

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten  
der Universität Tübingen  
Direktor: Professor Dr. med. D. Plester

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN  
VON CIALITKONSERVIERTEN HOMOIOLOGEN UND  
HETEROLOGEN KNORPELTRANSPLANTATEN IN DIE  
BULLA DES KANINCHENS

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
dem Fachbereich Klinische Medizin  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Viktor Uttenweiler  
aus Rottenburg

1975

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten  
der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. D. Plester

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN  
VON CIALITKONSERVIERTEN HOMOIOLOGEN UND  
HETEROLOGEN KNORPELTRANSPLANTATEN IN DIE  
BULLA DES KANINCHENS

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
dem Fachbereich Klinische Medizin  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Viktor Uttenweiler  
aus Rottenburg

1975

L E B E N S L A U F

Name: Viktor Uttenweiler

Geboren am: 8. März 1948 in Rottenburg/Baden-Württemberg

Vater: Viktor K. Uttenweiler, Bäckermeister

Mutter: Antonie M. Uttenweiler, geb. Holzherr

Schulbildung: 1955 bis 1959 Katholische Volksschule  
Rottenburg am Neckar  
1959 bis 1967 naturwissenschaftliche  
Abteilung des Eugen-Bolz-Gymnasiums  
in Rottenburg  
20.6.1967 Reifeprüfung

Universität: Ab Okt. 1967 Studienfach rer.nat. (Biologie,  
Chemie und Physik) an der Eberhard-Karls-  
Universität in Tübingen bis Ende WS 68/69.  
Ab April 1969 Medizinstudium an der Uni-  
versität Tübingen.  
Vorphysikum im März 1970 in Tübingen  
Physikum im September 1971 in Tübingen  
Staatsexamen am 30. Januar 1975 in Tübingen.

# I N H A L T S Ü B E R S I C H T

## I Einleitung

## II Geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Mittelohrchirurgie

## III Literatur zur Verwendung verschiedener Transplantationsmaterialien und ihrer Konservierungsverfahren

A Ergebnisse der bisher an den verschiedenen Transplantaten durchgeführten Untersuchungen

A 1.) Alloplastisches Material  
Kunststoff und Metall

A 2.) Auto- homoio- und heteroplastisches Material  
2.1.) Verschiedene Materialien  
2.2.) Knochen  
2.3.) Knorpel

B Ergebnisse der histologischen Untersuchungen unter Berücksichtigung der angewendeten Konservierungsverfahren

B 1.) Konservierung unter Erhaltung der Vitalität

B 2.) Konservierung von totem Gewebe  
Konservierung in Cialit

#### IV Tierexperimenteller Teil

##### A Vorbemerkungen

A 1.) Über die chemische Natur und die Eigenschaften  
des Konservierungsmittels Cialit

A 2.) Versuchstiere

A 3.) Operatives Vorgehen

A 4.) Histologische Aufarbeitung

B Ergebnisse der eigenen tierexperimentellen Unter-  
suchungen an cialitkonservierten homoiologen und  
heterologen Knorpeltransplantaten

B 1.) Homoiologe konservierte Knorpeltransplantate

1.1.) Makroskopische Befunde

1.2.) Mikroskopische Befunde

B 2.) Heterologe konservierte Knorpeltransplantate

2.1.) Makroskopische Befunde

2.2.) Mikroskopische Befunde

C Besprechung der Ergebnisse

C 1.) Homoiologe konservierte Knorpelspäne

C 2.) Heterologe konservierte Knorpelspäne

#### V Zusammenfassung

#### VI Literaturverzeichnis

## I Einleitung

Die moderne Mikrochirurgie des Ohres verfolgt zwei Ziele:

- 1.) Die Sanierung der Mittelohrräume durch Entfernung der entzündlich veränderten Gewebe.
- 2.) Die Wiederherstellung der Schallübertragung.

