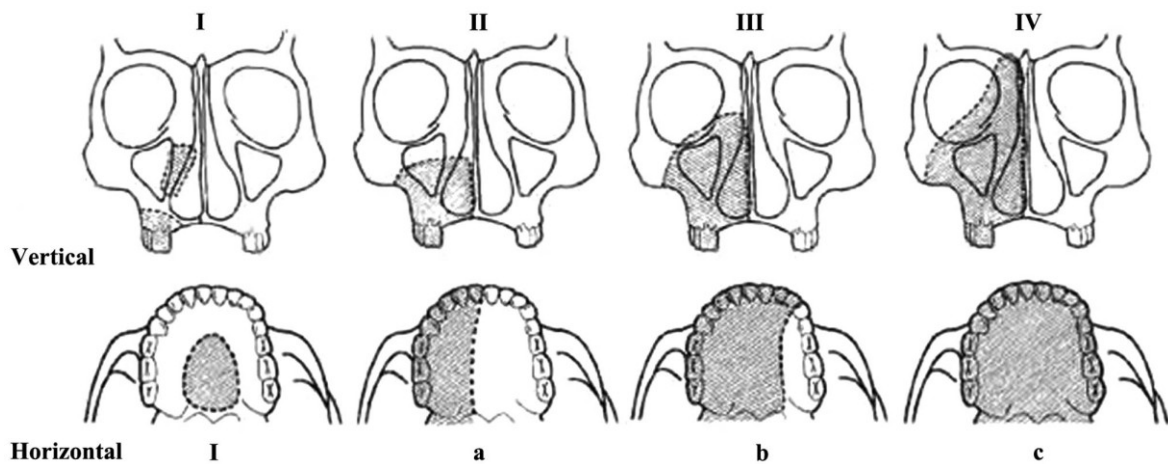


Abb. 8 Brown Klassifikation maxillofazialer Defekte (65)

1.6.2 Weichteilersatz

Der nächste Bereich, dem wir unsere Aufmerksamkeit widmen ist das Weichteilgewebe, kurzgesagt das Fettgewebe. Bei Verlusten und Defekten im kranio-maxillären Bereich, aufgrund von kongenitalen oder traumatischen Gegebenheiten, wird auch heute noch mit einer Methode gearbeitet die im 19. Jahrhundert das erste Mal beschrieben wurde. (74) Der *autologe* Fettgewebettransfer ist für Indikationen wie zum Beispiel größere Gewebsdefekte eine im Großen und Ganzen zufriedenstellende Methode. Hier inkorporiert der Körper den lebenden *Graft* in das umgebende Gewebe, es ergibt sich eine minimale Chance einer Infektion und zusätzlich das Gefühl eines natürlichen Gewebes für den Patienten, nicht wie bei einem Filler oder Implantat. (75) Bisher wurde jene Methodik zum Beispiel in der ästhetischen Medizin genutzt, in Form subkutaner Fettinjektionen im periokulären und im perioralen Bereich (76, 77), aber auch ganze Gesichtsrekonstruktionen mit Hilfe dieses *autologen* Fettgewebes sind beschrieben. (78) Im Moment werden zum Fettgewebeersatz im Gesichtsbereich auch Transplantate aus reiner Dermis gewonnen, beziehungsweise Composite Grafts aus Dermis und Faszie verwendet. Erol et al. konnten mit einer großangelegten Studie zeigen, dass diese Composite *Grafts* generell einen größeren Erfolg als die einfache Dermis Variante haben. Diese Technik wird vor allem eingesetzt um tiefe Nasolabialfalten zu glätten oder die Wangenregion wieder aufzubauen. Der Erfolg bei dieser ästhetischen Prozedur ist bisher vielversprechend. (76)

Mehr und mehr spielen die mesenchymalen Stammzellen, die man im Fettgewebe findet eine Rolle im *Tissue Engineering*. Diese ASC, also *adipose derived stem cells* haben eine große Spannweite an Potential. Einige Einsatzgebiete von ASC entnehmen Sie Abb. 9 Einsatzgebiete von ASC im Tissue Engineering . Ungefähr 50 Prozent der Körperfettzellen werden im Laufe von acht Jahren innerhalb unseres Körpers vollständig erneuert. Dies wurde nicht speziell im kraniofazialen Bereich untersucht, sondern diese Zahl bezieht sich auf die Fettzellbildung und den Turnover von Fettgewebe bei adipösen Patienten. (79) Trotzdem bedeutet das, dass ASC stetig neue Zellen durch Teilung und Differenzierung zur Verfügung stellen. (75) Nicht nur eine Zelllinie kann mithilfe dieser ASC erneuert und ausdifferenziert werden, hier sind von Veronesi et al. zum Beispiel Anwendungen

zur Wiederherstellung von Knorpelgewebe beschrieben. (74, 80) ASC sind *in vitro* fähig sich in unterschiedliche Gewebetypen zu differenzieren, wie zum Beispiel Fett, Knochen, Muskel und Knorpelgewebe, siehe hierfür Abb. 9 Einsatzgebiete von ASC im Tissue Engineering (85). (81) Interessant sind in diesem Forschungsfeld auch die zukünftigen Anwendungsmöglichkeiten der ASC im ossären kraniofazialen Bereich, wie zum Beispiel zur Therapie des Treacher-Collins-Syndroms oder therapeutisch bei diversen Kraniosynostosen. (82)

In Bezug auf die Gesichtsanatomie ist es ein Wichtiges bei Verletzungen im Kopfbereich wie bei tieferen Verbrennungen oder anderen Traumata auch die mimischen Muskeln zu ersetzen, beziehungsweise deren Funktion wiederherzustellen. Die Studienlage zu diesem Thema ist noch eher im Entstehen begriffen und es liegt momentan nur eine Studie zur *funktionellen Rekonstruktion der Muskulatur des Gesichts bei Ratten* (83) vor, welche aber die Anwendung für den humanen Bereich empfiehlt. Die Problematik im humanen Bereich ist die Dedifferenzierung der implantierten Myofibroblasten, die eine große Zahl an unterschiedlichen Faktoren benötigen um ihren intendierten Zweck zu erfüllen. (84)

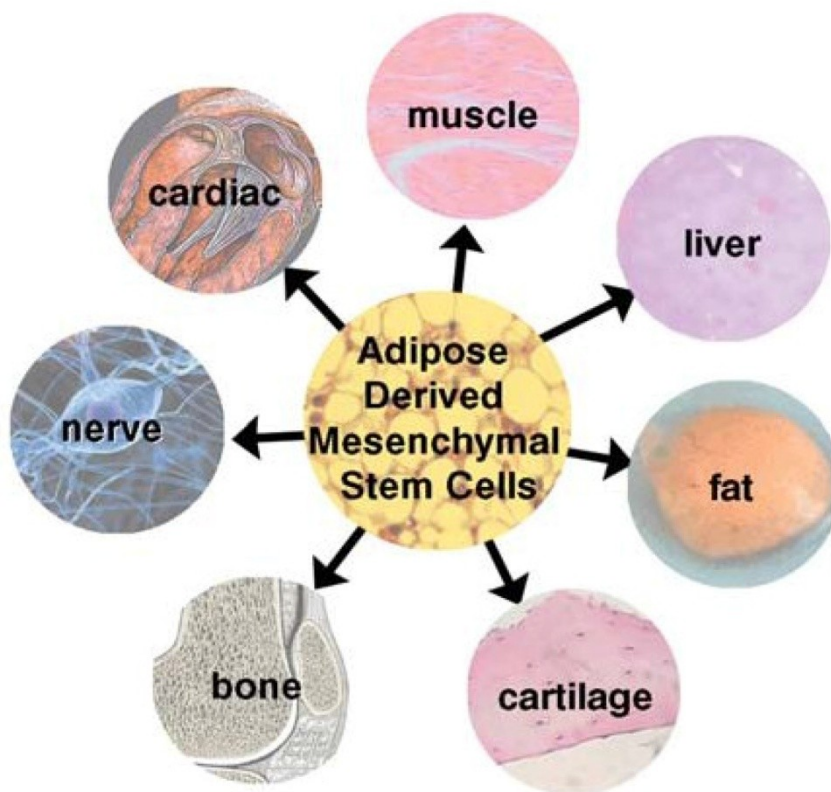


Abb. 9 Einsatzgebiete von ASC im Tissue Engineering (85)

1.6.3 Knorpelersatz

Auch Knorpelgewebe spielt im Kopf- und Halsbereich eine nicht unerhebliche Rolle. Nicht nur das Ohr, oder Teile der Nase sind reich an Knorpelgewebe, auch das TMG (engl. TMJ), das Temporomandibulargelenk ist mit knorpeligen Anteilen bestückt. Knorpelgewebe besteht aus Chondrozyten. Das sind Zellen mit einer hohen metabolischen Rate, aber einem sehr kleinen Zell Turnover. Diese Zellen sind nur in geringem Ausmaß zu einer Regeneration oder einer Teilung befähigt. (86) Für den Gesichtsbereich typische Regionen wo Knorpelgewebe benötigt wird ist die Nase. Als konventionelle Methode des Wiederaufbaus des Nasenrückens gilt die costochondrale Transplantation. Hier wird Knorpelgewebe aus der Rippe entnommen und nach chirurgisch-anatomischer Adaptation in den gewünschten Ort verpflanzt. Diese Technik stellt eine sehr gute Möglichkeit dar Nasenknorpelgewebe wiederherzustellen. (87) Grundlegend muss gesagt sein, dass bei der Rekonstruktion des alaren Nasenknorpels immer die Technik über die Größe des Defekts bestimmt wird. So können kleinere kartilaginäre Defekte mit nasolabialen Lappenplastiken behandelt werden. Haben die Defekte größere Ausdehnung, kommen Stirnlappen oder gar Fernlappen zur Anwendung. Um den optimalen ästhetischen und funktionellen Outcome zu erreichen sind entweder Knorpel Grafts als Stützen dieser Lappen oder septale mukoperichondrale Lappen von Nöten. (88)

Die Frage ist allerdings, ob es auch *TE* Techniken gibt, die für den Wiederaufbau von verlorengegangenen oder geschädigten Knorpelteilen geeignet sind. Hierfür sind unterschiedliche Techniken geeignet. MACI, oder *matrix induced autologous chondrocyte implantation* (89) ist eine Technik, wo zellbasierte Konstrukte implantiert werden. Deren Wirksamkeit ist aber immer vom Reifegrad der vorweg gewonnenen Chondrozyten abhängig. (89) Bei diesem Verfahren ist des Weiteren auf die Angiogenese des Implantats zu achten, da eine Vaskularisation den Neoknorpel gefährdet und somit eine Blockierung dieser Gefäßeinsproßung bewirkt werden muss. Empfohlen wird hier ein chondrozytenbesetzter Fibrin/Hyaluronan- *Scaffold* mit einer antiangiogenetischen Substanz, wie zum Beispiel Bevacizumab. Dieser Wirkstoff blockiert die aus der Umgebung des implantierten *Scaffolds* angiogenetischen Faktoren, wie den *VEGF*. (89) Diese

und andere Anwendungen des *Tissue Engineering* im nasal kartilaginären Bereich werden unter anderem von Oseni et al. mit konventionellen chirurgischen Methoden wie Transposition von Mukosalappen, autologer Knorpeltransplantation und der Deckung mittels eines Hautlappens verglichen. (90)

1.6.4 Hautersatz

Die Haut ist wie schon des Öfteren erwähnt als Leitgewebe für das *Tissue Engineering* zu sehen. Auch die Plastische und Ästhetische Chirurgie arbeitet stark mit diesem Gewebe. Allein schon aufgrund der Quantität der Verletzungen der Haut ist es wichtig dieses Gewebe im Bereich des *TE* zu nennen. Vorweg ein paar Begriffsbestimmungen: Eingangs müssen wir einmal den Unterschied zwischen Regeneration und Reparatur klären. Wie in Kapitel 1.5.1 ausgeführt, besteht die Haut aus drei Schichten: der oberflächlichen Epidermis, der darunterliegenden Dermis und der darunter befindlichen subkutanen Fettschicht. Bei oberflächlichen Verletzungen die nur die Epidermis betreffen, muss nur diese regeneriert werden. Hier geschieht eine schnelle Heilung mit minimaler Narbenbildung. Bei Wunden, wo es zu einer Freilegung der subkutanen Fettschicht kommt, folgt immer eine Reparatur die eine höhere Komplikationsrate als kleinere Verletzungen aufweist. Hier sind Infektionen zu nennen, die danach zumeist in eine ausgeprägte Narbenbildung münden. (91) *Regeneration* wird dem Begriff nach definiert als eine vollständige Wiederherstellung des fehlenden oder verletzten Gewebes. Beim Zellverlust werden jene Zellen einfach neu gebildet. (92) Hierbei geschieht also eine Kopie des vorher funktionsfähigen Gewebes. (91) *Reparation* ist die physiologische Adaptation eines Organs nach einer Verletzung, um die Kontinuität wiederherzustellen, ohne ein exaktes Kopieren der vorhergehenden Gegebenheiten. (91) Narbenbildung fällt in diesen Bereich der Wundheilung. Narben entstehen aus Kollagenfasern, welche deformiertes oder geschädigtes Gewebe ersetzen. Das im Zuge der Reparation gebildete Kollagen ist jedoch im Vergleich zum Ursprungsgewebe von minderer Qualität, respektive Stabilität. (93)

Wunden heilen in einem konkreten Prozess der aus mehreren Phasen besteht: der Hämostase, der Inflammation, der Proliferation und dem Remodelling. Diese sequenzierte Abfolge ist ein komplexer Prozess mit vielen biochemischen, zellulären und umgebungsabhängigen Faktoren. (91) Die für eine Operation entsprechende Wundheilungsmethode zu wählen ist oft schwierig, aber essentiell für den erfolgreichen weiteren Verlauf. Es kann das Risiko einer Komplikation und die Narbenbildung vermindert werden und somit zu einer *sanatio per primam* oder einer *per secundam intentionem*, aber auch einer *per tertiam intentionem* führen.