Als Ursache der Defekte im schallübertragenden System finden sich im Krankengut der letzten fünf Jahre der Tübinger Hals-Nasen-Ohren Klinik chronische Schleimhautentzündungen (44%), Cholesteatome (31,5%), Adhaesivprozesse (8%), Tympanosklerose (4%), Traumafolgen (4,5%), Tumoren (1%), Mißbildungen (1%) und Defekte ohne nähere Angaben.

Das Material, das zur Überbrückung von Gehörknöchelchendefekten verwendet wird, sollte folgende Eigenschaften besitzen:

- genügende Festigkeit (Gewebsdichte); die beständige Länge von 5-6mm sollte eine "schallharte" Übertragung gewährleisten;
- Anspruchslosigkeit im Hinblick auf seine Ernährungsbedingungen;
- leichte Gewinnung und Formbarkeit um auch in engen Nischen günstig eingebaut werden zu können;
- es muß am Trommelfell bzw. -ersatz einen festen Kontakt erhalten, ohne eine Perforation hervorzurufen, wie nach Implantation von alloplastischem Material häufig beobachtet werden mußte.

Auf der Suche nach einem funktionstüchtigen Ersatzgewebe zur Überbrückung solcher Defekte wurden bis heute zahlreiche Verfahren angewendet. Dabei wurden sowohl alloplastische Transplantate - also anorganische körperfremde Materialien wie Draht

und Kunststoff - als auch auto-, homoio- und heteroplastische Transplantate (Knochen, Knorpel) verwendet.

In der uns zugänglichen Literatur der vergangenen 20 Jahre finden sich zahlreiche Veröffentlichungen über die Anwendbarkeit von Knorpel, jedoch nur spärliche Angaben über das Schicksal derartiger Transplantate im Mittelohr.

Mit der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit über cialit-konservierte homoiologe und heterologe Knorpeltransplantate soll ein Beitrag zur Frage geleistet werden, ob das verwendete Material zum Wiederaufbau der Gehörknöchelchenkette geeignet ist.

## II Geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Mittelohrchirurgie

Die ersten Versuche im Mittelohr zu operieren reichen bis in die Mitte des 17. Jahrhunderts zurück. Schon 1640 liest man bei Markus Banzer über eine Methode des Verschlusses von Trommelfellperforationen. In der darauffolgenden Zeit versuchte man des öfteren durch Warzenfortsatzöffnungen (11) den "tumultierenden Geistern" die offensichtlich Taubheit und Ohrensausen hervorriefen, einen Ausgang aus dem Ohr zu verschaffen. Aus Gründen mangelnder Operationserfahrung und Infektionsgefahren waren aber diese Versuche im voraus zum Scheitern verurteilt.

In den Jahren von 1840 - 1870 schuf Helmholtz durch seine Hörtheorie die Voraussetzungen Hörstörungen zu erkennen und richtig zu lokalisieren. So gelang es dann Bertold (9,10) im Jahre 1878 eine Trommelfellperforation mit körpereigenem Material zu verschließen. Diesem Vorgehen war ein länger anhaltender Erfolg durch auftretende Infektionen nicht gewährt.

Zur direkten Übertragung der Schallwellen auf das Innenohr empfahl Matte 1901 die direkte Verbindung des Trommelfells mit dem Stapes. Damit war der erste Schritt zur Überbrückung von Schalleitungsdefekten getan.

Die Entwicklung der Antibiotica schuf die Voraussetzung die Infektion in den Mittelohrräumen größtenteils zu beherrschen und dadurch Operationen in diesem Gebiet zu ermöglichen (Wullstein, Zöllner, Moritz et al.).

Seit ungefähr 20 Jahren bemüht man sich, Defekte in der Schalleitungskette durch die verschiedensten Transplantationsmaterialien erfolgreich zu überbrücken.

### III Literatur zur Verwendung verschiedener Transplantationsmaterialien und ihre Konservierungsverfahren

#### A Ergebnisse der bisher an den verschiedenen Transplantaten durchgeführten Untersuchungen

##### 1.) Alloplastisches Material Kunststoff und Metall

In den 50er Jahren wurde eine große Zahl von Versuchen unternommen, alloplastisches Material, nämlich verschiedene Arten von Metalldraht und Kunststoff sowie Kombinationen in der Mittelohrchirurgie zu verwenden.