Diese Begriffe bezeichnen den Erfolg und der Bewertung einer chirurgischen Intervention, beziehungsweise dessen Ergebnis. (91, 94)

Momentane Defektdeckungen werden meist mithilfe von Lappen durchgeführt. Je nach Ausmaß der Defektausdehnung kommt die sogenannte chirurgische Leiter zur Bewertung und Methodenwahl zum Einsatz. Jene Leiter beginnt mit dem Primärverschluss, gefolgt von Hauttransplantat, dann der lokale Lappen, Fernlappen, gestielter Lappen und zu guter Letzt der freie Lappen. Ein Hauttransplantat besitzt keine eigene Gefäßversorgung, wohingegen der Lappen immer an ein Gefäßsystem angeschlossen ist. Blutversorgte Lappen können entweder nach einem random pattern Prinzip mit Blut versorgt sein, oder wenn man den Gefäßstiel oder die Versorgungsachse definieren kann, als axial pattern Lappen. Zur vorübergehenden Deckung eines Defekts kommt oft das VAC System zum Einsatz, welches den Defekt unter Erzeugung eines Unterdrucks und Abschirmung nach außen deckt. Je nach Entfernung des Defekts vom Lappen wird zwischen lokalen Lappenplastiken und Fernlappenplastiken unterschieden. Zu den lokalen Methoden gehören Vorschub-, Rotations- und Transpositions-lappen. Lokale Lappenplastiken sind vor allem in Gesicht und an den Händen als vorrangig zu betrachten, da man immer versuchen sollte aus kosmetischen Gründen „Gleiches mit Gleichem“ zu decken. (95)

Das *Tissue Engineering* der Haut birgt eine große Zahl an Möglichkeiten den bisherigen Techniken ihre Nachteile abzunehmen. Zum Beispiel kann die Zelltherapie, als ein Bereich des *TE* bei Patienten angewandt werden, bei denen große Deckungsverfahren als kontraindiziert gelten. Zelltherapie ist des Weiteren eine exzellente Methode zur Behandlung chronischer Ulzera aufgrund von Diabetes oder Wunden, die sich mit konventionellen Methoden nicht behandeln ließen. Interessant bei chronischen Wunden ist, dass Zellen wie Keratinozyten oder Fibroblasten ihre mitotische Aktivität nachweislich reduzieren und somit ein Ausheilen auf konventionellem Weg oft erschwert, oder sogar unmöglich ist. Auch fehlen bei diesen Wunden die für die Wundheilung essentiellen Wachstumsfaktoren und auch die Synthese von extrazellulärer Matrix ist reduziert. Die Zelltherapie unterscheidet zwischen der Verwendung von autologen und allogenen Zellen. Das Einbringen von allogenen Zellen in das Wundbett führt nicht

nur zu einer Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Synthese von Extrazellulärmatrix, nein auch zu einem Ersatz der eingebrachten Zellen durch körpereigenes Gewebe. Diese Methode des allogenen Zelltransfers reduziert nachweislich die Narbenbildung und somit die konsekutive Wundkontraktion. Das Prozedere der Zelleinbringung differiert je nach eingebrachtem Zelltyp. Im Moment werden Keratinozyten, Fibroblasten und ASC aktiv im klinischen Setting genutzt. (91) Rheinwald und Green et al. konnten als Erste Keratinozyten aus einem Teratom kultivieren. (96) Seit dieser Zeit werden diese Zellen als *Allografts* oder *Autografts* zur Wunddeckung verwendet. Keratinozytenkonzentrate sollten standardmäßig bei Verbrennungspatienten eingesetzt werden. Diese inzwischen kommerziell erhältlichen Keratinozytentransplantate zeichnen sich durch ihre enorme Kultivierbarkeit aus. Keratinozyten lassen sich sowohl aus der oralen Mucosa, als auch anderen Hautoberflächen gewinnen und anschließend kultivieren. (91, 97) So kann man zum Beispiel mit einer Hautbiopsie von 1-3 cm² in 14 bis 18 Tagen einen kompletten erwachsenen Körper überdecken. (91) Es sind für die Keratinozytenzüchtung auch Verfahren beschrieben, die weder Enzymzusätze, noch den Zusatz von chemischen Komponenten benötigen. (98) Fibroblasten sind mesenchymale Zellen, diese repräsentieren einen wichtigen Bestandteil in der Wundheilung und werden zur Herstellung von Dermis- *Grafts* verwendet. Die hierfür benötigten Zellen werden im klinischen Setting dermal gewonnen, auf Hyaluronsäuresheets aufgetragen und dann auf die Wunde aufgebracht. Bei einer Studie von You et al. waren diese Dermis Sheets in 16 Fällen binnen 21 bis 42 Tagen reepithelialisiert. Jeder der behandelten Patienten hatte sowohl funktionell, als auch ästhetisch zufriedenstellende Ergebnisse zu berichten. (91) Auf die Verwendung und Einsetzbarkeit von ASC wurde in diesem Kapitel schon eingegangen.

2 Einleitung

Immer wieder wird man als Plastischer oder Rekonstruktiver Chirurg vor Herausforderungen gestellt, welche mit dem Ersatz oder der Behandlung von verlorengegangenen Geweben oder verletzten Strukturen zu tun haben. Seit einigen Jahren versuchen sich diverse Felder der Wissenschaft durch Synergienbündelung dieser Problematik anzunehmen und das Feld für den Gewebeersatz voranzutreiben. Dieser Bereich ist enormer Entwicklung begriffen und entwickelt sich auch in Bezug auf die Komplexität der Anwendung. Die Forschung im Bereich des *TE* macht sich die biochemischen Grundlagen, zellbiologische Zusammenhänge, wie auch verfahrenstechnische Anwendungen zunutze um den Gewebeersatz und die Möglichkeiten zu diesem ständig weiterzuentwickeln. Hierbei sei gesagt, dass sich nicht nur die Plastische Chirurgie mit diesem Feld befasst. Auch andere Disziplinen machen sich schnell fortschreitend diese Technik der Gewebegewinnung zunutze. Anzuführen ist hier zum Beispiel die Zahnmedizin, die gerade Verfahren der Pulparegeneration mithilfe der *TE* Technik zu etablieren versucht. (99)

Im Zuge dieser Arbeit habe ich den momentanen Stand des *Tissue Engineering* von theoretischer Seite eingehend beleuchtet und werde mithilfe eines selbst entwickelten Fragebogens auch zukünftige Anwendungsmöglichkeiten für dieses Verfahren eruieren. Es wird mithilfe des genannten Fragebogens der aktuelle Stand der *TE* Technik in deutschsprachigen Kliniken evaluiert und Antworten auf die grundlegenden Fragen, welchen Stellenwert *TE* im momentanen Klinikalltag hat und wo die zukünftigen Einsatzgebiete des *TE* gesehen werden.

Die Beantwortung dieser Hauptfragen legt offen, inwieweit sich die Kliniken und Abteilungen in der Anwendung dieses Verfahrens unterscheiden. Nachdem die Wissenschaft grundlegend vergleichend arbeitet, werde auch ich die eventuellen Unterschiede, wie auch regionale Wissensstände abfragen, analysieren und mithilfe von einfachen statistischen Methoden aufarbeiten. Gesagt sei, das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt in der Betrachtung von *TE* - Verfahren in der Kopf- und Halsregion. Die Beleuchtung von *Tissue Engineering* Verfahren in Bezug auf die in Kap. 1.5 genannten Gewebetypen, wie Knochen-, Knorpel-,

Nerven-, Weichteil- und Kopf- und im Halsbereich sind als umfangreich und komplex zu betrachten, trotzdem habe ich versucht sie eingehend zu beleuchten. In dieser Arbeit wird darauf verzichtet auf alle der möglichen Einsatzgebiete dieses Verfahrens einzugehen. Des Weiteren sehe ich von der Befragung von internationalen Klinikern ab und konzentriere mich unter Berücksichtigung der westlichen medizinischen Standards nur auf die Befragung von deutschsprachigen Chirurgen, der für diese Arbeit relevanten Fächer in Deutschland, der Schweiz und Österreich. Die für die Thematik relevanten Fachdisziplinen belaufen sich auf Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie und Plastische und Rekonstruktive Chirurgie. Grundlegend ist natürlich auch die HNO Chirurgie als relevantes Fach zu nennen, doch auch hier würde bei Befragung von Kolleginnen und Kollegen dieser zusätzlichen Fächergruppe der Bogen dieser Arbeit überspannt. Ich konzentriere mich mit meinem Fragebogen auf die eingangs genannten Fächer. Beide Disziplinen teilen sich in unterschiedlichen Indikationen den zervikokraniofazialen Bereich. Wo sich die Plastische Chirurgie mit den oberflächlichen Geweben, den Nerven und teilweise der Muskulatur beschäftigt, ist der MKG Bereich eher auf den ossären Bereich konzentriert. Beide Disziplinen werden in meiner Arbeit gleichwertig behandelt.

3 Material und Methoden

Diese Arbeit beschäftigt sich sowohl mit theoretischen Grundlagen zum Thema *Tissue Engineering*, dessen Anwendungsgebieten und Indikationsstellungen, als auch mit einem anschließenden praktischen Teil, einer Befragung von deutschsprachigen Klinikerinnen und Klinikern zum Thema *Tissue Engineering*.

Uns interessierte vor Erstellung der Arbeit der momentane Stand der Anwendung des *TE* Verfahrens in drei deutschsprachigen Ländern (Österreich, Deutschland, Schweiz), sowie Trends und Zukunftsperspektiven in Bezug auf das Verfahren und dessen Einsatz. Wir waren zum Beispiel daran interessiert, ob die *TE* Technik auch im niedergelassenen privaten Bereich angewandt wird oder nur in universitär gebundenen Kliniken. Die Indikationen sind folglich ein weiterer wichtiger Aspekt. Diese Arbeit soll Aufschluss darüber geben, welche Berufsalter die Anwender haben. Auch die hierarchische Stellung der befragten Chirurginnen und Chirurgen innerhalb der Klinik war für uns von großem Interesse. Gibt es etwa Unterschiede zwischen Assistenzärzten, Oberärzten oder Professoren in Bezug auf deren Anwendung von *Tissue Engineering*? Was limitiert den Einsatz des Verfahrens, sind es etwa Kosten oder Komplikationen? Wo sehen die Klinikerinnen und Kliniker Verbesserungspotential und wo zukünftige Einsatzgebiete? Diese und andere Fragen gilt es mit unserem Fragebogen zu beantworten und diese Daten in weiterer Folge statistisch aufzuarbeiten.

Verfasst wurde diese Arbeit mit Hilfe eines 17 Zoll *Medion Akoya* Laptops von hardwaretechnischer Seite und *Microsoft Word* 2007 von softwaretechnischer Seite. Das Programm speichert Dateien in Form eines *.docx Formates, welches in weiterer Folge auch in *.pdf/A Dateien konvertiert werden kann. Dies wurde zur Einreichung lt. Vorgabe der Medizinischen Universität Graz (100) auch gemacht. Die Zwischenspeicherung erfolgte auf einer externen Festplatte. Auch eine zusätzliche Sicherungsspeicherung als Backup wurde gemacht. Hierzu diente die Website *dropbox.com*, einer online Plattform, die sich der kostenfreien Speicherung angemeldeter User verpflichtet hat.

Als Zitierprogramm wurde die kostenpflichtige und kommerzielle Software *Endnote* verwendet. Die Medizinische Universität Graz stellt den Studierenden die Version X7 kostenfrei zur Verfügung. Dieses Programm macht das Zitieren von unterschiedlichen Quellen möglich und ermöglicht es des Weiteren die Literaturquellen direkt in *MS Word* einzufügen und nach Belieben zu formatieren. Speicherformat der Literaturdatenbank ist hier *.enl. (101)

In dieser Arbeit wurde mit dem Vancouver Stil gearbeitet, der neben dem Harvard Stil als Zitierweise für Abschlussarbeiten von der Medizinischen Universität Graz vorgeschrieben ist. Als Gliederungsvorlage der Arbeit gilt ein Dokument von Professor Haas, welches auf der Website der Medizinischen Universität Graz direkt erhältlich ist. Vorgeschriebenes Textformat ist DIN A4, Seitenrand links 3 cm, rechts 2.5 cm, oben und unten jeweils 2.5 cm, des Weiteren Blocksatz, Arial oder Times New Roman, 12 pt und 1.5-facher Zeilenabstand. (100)

Mit dieser Arbeit wurde sich absolut der *good scientific practice* verschrieben, welche die Qualität von wissenschaftlichen Arbeiten auf vertretbarem Niveau sicherstellt. Sowohl ethische Aspekte, als auch die Führung eines Projektplans sind unter anderem in der Richtlinie der Medizinischen Universität Wien (102) festgeschrieben. Diese Version zu diesem Thema gilt als deutschsprachiger Pendant zu der englischsprachigen Vorlage der Medizinischen Universität Graz. Der richtige Umgang mit Daten ist in der Wissenschaft enorm wichtig und wird deshalb auch hier in dieser Arbeit eingehend bedacht.

Als inhaltliche Quellen zur Recherche wurden viele Printmedien und Onlinemedien herangezogen. Sie finden zwar in den Zitierstellen genaue Nennung, jedoch möchte ich hier noch ein paar Plattformen erwähnend anführen. Für den Erhalt von aktueller Studienlage zu einem Thema, wurde vorwiegend mit Hilfe von *PubMed*, *Medscape* und *Medline* gearbeitet. Diese Datenbanken treten in unterschiedlicher Ausprägung für die Speicherung von Studien, Journals und aktuellem evidenzbasierten Material ein.

Für die chirurgischen Grund- und Basisinformationen, speziell zur Recherche von bisher etablierten Verfahren wurden die Lehrbücher aus Chirurgie und deren

Spezialfächer herangezogen, auch die Printmedien der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz wurden zu Recherchezwecken genutzt. Zur allgemeinen Suche war die Onlineplattform *Wikipedia* oft sehr hilfreich und als Suchmaske wurde ausnahmslos *Google* verwendet.

Im Zuge der Arbeit wurde ein Fragebogen für deutschsprachige Klinikerinnen und Kliniker erarbeitet, welcher 14 Fragen beinhaltete. Die Fragen wurden selbst- und durch den betreuenden Professor Lars-Peter Kamolz fremdevaluiert und mit einem Pretest auf der Plattform *soscisurvey.de* nochmalig überprüft. Soscisurvey ist eine Plattform, wo wissenschaftliche Fragebögen eingespielt und danach per Link ausgesandt werden können. Die statistische Aufschlüsselung der eingelangten Daten ermöglicht die Aufarbeitung sowohl deskriptiv als auch nach deduktiven statistischen Methoden. Der Ersteller des Fragebogens kann jederzeit die aktuellen Daten der Umfrage einsehen und sie einfach in Form einer MS Excel Tabelle herunterladen. Die Plattform hat ihre Wurzeln in der universitären Forschung und ist zu diesem Zweck auch kostenlos.

Die Aussendung der Links für den Fragebogen geschah mittels des kostenpflichtigen Newsletterprogramms *NewsletterPro*. Die Adressen hierfür ermittelte ich mithilfe des Deutschen Krankenhausverzeichnisses www.deutsches-krankenhaus-verzeichnis.de, des Schweizer Klinikverzeichnisses <http://www.spitaeler.ch/> und des österreichischen Pendant dazu, einer Onlinesuche herausgegeben vom Bundesministerium für Gesundheit http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankenanstalten/Krankenanstalten__Online-Verzeichnis. Es wurden insgesamt 92 Klinikerinnen und Kliniker aus dem Bereich MKG und Plastische Chirurgie in Deutschland, Österreich und der Schweiz angeschrieben. Jedoch wurde aufgrund einer niedrigen Rücklaufquote im Anschluss an die Email Aussendung über die Plattform LinkedIn individuell über die Umfrage informiert. Nähere Informationen über die Individualinformation finden sie in Kapitel 4.

Abb. 10 zeigt die Programmstatistik der letzten Email Aussendung vom 15.08.2014, wobei hier die „Unzustellbarkeitsmeldungen“ noch nicht eingerechnet sind. Die eingelangten 6 „Unzustellbarkeitsmeldungen“ wurden folgend ersichtlich in Abb. 10 NewsletterPro Versand berücksichtigt.

Newsletter versenden			
Der Newsletter wird versendet. Sie können anschließend einen Report speichern.			
Protokoll der Übertragung			
Mailversand beendet	15.08.2014 20:19:57		
Dauer des Mailversandes	00:05:24		
Anzahl der Mailempfänger	92		
Erfolgreich versendet	90		
Nicht erfolgreich versendet	2		
Erledigt	92 von 92 [100%]		
#	E-Mail	Übermittlung	Status
79		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC88.00004C22
80		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC8A.00004C38
81		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC8C.00004C40
82		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC82.00004C60
83		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC84.00004C6E
84		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC86.00004C74
85		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC87.00004C7A
86		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC89.00004C7E
87		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC8B.00004C80
88		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC8D.00004C98
89		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC8F.00004C9F
90		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC84.00004CC8
91		Erfolgreich	250 Ok. 0000000053EDEC88.00004CCC

Abb. 10 NewsletterPro Versand

Das Hauptproblem der Aussendungen via NewsletterPro waren jedoch nicht die unzugestellten Emails, sondern die wie oben erwähnte relativ magere Rücklaufquote. Via LinkedIn wurden die Klinikerinnen noch einmal individuell informiert. Dies geschah im Zeitraum eines Monats nahezu täglich und in Summe 48 Mal. Siehe hierfür die nachfolgende Tab. C LinkedIn Aussendungen

Datum	Anzahl der Aussendungen
03.Aug	2
30.Jul	1
28.Jul	1
25.Jul	1
22.Jul	7
21.Jul	2
19.Jul	2
17.Jul	2
16.Jul	1
15.Jul	2
14.Jul	5
12.Jul	3
11.Jul	5
07.Jul	1
06.Jul	2
05.Jul	11
Gesamt	48

Tab. C LinkedIn Aussendungen

Die Aufarbeitung der Daten erfolgte mit der Applikation *MS Excel 2007*, auch die deskriptive Methodik, also die Veranschaulichung der Daten mit Hilfe von Tabellen und Diagrammen war Bestandteil der Arbeit mit diesem Programm.