1952 gebrauchte Wullstein (99) eine Columella aus Pallavit, die sich jedoch als wenig gewebsfreundlich erwies.

1958 berichtet Schuknecht (81) über gute Erfahrungen mit Tantalum- und Stahldrahtprothesen.

1959 benutzt Shea (83) als erster Polyäthylen- Prothesen in der Mittelohrchirurgie, welche in der darauffolgenden Zeit von vielen Mittelohrchirurgen als Interpositionsmaterial gewählt wird (Heermann (33), Harrison, Kaplan, Goldmann, Sebastian et al.).

Die Kunststoffe Polyäthylen, Teflon u.a. haben sich in der Regel nicht bewährt weil sie in einem hohen Prozentsatz das Trommelfell perforieren und abgestoßen werden (Lacher (53) ). Gehäufte Perforationen wurden auch dann beobachtet, wenn die Kontaktfläche des Implantats zum Trommelfell hin vergrößert

wurde; z.B. durch Drahtgitter (House (38) ), durch eine Art Schirm ("Umbrella" von Austin (4) ), Abflachung nach Palva (63) oder Interposition der Chorda tympani nach Sheehy (85).

Zusätzlich mußten Goldmann, Nalebuff und Druss wie auch Withers, Hatfield und Richmond (98) feststellen, daß - im Gegensatz zum Teflon - in der Umgebung von Polyäthylen und Supramid (Euler und Goldmann) gelegentlich stark ausgeprägte Gewebereaktionen mit Bildung von Granulationspolstern und Fremdkörperriesenzellen auftraten. Die Mehrzahl der Autoren haben daher die erwähnten speziellen Prothesen nicht mehr verwendet (70). Sie haben nach Mitteln gesucht, die Schalleitungskette z.B. mit organischem Gewebe (Knochen, Knorpel) wiederaufzubauen.

### III A 2.) Auto- homoio- und heteroplastisches Material

#### 2.1.) Verschiedene Materialien

Die rekonstruktive Chirurgie des Mittelohres, zusammengefasst unter dem Begriff "Tympanoplastik" (Wullstein), bedeutet die Wiederherstellung einer unterbrochenen Schalleitungskette und den Verschluss einer Trommelfellperforation.

Schon vor der Entwicklung der Tympanoplastik durch Zöllner, Wullstein und Moritz versuchte Edward (17) 1947 einen Defekt in der Gehörknöchelchenkette durch Bambusspitzen, Felgner (19) 1948 einen Trommelfelldefekt durch Eihaut zu überbrücken. Die von Heermann (33) 1961 angegebene Bindegewebsinterposition in Form von mehreren übereinandergelegten Lämpche brachte keine guten Hörresultate. Gutiérrez und Goméz-Ullata (29) berichten 1968 über einjährige Erfahrungen mit sterilen, chemisch aufbewahrten, heterologen Aortenklappen bei Schweinen und Rindern in der otolog.Chirurgie. 1970 verwendet Zini (100) zur Überbrückung von Schalleitungsdefekten das Dentin hitzekonservierter Zähne. In 73 operierten Fällen konnten keine Abstoßreaktionen beobachtet werden.

Um eine Trommelfellperforation zu bedecken verwendet Shea (82) 1960 eine Venenplastik. 1967 arbeitet Kup (52) mit einer 3-Schichtenplastik des Trommelfells unter Verwendung lyophilisierter Dura, welche schnell von Blutplasma durchtränkt und von gefäßreichem Granulationsgewebe durchwachsen war. Bis 1969 führte Jansen (46) 53 Trommelfellplastiken mit heterologer Serosa vom Kalbsdarm ohne jegliche immunbiologische Reaktion durch. Weitere Materialien zur Deckung einer Trommelfellperforation waren Kollagenmembranen (Salen, 1965; Stinson; Patterson, 1967), Cornea (Formon, 1961) Mundschleimhaut (Hall,

1958), homologes Pericard (Trombetta, 1963), Periost (Chissone, 1964) und homoiologes Peritoneum (Birch, 1961).