4 Ergebnisse – Resultate

Zur Teilnahme an der Umfrage wurden per E-Mail in 3 Tranchen je zwischen 56 und 84 Personen informiert. Sehen Sie hierzu Tab. D Versandstatistik NewsletterPro. Nach marginaler Rücklaufquote - insgesamt 9 ausgefüllte Umfragen - wurden über ein Berufsnetzwerk namens *LinkedIn.com* Personen der zugeordneten Fachkreise persönlich kontaktiert und somit der Rücklauf mehr als verdreifacht.

Gehen wir davon aus, dass es sich bei dem wiederholten Mailversand um dieselben Personen handelt und addieren hierzu die einzelnen Personen, die via LinkedIn informiert wurden, so kommen wir auf eine Zahl von 84 per Email und 48 per LinkedIn informierten KollegInnen. Macht in Summe also 132 Personen, die über den Fragebogen Bescheid wussten.

Die Email Aussendung wurde dreimal durchgeführt, jedoch mit unterschiedlichem Outcome. Die ermittelten Adressen schienen unterschiedlich zu funktionieren. So kamen in den drei Tranchen jeweils unterschiedlich viele Emails beim Empfänger an. Siehe hierfür Tab. D Versandstatistik NewsletterPro. Wo die erreichten Empfänger bei Tranche 1 und 2 noch deutlich unter 65 Prozent der insgesamt 92 Adressen lagen, ist Tranche 3 mit fast 92 Prozent deutlich darüber.

Datum	zugestellt	nicht zugestellt	Prozent erfolgreich
01.07.2014	56	36	60,8695652
18.07.2014	58	34	63,0434783
15.08.2014	84	8	91,3043478

Tab. D Versandstatistik NewsletterPro

Um nun eine Rücklaufquote zu errechnen, ist es notwendig die endgültige Zahl der vollständig ausgefüllten Fragebögen zu kennen. Diese ist nach einem Befragungszeitraum von 58 Tagen am 21.08.2014 auf dem Stand von 31 vollständig und 6 unvollständig ausgefüllten Fragebögen angelangt. Setzen wir nun fest, dass valide Befragungen zumindest bis Seite 11 der insgesamt 15 Seiten ausgefüllt sein müssen, kommen wir auf einen Rücklauf von 32 Fragebögen. Rechnerisch heißt das, dass wir eine Rücklaufquote von 24.24 Prozent erreichen konnten. Angesichts des Arbeitsstresses in der Plastischen und *MKG*-Chirurgie ein durchaus akzeptabler Wert. Abb. 11 Soscisurvey Rücklaufstatistik zeigt die genaue Aufschlüsselung des Fragebogenrücklaufs.

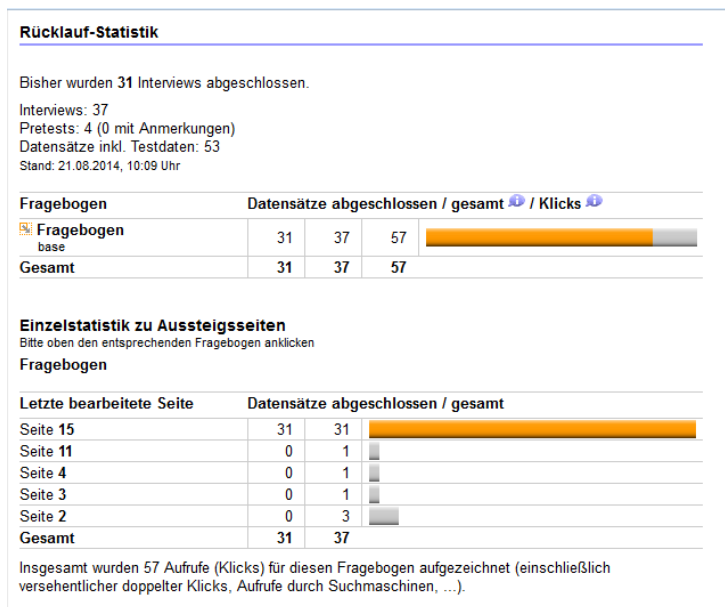


Abb. 11 Soscisurvey Rücklaufstatistik

Der Fragebogen umfasst insgesamt 14 Fragen, welche in Gruppen untergliedert sind. Als Gruppen wurden die Buchstaben P, W, A und V vergeben. Der gesamte Fragebogen, sowie Nomenklatur der Fragen ist im Anhang angeführt.

Um eine in Bezug auf die Gesamtbevölkerung der Länder zufriedenstellende prozentuelle Aufteilung bemüht, wurde je nach Rücklauf unterschiedlich lokalisiert informiert. Diese Möglichkeit wurde über LinkedIn wahrgenommen. Diese Plattform ermöglicht es nämlich, nach Personen, Berufsgruppen und Ländern zu suchen. Bei 34 für die Berechnung erwogenen Fragebögen komme ich auf die in Abb. 12 ersichtliche Verteilung der Herkunftsländer: Deutschland (Einwohner 80.781.000) (103) 52 Prozent, die Schweizer Kolleginnen (Bevölkerung 8.609.000) (104) und Kollegen beteiligen sich mit 27 Prozent und unsere österreichischen Landsleute (Bevölkerung 8.507.786) (105) fanden mit 21 Prozent Anteil an meiner wissenschaftlichen Befragung.

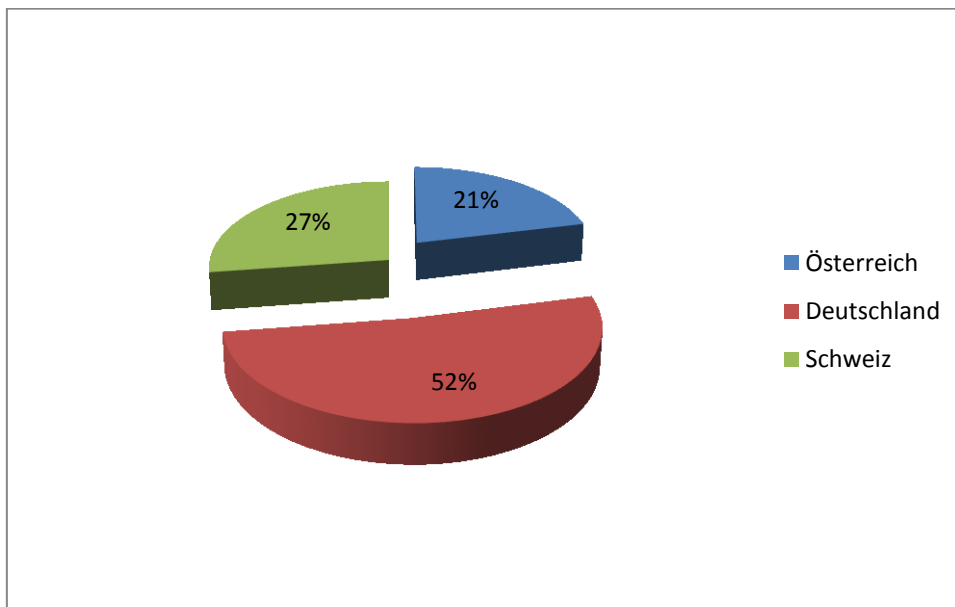


Abb. 12 Prozentuelle Verteilung der Länder

Auch unter Ansicht muss die Verteilung gestellt werden, in welchem Fachbereich die befragten KollegInnen operieren. Nachdem es rein quantitativ erstaunlicherweise (Referenzland Deutschland Stand 2010) ungefähr gleich viele praktizierende Plastisch- Rekonstruktive Chirurginnen und Chirurgen gibt (106), wie Ärzte die dem *MKG* Bereich zugehörig sind (107), sollte die Verteilung der befragten Chirurginnen und Chirurgen idealerweise ungefähr gleich hoch sein. Die tatsächliche Verteilung der befragten Kolleginnen und Kollegen aus Plastischer und *MKG* Chirurgie ist folgend in Abb. 13 ersichtlich.

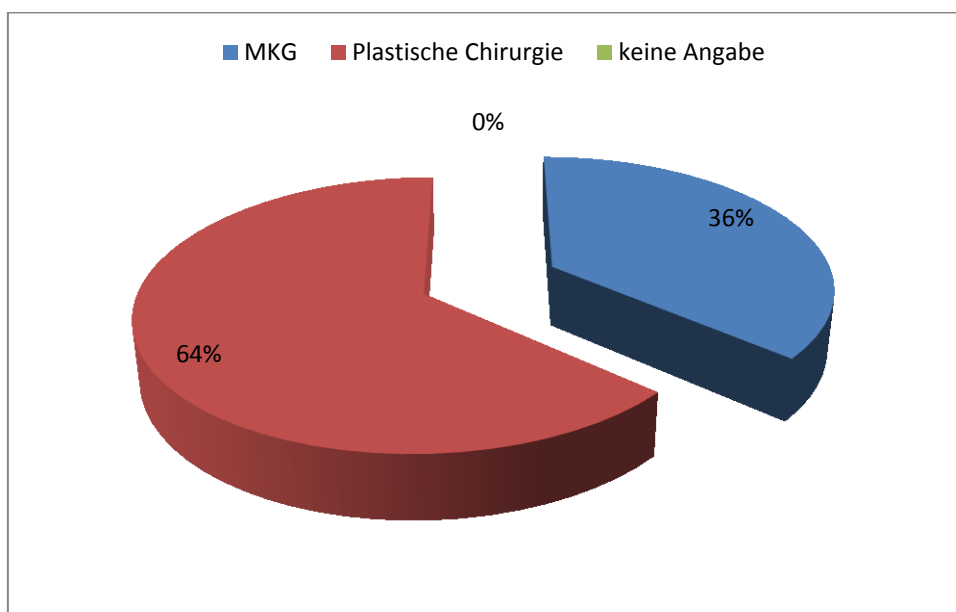


Abb. 13 Verteilung der befragten Fachrichtungen

Ursprünglich machten von 34 abgegebenen Fragebögen, 8 Prozent keine Angabe, 35 Prozent waren dem *MKG* Bereich zuzurechnen und der größte Anteil mit 57 Prozent entsprach den Plastisch- Rekonstruktiven Chirurginnen und Chirurgen. Die Personengruppe, welche keine Angabe machte, in Summe drei Personen, sind auch jene, die die Fragebögen nicht vollständig ausgefüllt haben. Rechnet man diese Gruppe heraus, so ergibt sich die in Abb. 13 ersichtliche Verteilung der Beteiligung von plastischer Chirurgie zu *MKG* Chirurgie von 64 zu 36 Prozent.

Erfragt wurde des Weiteren, wie lange die Befragten bereits in Ihren Fächern arbeiten um eventuell einen Trend zu erkennen, wer eher Zugang zu *Tissue Engineering* hat. Frage P005 des Fragebogens lautete: "Wie lange arbeiten Sie schon in Ihrem Fach, die Fachausbildungszeit inkludiert?".

Folgend ergab sich aus der Onlinebefragung die Abb. 14 in ersichtliche Verteilung.

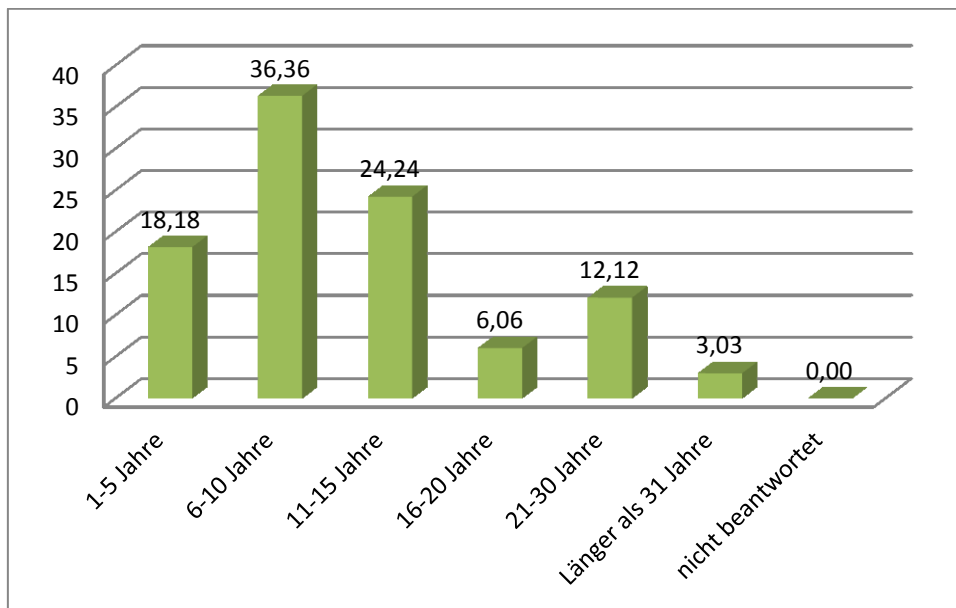


Abb. 14 Zeit in Bereich - Verteilung in Prozent

Hier ist mit 36.36 Prozent die Gruppe, der mit 6-10 Jahren in Ihrem Bereich Tätigen am häufigsten vertreten. 1-5 Jahre im Bereich und 11-15 Jahre sind mit 6 Prozent Differenz ungefähr gleich häufig als Antwort gezählt worden. Auch 21-30 Jahre im Beruf tätig waren mit 12.12 Prozent anzugeben. Insgesamt wurden hier 33 Fragebögen zur Berechnung herangezogen.

Die vertragliche und hierarchische Stellung innerhalb einer Klinik steht in engem Zusammenhang damit, wie lange man in seinem Bereich tätig ist, deshalb besprechen wir die Ergebnisse zu der Frage: *"In welchem Beschäftigungsverhältnis befinden Sie sich an Ihrer Klinik?"* in Abb. 15 gleich im Anschluss. Gesamt wurden für die Frage P004 33 Fragebögen für die Berechnung herangezogen.

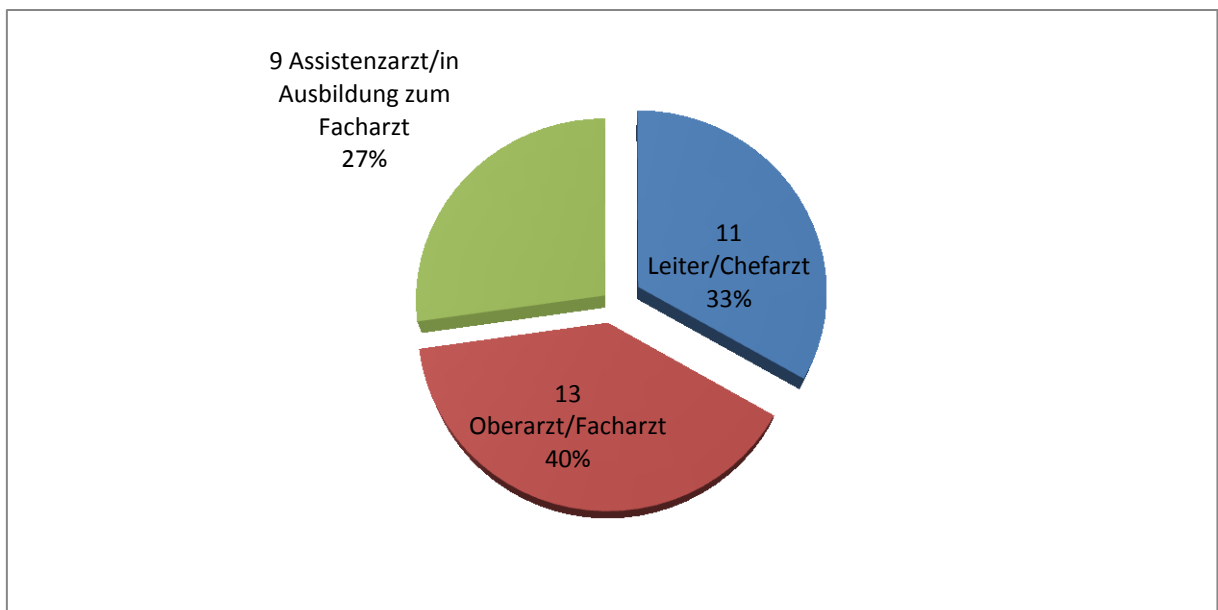


Abb. 15 Hierarchische Stellung innerhalb der Klinik

Hier ergibt sich eine einigermaßen gleichwertige Aufteilung aus Assistenzärzten, Oberärzten und Leitern von Einrichtungen. Das Verhältnis ist also in genannter Reihenfolge mit 27:40:33 Prozent anzugeben.