## 2.2.) Knochen

Schon im Jahre 1894 wies Pollitzer auf die Möglichkeit Knochen-Homoiotransplantate in der Ohrchirurgie zu verwenden hin wie Beickert (7) im Archiv Ohren- Nasen- und Kehlkopfheilkunde mitteilte.

1952 führte Wullstein (99) den Kunststoff Pallavit ein, nachdem er bei der Verwendung von Knochenspänen häufig Verwachsungen in deren Umgebung feststellen mußte.

Trotzdem empfahl Zöllner (101) 1955 den autologen Amboß zur Überbrückung von Kettendefekten.

1959 berichten Portmann und Ceresia (71) über befriedigende Ergebnisse nach Implantation kältekonservierter Steigbügel. Noch im selben Jahr berichtet Plester (69) ebenfalls über funktionell befriedigende Ergebnisse nach Verwendung des autologen Amboß.

1960 empfiehlt Zöllner (102) reaktionslos einheilende Corticalisspäne als Überbrückungsmaterial. Ebenfalls 1960 verwenden Hall und Rytzner (30) Autotransplantate des Incus bzw. Hammers mit denen sie zufriedenstellende histologische Ergebnisse erzielen.

1961 verfolgen Beck und Franz (6) im Tierexperiment die Einheilung autologer Knochenspäne über drei Monate.

1962 versucht Novotny (62) bei Stapesoperationen unbrauchbare Steigbügel durch Homoiotransplantate zu ersetzen.

Tobeck (92) setzt im selben Jahr bei fünf Patienten einen kältekonservierten Homoio-stapes ein. Die Ergebnisse waren befriedigend.

1964 transplantieren Stengel und Hohmann (91) autologe Amboßknöchelchen bei Affen und Katzen. Nach 4 Monaten (Katze) bzw. 9 Monaten (Affe) beobachten sie einen nahezu vollständigen Ersatz des Transplantates durch vitales Wirtsgewebe.

1965 folgt eine tierexperimentelle Untersuchung mit autologen Knochenspänen im Mittelohr durch Kley und Draf (48), welche eine reizlose Einheilung und unveränderte feingewebliche Struktur des Transplantates beschreibt.

1966 stellen Guilfort, Shortreed und Halpert (28) in tierexperimentellen Untersuchungen mit Knochen- und Knorpeltransplantaten aus der Bulla von Hunden keine Zeichen von Gewebsuntergang fest.

Auch Wilson, Pulec und van Vliet (97) stellen fest, daß bei Katzen Homoio- wie auch Auto- Incudes bei guter Verträglichkeit praktisch unverändert im Wirtsorganismus verbleiben.

Im selben Jahr publizieren House, Patterson und Linthicum (39) Erfahrungen mit in Alkohol konservierten Amboß- Homoiotransplantaten.

1967 berichten Benitez und Stein (8) über funktionelle Resultate nach Implantation von kältekonservierten Incus- Homoiotransplantaten bei 20 Katzen.

Seit 1965 benutzten Smyth, Kerr und Jones (88) alkoholkonservierte Homoio- Amboßtransplantate mit gutem Erfolg. Ebenfalls 1967 beschreibt Glaninger (24) einen Fall von Stapes- Homoio- plastik mit sechs Jahre anhaltendem Hörerfolg.

1968 übertragen Glasscock und House (25) als erste kombinierte Transplantate und erzielen funktionell bessere Ergebnisse als nach der Übertragung nur eines Gehörknöchelchens.

1969 berichten Glasscock, House und Sheehy (37) jedoch über ausgedehnte Verwachsungen in der Umgebung dieser kombinierten Transplantate.