Wir wollten auch in Erfahrung bringen, welche Art von Klinik für die befragten Chirurgeninnen und Chirurgen den Arbeitsplatz darstellt. Die Intention dahinter war zu erfahren, ob es nun eher Universitätskliniken oder auch der private Bereich ist, welcher mit der doch sehr wissenschaftsnahen Technik des *Tissue Engineering* arbeitet. Die Verteilung der 32 als valide beurteilten Antworten wurde wie folgt berechnet: 6 % der Befragten kamen aus der privaten Praxis, 16 % arbeiteten in einer Privatklinik, 28 % waren in einer Klinik ohne Universitätsbezug tätig und stolzer Anführer ist der universitäre Bereich, der mit 50 % der befragten TeilnehmerInnen die Nase vorne hatte. Der Vollständigkeit halber, habe ich die Berechnungsgrundlage in Tab. E Art der klinischen Einrichtung abgebildet.

Art der Einrichtung	Prozent der Gesamtangaben
Universitätsklinik	50
Klinik ohne Universitätsbezug	28,125
Privatklinik	15,625
Praxis (Niedergelassen)	6,25

Tab. E Art der klinischen Einrichtung

Im Generellen waren wir auch daran interessiert, ob der oder diejenige im Feld der Chirurgie aktive Person auch wissenschaftlich arbeitet. Zu dieser Fragestellung gab es gleich zwei Fragen; zum einen: *"Sind Sie in Ihrem Fach aktiv wissenschaftlich tätig?"*, siehe Abb. 16 und zum zweiten *"Wenn Ja, beschäftigen Sie sich auch im Forschungsfeld Tissue Engineering?"*, siehe Abb. 17.

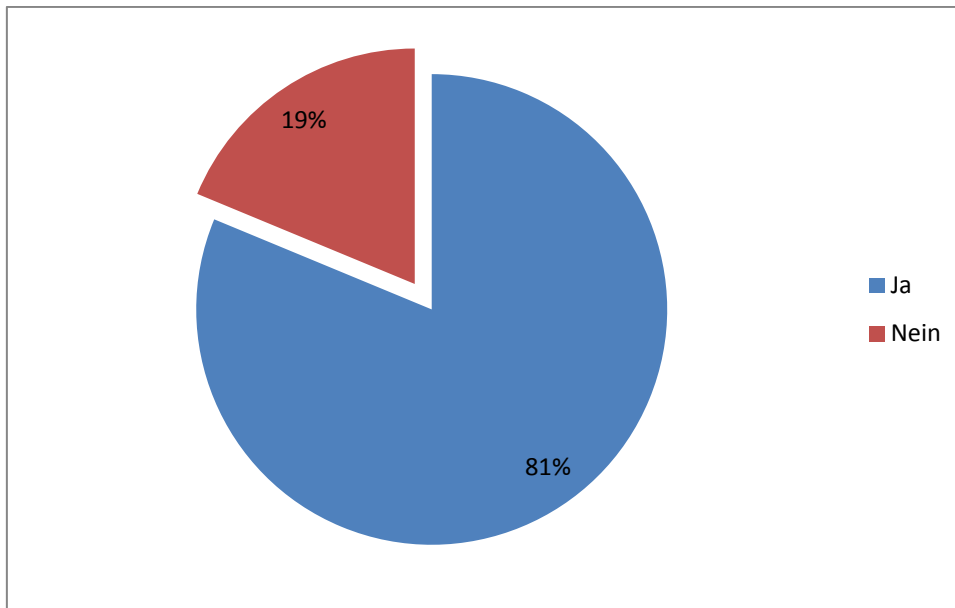


Abb. 16 wissenschaftliche Tätigkeit im chirurgischen Feld

81 Prozent aller 32 befragten Personen gaben an in ihren chirurgischen Fächern auch wissenschaftlich zu arbeiten, wohingegen 19 Prozent keiner wissenschaftlichen Tätigkeit nachgingen.

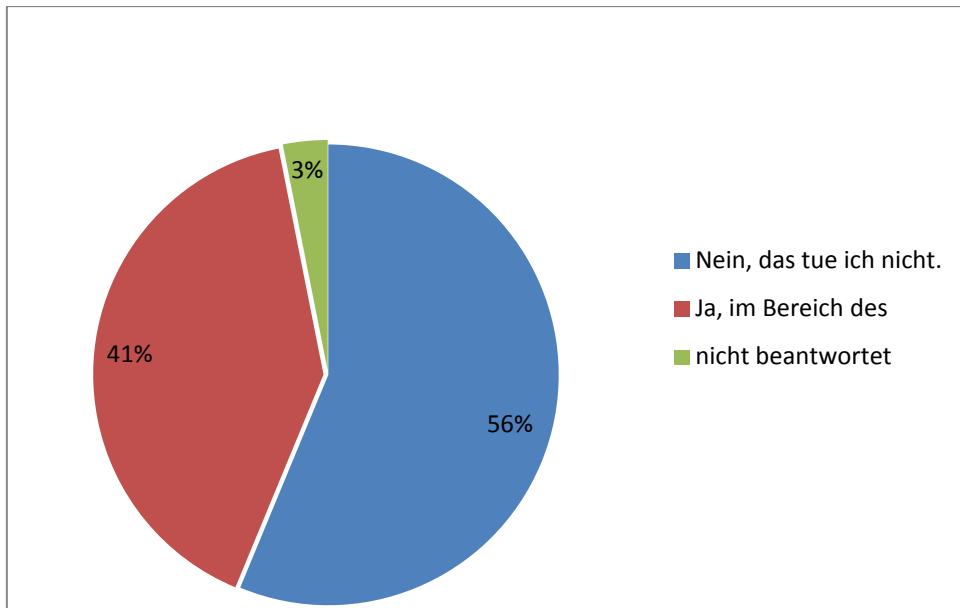


Abb. 17 wissenschaftliche Beschäftigung mit Tissue Engineering

Bei der Frage nach der wissenschaftlichen Tätigkeit im Feld des *Tissue Engineering* waren 41 Prozent mit dem Thema befasst und 56 Prozent verneinten die wissenschaftliche Tätigkeit in diesem Feld. Für die quantitative Auswertung dieser Fragestellung wurden 32 valide ausgefüllte Fragebögen herangezogen.

Frage 8 des Fragebogens wollte ermitteln, auf welche Methode des *Tissue Engineering* von den Chirurgeninnen und Chirurgen bereits zurückgegriffen wurde. Als Antwortmöglichkeiten standen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

A001_07 Nein, ich habe noch nicht mit *Tissue Engineering* gearbeitet.

A001_01 Hautersatz

A001_02 Weichteilgewebersatz

A001_05 Knorpelersatz

A001_04 Knochenersatz

A001_06 Andere, welche? [Eingabefeld]

Tab. F Antwortmöglichkeiten Frage 8

In diesem Fall wurden auch Mehrfachantworten gewertet, deshalb komme ich zu der in Abb. 18 dargestellten Verteilung der Antwortmöglichkeiten.

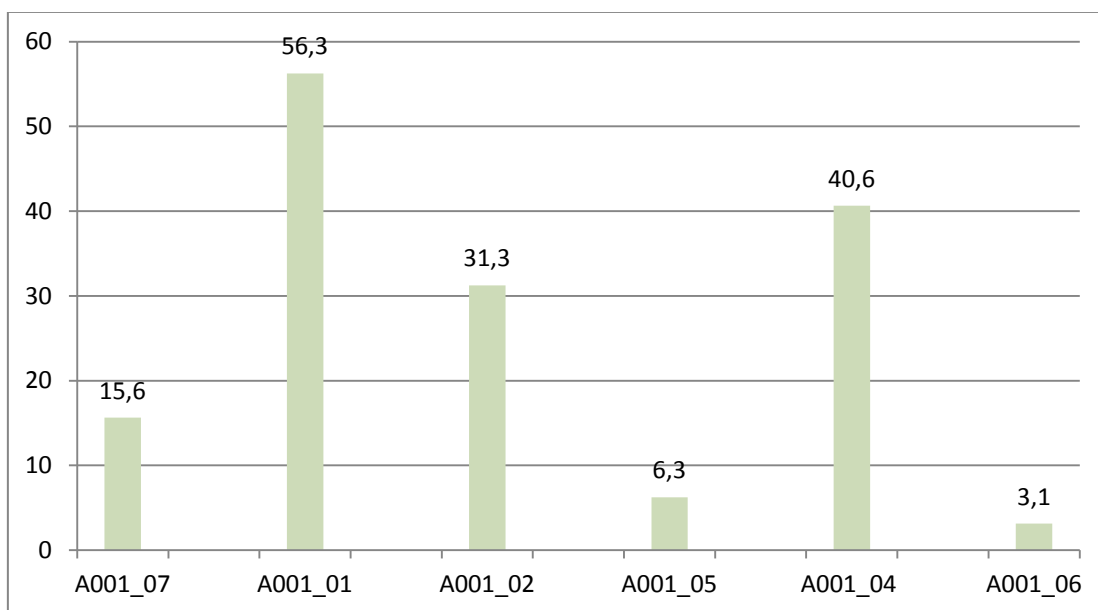


Abb. 18 prozentuelle Antwortverteilung Frage 8

In Worten haben 15.63 Prozent noch nie mit *Tissue Engineering* gearbeitet, der prozentuell höchste Anteil mit 56.25 im Hautersatz und 31.25 Prozent wandte das Verfahren im Weichteilgewebersatz an. Immerhin 6.25 Prozent der befragten Chirurgen gaben an, dass sie mit der *TE* Technik Knorpelgewebe transplantierten und 40.63 Prozent haben Ihrer Angabe nach im Knochenersatzbereich damit gearbeitet. Nur eine Person, oder 3.13 Prozent hatte in dem manuellen Eingabefeld etwas angegeben. Als Antwort für die Frage A001_06 wurde der *Schleimhautersatz* eingegeben.

Frage 9, oder A002 lautete: „Wenn Sie noch nicht auf Tissue Engineering zurückgegriffen haben, warum nicht?“. Hier wurden die in Tab. G Antwortmöglichkeiten Frage 9 folgend angeführten Antwortmöglichkeiten zur Verfügung gestellt.

Wortwörtliche Antwortmöglichkeiten
<i>Keine Zugriffsmöglichkeiten in meinem Krankenhaus</i>
<i>Kosten</i>
<i>Invasivität und Belastung für den Patienten</i>
<i>Aufwand für den Operateur</i>
<i>Wegen des Zeitfaktors</i>
<i>Aufgrund des zu erwartenden Ergebnisses</i>
<i>Wegen der Gefahr von Infektionen</i>
<i>Aufgrund der zu erwartenden Komplikationen</i>
<i>Ich sehe im Moment keinen Vorteil in dem Tissue Engineering Verfahren</i>
<i>Andere Gründe</i>
<i>nicht beantwortet</i>

Tab. G Antwortmöglichkeiten Frage 9

Die Verteilung der beantworteten Single Choice Angaben entnehmen Sie dem folgenden Diagramm Abb. 19 prozentuelle Antwortverteilung Frage 9.

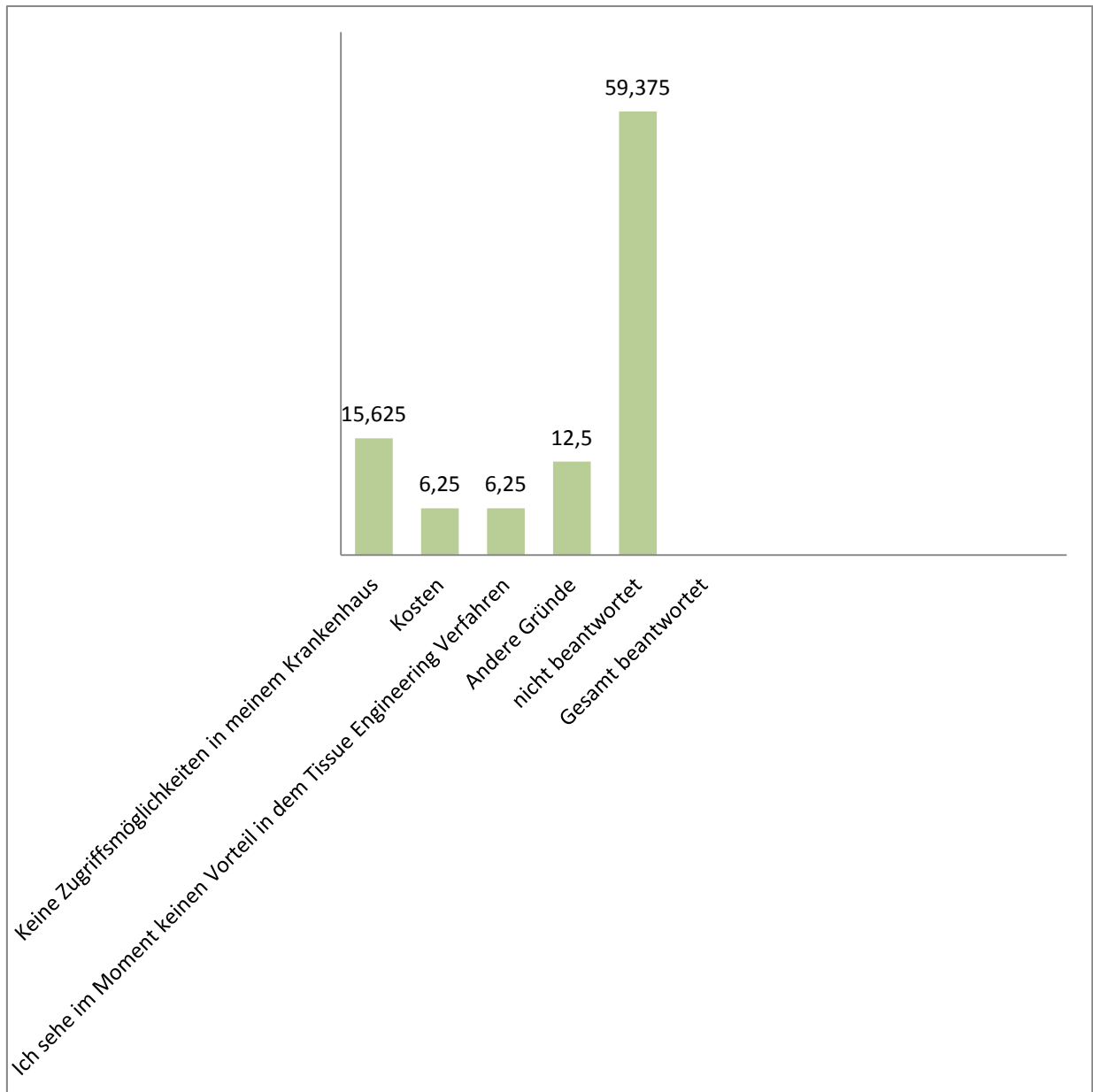


Abb. 19 prozentuelle Antwortverteilung Frage 9

Der größte Anteil der Antwortmöglichkeiten der Frage 9 blieb unbeantwortet. Insgesamt 19 der 32 Personen, also fast 60 Prozent ließen die Frage offen. Lediglich 4 Antwortmöglichkeiten wurden verwendet: *Keine Zugriffsmöglichkeit in meinem Krankenhaus* (15.63%); *Kosten* (6.25%); *Ich sehe im Moment keinen Vorteil in dem Verfahren* (6.25%) und *Andere Gründe* (12.5%).

Auf die Frage 10 „In welchem/n Punkt/Punkten ist Tissue Engineering Ihrer Meinung nach konventionell chirurgischen Methoden überlegen?“ wurde zum größten Teil manuell eingegeben. Laut Abb. 20 wurde von vier Personen als Antwort *Invasivität und Belastung für den Patienten* gewählt und drei gaben *Faktor Zeit* an, wohingegen der Rest der befragten Personen eine manuelle Eingabe als besser erachtete und 38 Prozent gar keine Beantwortung dieser Frage vornahmen. Sie entnehmen die Aufschlüsselung der angegebenen Antworten Abb. 20 und der manuellen Eingaben Tab. H manuelle Eingaben Frage 10. Immerhin 13 Personen gaben ihre Antworten via Eingabefeld ein, wohingegen 12 Personen die Frage unbeantwortet ließen.

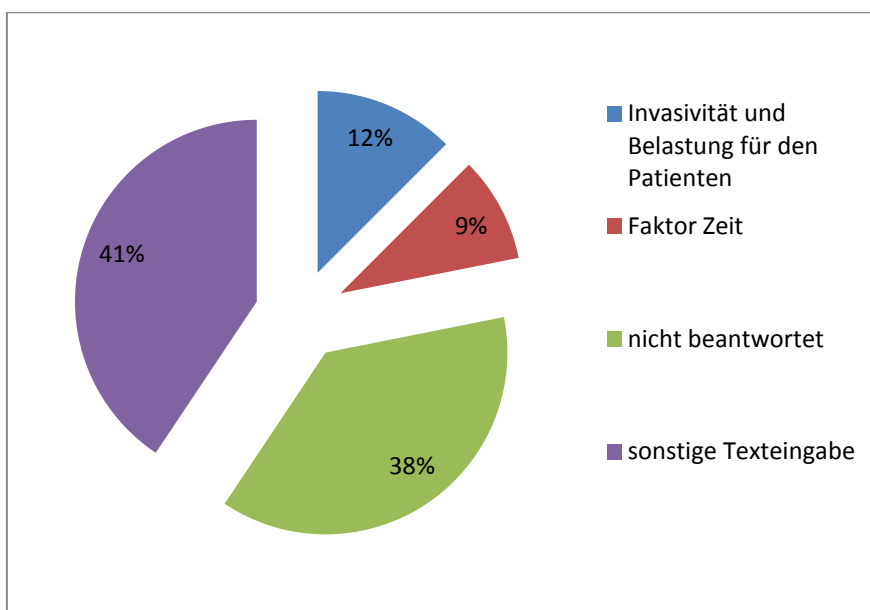


Abb. 20 Antwortverteilung Frage 10

Tissue Engineering - Überlegenheit gegenüber konventionellen Methoden

<i>gar nicht</i>
<i>Kein Hebedefekt, Verfügbarkeit</i>
<i>Hebedefekt</i>
<i>Gewebexpansion</i>
<i>minimierte Abstoßungsreaktion, spezialisierte Transplantation mit für die Region typischen Zellen, geringere Sekundärdefekte an der Spenderregion</i>
<i>bisher nur im Hautersatz</i>
<i>bei jeder Art von Gewebeersatz</i>
<i>Bei hoher Komorbidität</i>
<i>meiner Meinung nach noch nicht überlegen, ggf. im Bereich des Hautersatzes</i>
<i>Vermeidung von Entnahmestellen, niedrigere Morbidität</i>
<i>momentan in keinem</i>
<i>Der wichtigste Faktor für TE wird das Ausschalten des chirurgischen Faktors bei der Gewinnung von "Graft Tissue" und Ersatz durch TE.</i>

Tab. H manuelle Eingaben Frage 10

Tab. H manuelle Eingaben Frage 10 wurde lediglich auf Rechtschreibfehler und Tippfehler korrigiert und enthält die vollständige Auflistung aller manuell eingetragener Antworten.

Auf Frage 11 hin, wo wieder die Möglichkeit der Mehrfachauswahl bestand, ergab sich die in Abb. 21 ersichtliche Verteilung. Die Frage lautete: „*In welchem Bereich sehen Sie noch Veränderungs- bzw. Verbesserungspotential für den Einsatz von Tissue Engineering?*“ Als Antwortmöglichkeiten standen 4 Optionen zur Verfügung: *Hautersatz*, *Weichteilgewebeersatz*, *Knorpelersatz* und *Knochenersatz*. Sie entnehmen die angegebenen Antworten in Prozent.

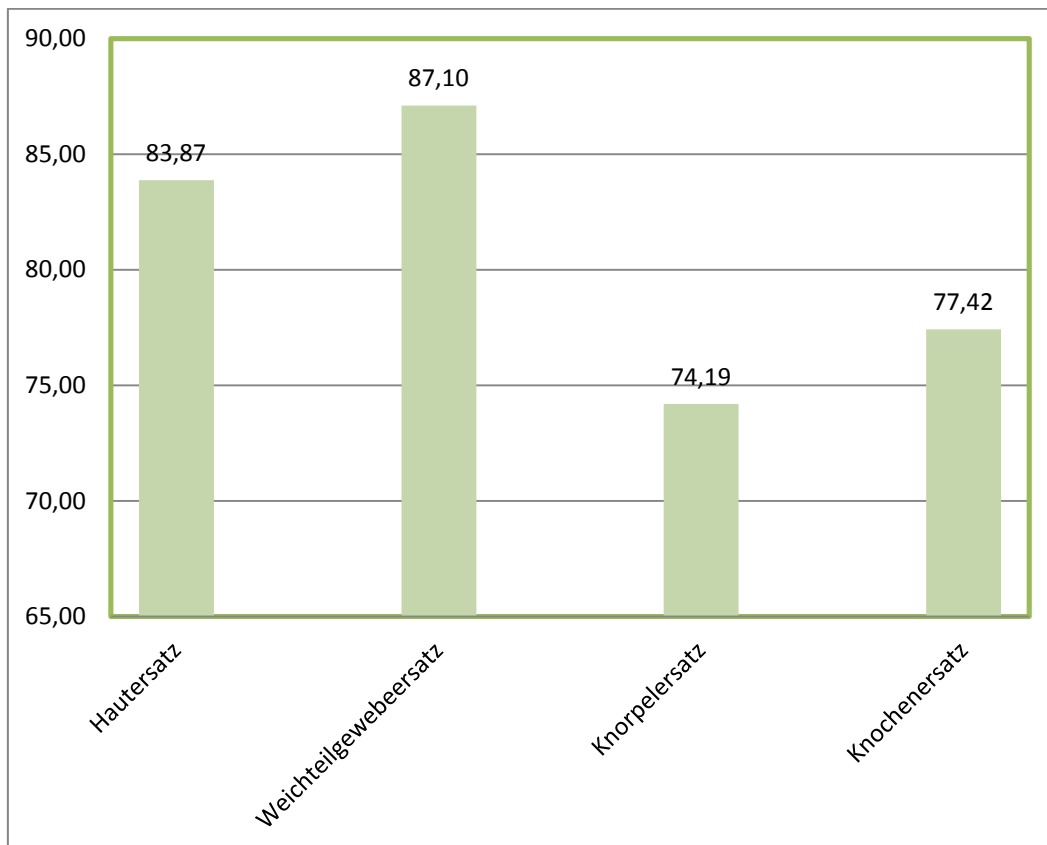


Abb. 21 Verbesserungspotential des TE Frage 11

Auf die Frage hin, wo die Kolleginnen und Kollegen die zukünftigen Einsatzgebiete des *Tissue Engineering* sehen, kamen Antworten, die zur besseren Veranschaulichung in Tab. I zukünftige Einsatzmöglichkeiten des TE gruppiert und zusammengefasst wurden.

Zukünftige Einsatzmöglichkeiten des Tissue Engineering		
Knochen		
Knochenersatz	Zahnersatz	langstreckige Knochendefekte
Knochenregeneration	Knochenaugmentation	Knochenersatz bei größeren Defekten
Arthrosetherapie	Unfallchirurgie und Orthopädie	
Knorpel		
Knorpelersatz	Knorpelersatz an kleinen Gelenken	Knorpel bei Kiefergelenksproblemen
Weichteilgewebe		
Verbrennung	Weichgewebeersatz	Brustaugmentation
Fettgewebeaugmentation	Endgültige Weichteildeckung	Brustrekonstruktion
Haut und Schleimhaut		
Haut- und Schleimhautersatz	Mundschleimhaut	Hautanhangsgebilde
Hautersatz inkl. Dermis	Full-thicknes skin substitute	
nicht gruppierbare Antworten		
Ersatz von Akren	Volumenersatz - Defekte	Composite tissue
Große Substanzdefekte	Unfälle	Fehlbildungen
Implantate	Funktionsstrukturen	Verschiebeschicht über Sehnen, Knochen, Gefäßen
Nervenregeneration	Gefäßrekonstruktion	Präfabrikation benötigter "Ersatzteile"
Transplantationschirurgie	u.U. Organersatz	Replant
Tumorchirurgie	Nervenchirurgie	Gefäßchirurgie

Tab. I zukünftige Einsatzmöglichkeiten des TE

Bei der Fragestellung 13 *"Haben Sie in Ihrem Bereich schon mit Stammzellen gearbeitet?"* entnehmen Sie die in Abb. 22 Verwendung von Stammzellen ersichtliche Verteilung.

42 Prozent gaben an, noch nie mit Stammzellen gearbeitet zu haben. Hingegen 58 Prozent der befragten 31 ChirurgInnen, haben schon Erfahrung in der Arbeit mit Stammzellen.

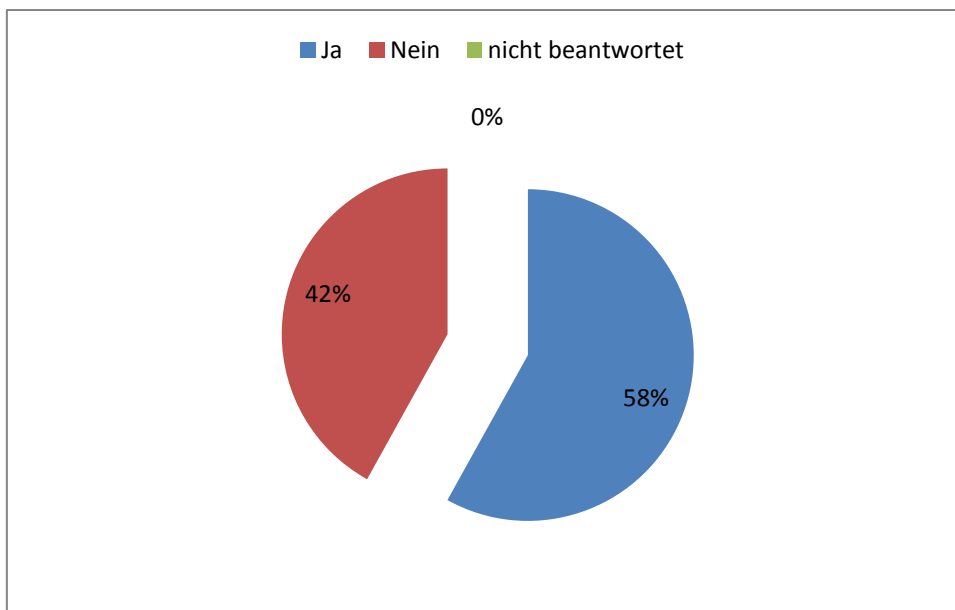


Abb. 22 Verwendung von Stammzellen

Die folgende Tab. J spiegelt die Antworten auf Frage 14 wider: "Wo sehen Sie Einsatzmöglichkeiten für Stammzellen in Ihrem Bereich?". Die Antworten wurden nicht verändert, lediglich die Rechtschreib- und Tippfehler korrigiert, sodass es zu keiner inhaltlichen, oder statistischen Verzerrung kommen kann.

Einsatzmöglichkeiten für Stammzellen
Regenerative Medizin, Fettstammzellen, Immunmodulation, Wundmodulation, Angiogenese, Tissue Engineering
Regeneration von diversen Geweben
Leberregeneration
Chron. Entzündungen
Wundheilung, Nervenersatz, Immunologie
Hauttransplantation
Präimplantologische Aufbauten
Geweberegeneration
Regenerative Medizin
Züchtung von Zähnen
Hautersatz
Fettgewebe, Binde- und Stützgewebe, Haare
Knochenersatz
Weichteilgewebsdefekte
Mammarekonstruktion
Fetttransplantation
Knochenregeneration
Wundmanagement (chronische Wunden)
Tumorchirurgie
Fett
Neovaskularisierung bei Patienten mit pAVK in Zusammenarbeit mit Angiologen/Gefäßchirurgen
Co-Kulturen mit z.B. Osteoblasten, Knorpelzellen
Innenohr
Gesichtshautverbesserung bei Elastose
Fettgewebe

Tab. J Stammzellen Einsatzgebiete

5 Diskussion

Nach Klärung und Erhebung der entwickelten Fragestellungen zum Thema *Tissue Engineering* steht nun unter anderem noch offen, welche Vergleichspublikationen es in diesem Bereich gibt. Gab es vergleichbare Studien mit demselben Themengrund? Wo stehen wir momentan in diesem Verfahren? Sind die Ergebnisse anderer Arbeiten mit den meinigen konform? Welche Fragestellungen und Anregungen ergeben sich aus den erhobenen Daten? Und was können wir zum Thema Zukunft in diesem Arbeitsbereich sagen? Wohin entwickelt sich die TE Methode, wo wird sie in Zukunft angewandt werden? Diese Fragen und mehr versuche ich in dem anschließenden Kapitel zu beantworten.

5.1 Allgemeine Diskussion der Arbeit

Vorweg möchte ich hier noch einmal die grundlegende Fragestellung anführen, welche zur Entstehung dieser Arbeit geführt haben. Als erste Hauptfrage hatte uns interessiert, welchen Stellenwert das *Tissue Engineering* in der Plastischen- und Rekonstruktiven-, sowie der *MKG*- Chirurgie hat. Die Frage nach dem momentanen Stellenwert in den ausgewählten Disziplinen konnte ich mithilfe der theoretischen Themenrecherche und der Einbringung von momentanem Studienwissen hauptsächlich in *Kapitel 1.6* klären. Für diese Arbeit war jedoch nur die Anwendung des *TE* Verfahrens im kraniofazialen Bereich vordergründig. Die Themenrecherche wurde wie in *Kapitel 3* besprochen mit unterschiedlichen Medien durchgeführt, jedoch soll angemerkt sein, dass sich die Studienlage und die theoretische Basis dieser Arbeit definitiv vor 12/2014 befinden. Spätere Publikationen konnten nicht berücksichtigt werden.

Obwohl es sich bei dem *Tissue Engineering* um ein sehr vielfältiges Verfahren handelt, auch breitgefächerte Indikations- und Einsatzgebiete sind hier zu nennen, beschränkt sich diese Arbeit auf die Kopf- und Halschirurgie und im speziellen *MKG* und Plastische Chirurgie als vorherrschende Fächergruppen. Aufgrund der Breite des Einsatzes und der vielen Möglichkeiten dieses Verfahrens musste sich im Vorfeld genau überlegt werden, welche Studien und Publikationen hier als

theoretische Grundlage gewählt und verwendet werden. Dieses strengselektive Auswahlverfahren wurde nach bestem Wissen und Gewissen durchgeführt und mit einer Aneignung der theoretischen Grundlagen des *Tissue Engineering* verknüpft.

Die Arbeit zeigt auch anatomische und chirurgische Grundlagen auf und beschäftigt sich eingehend mit dem chirurgischen Operationsgebiet, dessen Gewebetypen und somit der makroskopischen und mikroskopischen Betrachtung des behandelten Bereiches. Die Anwendung des *Tissue Engineering* erfordert das Wissen über das Verfahren zur Gewebeherstellung. Hier wurde zu Recherchezwecken auf Studien und Publikationen von vorwiegend einer wissenschaftlichen Gruppe zurückgegriffen, Minuth et al. (24).

Ein großes Fragezeichen vor Entstehung der Arbeit war für uns, wie Klinikerinnen und Kliniker die zukünftigen Einsatzmöglichkeiten der *TE* Methode sehen. Hier konnten mit Hilfe des Fragebogens einige zukunftssträchtige Einsatzgebiete eruiert werden.

5.2 Thesen und Fragestellungen in Bezug auf den Fragebogen

Die Entwicklung des Fragebogens legte Wert auf die Evaluierung des Stands und der Anwendung von *Tissue Engineering* in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Für diese Arbeit war es wichtig zu eruieren, ob und inwieweit die Klinikerinnen und Kliniker mit diesem Verfahren vertraut sind.

Angaben zur Person waren für uns zur Vergleichbarkeit vordergründlich und so erfragten wir in welcher Disziplin die Chirurginnen und Chirurgen tätig waren, also hier *MKG* oder Plastische Chirurgie, aber auch der hierarchische Rang der Person innerhalb der Klinik sollte angegeben werden.