1970 veröffentlicht Betow (11) eine vergleichende experimentelle und klinische Untersuchung über die Anwendung kombinierter tiefgekühlter Transplantate. Im selben Jahr verwendet Lacher (54) sterilisierte und anschließend lyophilisierte Homoio-Ossicula. Innerhalb einer Beobachtungszeit von 3 Jahren konnten keine Abstoßungsreaktionen oder entzündliche Veränderungen an den Transplantaten beobachtet werden.

### 2.3.) Knorpel

Utech (93) verwendet 1959 als erster vom Tragus entnommene perichondriumbedeckte autologe Knorpelstücke zur Wiederherstellung der Kontinuität der Schalleitungskette. Er beschreibt Vorteile des Knorpels als Transplantationsgewebe - bietet sich im Operationsverlauf direkt an, hat sehr gute Einheilungstendenzen, ist funktionell gut wirksam und unter dem Mikroskop leicht formbar - und stellt in histologischen Nachkontrollen über zwei Jahre keine Resorptionstendenz fest.

In den nachfolgenden Jahren haben vor allem Jansen und Heermann (35, 41, 42, 43, 44) in einer Reihe von Veröffentlichungen auf die gute Gebrauchsfähigkeit von Knorpelgewebe zum Aufbau der Schalleitungskette oder zur Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand hingewiesen.

Jansen (42, 43) beschreibt dabei den geringen technischen Aufwand bei der Herstellung einer Knorpel- und Perichon-

driumkonserve mit Palacos- Kunststoff und die zufriedenstellenden Ergebnisse bei der Verwendung derselben.

Duncan (15, 16) ersetzt 1962 bei 78 Patienten den durch Otosklerose zerstörten Steigbügel durch kleine Knorpelstückchen mit anhängendem Perichondrium und erzielt dadurch bei 80% gute Hörergebnisse.

1963 setzt Salén (79) bei Perforation des Trommelfells ein Knorpel- Schleimhaut- Transplantat ein. In 23 der 25 Fälle ist das Transplantat gut eingehellt und der Hörgewinn lag zwischen 16 und 20 dB.

Gerhardt (21) hat 1964 Tragusknorpel als Columella zwischen Stapesschenkel und Trommelfell benutzt und damit gute Resultate erzielt. Dagegen empfehlen Mehnke und Öz (59) bei chronischen Entzündungen und Rezidivneigungen die Verwendung von Kunststoff zur Wiederherstellung der Schallbrücke.

Da Knorpelgewebe einfach zu gewinnen und gut zu formen ist, verwenden 1965 zahlreiche Operateure dieses Gewebe zur Interposition bei Defekten der Schalleitungskette, so Boenninghaus (12), Dietzel (14), Gerhardt (22) und Pruvot (76). Gute funktionelle Ergebnisse beschreiben Brockmann (13) und Prades (73) bei der Verwendung einer Columella aus Tragus- Knorpel mit Perichondrium.

Pfaltz und Meyer (66) zeigen an Hand von 40 Otoskleroseoperationen und 20 Tympanoplastiken, daß Knorpelgewebe in der Ohrchirurgie für die Herstellung freier Transplantate geeignet ist und heben die Vorteile von Knorpelgewebe als Transplantationsmaterial - anspruchsloses Gewebe, geringfügige Umbauprozesse und genügende Gewebsdichte - hervor. An Hand von histologischen Schnitten bestätigt Jansen (47) in der Diskussion die Ausführungen von Pfaltz und Meyer.

In feingeweblichen Untersuchungen zeigen Guilford, Shortreed und Halpert (28) 1966 an autologen Knorpeltransplantaten, welche 3-8 Monate im Mittelohr von Hunden belassen wurden, eine nahezu unveränderte Beschaffenheit. Von ähnlich guten Ergebnissen berichten Waltner (95), Pfaltz und Meyer (67) und Farrior (18) bei der Verwendung von Knorpel in der Mittelohrchirurgie beim Menschen. Bei Reoperationen entnimmt Missura (60) Material von früher transplantiertem Knorpel. Die histologischen Schnitte zeigen eine gute Ernährung des implantierten Materials und eine gute Einheilung. Dagegen hält Gerlach (23) nach seinen Erfahrungen Knorpel als nicht so günstig (Abrutschen oder Resorption) als Stapesersatz.