Nachdem wir uns dachten, dass es auch Unterschiede gibt, inwieweit ein so wissenschaftliches Verfahren bezogen auf das Berufsalter eines Anwenders zum Einsatz kommt, erhoben wir auch wie lange die jeweilige Person schon in ihrem Feld arbeitete.

Im Vorfeld hatten wir uns gedacht, dass berufsältere und somit erfahrenere Chirurginen und Chirurgen auch eher wissenschaftliche und experimentelle Verfahren anwenden würden.

Als These stand auch im Raum, dass wissenschaftliche Anwendungen, wie das *TE* auch eher in universitären oder universitätsnahen Einrichtungen angewandt werden. Diese These wollten wir mit der Frage nach der Art der klinischen Einrichtung verifizieren.

Auch war es für uns wichtig zu erheben, ob die befragte Person wissenschaftlich tätig ist und sich speziell auch wissenschaftlich mit dem *TE* Verfahren beschäftigt.

Wir gingen auch auf die Art der Anwendung, wie auch eventuelle Gegenargumente der *TE* Methode ein. Wir wollten hierbei erfahren, welche *TE* Technik die Chirurginen und Chirurgen schon angewandt haben oder weshalb sie bisher kein *TE* Verfahren anwenden konnten.

Ist das *TE* bisher etablierten konventionell chirurgischen Methoden überlegen? Wir suchten auch nach Entwicklungspotential für den Einsatz der *TE* Methode.

In unserem Fragebogen stellten wir den Ärztinnen und Ärzten die Frage, wo sie zukünftige Einsatzgebiete des *Tissue Engineering* sehen. Um den Ausgang der Antworten so breit wie möglich zu gestalten, hatten wir die Frage mit einer offenen Texteingabe gehalten.

Den Blick in Richtung Zukunft gerichtet, wollten wir wissen, ob die Befragten schon einmal mit Stammzellen gearbeitet hatten, beziehungsweise wo sie die Einsatzgebiete für die Anwendung von Stammzellen sehen.

Durch unsere anfänglichen Thesen entstanden Fragen, welche mit Hilfe des Fragebogens Beantwortung finden sollten. Die Ergebnisse des Fragebogenrücklaufs, wie auch die Beantwortung der Fragestellungen werden im folgenden Kapitel behandelt.

5.3 Diskussion der Ergebnisse der wissenschaftlichen Befragung anhand der aktuellen Studienlage

Die erste Frage des Fragebogens wollte erfahren, woher der/die ausfüllende ChirurgIn kommt, beziehungsweise wo er oder sie tätig ist. Wir kamen auf folgende Verteilung: 52% der Antworten kamen aus Deutschland, 27% aus der Schweiz und 21% aus Österreich. Bezogen auf die Bevölkerungsanzahl, sollte Österreich (105) und die Schweiz (104) wegen der nahezu gleichen Einwohnerzahl auch ungefähr gleich viele Beteiligte hervorbringen, Deutschland (103) durch die fast zehnfach höhere Bürgeranzahl auch einen definitiv höheren Anteil. Wir sind mit unserem Ergebnis bezüglich der demographischen Verteilung zufrieden. Lediglich die österreichischen Landsleute hätten noch eine höhere Teilnehmerzahl haben können, um ein absolut reines Ergebnis zu erzielen. Die Wichtigkeit der Vergleichbarkeit und gleichwertigen Verteilung der drei Gruppen wurde hier bedacht und deshalb bei der Individualinformation via *LinkedIn* immer Klinikerinnen und Kliniker informiert, welche bezogen auf die Nationalität zu diesem Zeitpunkt unterrepräsentiert waren.

Auch ein Punkt war, welchem Fachbereich die Beteiligten angehören. Aufgrund der nahezu gleichen Anzahl an gemeldeten Plastischen- und *MKG*-Chirurgen (Referenzland Deutschland Stand 2010) und der gleichwertigen Behandlung beider Fächergruppen in dieser Arbeit wünschten wir uns eine 50:50 Verteilung. Jedoch wurde der *MKG*-Bereich mit einem Anteil von 36 Prozent von der Plastischen Chirurgie mit 64 Prozent überboten. Wir haben hier also eine nahezu 2/3 zu 1/3 Verteilung zu Gunsten der Plastischen Chirurgie. Nachdem beide Disziplinen auch in unterschiedlichen Bereichen mit der Anwendung des TE arbeiten (46, 63, 87), wäre eine gleichwertige Aufteilung wünschenswert gewesen. Der Anteil der Chirurginnen und Chirurgen ändert in diesem Fall jedoch nichts am outcome der unterschiedlichen Fragestellungen. Man könnte aufgrund unserer Rücklaufverteilung mutmaßen, dass Chirurginnen und Chirurgen in der Plastischen Chirurgie eher bereit sind sich an wissenschaftlichen Arbeiten zu beteiligen. In unserem Fall ist jedoch die genaue Anzahl der über den Fragebogen informierten Kollegen nicht bekannt. Deshalb kann diese provokative These weder belegt, noch widerlegt werden.

Wissenswert war, wie lange die beteiligten Chirurginnen und Chirurgen in ihren jeweiligen Fächern tätig sind. Es stand für uns im Vordergrund die These zu behandeln, ob ChirurgInnen, welche länger in Ihrem Feld sind auch eher Zugang zu wissenschaftlichen Anwendungen wie dem *Tissue Engineering* haben. Der größte Anteil unseres Rücklaufs wurde von den berufsjüngeren gestellt. Über 54 Prozent der ausgefüllten Fragebögen kamen von Ärzten, welche weniger als 10 Jahre in ihren Feldern tätig waren. Hierzu kann man zwei Thesen in den Raum stellen. Entweder sind es eher die jüngeren Kollegen, welche online Fragebögen ausfüllen, oder dass wirklich auch eher jüngere Kolleginnen und Kollegen mit der *TE* Methode arbeiten. Ich glaube, dass man diese Vermutungen mit Hilfe dieser Arbeit nicht bestätigen kann.

Auch die vertragliche oder hierarchische Stellung innerhalb der jeweiligen Klinik war für uns ein Thema. Sie geht oftmals Hand in Hand mit der Arbeitsdauer in Tätigkeitsfeld. Je länger also ein Kollege oder eine Kollegin in ihrem Feld tätig ist, desto höher normalerweise auch die Stellung innerhalb des Krankenhauses. In unserem Fall waren die Antworten einigermaßen gleichmäßig verteilt. 33% waren in der Position des Leiters, 40% Oberärzte oder Fachärztinnen und 27% gaben an, sich in ihrer Assistenzzeit zu befinden. Als Hauptanteil kristallisierten sich wie in der Vorfrage auch eher jüngere Kolleginnen und Kollegen heraus.

Welchen Bezug die Klinikerinnen und Kliniker zur Universität haben war für uns von großem Interesse. Hierbei erhofften wir uns eine hohe Teilnahme an im universitären Bereich tätigen Chirurginnen und Chirurgen, weil wir davon ausgingen, dass der universitäre Bereich eher mit wissenschaftlichen Anwendungen wie dem *Tissue Engineering* arbeitet. Was wir aufgrund der Beantwortung bezogen auf die Art der klinischen Einrichtung sagen können ist, dass die größte Teilnehmergruppe dem Universitätsbereich zugehörig war. 50 Prozent der ausfüllenden Personen waren im universitären Bereich tätig, wohingegen 28 Prozent in einer Klinik ohne Universitätsbezug arbeiteten. Nur 6 Prozent waren in der Praxis tätig und immerhin 16 Prozent der Beteiligten in Beschäftigung in einer Privatklinik. Für zukünftige Arbeiten mit dem Thema *TE* gilt es also zu erfragen, ob es wirklich hauptsächlich Kliniken mit Universitätsbezug

sind, welche mit *TE* arbeiten. Fragestellung für kommende Arbeiten könnte auch sein, wie dieses Verfahren breitenwirksamer gemacht werden kann um auch mehr Anwendung im privaten und eventuell niedergelassenen Bereich zu finden.

Arbeiten die Kolleginnen und Kollegen auch wissenschaftlich in ihren Feldern? Stolze 81 Prozent bejahten diese Frage und nur 19 Prozent gaben an, sich nicht wissenschaftlich zu betätigen. Eng in Verbundenheit mit dieser Frage steht die konkrete Fragestellung nach der wissenschaftlichen Beschäftigung mit der *TE* Methode. Hier gaben 56 Prozent an sich auch wissenschaftlich mit dem Thema zu beschäftigen, 41 Prozent verneinten, dass sie sich wissenschaftlich mit dem *TE* Feld auseinandersetzen. Hier war also ein sehr hoher Anteil wissenschaftlich mit dem *TE* Verfahren betraut, was auch erklärt, in welchem Umfang und Detailreichtum die kommenden Fragen Beantwortung fanden. Man kann annehmen, dass der hohe Prozentsatz der wissenschaftlich tätigen auch dadurch zustande kommt, dass eben jene eher an wissenschaftlichen Umfragen teilnehmen. Zusätzlich ist genau im Bereich *Tissue Engineering* eine steigende Anzahl an forschenden Wissenschaftlern tätig. Auf der Plattform PubMed kann man eine stetig steigende Anzahl der Publikationen zu dem Thema *Tissue Engineering* abrufen. Das zeigt, dass sich im Laufe der Zeit immer mehr Personen mit dem Thema befassen. Zum Abfragezeitpunkt (25.12.2014) finden sich über 63000 Publikationen zum Thema *Tissue Engineering*.

Wir wollten von den Befragten wissen, auf welche Methode im *TE* sie schon zurückgegriffen haben. Hier gaben nur 15.6 Prozent an noch nicht mit *TE* gearbeitet zu haben. In Reihenfolge nach absteigender Häufigkeit wurden von den Medizinerinnen und Medizinern folgende Antworten gewählt: *Hautersatz* (56.3%), *Knochenersatz* (40.6%), *Weichteilgewebersatz* (31.3%), *Knorpelersatz* (6.3%) und *Schleimhautersatz* (3.1%). Um hierfür Erklärungen zu finden, ist theoretisches Hintergrundwissen und auch ein Bezug zu den befragten Fächergruppen nötig. Erstmal ist im Bereich des *Tissue Engineering* der Hautersatz das etablierteste und studententechnisch das quantitativ am zweithäufigsten beforschte Gebiet (Eingabetext PubMed: *skin tissue engineering* vs. *bone tissue engineering*; Stand 12.09.2014). Auch findet sich im Hautbereich eine große Schnittmenge zwischen Plastischer Chirurgie und *MKG* Chirurgie. Beide Fächergruppen verwenden das

Verfahren zur Hautwiedherstellung im Kopf- und Halsbereich. Knochenersatz findet in der *MKG* Chirurgie großen Anteil, da sich wie schon in den bisherigen Kapiteln erwähnt die *MKG* Chirurgie sehr stark mit ossären Strukturen beschäftigt. Somit ist es logisch, dass auch diese Gruppe starke Vertretung findet. Weichteilgewebeersatz geht oft Hand in Hand mit Hautersatz, auch ist dies ein Feld im *TE*, welches sich inzwischen als sehr entwickelt bezeichnen kann. Unterschiedlichste Studiengruppen weltweit haben in den letzten Jahren dieses Gebiet vorangetrieben. Knorpelersatz (108) und auch der Schleimhautersatz (109) sind beides Verfahren, die bei unserem Fragebogen quantitativ eher in den Hintergrund treten. Diese Einsatzgebiete sind studententechnisch noch stark in Entwicklung begriffen, auch sind die Chondrozyten eine bisher noch schwer kultivierbare Zellart. (110)

Ein weiterer Punkt der uns interessierte war, weshalb die Mediziner - sofern noch nicht mit *TE* gearbeitet wurde - noch nicht auf dieses Verfahren zurückgegriffen haben. Nachdem ein sehr großer Teil der ChirurgInnen schon mit dem Verfahren Erfahrung hat, es sogar in 41 Prozent der Fälle selbst beforscht (siehe Abb. 17 wissenschaftliche Beschäftigung mit Tissue Engineering), fiel die Beantwortung der Frage folgend aus: Fast 60 Prozent ließen die Frage unbeantwortet, 12.5 Prozent hatten andere Gründe angegeben warum sie nicht mit *TE* arbeiten, 6 Prozent der Anwendung fiel den Kosten zum Opfer und 15.63 Prozent gab an, dass sie in ihrem Krankenhaus keinen Zugriff auf die genannte Methode haben. Immerhin fast 7 Prozent gaben an, dass sie im Moment keinen Vorteil in dem Verfahren sehen. Fast 60 Prozent nahm keine Beantwortung der Frage vor. Daraus kann geschlossen werden, dass es sich hierbei um Personen handelt, die schon mit diversen *TE* Verfahren gearbeitet haben.

Für uns interessant war auch, inwieweit das *TE* Verfahren konventionell chirurgischen Methoden überlegen ist. Bei dieser Frage hatten wir Antworten vorgefertigt und auch die Möglichkeit einer manuellen Eingabe war vorhanden. Abb. 20 Antwortverteilung Frage 10 auf Seite 59 gibt Aufschluss über die prozentuelle Verteilung der Antworten. Von den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten wurden *Invasivität und Belastung für den Patienten*, sowie

Faktor Zeit als Proargument für *TE* gesehen. Die manuelle Eingabe brachte die in Tab. H manuelle Eingaben Frage 10 auf *Seite 60* zum Vorschein. Die Klinikerninnen und Kliniker sprechen hier von *nicht vorhandenen Hebedefekten* oder *Gewebeexpansion*, wie auch von *gar keinem momentan vorhandenen Vorteil*. Der größte Teil der ausgefüllten Antworten lies aber den Trend erkennen, dass die Chirurginnen und Chirurgen *Tissue Engineering* als ein sehr wohl in Teilbereichen überlegenes Verfahren ansehen. Auch in der Literatur finden sich einige Vorteile des Verfahrens. Um hier nur ein Beispiel zu nennen, welches sich mit unseren Antworten deckt sind die Abstoßungsreaktionen sowie Entzündungsreaktionen. Während sie bei anderen Gewebeersatzverfahren häufig sind, werden durch die körpereigenen Zellen zu großen Teilen vermindert, beziehungsweise entstehen erst gar nicht. (24)

Wir waren uns einig, dass die Fragestellung nach etwaigem Verbesserungspotential von großer Wichtigkeit ist. Deshalb wollten wir von den Ärztinnen und Ärzten wissen, in welchem Bereich des *TE* Verfahrens es noch Verbesserungspotential gibt. Bei dieser Fragestellung gab es vier Antwortmöglichkeiten, wobei auch hier eine Mehrfachauswahl möglich war. Die meisten Klinikerninnen und Kliniker gaben bei dieser Frage an, dass *Weichteilgewebeersatz* Verbesserungspotential aufweist. Nahezu gleich viele Personen wählten als Antwort *Hautersatz* und quantitativ weniger häufig wurde *Knorpelersatz* und *Knochenersatz* ausgewählt. Da jedoch überall über 70 Prozent angaben, dass es in dem jeweiligen Bereich Verbesserungspotential gibt, kann man behaupten, dass die Klinikerninnen und Kliniker insgesamt der Meinung sind, dass alle genannten Bereiche noch Verbesserung und Weiterentwicklung erfahren sollten. Hier kann auf die aktuelle Studienlage verwiesen werden, wo ständig an *TE* weiterentwicklung versucht wird und sich dabei immer mehr Möglichkeiten für den Ersatz von Geweben in unterschiedlichen Bereichen ergeben.

Wie eingangs erwähnt, wollten wir auch zukünftige Trends der Methode *Tissue Engineering* erfragen. Nachdem hier eine individuelle Diskussion der Antworten zu umfangreich ausfallen würde, zeige ich die Antworten in Tab. K zukünftige Einsatzmöglichkeiten des *TE* nocheinmal auf. Hier lesen sich mannigfaltige Anwendungen heraus, was wiederum bedeutet, dass diese Methode sich

zukünftig stark weiterentwickeln wird und auch noch in bisher nicht eingesetzten Feldern Einsatz finden wird.

Zukünftige Einsatzmöglichkeiten des Tissue Engineering		
Knochen		
Knochenersatz	Zahnersatz	langstreckige Knochendefekte
Knochenregeneration	Knochenaugmentation	Knochenersatz bei größeren Defekten
Arthrosetherapie	Unfallchirurgie und Orthopädie	
Knorpel		
Knorpelersatz	Knorpelersatz an kleinen Gelenken	Knorpel bei Kiefergelenksproblemen
Weichteilgewebe		
Verbrennung	Weichgewebeersatz	Brustaugmentation
Fettgewebeaugmentation	Endgültige Weichteildeckung	Brustrekonstruktion
Haut und Schleimhaut		
Haut- und Schleimhautersatz	Mundschleimhaut	Hautanhangsgebilde
Hautersatz inkl. Dermis	Full-thicknes skin substitute	
nicht gruppierbare Antworten		
Ersatz von Akren	Volumenersatz - Defekte	Composite tissue
Große Substanzdefekte	Unfälle	Fehlbildungen
Implantate	Funktionsstrukturen	Verschiebeschicht über Sehnen, Knochen, Gefäßen
Nervenregeneration	Gefäßrekonstruktion	Präfabrikation benötigter "Ersatzteile"
Transplantationschirurgie	u.U. Organersatz	Replant
Tumorchirurgie	Nervenchirurgie	Gefäßchirurgie

Tab. K zukünftige Einsatzmöglichkeiten des TE

Der Einsatz von Stammzellen ist für unterschiedliche Anwendungen in der Medizin, wie auch für den Einsatz im Tissue Engineering immer mehr an Bedeutung gewinnend. (111) Dieser Aspekt bewog uns dazu in unserem Fragebogen auch nach der bisherigen Erfahrung der befragten Chirurginnen und Chirurgen zu fragen. Von den 31 Befragten gaben immerhin 58 Prozent an, dass sie in ihrem Bereich schon mit Stammzellen gearbeitet haben.

Eng in Verbindung mit dieser Frage stand auch die letzte Frage unseres Fragebogens: "*Wo sehen Sie Einsatzmöglichkeiten für Stammzellen in Ihrem Bereich?*". Auch hier waren die Antworten so umfangreich, dass wir hier von einer Individualdiskussion absehen und somit die Ergebnistabelle Tab. L nochmals darstellen wollen.

Einsatzmöglichkeiten für Stammzellen
Regenerative Medizin, Fettstammzellen, Immunmodulation, Wundmodulation, Angiogenese, Tissue Engineering
Regeneration von diversen Geweben
Leberregeneration
Chron. Entzündungen
Wundheilung, Nervenersatz, Immunologie
Hauttransplantation
Präimplantologische Aufbauten
Geweberegeneration
Regenerative Medizin
Züchtung von Zähnen
Hautersatz
Fettgewebe, Binde- und Stützgewebe, Haare
Knochenersatz
Weichteilgewebsdefekte
Mammarekonstruktion
Fetttransplantation
Knochenregeneration
Wundmanagement (chronische Wunden)
Tumorchirurgie
Fett
Neovaskularisierung bei Patienten mit pAVK in Zusammenarbeit mit Angiologen/Gefäßchirurgen
Co-Kulturen mit z.B. Osteoblasten, Knorpelzellen
Innenohr
Gesichtshautverbesserung bei Elastose
Fettgewebe

Tab. L Stammzellen Einsatzgebiete

Spannend für mich waren hierbei gegebene Antworten wie die futuristischen Ansätze, also zum Beispiel das Züchten von Zähnen mit Hilfe von Stammzellen. Diese Anwendung wird bereits von diversen Studiengruppen vorangetrieben, wie zum Beispiel von Albuquerque et al., um nur eine zu nennen. (112) Auch die Herstellung von Haaren und die Tumorchirurgie sind laut Antwortspektrum Ziel der Anwendung von Stammzellen. Die Möglichkeit der Therapie von Alopezie wird auch in einer Studie von Zhang et al. behandelt (113), welche die Möglichkeiten des Einsatzes von ASC in der Regeneration von Haarfollikeln erforscht. Diese Beispiele zeigen, dass die Antworten unserer Fragen durchaus in der aktuellen Studienlage repräsentiert sind.

Mit dieser Frage endete unser Fragebogen. Abschließend möchte ich auf die eventuellen Fehlerquellen meiner Arbeit eingehen. Das Prozedere der Arbeit setzte sich aus theoretischer Recherche, Fragebogenentwicklung, Pretest, Aussendung, Rücklauf und Auswertung zusammen. Ich verweise hier auf Tab. M Projektplan.

Ich musste bei der Auswertung der Fragen auf die gegebenen Antworten der Klinikerinnen und Kliniker vertrauen. Eine nochmalige Überprüfung konnte nicht durchgeführt werden. Ein korrektes und ehrliches Beantworten der Fragen wurde aufgrund der wissenschaftlichen Ethik vorausgesetzt. Der Pretest des Fragebogens wurde mit Hilfe des Betreuers zwar viermal durchgeführt, dies könnte jedoch noch eingehender mit der Hilfe von anderen Personen geschehen. Davon wurde aus Zeitgründen aber abgesehen.

Um eine statistisch optimale geographische Verteilung bemüht, wurden wie in Kapitel 3 besprochen, individuell Klinikerinnen und Kliniker via *LinkedIn* informiert. Diese Maßnahme führte dazu, dass sich nicht wie ursprünglich eine gleiche Anzahl an Plastischen und *MKG* Chirurgen an der Befragung beteiligten, sondern die Zahl an Personen aus der Plastischen Chirurgie überhandnahm.

5.4 Zusammenfassung

Ein Fragebogen mit 14 Fragen wurde mit Hilfe von Soscisurvey erstellt und via LinkedIn und per Email an Kliniker und Klinikerinnen der Fachbereiche MKG und der Plastischen Chirurgie verteilt. Der teilnehmend größte prozentuelle Anteil wurde gereiht nach Anzahl der abgegebenen Fragebögen von Deutschen, Schweizern und Österreichern gestellt. Es nahmen quantitativ mehr Plastische und Rekonstruktive Kolleginnen und Kollegen an der Umfrage teil, als Mund-Kiefer- und GesichtschirurgenInnen. Wir fanden heraus, dass der prozentuell größte Anteil der Befragten 6-10 Jahre in ihrem respektiven Fach tätig ist. Die Stellung innerhalb der Klinik verteilte sich zwischen Chefarzt, Oberarzt und Assistenten quantitativ ziemlich gleich. Der größte Anteil unserer befragten Kliniker kam aus dem universitätsklinischen Umfeld, wohingegen ein kleinerer Anteil aus Klinik ohne Universitätsbezug, Privatklinik und Praxis kam. Die wissenschaftliche Tätigkeit in ihrem Feld wurde uns vom größten Teil der Befragten bejaht. Auch explizit mit dem Begriff *Tissue Engineering* waren mehr als die Hälfte unserer befragten Kolleginnen und Kollegen befasst. Am häufigsten hatten sich unsere partizipierenden Chirurgen schon mit dem Hautersatz mit Hilfe der *TE Methode* befasst, die wenigsten Befragten hatten überhaupt noch keine Erfahrung mit der Technik. Laut der Antworten unseres Fragebogens, haben die meisten Personen noch nicht mit der *TE* Technik gearbeitet, weil sie in ihren Krankenhäusern schlichtweg die Möglichkeit noch nicht haben. Die Überlegenheit von *TE* gegenüber konventionellen chirurgischen Techniken wird unterschiedlich gesehen. Ich verweise hier auf die mannigfaltigen Antworten in Tab. H manuelle Eingaben Frage 10 auf Seite 60. Im Prinzip sehen die KlinikerInnen in jeder abgefragten Anwendung von *TE* Verbesserungspotential. Zukünftige Einsatzgebiete des *TE* sind nach Aussage der Befragten zahlreich. Der Großteil unserer partizipierenden Kliniker hat schon einmal mit Stammzellen gearbeitet und man sieht zahlreiche Einsatzgebiete für diese Zellen. Siehe hierfür Seite 64, Tab. J Stammzellen Einsatzgebiete.

Der Fragebogen brachte umfangreiche Ergebnisse zu Tage, welche so anschaulich wie möglich und in weiterer Folge mit einfachen statistischen Mitteln aufgearbeitet wurden.

6 Literaturverzeichnis

1. Unknown. Hautschichten. In: Vienna MU, editor.: wikipedia.org.
2. Unknown. Electrospinning: Institute of Fundamental Technological Research; [10.04.2014]. Available from: <http://ppl.ippt.pan.pl/18-few-words-about/17-electrospinning>.
3. Unknown. Chirurgie wikipedia.org: Wikipedia; [cited 2014]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Chirurgie>.
4. Atala A. Engineering organs. Current Opinion in Biotechnology. 2009;20(5):575-92.
5. Unknown. NIH Definition National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering2004 [13.11.2013]. Available from: <http://www.ptei.org/interior.php?pageID=41>.
6. Krämer-Schultheiss KS SD. Von der Wundheilung zum modernen Tissue Engineering der Haut. der Hautarzt. 2002;53(11):751-60.
7. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Hirschwald A. 1858.
8. Reverdin J. Greffes épidermique. Expériences faite dans le service de M. le docteur Guyon, a l'hôpital Necker. Bulletin Société Chirurgie Paris. 1869;10:511-5.
9. Thiersch C. Ueber die feineren anatomischen Veränderungen bei Aufheilung von Haut auf Granulationen. Arch Klin Chir. 1874;17:318-24.
10. Erni D. freie Transplantation Reverdins Technik [online]. 2002 [cited 2014 14:11]. Available from: http://e-learning.studmed.unibe.ch/plastische_chirurgie/html/reverdin_1869.htm?1|soundisoff.
11. von Mangoldt F. Die Ueberhäutung von Wundflächen und Wundhöhlen durch Epithelaussaat, eine neue Methode der Transplantation. Dtsch Med Wochenschr. 1895;21:789f.
12. Noesske K. Klinische und histologische Studien über Hautverpflanzung, besonders Epithelaussaat. DtschZ Chir. 1906;83:213-53.
13. Sée M. Greffe epidermique. Gaz Med Paris 1870;26:343-4.
14. Fiddes D. Skin-grafting. Lancet. 1871;2:870-1.
15. Reschke K. Injektionsepithelisierung nach Pels-Leusden. Ein neues Verfahren, granulierende Flächen und Wunden zu überhäuten. . Bruns Beitr Klin Chir. 1922;127:647-56.

16. Witkowski J. Ross Harrison and the experimental analysis of nerve growth: the origins of tissue culture. University Press Cambridge. 1988:149-77.
17. Converse J. Experimental human skin allografts, the HLA complex, and a Nobel Prize. *Plast Reconstr Surg*. 1982;70:255-61.
18. Gibson T MP. The fate of skin homografts in man. *J Anat*. 1943;77:299-310.
19. Unknown. Peter Medawar - Facts: Nobel Media; 2013 [10.04.2014]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1960/medawar-facts.html.
20. Billingham RE RJ. Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspensions. *Br J Plast Surg*. 1952;5:25-36.
21. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962;237:1555-63.
22. Rheinwald JG GH. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*. 1975;6:331-44.
23. Unknown. Health Care Costs PTEI: ptei.org; [28.07.2014]. Available from: <http://www.ptei.org/interior.php?pageID=95>.
24. Minuth W. Tissue Engineering - Herstellung von künstlichen Geweben für die Biomedizin [cited 2013 30.12]. Available from: http://www.biologie.uni-regensburg.de/Anatomie/Minuth/deutsch/forschung.html#tissue_engineering.
25. Unknown. Tissue Engineering. *Nature Biotechnology*. 2007;18.
26. Unknown. Wer war Henrietta Lacks? *Spektrum.de* [cited 2014 02.01]. Available from: <http://www.spektrum.de/alias/wer-war-henrietta-lacks/841268>.
27. Franki M. Zellkulttur Doccheck. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Zellkultur>.
28. De la Puente P LD. Cell Culture In Autologous Fibrin Scaffolds For Applications In Tissue Engineering. *Experimental Cell Research*. 2013.
29. Drnovsek NS, J.; Novak, S. Introduction to biomaterials and their processing 2014:[28 p.]. Available from: http://www.namabio.eu/media/338731-Drnovsek_1-Biomaterials_Zagreb.pdf.
30. Zuidema JM, Rivet CJ, Gilbert RJ, Morrison FA. A protocol for rheological characterization of hydrogels for tissue engineering strategies. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2013.
31. Jiang B AB, Waller TM, Larson JC, Appel AA, Brey EM. Design of a composite biomaterial system for tissue engineering applications. *Acta Biomater*. 2013.

32. Lin HY, Chen HH, Chang SH, Ni TS. Pectin-chitosan-PVA nanofibrous scaffold made by electrospinning and its potential use as a skin tissue scaffold. *Journal of biomaterials science Polymer edition*. 2013;24(4):470-84.
33. Madigan TM MJ. Brock Mikrobiologie. München: Pearson Studium; 2006.
34. Simpson DG. Dermal templates and the wound-healing paradigm: the promise of tissue regeneration. *Expert review of medical devices*. 2006;3(4):471-84.
35. Prabhakaran MP, Venugopal JR, Chyan TT, Hai LB, Chan CK, Lim AY, et al. Electrospun biocomposite nanofibrous scaffolds for neural tissue engineering. *Tissue engineering Part A*. 2008;14(11):1787-97.
36. Elektrospinnen [Internet]. 2013 [cited 09.04.2014]. Available from: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Elektrospinnen&oldid=122223103>.
37. Garg T, Goyal AK. Biomaterial-based scaffolds - current status and future directions. *Expert opinion on drug delivery*. 2014.
38. Berger H HR. Plastische Chirurgie Kopf und Hals. Band II ed. New York: Springer; 2005.
39. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomie für Studenten. 1st, editor: Elsevier; 2007.
40. Schünke MS, E.; Schumacher, U.; Voll, M.; Wesker, K.;. Prometheus Lernatlas der Anatomie. Stuttgart, New York: Thieme; 2009.
41. Unknown. Kopfreionen. doctorspb.
42. Unknown. Mimic Muscles Wikilectures [11.04.2014]. Available from: http://www.wikilectures.eu/index.php/Mimic_Muscles_and_Platysma.
43. Fanghänel J PF, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. Berlin, New York: deGruyter; 2009.
44. Nervus infraorbitalis [Internet]. wikipedia.org. [cited 11.04.2014]. Available from: http://de.wikipedia.org/wiki/Nervus_infraorbitalis.
45. Pantanowitz L, Balogh K. Significance of the juxtaoral organ (of Chievitz). *Head & neck*. 2003;25(5):400-5; discussion
46. Orabona GD, Salzano G, Petrocelli M, Iaconetta G, Califano L. Reconstructive Techniques of the Parotid Region. *The Journal of craniofacial surgery*. 2014.
47. Unknown. Anatomy of head and scalp Anki2013 [12.04.2014]. Available from: <https://ankiweb.net/shared/info/2799745222>.
48. König HEL, H.G.; . Veterinary Anatomy of Domestic Mammals: Schattauer Verlag; 2007.

49. Reynolds SC, Chow AW. Life-threatening infections of the peripharyngeal and deep fascial spaces of the head and neck. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(2):557-76, viii.
50. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2009.
51. Sadler TW. Medizinische Embryologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2008.
52. http://flexikon.doccheck.com/de/Articulatio_temporomandibularis [Internet]. 2014 [cited 15.11.2014]. Available from: http://flexikon.doccheck.com/de/Articulatio_temporomandibularis.
53. Ohrmuschel [Internet]. 2014 [cited 15.11.2014].
54. Unknown. Knorpelgewebe doccheck [15.04.2014]. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Knorpelgewebe#>.
55. Reitz G. Vergleich der MRT des Kiefergelenks zwischen 1,5 T und 3,0 T unter Verwendung von Oberflächenspulen 2006 [cited 2014 17.11]. Available from: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000002460.
56. Unknown. Trachea 2014 [cited 2014 17.11]. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Trachea>.
57. Unknown. Schädel. doccheck 2014.
58. Schiebler THK, H.W. Anatomie. New York, Berlin, Heidelberg, : Springer Verlag; 2007.
59. Endara MR, Allred LJ, Han KD, Baker SB. Applications of fat grafting in facial aesthetic skeletal surgery. *Aesthetic surgery journal / the American Society for Aesthetic Plastic surgery*. 2014;34(3):363-73.
60. Unknown. corpus adiposum buccae doccheck [22.04.2014]. Available from: http://flexikon.doccheck.com/de/Corpus_adiposum_buccae.
61. Weiss J, Kotelchuck M, Grosse SD, Manning SE, Anderka M, Wyszynski DF, et al. Hospital use and associated costs of children aged zero-to-two years with craniofacial malformations in Massachusetts. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2009;85(11):925-34.
62. Levi B, Glotzbach JP, Wong VW, Nelson ER, Hyun J, Wan DC, et al. Stem cells: update and impact on craniofacial surgery. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012;23(1):319-22.
63. Rodriguez ED, Bluebond-Langner R, Park JE, Manson PN. Preservation of contour in periorbital and midfacial craniofacial microsurgery: reconstruction of the soft-tissue

elements and skeletal buttresses. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(5):1738-47; discussion 48-9.