Wie Harris und Goodhill (31) beschreiben im Jahre 1967 viele Autoren (Smyth und Kerr (89); Smyth, England, Gibson und Kerr (87); Smyth, Jones und Kerr (88); Goodhill (26); Paparella (64); Aboulker und Sterkers (1) und Shea und Glasscock (84) den erfolgreichen Wiederaufbau der Schalleitungskette mit Hilfe einer Knorpel- Columella an der das Perichondrium oberflächlich dünn belassen wurde. Die Verfasser konnten keine Infektion, Verdrängung des Knorpels oder granulomatöse Formation beobachten; auch wurde keine Mittelohr- Intoleranz gegenüber dem Knorpel offenkundig. Pruvot (77) hält auf Grund eigener Erfahrungen (über 200 Fälle) Knorpelprothesen für besser als Knochenprothesen, wie sie von Zöllner vorgeschlagen werden. Patyakina und Kulagin (65) setzen bei 150 Otosklerosepatienten Stapesprothesen aus kältekonserviertem Homoio- Knorpel ein und befinden ihn nach 2-jähriger Beobachtungszeit den alloplastischen Materialien überlegen.

Weichselbaumer (96) beschreibt 1968 seine 3-jährigen Erfahrungen mit sog. "Knorpelbrettern" als Paukenüberbrückung. Es handelt sich dabei um autologen Ohrknorpel vom Tragus oder der Helix. Die Hörgewinne erstrecken sich oft über den gesamten Frequenzbereich. Der Verfasser beobachtet optimale Einheilung und Bradytrophie des autoplastischen Knorpels, weswegen er homoio-

oder heteroplastisches Material nur als "ultima ratio" anwendet. Über ähnlich gute Ergebnisse berichten Klos (49) Pfaltz und Piffko (68), Venker (94) sowie Gerhardt (20) und Salén (80) bei der Verwendung von Knorpelgewebe zur Tympanoplastik.

1969 zeigt Zöllner (55) anhand eines histologischen Präparates, daß sich Nasenseptumknorpel als Ersatz bei einem Kettendefekt im Mittelohr vorzüglich eignet und bestätigt dadurch die Ausführungen Lederers (55).

Gerhardt (20) verwendet über 3 Jahre eine kombinierte Knorpel-Draht- Bindegewebe- Prothese zur Interposition bei fehlendem Hammergriff, Amboß und Stapesbogen mit guten Einjahresergebnissen bei 10 Patienten: Postoperativer Anstieg der Luftleitungskurve um 35 dB, der Knochenleitungsschwelle um 20 dB. Jansen (45, 46), Nakano Yuichi et al. (61), Pruvot (75), Saito Rynsuke (78) und Smyth (86) erläutern noch im selben Jahr ihr Vorgehen und die postoperativen Ergebnisse bei der Wiederherstellung der Schallleitungskette.

Ähnliche Ausführungen finden wir in der Literatur ein Jahr später 1970 bei Köppen (50), Heermann, H., Kopstein und Heermann, J. jr., Henrot und Nandrup (36) und Jansen (47) wieder. Dagegen berichtet Bandtlow (5) über vier Fälle von schweren Ohrmißbildungen mit Fehlen des Steigbügels und der ovalen Nische. In diesen Fällen bewährte sich Knorpel - im Gegensatz zu einer Drahtprothese mit guten audiologischen Erfolgen - als Steigbügelprothese nicht. Austin (3) verwendet bei enger Nische homologen Knorpel (L-Form nach Jansen) durch rostfreien Stahl verstärkt. Nach 1-2 Jahren zeigt der Knorpel Invasionen von neuen Chondrocyten.