64. Petrovic V, Zivkovic P, Petrovic D, Stefanovic V. Craniofacial bone tissue engineering. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;114(3):e1-9.

65. Brown JS, Rogers SN, McNally DN, Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. *Head & neck*. 2000;22(1):17-26.

66. Yadav P. Recent advances in head and neck cancer reconstruction. *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*. 2014;47(2):185-90.

67. Mantripragada VP, Lecka-Czernik B, Ebraheim NA, Jayasuriya AC. An overview of recent advances in designing orthopedic and craniofacial implants. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2013;101(11):3349-64.

68. Moghadam HG, Urist MR, Sandor GK, Clokie CM. Successful mandibular reconstruction using a BMP bioimplant. *The Journal of craniofacial surgery*. 2001;12(2):119-27; discussion 28.

69. Joseph ST, Thankappan K, Mathew J, Vijayamohan M, Sharma M, Iyer S. Defect components and reconstructive options in composite orbitomaxillary defects with orbital exenteration. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(9):1869.e1-9.

70. Bose S, Roy M, Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends in Biotechnology*. 2012;30(10):546-54.

71. Ricci JL, Clark EA, Murriky A, Smay JE. Three-dimensional printing of bone repair and replacement materials: impact on craniofacial surgery. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012;23(1):304-8.

72. Bhumiratana S, Vunjak-Novakovic G. Concise review: personalized human bone grafts for reconstructing head and face. *Stem cells translational medicine*. 2012;1(1):64-9.

73. Oppenheimer AJ, Mesa J, Buchman SR. Current and emerging basic science concepts in bone biology: implications in craniofacial surgery. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012;23(1):30-6.

74. Wetterau M, Szpalski C, Hazen A, Warren SM. Autologous Fat Grafting and Facial Reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(1):315-8
10.1097/SCS.0b013e318241e1de.

75. Garland CB, Pomerantz JH. Regenerative strategies for craniofacial disorders. *Frontiers in physiology*. 2012;3:453.
76. Erol OO, Agaoglu G. Facial rejuvenation with staged injections of cryopreserved fat and tissue cocktail: clinical outcomes in the past 10 years. *Aesthetic surgery journal / the American Society for Aesthetic Plastic surgery*. 2013;33(5):639-53.
77. Cetinkaya A, Devoto MH. Periocular fat grafting: indications and techniques. *Current opinion in ophthalmology*. 2013;24(5):494-9.
78. Clauser LC, Consorti G, Elia G, Galie M, Tieghi R. Three-Dimensional Volumetric Restoration by Structural Fat Grafting. *Craniofacial trauma & reconstruction*. 2014;7(1):63-70.
79. Spalding KL, Arner E, Westermarck PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453(7196):783-7.
80. Veronesi F, Maglio M, Tschon M, Aldini NN, Fini M. Adipose-derived mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering: State-of-the-art in in vivo studies. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2013.
81. Zuk PA. Tissue engineering craniofacial defects with adult stem cells? Are we ready yet? *Pediatric research*. 2008;63(5):478-86.
82. Marra KG, Rubin JP. The potential of adipose-derived stem cells in craniofacial repair and regeneration. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2012;96(1):95-7.
83. Huang G, Li L, Wen Y. [Functional reconstruction with tissue engineered myoblast in facial muscle of rat]. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = West China journal of stomatology*. 2003;21(6):432-4.
84. Klumpp D, Horch RE, Bitto F, Boos AM, Kneser U, Beier JP. [Skeletal muscle tissue engineering--current concepts and future perspectives]. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft fur Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft fur Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefasse* 2010;42(6):354-9.
85. Alderman. Prolotherapy 2010 [cited 2014 19.11]. Available from: <http://www.prolotherapy.com/BiocellularProlotherapy.php>.
86. Naujoks C, Meyer U, Wiesmann HP, Jasche-Meyer J, Hohoff A, Depprich R, et al. Principles of cartilage tissue engineering in TMJ reconstruction. *Head & face medicine*. 2008;4:3.

87. Chummun S, McLean NR, Anderson PJ, David DJ. A long-term evaluation of 150 costochondral nasal grafts. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013;66(11):1477-81.
88. Han DH, Mangoba DC, Lee DY, Jin HR. Reconstruction of nasal alar defects in asian patients. *Archives of facial plastic surgery*. 2012;14(5):312-7.
89. Centola M, Abbruzzese F, Scotti C, Barbero A, Vadala G, Denaro V, et al. Scaffold-based delivery of a clinically relevant anti-angiogenic drug promotes the formation of in vivo stable cartilage. *Tissue engineering Part A*. 2013;19(17-18):1960-71.
90. Oseni AO, Butler PE, Seifalian AM. Nasal reconstruction using tissue engineered constructs: an update. *Annals of plastic surgery*. 2013;71(2):238-44.
91. You HJ, Han SK. Cell Therapy for Wound Healing. 2014;29(3):311-9.
92. Unknown. Regeneration TutorVista [15.04.2014]. Available from: <http://www.tutorvista.com/content/biology/biology-iv/growth-regeneration-ageing/regeneration.php>.
93. Unknown. Scar wikipedia.org: wikipedia; [15.04.2014]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Scar>.
94. Unknown. Sekundärheilung Wikipedia: Wikipedia; [15.04.2014]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Sekund%C3%A4rheilung>.
95. Dragu A JJ, Bach AD, Horch RE. Prinzipien der Lappenplastiken: Eine Übersicht. *CHAZ*. 2008:59-66.
96. Rheinwald JG, Green H. Formation of a keratinizing epithelium in culture by a cloned cell line derived from a teratoma. *Cell*. 1975;6(3):317-30.
97. Kim HS, Kim NH, Kim J, Cha IH. Inducing re-epithelialization in skin wound through cultured oral mucosal keratinocytes. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2013;39(2):63-70.
98. Ye D, Peramo A. Protocol for Serial Cultivation of Epithelial Cells Without Enzymes or Chemical Compounds. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2014.
99. Rosa V, Zhang Z, Grande RH, Nor JE. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. *Journal of dental research*. 2013;92(11):970-5.
100. Unknown. Richtlinie für die Erstellung einer Masterarbeit oder Diplomarbeit 2014 [cited 2014 11.08.]. Available from: http://www.meduni-graz.at/images/content/file/organisation/grundsatzdokumente/RL_MasterarbeitDiplomarbeit.pdf.

101. Unknown. EndNote wikipedia.org: Wikipedia; 2014 [updated 2014; cited 2014 11.08.]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/EndNote>.
102. Bergmeister B-D, Druml, Ellmeier, Freissmuth, Grimm, Herold, Leitner, Müller,, Pleiner-Duxneuner S, Stockinger, Wolzt. Good scientific practice. 2013.
103. Unknown. Bevölkerung Deutschland: Statistik Deutschland; 2013 [cited 2014]. Available from: http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_zs01_bund.asp.
104. Unknown. Bevölkerung Schweiz: Schweizerische Eidgenossenschaft; 2014 [cited 2014]. Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/02/blank/key/bevoelkerungsstand/01.html>.
105. Unknown. Bevölkerungszahl Österreich: Statistik Austria; 2014 [cited 2014]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/presse/076785.
106. Unknown. plastische Chirurgen in Deutschland jameda [cited 2014]. Available from: <http://www.jameda.de/aerzte/plastische-u-aesthetische-chirurgen/fachgebiet/>.
107. Unknown. MKG wikipedia.org2009 [cited 2014]. Available from: http://de.wikipedia.org/wiki/Mund-,_Kiefer-_und_Gesichtschirurgie.
108. Renner G, Lane RV. Auricular reconstruction: an update. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2004;12(4):277-80.
109. Bates D, Kampa P. Cell-based regenerative approaches to the treatment of oral soft tissue defects. The International journal of oral & maxillofacial implants. 2013;28(6):e424-31.
110. Demoor M, Ollitrault D, Gomez-Leduc T, Bouyoucef M, Hervieu M, Fabre H, et al. Cartilage tissue engineering: molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction. Biochimica et biophysica acta. 2014;1840(8):2414-40.
111. Sandor GK, Numminen J, Wolff J, Thesleff T, Miettinen A, Tuovinen VJ, et al. Adipose stem cells used to reconstruct 13 cases with cranio-maxillofacial hard-tissue defects. Stem cells translational medicine. 2014;3(4):530-40.
112. Albuquerque MT, Valera MC, Nakashima M, Nor JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based Strategies for Regenerative Endodontics. Journal of dental research. 2014.
113. Zhang P, Kling RE, Ravuri SK, Kokai LE, Rubin JP, Chai JK, et al. A review of adipocyte lineage cells and dermal papilla cells in hair follicle regeneration. Journal of tissue engineering. 2014;5:2041731414556850.

Appendix – Projektplan

Zeitraum	Prozessteil
Juli 2013	Erste Besprechung und oberflächliche Themenvorselektion
Juli-September 2013	Themenrecherche
September 2013	Themenfixierung und Vorgangsbesprechung
Oktober 2013	Beginn konkreter Recherche und Orientierung im Wissenschaftsfeld
November 2013	Zusammentragung relevanter Studiendaten Beginn der Arbeit (theoretischer Teil)
April 2014	Präsentation des Konzeptes vor studentischem Plenum; Entwicklung des Fragebogens
Mai-Juni 2014	Entwicklung Fragebogen inklusive Pretest
Juli 2014	Aussendung Fragebogen an deutschsprachige KlinikerInnen
August 2014	Aufarbeitung der statistischen Ergebnisse
September 2014	Abschluss der Arbeit und Vorbegutachtung
Dezember 2014	Erweitern und aktualisieren der Arbeit
Februar 2015	Einreichung

Tab. M Projektplan

Appendix – Fragebogen

Sehr geehrter Kollege, wertete Kollegin!

Im Zuge einer Diplomarbeit mit dem Thema „Chirurgie im Kopf- und Halsbereich: Einsatz von Tissue Engineering“, erheben wir mittels eines kurzen Fragebogens den aktuellen Status zum Thema „Tissue Engineering“ im Gesichts- und Halsbereich an Kliniken im deutschsprachigen Raum; außerdem wollen wir Fragen zum Zukunftspotential dieses Verfahrens in dem angegebenen Bereich ermitteln.

Ich würde Sie daher bitten sich 5 Minuten Zeit zu nehmen. Gerne werden wir Sie, wenn Sie es wünschen, nach der Auswertung über die Ergebnisse informieren.

Mit freundlichen Grüßen

Lukas Fiedler

I. In welchem Bereich der Chirurgie sind Sie tätig? [P001] *Geben Sie bitte an in welcher Fachrichtung Sie tätig sind.*

- ☐ Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie
- ☐ Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie

II. Wie lange arbeiten Sie schon in Ihrem Fach, die Fachausbildungszeit inkludiert? [P005] *Bitte geben Sie die bisherige Arbeitsdauer in Ihrem Fachbereich an.*

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

1-5 Jahre 6-10 Jahre 11-15 Jahre 16-20 Jahre 21-30 Jahre Länger als 31 Jahre

III. In welchem Land sind Sie momentan tätig? [P002] *Geben Sie bitte in der untenstehenden Länderauswahl Ihren momentanen Arbeitsstandort an.*

- ☐ Deutschland

- ☐ Schweiz
- ☐ Österreich

IV. In welchem Beschäftigungsverhältnis befinden Sie sich an Ihrer Klinik? [P004]

- ☐ Leiter/Chefarzt
- ☐ Oberarzt/Facharzt
- ☐ Assistenzarzt / in Ausbildung zum Facharzt

V. In welcher klinischen Einrichtung sind Sie tätig? [P003] *Bitte wählen Sie – auch Mehrfachangaben sind möglich – die Art der Klinik aus in der Sie momentan beschäftigt sind.*

- ☐ Ich bin in einer Praxis tätig (Niedergelassen).
- ☐ Privatklinik
- ☐ Universitätsklinik
- ☐ Klinik ohne Universitätsbezug

VI. Sind Sie in Ihrem Fach aktiv wissenschaftlich tätig? [W001] *Hier sind Forschung und Publikationen in Ihrem Feld gemeint.*

- ☐ Ja
- ☐ Nein

VII. Wenn Ja, beschäftigen Sie sich auch im Forschungsfeld „Tissue Engineering“? [W002] *Geben Sie hier das Feld oder die Methode ein, mit welcher Sie sich im Tissue Engineering beschäftigen. Wenn Sie sich nicht wissenschaftlich mit Tissue Engineering beschäftigen wählen Sie bitte in der Auswahl „Nein“ als Antwort.*

- ☐ Nein, das tue ich nicht.
- ☐ Ja, im Bereich des

VIII. **Haben Sie schon einmal auf eine Methode des Tissue Engineering zurückgegriffen? Wenn ja, in welchem Einsatzgebiet, beziehungsweise bei welcher Indikation?** [A001]

- ☐ Nein, ich habe noch nicht mit Tissue Engineering gearbeitet.
- ☐ Hautersatz
- ☐ Weichteilgewebersatz
- ☐ Knorpelersatz
- ☐ Knochenersatz
- ☐ Andere, welche?

IX. **Wenn Sie noch nicht auf Tissue Engineering zurückgegriffen haben, warum nicht?** [A002] *Geben Sie sofern vorhanden Gründe an, weshalb Sie noch nicht mit Tissue Engineering gearbeitet haben. Sollte Ihr Grund nicht genannt sein, bitte ich Sie „Andere Gründe“ auszuwählen.*

- ☐ Keine Zugriffsmöglichkeiten in meinem Krankenhaus
- ☐ Kosten
- ☐ Invasivität und Belastung für den Patienten/die Patientin
- ☐ Aufwand für den Operateur
- ☐ Wegen des Zeitfaktors
- ☐ Aufgrund des zu erwartenden Ergebnisses
- ☐ Wegen der Gefahr von Infektionen
- ☐ Aufgrund der zu erwartenden Komplikationen
- ☐ Ich sehe im Moment keinen Vorteil in dem Tissue Engineering Verfahren
- ☐ Andere Gründe

- X. In welchem/n Punkt/Punkten ist Tissue Engineering Ihrer Meinung nach konventionell chirurgischen Methoden überlegen? [V001] Wenn Ihre Antwort nicht in der Auswahl vorhanden ist, schreiben Sie die etwaige bitte manuell ein.

- XI. In welchem Bereich sehen Sie noch Veränderungs- bzw. Verbesserungspotential für den Einsatz von Tissue Engineering? [V002] Auch Mehrfachantworten möglich.

- ☐ Hautersatz
- ☐ Weichteilgewebeersatz
- ☐ Knorpelersatz
- ☐ Knochenersatz

- XII. Wo sehen Sie zukünftige Einsatzmöglichkeiten des Tissue Engineering? [V003] Bitte tragen Sie Ihre Antworten in die unten angezeigten Felder manuell ein. Es sind bis zu 5 unterschiedliche Antworten möglich.

XIII. **Haben Sie in Ihrem Bereich schon mit Stammzellen gearbeitet?** [V004]

- ☐ Ja
- ☐ Nein

XIV. **Wo sehen Sie Einsatzmöglichkeiten für Stammzellen in Ihrem Bereich?** [V005] *Bitte geben Sie Ihre Antwort manuell ein.*

Einsatzgebiet für Stammzellen: