

AUS DER ABTEILUNG FÜR UNFALLCHIRURGIE

LEITUNG: PROF. DR. M. NERLICH

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Retrospektive Kohortenstudie in Bezug auf Knochendefekte und
deren Therapie**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Andrea Stavar

2011

AUS DER ABTEILUNG FÜR UNFALLCHIRURGIE

LEITUNG: PROF. DR. M. NERLICH

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Retrospektive Kohortenstudie in Bezug auf Knochendefekte und
deren Therapie**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Andrea Stavar

2011

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Carsten Englert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Chris Woertgen

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2012

Diese Arbeit widme ich meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis, Abkürzungen.....	I-IV
1. Einleitung	1
1.1. Bedeutung, Aufbau und Zusammensetzung des Knochens	1
1.2. Knochendefekte.....	3
1.3. Autologe Spongiosa Vor- und Nachteile.....	4
1.4. Knochenersatzmaterialien	6
1.4.1. Anorganische Materialien	8
1.4.1.1. Keramiken	8
1.4.1.1.1. Hydroxylapatitkeramiken	8
1.4.1.1.2. Tricalciumphosphatkeramiken.....	9
1.4.1.2. Biogläser.....	11
1.4.1.3. Calciumsulfat.....	12
1.4.1.4. Calciumphosphatzemente.....	13
1.4.2. Organische Materialien - Allogene Implantate	14
1.5. Indikationen für Knochenersatzmaterialien	18
1.6. Anforderungen an Knochenersatzmaterialien.....	18
1.7. Fragestellung	20
2. Material und Methoden	21
3. Ergebnisse	23
3.1. Operationshäufigkeit	23
3.2. Geschlechtsverteilung.....	24
3.3. Operationsalter	24
3.4. Defektlokalisierung	25

3.5. Art des Knochendefektes	26
3.6. Eingesetzte Knochenersatzstoffe	27
3.7. Zusammenhang zwischen eingesetztem Knochensubstitut, Defektlokalisierung und Defektart.....	30
3.8. Datenerfassung über den Zentralen Einkauf des Universitätsklinikum Regensburg.....	38
3.9. Datenerfassung über die hausinterne Apotheke des Universitätsklinikums Regensburg.....	42
3.10. Berechnung der Kosten für eine nach GMP Bedingungen geführten homologen Knochenbank, für eine autologe Knochen transplantation und für eine homologe Knochenaservierung für Tutogen	43
4. Diskussion.....	50
5. Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	73
Danksagung.....	82

Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
BK- Span	Beckenkammspan
BMP	Bone morphogenetic protein
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DBM	Demineralisierte Knochenmatrix (engl. demineralized bone matrix)
DIZG	Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz
d.h.	das heißt
DM	Deutsche Mark
DRG	Diagnosis Related Groups
etc.	et cetera
GDF	growth and differentiation factors
gGmbH	gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Practice
HBV	Hepatitis- B- Virus
HCV	Hepatitis- C- Virus
HIV	Humane Immundefizienz- Virus (engl. human immunodeficiency virus)
KEM	Knochenersatzmaterial
PES	Peressigsäure/ Ethanol – Sterilisation
PMMA- Zement	Polymethylmethacrylat- Zement
ST	Stück

TCP Tricalciumphosphatkeramik

TEP Totale Endoprothese

1. Einleitung

1.1. Bedeutung, Aufbau und Zusammensetzung des Knochens

Durch seine besondere Bauweise verbindet der Knochen hohe Funktionalität, d.h. Stützen und Schützen lebenswichtiger Organe wie zum Beispiel Gehirn und Lunge, mit praktischen Aspekten, wie leichter und elastischer Bauweise. Die Gesamtheit der Knochen bildet das menschliche Skelett. Es gibt dem Körper biomechanische Stabilität und schafft Ansatzstellen und Hebel für die Muskeln, die dadurch die Gelenke bewegen können. Weiterhin übernimmt es als Calcium- und Phosphatspeicher des Organismus eine wichtige physiologische Rolle [1] und kann unter anderem das Säure/ Base Gleichgewicht des Blutes abpuffern [2].

Bei dem Knochengewebe unterscheidet man zwischen der äußeren Kortikalis (Kortex) und einem inneren schwammartig gebauten Netzwerk von Knochenbälkchen (Trabekeln), der sogenannten Spongiosa. Bei einem erwachsenen Menschen besteht das Skelett aus circa 80 % Kortex und 20% Spongiosa [3, 4]. Die Zwischenräume der Trabekel sind mit Knochenmark gefüllt, welches für die Blutbildung verantwortlich ist. Kurzum, das Skelett ermöglicht uns zu denken, atmen und uns zu bewegen [5].

Die Substanz des Knochens setzt sich aus annähernd 50-70% Mineral, circa 20-40% organischem Material, circa 5-10% Wasser [6] und aus weniger als 3% Fetten zusammen. Der Mineralanteil des Knochens, der etwa zwei Drittel des Knochengewichtes ausmacht, besteht zumeist aus Hydroxylapatit ($[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$), Brushit ($[\text{CaHPO}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$), Octocalciumphosphat

($[\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6(\text{H}_2\text{O})_5]$) und Komplexen mit weiteren Anionen und Kationen, unter anderem Fluor, Natrium, Kalium und Magnesium [7, 8].

Kollagen (v.a. Kollagen Typ I) ist mit einem Anteil von 90-95% die Hauptkomponente der organischen Knochenmatrix, des sogenannten Osteoids [8]. Neben Kollagen sind noch weitere Komponenten wie zum Beispiel Osteokalzin, Sialoproteine, Proteoglykane und Osteonektin vorhanden.

Obwohl Knochen sehr stabil gebaut sind, besitzen sie die Eigenschaft, sich selbst zu reparieren und befinden sich das ganze Leben in einem ständigen Prozess des Umbaus [1]. Der Umbau des Knochens, d.h. Resorption und Neubildung, dient zum einen dazu, die strukturelle Anatomie des Gewebes anzupassen, so dass Strukturen in Gewicht tragenden Regionen verstärkt werden können (Wolffsches Transformationsgesetz: Knochenform und -festigkeit folgt der jeweiligen Knochenfunktion). Zum anderen wird durch die Neuf ormation des Knochens die Kontrolle der Homöostase der Mineralien ermöglicht [8].

Diese Knochenarchitektur, -masse und -qualität wird unter anderem durch die morphologisch unterschiedlichen Zelltypen der Knochensubstanz, den Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten reguliert [9, 10]. Die Osteoblasten, die aus multipotenten mesenchymalen Stammzellen entstehen, sind hierbei verantwortlich für die Synthese der Knochenmatrix [11]. Die mehrkernigen Osteoklasten entstehen aus Monozyten durch Fusion von Präosteoklasten [5, 11].

Osteozyten sind die Nachfahren der Osteoblasten und liegen tief eingemauert in der Knochensubstanz. Sie sind durch ihre zarten Zellfortsätze (Canaliculi) miteinander verbunden und besitzen die Fähigkeit untereinander, mit Osteoblasten und mit Zellen an der Knochenoberfläche zu kommunizieren [12, 13]. Ihre Funktion ist im Detail

noch nicht geklärt, wahrscheinlich sind Osteozyten an dem Knochenumbau [13] und der Ernährung des Knochens beteiligt [8].

Osteoklasten sind für den Knochenabbau verantwortlich. Diese kontrollierten Resorptionsvorgänge gehen beim Knochenumbau dem Knochenaufbau voraus [14].

1.2. Knochendefekte

Obwohl der menschliche Körper über zahlreiche natürliche Reparaturmechanismen verfügt, stößt er bei einer Vielfalt ausgedehnter Knochendefekte an seine Grenzen. Allerdings ist nicht bekannt, ab welcher Knochendefektgröße der menschliche Körper diese Grenze erreicht hat und Defekte nicht mehr überbrücken kann. Erfahrungen zeigen, dass größere Bruchflächen, zum Beispiel im gelenknahen/ metaphysären Bereich von langen Röhrenknochen, einen größeren Abstand zueinander besser tolerieren und auch schneller stabil zusammen wachsen [15]. Aus der Tumorchirurgie sind Richtlinien für die Beurteilung der Knochenstabilität bei Knochenfraß bekannt [16]. Damit kann eine Grenze von 1/3 zerstörter Kortikalis im Durchmesser oder mehr als 30% des Knochenvolumens angeführt werden [16].

Um durch Knochendefekte hervorgerufene Funktionsstörungen des Skelettsystems zu beheben, bedarf es zumeist einer chirurgischen Intervention. Für solche ossären Defekte werden unterschiedliche Ursachen beschrieben, dazu gehören unter anderem Tumore, Zysten, bakterielle Entzündungen und durch Traumata hervorgerufene Defekte [17, 18].

Schieker klassifizierte folgende vier Grundtypen von Knochendefekten: Wirbelsäulendefekt, metaphysärer Defekt, Halbschaftdefekt und Schaftdefekt an den Röhrenknochen [19, 20].

Welche Folgen ein solcher Defekt für den betroffenen Patienten nach sich zieht, hängt gegebenenfalls von der Art des Knochendefekts und der für seine Versorgung gewählten Therapieoption ab.

1.3. Autologe Spongiosa Vor- und Nachteile

Schon vor über 75 Jahren wurde die autogene Spongiosatransplantation eingeführt [21]. Sie stellt zur Überbrückung und Heilung von Knochendefekten bei vielen Autoren noch immer den „Goldstandard“ dar [22-27]. Ihr essentieller Vorteil gegenüber anderen Materialien liegt in der guten biologischen Aktivität [22]. Weiterhin zeichnet sich die autogene Spongiosaplastik dadurch aus, dass sie sowohl osteogenetische, osteoinduktive als auch osteokonduktive Eigenschaften besitzt, da sie Wachstumsfaktoren, lebende Zellen und eine Leitschiene zum Nachwachsen des Regeneratknochens beinhaltet [20, 25, 28, 29].

Die Entnahme autogener Beckenkamm-spongiosa birgt jedoch oftmals viele Risiken und ist mit einer beachtlichen Komplikationsrate behaftet [30].

Ein zusätzlicher, chirurgischer Eingriff zur Gewinnung autogenen Materials, die damit verbundene längere Narkose- und Operationsdauer und die erhöhte Entnahmemorbidität steigert die Belastung für den Patienten [23, 31]. Hämatome, Blutverlust, Wundinfektionen, chronische Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Nerven- und Gefäßläsionen, Beckeninstabilität, Abrissfrakturen und kosmetische Beeinträchtigungen durch zusätzliche Narben sind einige der lokalen Komplikationen die mit der Entnahme einhergehen können [25, 26, 29, 32, 33], wobei eine Komplikationsrate von bis zu 30% beschrieben worden ist [34].

Neben der Möglichkeit des Nichtanwachsens des Transplantats im Transplantatlager [35] besteht im Kindesalter zusätzlich die Gefahr der Verletzung offener Wachstumsfugen [36]. Auch die fehlende Primärstabilität ist als Nachteil zu werten [27].

Weiterhin stellt die limitierte Verfügbarkeit an autogener Spongiosa vor allem bei größeren Defekten am Skelettsystem ein Problem dar [37]. Die Vor- und Nachteile der autologen Spongiosaplastik sind zur besseren Übersicht in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Tabelle 1:
Vor- und Nachteile der autologen Spongiosaplastik

Autologe Spongiosaplastik	
Vorteile	Nachteile
Hohe osteogenetische Potenz	Zweiter chirurgischer Eingriff
Keine Fremdkörper- und Abstoßungsreaktion	Verlängerte Operationsdauer
Kein logistischer Aufwand	Limitierte Verfügbarkeit
	Erhöhte Komplikationsrate

Die oben genannten Risiken und Nachteile verdeutlichen den Wunsch eine klinisch einsatzfähige Alternative zur autogenen Spongiosa bzw. dem autogenen kortikospongiösen Knochenspan zu schaffen und führten zur Entwicklung unzähliger verschiedener Biomaterialien, die sich in chemischer Zusammensetzung, biologischen Eigenschaften, Wirkmechanismen, Herstellungsverhalten und Substanzkombinationen unterscheiden.

1.4. Knochenersatzmaterialien

Knochenersatzmaterialien sind Substanzen, die bei angeborenen oder erworbenen Knochendefekten als Ergänzung oder Alternative zur Spongiosaplastik zur Verfügung stehen. Sie werden im Allgemeinen benötigt um den Knochenheilungsprozess, alleine oder im Zusammenspiel mit anderen Materialien, zu stimulieren und strukturelle Elemente zu ersetzen [25, 38].

Die Materialien können dabei eine osteogenetische, osteoinduktive und osteokonduktive Wirkung besitzen.

Osteogenetisch wirken Materialien die vitale, knochenbildende Zellen enthalten und somit zu Knochen differenzieren.

Unter osteoinduktiver Aktivität versteht man den stimulierenden Einfluss des Materials auf die Transformation mesenchymaler Zellen zu Osteoblasten und somit zur Knochenneubildung.

Die Fähigkeit des Ersatzstoffes im Sinne einer Leitschiene das Wachstum des Knochens entlang seiner Oberfläche zu unterstützen, wird als osteokonduktiv bezeichnet [29].

Eine Übersicht über die unterschiedlichen Knochenersatzmaterialien gibt Abbildung 1. Im Folgenden werden einige wichtige Ersatzstoffe näher beschrieben.

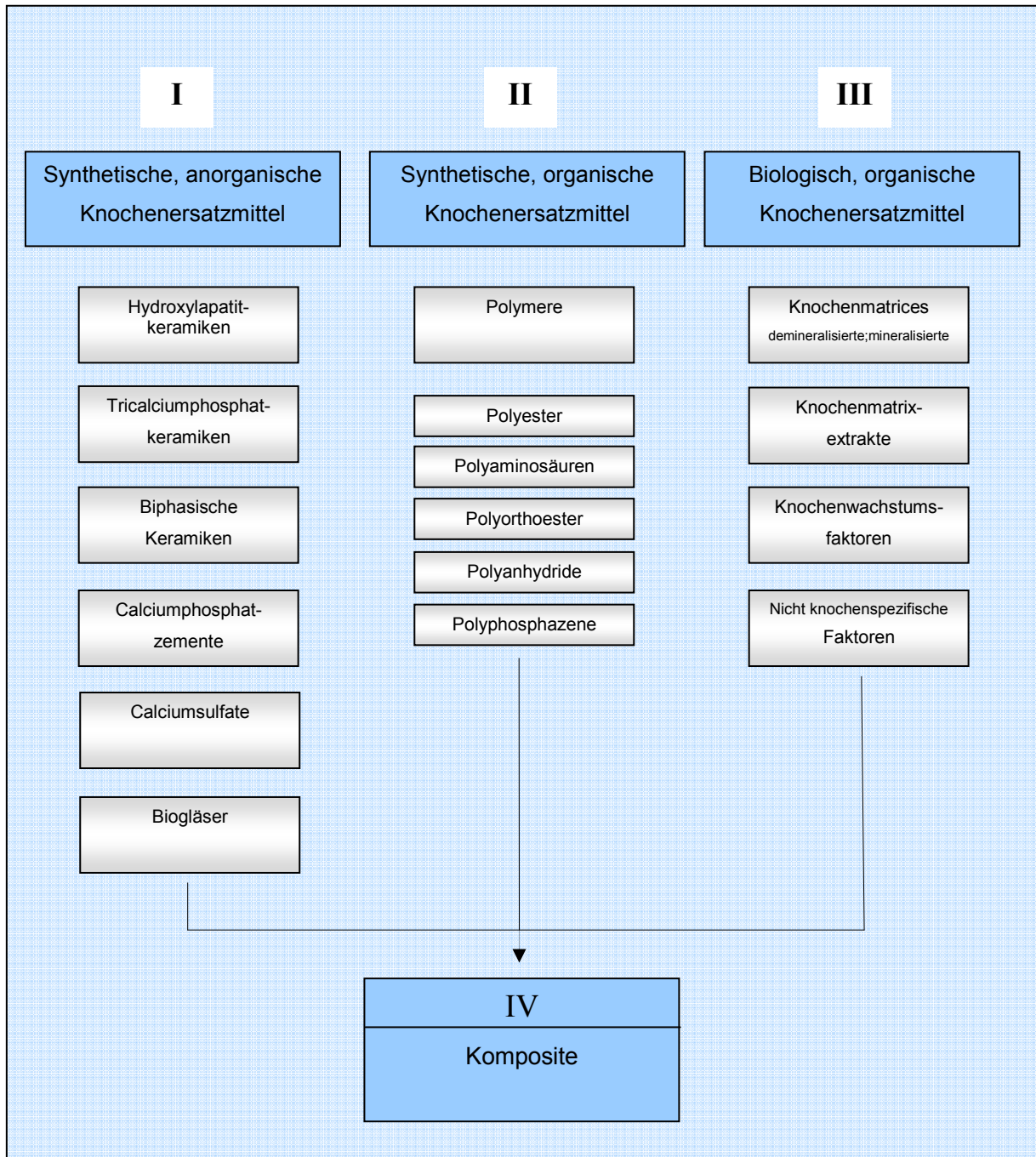


Abbildung 1: Einteilung der Knochenersatzmittel (modifiziert nach Rueger 1998)[23]

1.4.1. Anorganische Materialien

1.4.1.1. Keramiken

Die als Knochenersatzmaterialien verwendeten Keramiken bestehen in der Regel vorwiegend aus Calcium- Phosphat- Verbindungen ungleicher chemischer Zusammensetzung. Sie werden aus biologischen oder synthetischen Materialien gewonnen. Dabei handelt es sich fast ausschließlich um Hydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ und Tricalciumphosphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ als Grundsubstanzen [39].

1.4.1.1.1. Hydroxylapatitkeramiken

Hydroxylapatit ist die mineralische Hauptkomponente des Knochens. Die klinisch zur Anwendung kommenden anorganischen Hydroxylapatitwerkstoffe werden aus biologischen Materialien, wie boviner Spongiosa oder Korallengerüsten [40-42], durch Kalzination oder Pyrolyse zur schonenden Entfernung der Organik und anschließendem Sinterungsprozess, gewonnen oder synthetisch hergestellt. Sie sind biokompatibel und gleichen dem im Knochen vorkommenden biologischen Hydroxylapatit. Das Calcium- Phosphor- Verhältnis von Hydroxylapatitkeramiken beträgt 1,67. Abhängig von dem Herstellungsverfahren können sie entweder porös oder dicht sein und als Granulat oder feste Formkörper unterschiedlicher Größe vorliegen [29].

Entscheidend für das Einwachsen des umliegenden Knochens in die Oberfläche des Implantats sind unter anderem das Vorhandensein eines interkonnektierenden Porensystems, die Porengröße und das Porenvolumen. Über die optimale Porengröße für eine gute Osteointegration besteht Uneinigkeit unter den Autoren [40, 43, 44]. Ein vollständiges Durchwachsen mit neuem Knochengewebe ist nur bei

Keramikkörpern erreichbar, die über ein interkonnektierendes Porensystem verfügen. Dies ist zum Beispiel bei Keramiken biologischer Herkunft gegeben.

Synthetische Hydroxylapatitkeramiken, die aus pulverförmigen Ausgangssubstanzen durch Sinter-Prozesse keramisiert werden, weisen keine Poreninterkonnektion auf. Ohne diese besteht jedoch nur die Möglichkeit eines Einbaus an ihrer Oberfläche bzw. des Anwachsens neugebildeten Knochens.

Allen diesen Materialien ist gemeinsam, dass sie eine geringe Biodegradierbarkeit aufweisen, d.h. nach dem Einbringen nur sehr langsam bzw. gar nicht resorbiert werden [23]. Sie besitzen meist eine ausreichende Druckfestigkeit, sind jedoch spröde [37, 45] und weisen eine geringe Biege- und Torsionsbelastbarkeit auf [29, 37].

1.4.1.1.2. Tricalciumphosphatkeramiken

Tricalciumphosphatkeramiken werden auf synthetischem Wege gefertigt, das Herstellungsverfahren ist weitgehend analog zu dem der synthetischen Hydroxylapatitkeramiken. Das Calcium- Phosphor- Verhältnis beträgt hierbei 1,5.

Die weitestgehend phasenreinen Tricalciumphosphatkeramiken sind in zwei Formen verfügbar: das α - TCP (α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), eine Hochtemperaturmodifikation, die bei einer Sintertemperatur von mehr als 1125°C entsteht, und das β -TCP (β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), die Tieftemperaturform welche bei einer Sintertemperatur von unter 1125°C synthetisiert wird. Im Gegensatz zu α - TCP ist β - TCP im thermodynamischen Umfeld als stabil einzustufen [46].

Anders als Hydroxylapatitkeramiken weisen Tricalciumphosphatkeramiken eine geringere Belastungsstabilität auf, sind jedoch besser abbaubar [43, 45, 47, 48]. Der Abbau der TCP- Keramiken erfolgt über chemisch- physikalische Lösungsprozesse

und zelluläre Resorption, unter anderem durch Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen [47, 49-52].

Die beiden TCP- Modifikationen zeigen hierbei ein unterschiedliches Verhalten. Die α - Form der Tricalciumphosphatkeramiken wandelt sich im eingesetzten Gewebelager partiell oder vollständig in Hydroxylapatit um. Die dadurch entstandenen Hydroxylapatitkristalle werden aufgrund ihrer geringen Löslichkeit und unphysiologischen Morphologie nicht resorbiert. Die Biodegradation verläuft somit bei β - TCP zügiger als bei α - TCP [46, 50] und die Degradationsrate wird bei β - TCP als vorteilhafter angesehen [51].

In der Literatur werden im Bezug auf die Geschwindigkeit des Abbaus von TCP- Keramiken unterschiedliche Angaben gemacht. Die Degradationszeit variiert zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren [29, 36, 50, 51, 53]. Sie ist immer in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, wie der Zusammensetzung und Struktur des Materials, der Menge der implantierten Substanz, dem Implantationsort, der Qualität des Knochenlagers und den unterschiedlichen physiologischen Bedingungen zu sehen.

Grundsätzlich weisen sowohl synthetisch hergestellte Tricalciumphosphat- und Hydroxylapatitkeramiken als auch die Keramiken biologischen Ursprungs zahlreiche Unterschiede in Bezug auf zum Beispiel Herstellungsverfahren, Phasenreinheit und mechanische Parameter auf. Sie besitzen jedoch auch viele gemeinsame Eigenschaften.

Keramiken verfügen meist über eine gute biologische Gewebeverträglichkeit [1, 25, 54], sind biokompatibel und sollten somit keine immunogenen, kanzerogenen oder toxischen Eigenschaften aufweisen [37, 52]. Des Weiteren verfügen sie über

osteokonduktive, nicht aber über osteogenetische und osteoinduktive Eigenschaften [1, 25]. Sie zeigen eine Osteoaffinität, die ein direktes Einwachsen des Knochens in den Werkstoff ermöglicht [1, 52].

Aufgrund der Sprödigkeit der Materialien ist eine intraoperative Formanpassung an skelettale Defekte schwierig. Als problematisch wird auch die Primärfixation im Defekt und die geringe Eigenstabilität der Keramik gesehen [17, 55].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass TCP- Keramiken zwar einen raschen Abbau zeigen und Hydroxylapatitkeramiken hingegen kaum bzw. gar nicht resorbiert werden, jedoch ist weder ein zu schneller Abbau noch eine zu langsame Resorption erwünscht. Erstere würde eine entzündliche und rein bindegewebige Reaktion nach sich ziehen, eine zu geringe Biodegradierbarkeit wiederum würde zur Bildung von „osteointärenten Verbänden“ führen, deren mechanische Eigenschaften nicht geklärt sind [23].

Entsprechend erhofft man sich von biphasischen Keramiken, die eine Mischung aus den beiden zuvor dargestellten Grundsubstanzen Hydroxylapatit und TCP sind, eine Optimierung der Eigenschaften. Die Geschwindigkeit des Abbaus der Materialien wird dabei durch das Mischungsverhältnis der Grundtypen (Hydroxylapatit und TPC) bestimmt, wodurch biphasische Keramiken zum Teil abbaubar sind [20, 56, 57].

Im Vergleich zu den Einzelmaterialien werden jedoch durch die Beifügung einer zweiten Substanz die mechanischen Eigenschaften verschlechtert und auch eine Verbesserung der Integration in den Knochen ist nicht nachgewiesen [23].

1.4.1.2. Biogläser

Die als Knochenersatzmaterialien zum Einsatz kommenden Biogläser sind amorphe, solide, nicht poröse Materialien, die aus Natriumoxid, Calciumoxid, Phosphorpentoxid

und Siliziumdioxid bestehen [25, 29]. Die Hauptkomponente ist Siliziumdioxid. Sie sind meist bioaktiv, jedoch findet keine Biodegradation statt [18]. Eine Besonderheit der Biogläser stellt die schnelle Interaktion der Oberfläche mit vitalem Gewebe oder Knochen dar.

1.4.1.3. Calciumsulfat

Calciumsulfat („plaster of Paris“) wird schon seit dem Ende des 19. Jahrhunderts zur Auffüllung ossärer Defekte verwendet [29, 58, 59]. Es wirkt osteokonduktiv im Sinne einer Leitschiene und wird innerhalb mehrerer Wochen nach der Implantation resorbiert [29].

In der Literatur wurden lokale Entzündungsreaktionen beim Einsatz von reinem Calciumsulfat beschrieben, die auf den vorübergehenden zytotoxischen Effekt des Materials zurückzuführen sind [60, 61]. Hierdurch kann die Knochenheilung negativ beeinflusst werden.

Weiterhin kommt Calciumsulfat als Trägermaterial für Antibiotika zum Einsatz. Zur Zeit steht Calciumsulfat beladen mit Tobramycin als Medikamententräger zur Verfügung (Osteoset; Wright Medical Technology, Arlington, TN, USA) [29]. Eine zielgerichtete Antibiotikabeladung gemäß eines vorangegangenen Antibiogramms ist jedoch mit dem zuletzt beschriebenen Material nicht möglich [62].

Das Rohmaterial, aus dem Calciumsulfat als Knochenersatzmaterial produziert wird, ist relativ preiswert und steht in ausreichender Menge zur Verfügung [63].

Das klinische Interesse an Calciumsulfat ist jedoch geringer als bei anderen auf dem Markt befindlichen Knochenersatzmaterialien.

1.4.1.4. Calciumphosphatzemente

Auf der Suche nach Knochenersatzmaterialien die eine hohe Biokompatibilität und eine verbesserte Resorptionsfähigkeit im Vergleich zu zum Beispiel Hydroxylapatitkeramiken besitzen, eine Aushärtung ohne Hitzeentwicklung und ohne Volumenverlust ermöglichen [64] und ein breites Indikationsspektrum aufweisen, wurden verschiedene Calciumphosphatzemente entwickelt, die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden.

Calciumphosphatzemente zählen zu den anorganischen Knochenersatzmaterialien und bestehen meist aus einem Gemisch verschiedener Calciumphosphatverbindungen [48, 64]. Sie werden vorwiegend als Zweikomponentensysteme (Pulver und wässrige Lösung) angeboten. Nach Anmischen des Calciumphosphatpulvers mit der wässrigen Teilkomponente entsteht eine Paste, die per Hand oder mit einer Spritze direkt appliziert werden kann. Generell härtet es, im Defekt eingebracht, innerhalb von zwanzig Minuten bei Körpertemperatur (37°C) aus [65].

Die Eigenschaften des Materials sind von verschiedenen Faktoren abhängig. So wird beispielsweise die Löslichkeit und das biologische Abbauverhalten vom Mengenverhältnis zwischen Calcium und Phosphat, von der Partikelgröße und der Kristallgröße der Substanzen beeinflusst [64, 66].

Für diese Gruppe von Biomaterialien besteht ein breites Spektrum von Einsatzmöglichkeiten. Resorbierbare Calciumphosphatzemente eignen sich prinzipiell zur Behandlung von ossären Defekten in allen Bereichen des Skelettsystems [66]. In der Unfallchirurgie kommen sie im metaphysären Lager sowohl bei Radius- als auch bei Tibiakopffrakturen zur Anwendung [67-73]. Auch zur

Therapie von Knochendefekten bei Patienten mit Kalkaneusfrakturen werden Calciumphosphatzemente eingesetzt [74].

Diese Materialien sind biologisch abbaubar, wobei die Resorption durch Osteoklasten bewerkstelligt wird [65, 75]. Es handelt sich somit um einen physiologischen zellulären Prozess [66]. Auch unter Anbetracht dieser Tatsache werden Calciumphosphatzemente in Kombination mit verschiedenen Substanzen, wie Antibiotika [76-78] oder auch Wachstumsfaktoren [79] verwendet.

Weiterhin ist die Möglichkeit, den Zement minimal invasiv an die gewünschte Stelle zu applizieren, als Vorteil hervorzuheben.

Ein Nachteil der Calciumphosphatzemente ist ihre bisweilen geringe mechanische Stabilität, so dass Implantationen an mechanisch belasteten Lokalisationen nicht ohne entsprechende Osteosynthese erfolgen können.

1.4.2. Organische Materialien - Allogene Implantate

Um 1880 wurde von MacEwen erstmalig eine allogene Knochentransplantation durchgeführt. Diese wurden lange Zeit ohne bakteriologische oder virologische Untersuchung auf Infektiösität durchgeführt [80, 81]. Die klinischen Ergebnisse der damals einzig auf minus 70° Celsius gefrorenen Hüftköpfe von Spendern nach künstlichem Gelenkersatz waren sehr unterschiedlich. Zum Teil kam es zu einer sehr guten Einheilung und mechanisch ausgerichteten Knochenneubildung [82, 83]. Auf der anderen Seite entstanden Infektionen, Knochenniedergang oder mechanisches Versagen der allogenen Knochentransplantate [84, 85]. Durch chemische und physikalische Verfahren konnten allogene Implantate von Zellen und zellorganischen Bestandteilen befreit werden. Damit sollten Infektionserreger, wie zum Beispiel Hepatitis B vermieden werden. Einige Infektionskrankheiten waren und sind

sicherlich auch heute noch nicht bekannt. Eine dieser neu entdeckten Infektionskrankheiten war das Humane Immundefizienz- Virus (HIV), welches neben Hepatitis und Tollwut die Gefahr der Übertragung mit sich brachte [80, 86-89]. Die Analyse zur Nachweisbarkeit von HI Viren führte dazu, dass allogene Gewebepanken und potentielle Gewebespende einer sehr strengen Kontrolle unterzogen wurden [90]. Dennoch blieb eine Nachweisbarkeitslücke von 6 Wochen, in denen ein Spender zwar Viruslast tragen kann, aber noch keine Antikörper gebildet hat. Die bis in die 1990er Jahre häufig geführten allogenen Knochenbanken in unfallchirurgischen Kliniken wurden unrentabel und mussten zum Teil geschlossen werden [83, 91, 92]. Allogenes Gewebe von Spendern musste sterilisiert werden, ohne den osteoinduktiven Effekt zu verlieren. Verschiedene Firmen stellten sich mit unterschiedlichsten Sterilisationsvorgängen auf dem Markt vor. Prinzipiell sind Gammabestrahlung, physikalische und chemische Prozesse, als auch deren Kombinationen möglich [88, 91, 93-95].

Die Tutogen Medical GmbH ist ein medizinisches Unternehmen, das Kliniken anbietet Hüftköpfe von Spendern zu sterilisieren. Der Tutoplast® Prozess ist validiert, speziell auch im Hinblick auf die Inaktivierung von Viren. Zunächst wird das Knochengewebe im Ultraschallbad mit Aceton gespült. Anschließend erfolgt eine osmotische Behandlung mit Salzlösungen und destilliertem Wasser. Im nächsten Schritt wird das Gewebe mit Wasserstoffperoxid oxidativ behandelt und erneut mit Aceton gespült. Zuletzt wird das Produkt doppelt verpackt und gamma-sterilisiert [96]. Die Induktivität von Knochengewebe leidet darunter und auch die Integration und Resorption sind durch diesen Prozess stark verlangsamt [84, 85]. Auffallend an den Ergebnissen ist, dass es sehr gute und sehr schlechte Ergebnisse gibt, die einem eine Meinungsbildung über das Material und dessen klinischen Einsatz sehr

schwer machen. Eine Begründung für diese unterschiedlichen Integrationseigenschaften gibt es nicht.

Das Deutsche Institut für Zell- und Gewebeersatz (DIZG), das 1993 in Berlin gegründet wurde, ist eine gemeinnützige GmbH, die post mortal Gewebe von Spendern aufarbeitet. Nachstehend wird für die vorliegende Arbeit die demineralisierte Knochenmatrix weiter beschrieben. Durch eine serologische Untersuchung, Anamnese des Spenders und schonenden Aufarbeitung des Spendermaterials wird die Infektionsfreiheit garantiert. Das Gewebe wird hierbei nicht durch Bestrahlung oder Erhitzung chemisch verändert und somit bleiben die Proteinstrukturen in ihrer Form erhalten. Die Übertragung von viralen und bakteriellen Krankheitserregern wird durch die Peressigsäure/ Ethanol- Behandlung (PES) verhindert [93, 97]. Die Restwahrscheinlichkeit einer Infektionsübertragung wird auf 1 zu 1,67 Millionen beschrieben [98]. Die klinische Effektivität scheint durch dieses Verfahren in gewissen Indikationen verbessert zu sein [99]. Interessant ist, dass dieses Verfahren die Proteinstrukturen in soweit intakt lässt, dass aktive Wachstumsfaktoren aus dem prozessiertem Material nachgewiesen werden können [100]. Natürlich werden auch von anderen Firmen ähnliche Präparate mit unterschiedlichen Sterilisationsverfahren angeboten [101]. Bormann *et al.* untersuchten die Osteoinduktivität verschiedener homologer Knochenersatzpräparate auf Knochenzelllinien [102]. Dies ergab schon in der *in vitro* Analyse einen großen Unterschied zwischen den Präparaten in Bezug auf die untersuchten Parameter [102].

Das nach heutigen Standards bestehende immunologische Infektionsrisiko ist für kommerziell zugelassene allogene Transplantate vernachlässigbar. Dagegen ist das Risiko einer allergischen Reaktion vollkommen ungeklärt. Auffallend ist, dass aktive

Wachstumsfaktoren und damit biologisch aktive Proteinstrukturen auf der einen Seite in der Literatur beschrieben [100], auf der anderen Seite aber die Möglichkeit von allergischen Reaktionen in der Literatur kaum geschildert werden. Es wäre daher von Bedeutung, in einer weiteren Arbeit zu evaluieren, ob und in welcher Häufigkeit allergische Reaktion auftreten.

Zur Defektrekonstruktion am Skelettsystem stellt die Transplantation von allogenen Knochen aus einer Gewebekbank eine Alternative zum autogenem Spongiosatransplantat dar, insbesondere wenn das Material erster Wahl nicht oder nicht hinreichend zur Verfügung steht [25].

Die Beobachtungen, dass es bei den Einheilungs- und Umbauvorgängen von allogenen Knochentransplantat zu einem schleichenden Ersatz (creeping substitution) des Transplantats durch Resorption und Knochenneubildung kommt, führten zu der Vermutung, dass bei den Resorptionsvorgängen spezifische osteoinduktive Substanzen aus der extrazellulären Grundsubstanz des Knochentransplantat freigesetzt werden, die eine Knochenneubildung begünstigen können. Weiterhin wurde festgestellt, dass durch die Implantation einer Knochenmatrix an einer Stelle außerhalb des Knochengewebes die Knochenneubildung induziert werden kann. Aufgrund dieser Vorgänge wurde postuliert, dass die Knochenmatrix bestimmte osteoinduktive Substanzen enthalten muss. 1965 fand Urist heraus, dass es sich dabei um ein Protein handelt [103]. Diese osteoinduktive Substanz wird als Bone Morphogenetic Protein (BMP) bezeichnet. Daraufhin erfolgten unterschiedliche Tierexperimente, wobei zellfreie, mineralisierte und demineralisierte Knochenmatrices nicht nur am Knochen sondern auch an heterotropen Orten appliziert, und auf ihre biologische Effekte hin untersucht wurden.

Eine heterotrope Ossifikation kann durch diese osteoinduktiven Extrakte bei Applikation in die Muskulatur von Ratten hervorgerufen werden [104].

Demineralisierte Knochenmatrix weist jedoch eine höhere knochenneubildende Aktivität auf, da durch die Demineralisation eine Konzentrationssteigerung der osteoinduktiven Proteine stattfindet [105].

Eine Produktion in größerem Ausmaß ist heutzutage durch die Herstellung von rekombinanten BMP möglich.

1.5. Indikationen für Knochenersatzmaterialien

Ein wichtiges Indikationsgebiet für den Einsatz von Knochenersatzmaterialien ist die Auffüllung ossärer Defekte (zum Beispiel im Rahmen der Behandlung von Frakturen, Entfernung von Knochentumoren, Zysten, etc.). Weiterhin werden Knochenersatzstoffe für Fusionen im Wirbelsäulenbereich, Arthrodesen und zur Vorbeugung von Frakturen bei durch Osteoporose geschwächten Knochen eingesetzt [18, 25, 106]. Die Auffüllung metaphysärer Defekte stellt die häufigste Indikation für Biomaterialien dar. Komplette Schaftdefekte hingegen können bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht mit Knochenersatzmaterialien versorgt werden [20].

1.6. Anforderungen an Knochenersatzmaterialien

Eine Grundvoraussetzung für eine gute Integration des Knochenimplantatmaterials ist die Biokompatibilität [27]. Unter Biokompatibilität versteht man die Fähigkeit eines Materials auf eine spezifische Anwendung angemessen zu reagieren [107]. Eine

entzündliche Immunantwort sollte ausbleiben. Beim Einsatz der verschiedenen Biomaterialien ist die Wiederherstellung der ursprünglichen Funktion von zentraler Bedeutung, jedoch nur unter der Voraussetzung, dass sie vom Körper toleriert werden. Die absolute Gewebeverträglichkeit ist unumgänglich. Das Knochenersatzmaterial sollte hierbei die Neubildung des Knochens unterstützen [25, 29].

Wünschenswert wäre die Vereinigung sowohl osteogenetischer, osteokonduktiver als auch osteoinduktiver Eigenschaften in einem einzigen Knochenersatzstoff [108]. Jedoch beschränkt sich die Wirkung heutiger Ersatzmaterialien hauptsächlich auf die Leitschienenfunktion, d.h. sie sind meist osteokonduktiv.

Die mechanische Belastbarkeit des Knochenersatzmaterials soll der des originären Gewebes ähneln. Das Elastizitätsmodul des Knochenersatzmaterials soll dem des Knochens gleichen um Fehlbelastungen und Ermüdungsfrakturen auch bei zyklischer Belastung vorzubeugen [29]. Die Knochenersatzstoffe sollen somit eine ausreichende Gestaltfestigkeit aufweisen, so dass der knöcherne Defekt nach deren Einbringen so rasch wie möglich wieder belastbar ist [18].

Ein zeitgerechter Einbau bzw. eine zeitgerechte Degradation des Ersatzstoffes ist eine weitere wichtige Voraussetzung für dessen Einsatz [36]. Der Umbau in körpereigenen Knochen soll innerhalb eines festgesetzten Zeitraums erfolgen. Hierbei muss die Resorptionsgeschwindigkeit des eingesetzten Materials der Formationsrate physiologischen Knochens entsprechen [18].

Daneben muss der verwendete Knochenersatzstoff sterilisierbar, unter Operationsbedingungen leicht zu applizieren bzw. verarbeiten sein und eine ausreichende Verfügbarkeit und Lagerbeständigkeit aufweisen. Weiterhin wären ein

breites Indikationsspektrum, eine gute Formbarkeit *in situ* und angemessene Produktionskosten wünschenswert.

Idealer Knochenersatz sollte außerdem eine hohe Erfolgsrate aufweisen [109]. Im Optimalfall sollte das Knochenersatzmaterial auch als therapeutisches Mittel wirksam werden, indem es als Carriermaterial für bestimmte Substanzen wie beispielsweise Antibiotika oder Wachstumsfaktoren fungiert.

1.7. Fragestellung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde am Universitätsklinikum in Regensburg in einem definierten Zeitraum ein Patientenkollektiv erfasst, anhand dessen folgende Fragen geklärt werden sollen:

1. In welcher Häufigkeit waren Knochenersatzverfahren im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 30.07.2008 am Universitätsklinikum in Regensburg in der Abteilung für Unfallchirurgie erforderlich?
2. Wie unterschied sich die Anwendung in Bezug auf die Indikation und Materialwahl?
3. Ist eine homologe Knochenbank oder der Einkauf von Medizinprodukten rentabler?

2. Material und Methoden

Im Zeitraum vom 01. 01. 2004 bis zum 30. 07. 2008 wurden am Universitätsklinikum in Regensburg in der Abteilung für Unfallchirurgie circa 10000 Patienten operativ behandelt. Eine Selektion der operativen Eingriffe erfolgte durch eine Suchanfrage in der klinikeigenen Datenbank, basierend auf SAP R3 für Kliniken. Da keine patientenspezifischen Daten (wie zum Beispiel Geburtstag, -ort oder Name) erhoben wurden und keine Befragung der Patienten erfolgte, handelt es sich um eine von der Ethikkommission und vom Datenschützer zulassungsfreie Studie.

Die Suchanfrage umfasste folgende Parameter: Autolog und/ oder Spongiosa, homologer Knochenersatz, Beckenkammspan, PerOssal plus Knochenersatz. Es wurden im oben genannten Zeitrahmen 469 chirurgische Eingriffe mit Knochenersatzverfahren bei 448 Patienten ausgegeben.

In dem gleichen Zeitraum erfolgte eine Suchanfrage über den zentralen Einkauf für folgende Produkte: Knochenersatz PerOssal, Knochenersatz Chronos, Knochenersatz Cerasorb, Vertebroplastie Cemento Set, Endobon, Spongiosagranulat BioOss und Knochenersatz Grafton. Überdies erfolgte eine Suchanfrage für allogene Materialien über die hausinterne Apotheke.

Ein Datenverlust ist durch eine mangelnde Verschlüsselung der Operation in Bezug auf die Begriffe und den ICD-Code wahrscheinlich.

Das Universitätsklinikum Regensburg verfügt über keine klinikeigene Knochenbank. Auf Grund dessen wurde eine Kostenermittlung für eine nach GMP (good manufacturing practice) Anforderungen und nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (2001) betriebene homologe Knochenbank mit geschätzten Werten erstellt.

Desgleichen wurden die Kosten für eine autologe Knochen transplantation und für eine homologe Knochenaservierung im Rahmen des Tissue & Service Programms von Tutogen Medical GmbH berechnet. Die Kostenberechnungen sind angenäherte Ermittlungen der Kosten.

3. Ergebnisse

3.1. Operationshäufigkeit

In der Abteilung für Unfallchirurgie am Klinikum der Universität Regensburg wurden im Zeitraum vom 1. Januar 2004 bis 30. Juli 2008 469 Operationen in Verbindung mit Knochenersatzverfahren durchgeführt.

Dabei zeigt sich folgende Verteilung:

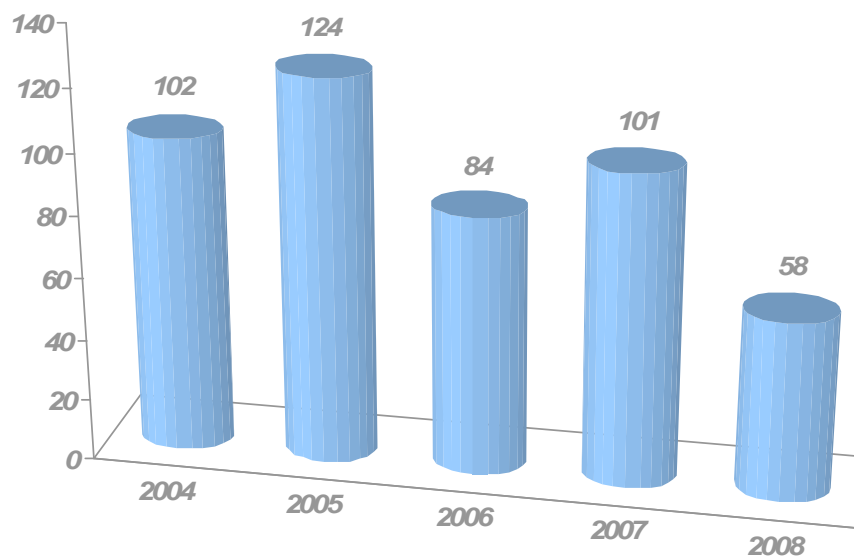


Abbildung 2:

Anzahl der Operationen in Bezug auf die einzelnen Jahre

3.2. Geschlechtsverteilung

In dem Untersuchungszeitraum sind bei 447 Patienten autologe Knochentransplantate und/ oder Knochenersatzmaterialien zum Einsatz gekommen. Von den insgesamt 447 erfassten Patienten waren 312 männlichen Geschlechts, wohingegen der weibliche Anteil bei 135 Patienten lag. Das Geschlechterverhältnis in Bezug auf die 469 chirurgischen Eingriffe lag bei 328 männlichen zu 141 weiblichen Patienten, dies entspricht einer Quote von 70% zu 30%. Die Geschlechterverteilung verdeutlicht, dass in dem Erfassungszeitraum mehr Männer als Frauen behandelt wurden.



Abbildung 3:

Geschlechterverteilung bezogen auf die Anzahl der Operationen (n= 469)

3.3. Operationsalter

Zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs betrug das durchschnittliche Alter aller Patienten 43 Jahre mit einer Spanne von 7 bis 88 Jahren.

Wie aus Abbildung 4 ersichtlich wird, liegt der Schwerpunkt bei den 30 bis 49jährigen.

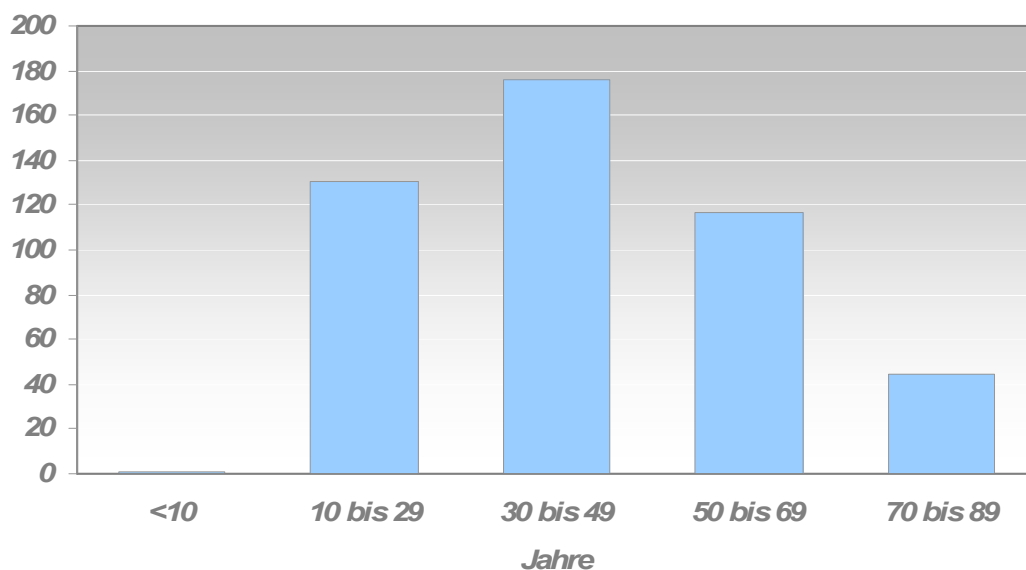


Abbildung 4:

Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs (n= 469)

3.4. Defektlokalisierung

Der jeweilige Materialeinsatz kam bei den 469 erfassten Operationen in unterschiedlichen Körperregionen zum Einsatz. Die Defektlokalisierungen wurden in Gruppen eingeteilt und erstreckten sich von Defekten an Hand/ Fuß, am Unterschenkel, Oberschenkel, Unterarm, Oberarm/ Schulter, Schlüsselbein, Knie bis zu Wirbelsäulendefekten (Tabelle 2). Die Hand/ Fuß- Gruppe ist mit 32% (151 Patienten) am stärksten vertreten, Defekte an der Wirbelsäule kamen zu 31% (145 Patienten) vor.

Tabelle 2:
Häufigkeit der Defekte bezogen auf deren Lokalisation

Körperregion	Anzahl	Häufigkeit [%]
Hand/ Fuß	150	32
Wirbelsäule	145	31
Unterschenkel	73	16
Oberschenkel	34	7
Unterarm	27	6
Becken/ Hüfte	13	3
Oberarm/ Schulter	12	2
Knie	9	2
Schlüsselbein	6	1
Gesamt	469	100

Die Hand/ Fuß Gruppe beinhaltet auch Defekte am Handgelenk und am unteren Sprunggelenk, wohingegen das obere Sprunggelenk zu der Unterschenkelgruppe gezählt wurde. Bei den anderen Gruppen war die Zuordnung eindeutig.

3.5. Art des Knochendefektes

Die Indikationsgebiete für die Implantation bzw. Transplantation von Knochengewebe sind vielfältig. Um einen besseren Überblick zu erhalten, wird die Art des Knochendefektes bei den 469 Fällen, die mit Knochenersatzmaterialien und/ oder autologen Knochentransplantaten behandelt wurden, in Kategorien eingeteilt. Tabelle 3 stellt den Zusammenhang zwischen der jeweiligen Defektart und ihrer Häufigkeit dar.

Tabelle 3:
Anzahl der Defektarten und deren prozentuale Verteilung

Materialeinsatz bei	Anzahl	Häufigkeit [%]
Fraktur/ Knochendefekt	251	54
Pseudarthrose	70	15
Arthrose	29	6
Umstellung	29	6
Knorpelschaden	24	5
bakt. Knochenentzündung/ Infekt	16	3
Tumor	17	4
Osteonekrose	16	3
Knochenzyste	10	2
verzögerte Frakturheilung	7	2
Gesamt	469	100

3.6. Eingesetzte Knochenersatzstoffe

Für die Versorgung der in Tabelle 3 aufgelisteten Knochendefekte wurden als Therapie autogene Knochentransplantation, Knochenersatzmaterialien oder die Kombination aus autologer Spongiosa und Knochenersatzstoff gewählt.

In 194 Fällen kamen Knochenspäne aus dem Beckenkamm und in 28 Fällen die Kombination aus erst genanntem und Spongiosa zur Anwendung. In 191 Fällen wurde autogene Spongiosa und in 8 Fällen Knochenersatzmaterialien zusammen mit autogener Spongiosa eingesetzt. Knochenersatzmaterialien alleine wurden in 48 Fällen implantiert. Einen Überblick über die Verteilung der eingesetzten Knochensubstitute zeigt Abbildung 5.

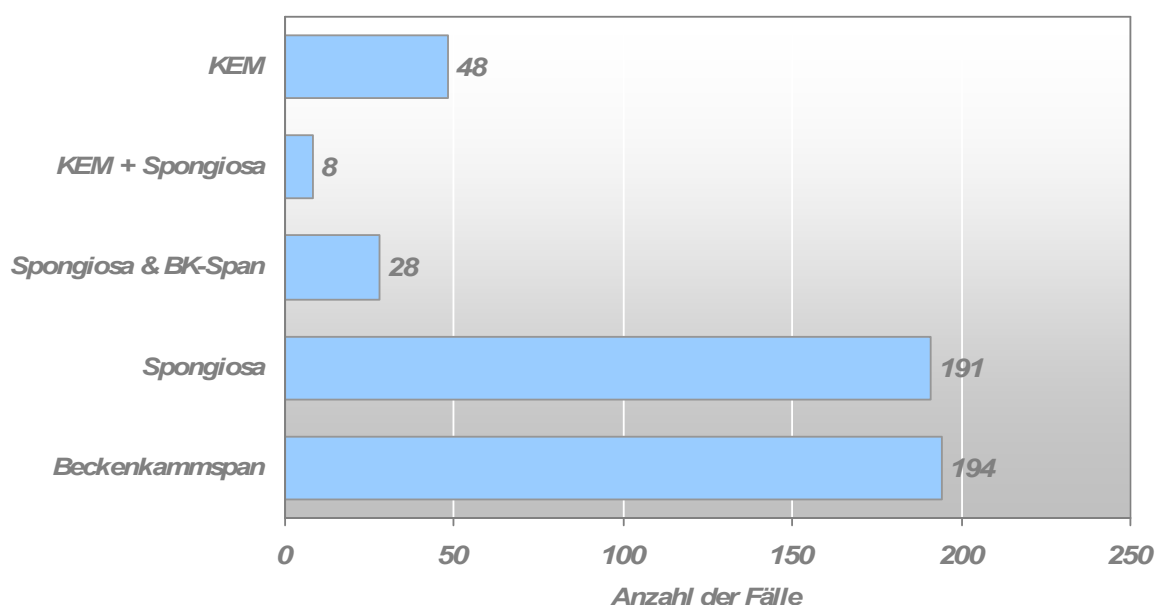


Abbildung 5: Verteilung der eingesetzten Knochenersatzstoffe (n= 469)

In 56 von 469 dokumentierten Fällen kamen die Knochenersatzmaterialien PerOssal, Collos, Palacos, Cerasorb, DBM pastös/ DBX alleine oder in Verbindung mit Eigenknochen zum Einsatz. Abbildung 6 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der eingesetzten Materialien. Die Gruppe autolog allein beinhaltet nur die Fälle die einzig mit autologen Knochen behandelt wurden und ist mit 88% am stärksten vertreten.

Die zweitstärkste Gruppe bildet PerOssal mit 10,6%, gefolgt von DBM pastös/ DBX mit 0,6%. Die Gruppen Collos, Palacos, Cerasorb sind mit je 0,2% am schwächsten repräsentiert.

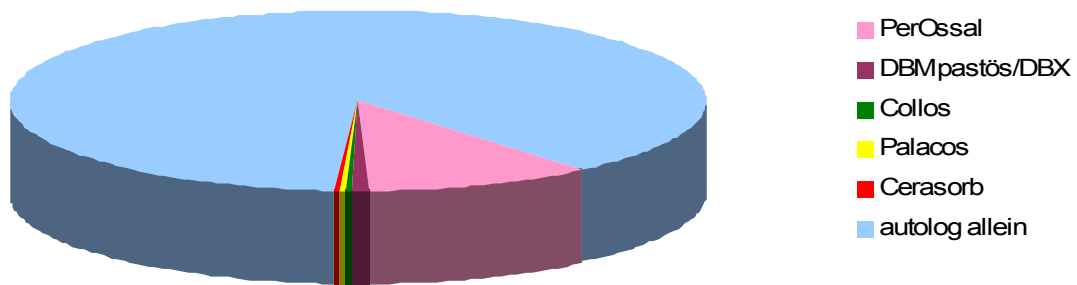


Abbildung 6:
Art des Knochenersatzes nach Anzahl der Fälle (n= 469)

Zur besseren Übersicht der Verteilung der einzelnen Knochenersatzmaterialien dient Abbildung 7. PerOssal war in 50 Fällen indiziert, wobei dieser Knochenersatzstoff in 7 Fällen in Verbindung mit autologer Spongiosa angewendet wurde. DBM pastös/DBX wurde in 3 Fällen eingesetzt, hiervon einer in Kombination mit autologer Spongiosa.

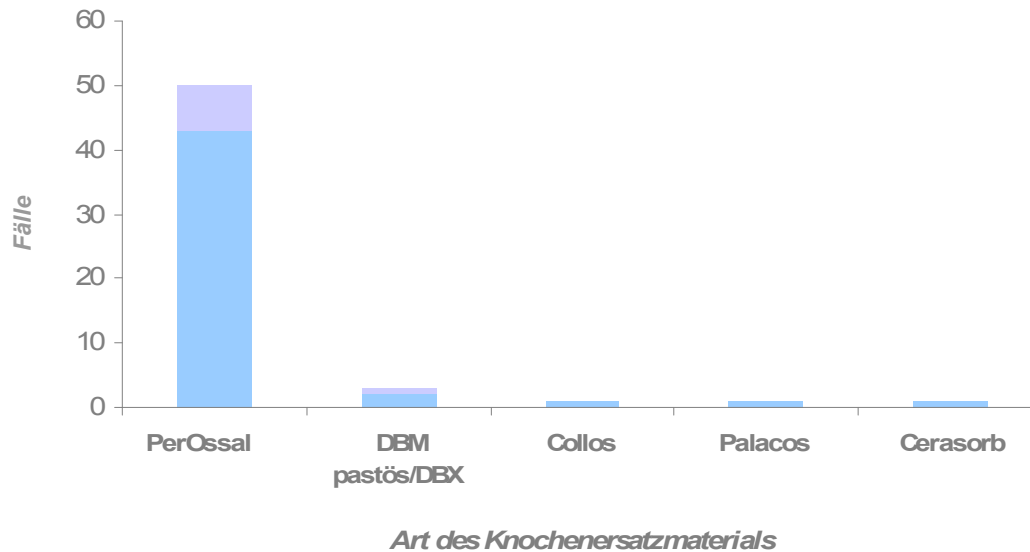


Abbildung 7:

Art des eingesetzten Knochenersatzmaterials nach Anzahl der Fälle (n= 56)

Fälle in denen KEM in Kombination mit autogem Knochentransplantat verwendet wurde werden farblich abgegrenzt dargestellt

3.7. Zusammenhang zwischen eingesetztem Knochensubstitut, Defektlokalisierung und Defektart

Wie schon zuvor beschrieben, wurden die Defektlokalisierungen in 9 Kategorien eingeteilt. Die folgende Tabelle (Tabelle 4) zeigt die Verteilung der eingesetzten Knochenersatzstoffe bzw. Knochentransplantate in Bezug auf die jeweilige Defektlokalisierung.

Tabelle 4:
Zusammenhang zwischen Defektlokalisierung und Art des verwendeten Knochenersatzverfahrens

	Spongiosa	BK-Span	Spongiosa & BK-Span	KEM	KEM & Spongiosa	Gesamt
Wirbelsäule	38	98	-	5	4	145
Becken/ Hüfte	9	3	-	-	1	13
Unterschenkel	36	11	-	25	1	73
Oberarm/ Schulter	5	4	-	2	1	12
Unterarm	6	14	6	1	-	27
Oberschenkel	30	1	-	2	1	34
Schlüsselbein	2	2	-	2	-	6
Hand/ Fuß	59	60	22	9	-	150
Knie	6	1	-	2	-	9
Gesamt	191	194	28	48	8	469

Zur besseren Veranschaulichung ist der prozentuale Anteil der jeweiligen Defektlokalisationen in Bezug auf das verwendete Knochensubstitut in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

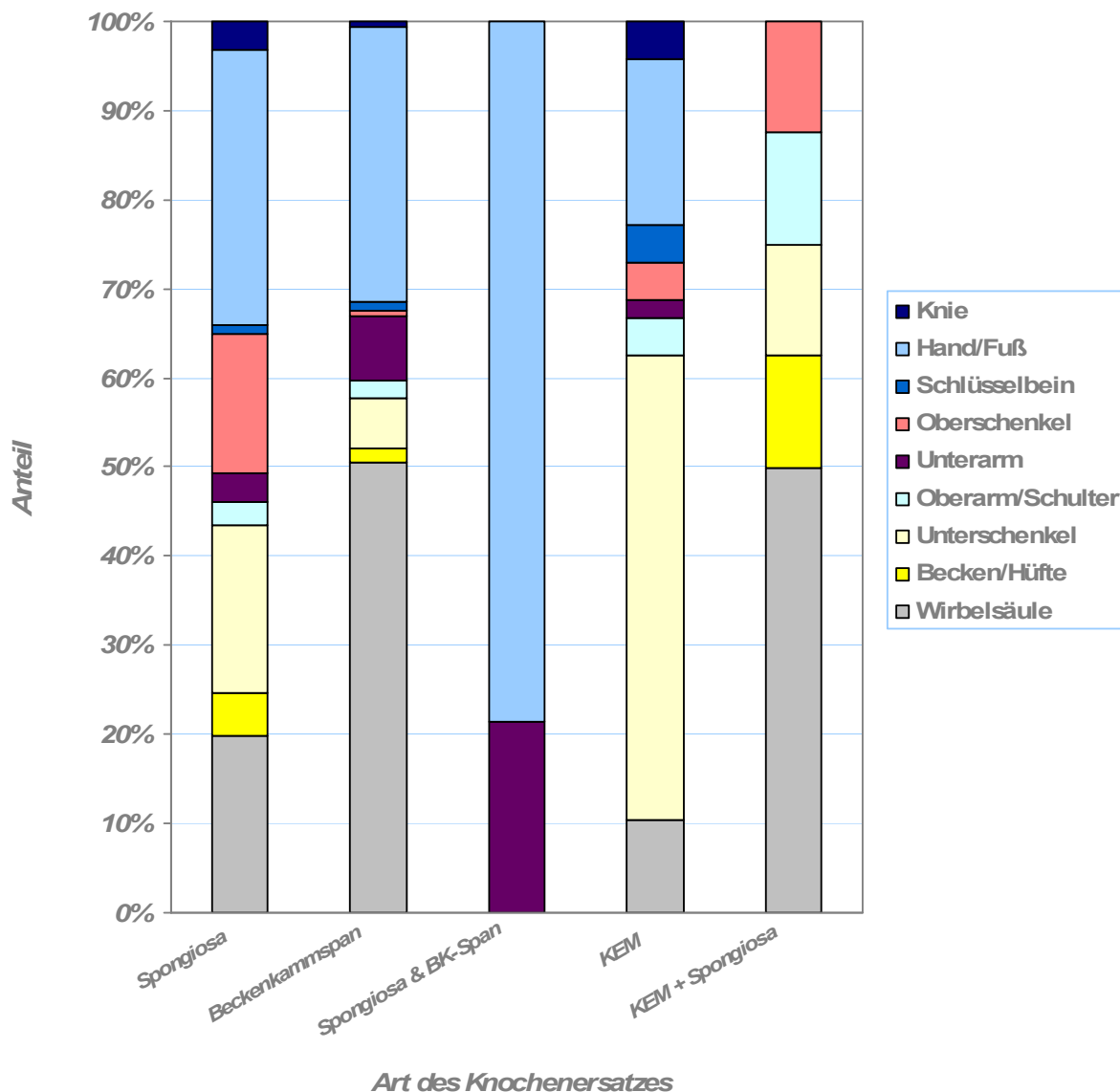


Abbildung 8:

Prozentualer Anteil der jeweiligen Defektlokalisierung für Spongiosa, Beckenkammspan, Spongiosa und Beckenkammspan, Knochenersatzmaterialien und Knochenersatzmaterialien in Kombination mit autologer Spongiosa.

In den Tabellen 5 a, b, c, d und e soll der Zusammenhang zwischen der Defektlokalisierung und der Art des Defektes im Hinblick auf den Materialeinsatz verdeutlicht werden.

Tabelle 5a:

Zusammenhang zwischen der jeweiligen Defektlokalisierung und der Diagnose beim Einsatz von Spongiosa

Spongiosa	Fraktur/ Knochendefekt	Osteo- nekrose	Tumor	Umstellung	Knorpel- schaden	Pseud- arthrose	Arthrose	Knochenzyste	verzögerte Frakturheilung	bakt. Knochen- entzündung/ Infekt	Gesamt
Wirbel- säule	42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42
Becken/ Hüfte	9	-	-	-	-	-	-	1	-	-	10
Unter- schenkel	14	3	1	3	1	9	-	-	5	1	37
Oberarm/ Schulter	1	-	-	-	-	5	-	-	-	-	6
Unterarm	5	-	-	-	-	1	-	-	-	-	6
Ober- schenkel	5	3	-	-	18	5	-	-	-	-	31
Schlüssel- bein	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
Hand/ Fuß	26	5	6	1	-	5	9	6	-	1	59
Knie	1	-	-	-	5	-	-	-	-	-	6
Gesamt	103	11	7	4	24	27	9	7	5	2	199

Tabelle 5b:

Zusammenhang zwischen der jeweiligen Defektlokalisation und der Diagnose bei der Verwendung eines Beckenkammspans

BK- Span	Fraktur/ Knochendefekt	Osteo- nekrose	Tumor	Umstellung	Knorpel- schaden	Pseud- arthrose	Arthrose	Knochenzyste	verzögerte Frakturheilung	bakt. Knochen- entzündung/ Infekt	Gesamt
Wirbel- säule	95	-	-	-	-	1	-	-	-	2	98
Becken/ Hüfte	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3
Unter- schenkel	3	-	-	5	-	1	2	-	-	-	11
Oberarm/ Schulter	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Unterarm	4	-	-	10	-	-	-	-	-	-	14
Ober- schenkel	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Schlüssel- bein	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
Hand/ Fuß	9	3	2	4	-	28	10	1	2	1	60
Knie	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Gesamt	117	4	2	19	-	32	13	1	2	3	194

Tabelle 5c:

Zusammenhang zwischen der jeweiligen Defektlokalisierung und der Diagnose beim Einsatz von Spongiosa & Beckenkammspan

BK- Span & Spongiosa	Fraktur/ Knochendefekt	Osteo- nekrose	Tumor	Umstellung	Knorpel- schaden	Pseud- arthrose	Arthrose	Knochenzyste	verzögerte Frakturheilung	bakt. Knochen- entzündung/ Infekt	Gesamt
Wirbel- säule	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Becken/ Hüfte	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unter- schenkel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oberarm/ Schulter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unterarm	4	-	-	2	-	-	-	-	-	-	6
Ober- schenkel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schlüssel- bein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hand/ Fuß	-	1	1	3	-	9	7	1	-	-	22
Knie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	4	1	1	5	-	9	7	1	-	-	28

Tabelle 5d:

Zusammenhang zwischen der jeweiligen Defektlokalisierung und der Diagnose beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien für sich und in Kombination mit autologer Spongiosa

KEM	Fraktur/ Knochendefekt	Osteo- nekrose	Tumor	Umstellung	Knorpel- schaden	Pseud- arthrose	Arthrose	Knochenzyste	verzögerte Frakturheilung	bakt. Knochen- entzündung/ Infekt	Gesamt
Wirbel- säule	8	-	1	-	-	-	-	-	-	-	9
Becken/ Hüfte	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Unter- schenkel	16	-	2	-	-	1	-	-	-	7	26
Oberarm/ Schulter	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	3
Unterarm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Ober- schenkel	1	-	-	-	-	1	-	-	-	1	3
Schlüssel- bein	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	2
Hand/ Fuß	4	-	3	-	-	-	-	1	-	1	9
Knie	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
Gesamt	32	-	7	1	-	4	-	1	-	11	56

Tabelle 5e

Zusammenhang zwischen der jeweiligen Defektlokalisation und der Diagnose beim Einsatz von PerOssal

KEM	Fraktur/ Knochendefekt	Osteo- nekrose	Tumor	Umstellung	Knorpel- schaden	Pseud- arthrose	Arthrose	Knochenzyste	verzögerte Frakturheilung	bakt. Knochen- entzündung/ Infekt	Gesamt
Wirbel- säule	7	-	1	-	-	-	-	-	-	-	8
Becken/ Hüfte	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Unter- schenkel	14	-	1	-	-	1	-	-	-	7	23
Oberarm/ Schulter	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	3
Unterarm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Ober- schenkel	1	-	-	-	-	1	-	-	-	1	3
Schlüssel- bein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Hand/ Fuß	4	-	2	-	-	-	-	1	-	1	8
Knie	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
Gesamt	29	-	5	1	-	3	-	1	-	11	50

3.8. Datenerfassung über den Zentralen Einkauf des Universitätsklinikum Regensburg

Der Bedarf an Knochenersatzmaterialien im Zeitraum vom Januar 2004 bis August 2008 am Universitätsklinikum in Regensburg in der Abteilung für Unfallchirurgie, der über den Zentralen Einkauf gedeckt wurde, umfasste folgende Medizinprodukte:

- I. PerOssal® ist ein vollsynthetisches, resorbierendes und osteokonduktives Knochenersatzmaterial. Es zählt zu den Kompositen und besteht zu 51,5% aus nanokristallinem Hydroxylapatit und zu 48,5% aus Calciumsulfat. Es kann mit flüssigen Substanzen (wie zum Beispiel Antibiotika) variabel beladen werden und setzt diese kontinuierlich frei. Indiziert ist PerOssal® bei der Füllung und/oder Rekonstruktion von Knochendefekten auch in infizierten Bereichen. Erhältlich ist es in Kegelform und wird von der Firma aap Implantate AG hergestellt [62].
- II. Grafton® DBM ist ein Derivat von natürlichem Knochen mit endogenen GDF (growth and differentiation factors) und wird aus allogenen Knochen hergestellt. Die demineralisierte Grafton®-Knochenmatrix DBM (demineralized bone matrix) ist osteokonduktiv, resorbierbar, wird von der Firma Osteotech Inc., New Jersey USA (Vertrieb in Deutschland: Merete Medical GmbH, Berlin-Lankwitz) hergestellt und ist in den Applikationsformen Grafton®-DBM-Gel, Grafton®-DBM-Putty (knetbare Masse), Grafton®-DBM-Flex, Grafton® DBM Crunch und in vierzehn unterschiedlichen Darreichungseinheiten erhältlich. Folgende Anwendungsgebiete werden laut Hersteller aufgelistet: Zahnheilkunde, Endoprothetik, Knochenrekonstruktion, Wirbelsäuleneingriffe

- (Wirbelsäulenfusion), Kinderorthopädie (Tumorresektion, Rekonstruktion von Knochendefekten, chirurgische Therapie von Knochenzysten) [110].
- III. BioOss® ist ein xenogenes, deproteinisiertes Knochenmineral. Es besteht aus dem mineralischen Anteil des bovinen Knochens, ist biokompatibel und osteokonduktiv. Beim Herstellungsprozess werden die organischen Bestandteile schrittweise entfernt, so dass die natürliche Knochenstruktur (poröse Hydroxylapatitstruktur) erhalten bleibt (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz) [24, 111].
- IV. ChronOs® ist ein vollsynthetisch hergestelltes Knochenersatzmaterial aus reinem beta- Tricalciumphosphat. Es ist resorbierbar, osteokonduktiv und besitzt ein interkonnektierendes Porensystem. Die Druckfestigkeit ist annähernd vergleichbar mit der Stärke von spongiösen Knochen. Die Dauer des Resorptions- und Umbauprozesses in körpereigenen Knochen beträgt etwa 6 bis 18 Monate. Erhältlich ist es in verschiedenen Formen: Granulat, Zylinder, Blöcke, Keile und mit ChronOS® gefüllte Cages. ChronOS® Implantate können laut Hersteller zur Auffüllung von Knochendefekten nach Trauma und zur Rekonstruktion oder Korrektur in nicht- lasttragenden Regionen verwendet werden (Synthes Biomaterials, Bettlach, Schweiz) [112].
- V. Vertebroplastie „Cemento –Set“ von Optimed (Ettlingen, Deutschland). Bei der Vertebroplastie wird ein niedrigviskoser PMMA (Polymethylmethacrylat) – Zement verwendet. Zemente auf Polymethylmethacrylatbasis sind nicht resorbierbar und weder osteokonduktiv noch osteoinduktiv. Auch findet eine hohe lokale Erwärmung bei der Aushärtung des Knochenzementes statt. Aufgrund der guten primären mechanischen Festigkeit werden PMMA- Zemente bei der Vertebroplastie eingesetzt [19]. Zu den Anwendungsgebieten der

Vertebroplastie zählen unter anderen schmerzhafte Wirbelkörperfrakturen bedingt durch z. B. Osteoporose oder Metastasen, instabile Kompressionsfrakturen und Erkrankungen welche eine Stabilisierung der Wirbelsäule bedürfen [113].

Die einzelnen Knochenersatzmaterialien, deren Verbrauch im oben genannten Zeitraum und deren Preis pro Stückzahl werden in der Tabelle 6 dargestellt. Produkte, die über die hausinterne Apotheke des Universitätsklinikums in Regensburg laufen, werden nicht aufgeführt. Die Summe der Kosten für die im Zeitraum vom Januar 2004 bis August 2008 verwendeten Knochenersatzmaterialien, die über den Zentralen Einkauf bezogen wurden, beträgt rund 66224 Euro.

Tabelle 6:

Auswertung des Bedarfs an Knochenersatzmaterialien im Verbrauchszeitraum vom 01.2004 bis 08. 2008 (Zentraler Einkauf)

Material	Lieferant	Verbrauch		Nettopreis	
Knochenersatz PerOSSAL 50mg 6042381	AAP	51	ST	159,00	€ / ST
Vertebroplastie "Cemento-Set" 100mm/10G 6037047	OPTIMED	4	ST	400,00	€ / ST
Vertebroplastie "Cemento-Set" 100mm/15G 6033669	OPTIMED	0	ST	400,00	€ / ST
Endobon Zylinder 10 6014451	BIOMET MER	0	ST	171,00	€ / ST
Spongiosagranulat BIO-OSS Collagen 100mg 6026398 Granulat + 10% Collagen, 1 Block 0,2-0,3 cm ³	GEISTLICH	8	ST	75,00	€ / ST
Spongiosagranulat BIO-OSS Collagen 250mg 6053403 Granulat + 10% Collagen, 1 Block ca. 0,5 cm ³	GEISTLICH	0	ST	145,00	€ / ST
Spongiosagranulat BIO-OSS 0,25-1mm 0,25g 6033334	GEISTLICH	6	ST	61,00	€ / ST
Spongiosagranulat BIO-OSS 0,25-1mm 0,50g 6026392	GEISTLICH	336	ST	75,00	€ / ST
Spongiosagranulat BIO-OSS 1,00-2mm 0,50g 6026394	GEISTLICH	157	ST	75,00	€ / ST
Knochenersatz CHRONOS 2,5cc Ø0,7-1,4mm 6045488	SYNTHESE	2	ST	101,35	€ / ST
Knochenersatz CERASORB M 5,0cc 6030184 Korngröße 1000-2000µm	CURASAN	0	ST	207,00	€ / ST
Knochenersatz CERASORB Würfel 10x10x20mm 6056381	CURASAN	0	ST	191,7	€ / ST
Knochenersatz GRAFTON PUTTY DBM 1,0cc 6033727	MERETE MED	30	ST	183,00	€ / ST
Knochenersatz GRAFTON PUTTY DBM 5,0cc 6035349	MERETE MED	19	ST	678,00	€ / ST
Gesamt ca.		613	ST	66224	

3.9. Datenerfassung über die hausinterne Apotheke des Universitätsklinikums Regensburg

Im Verbrauchszeitraum vom 01. Januar 2002 bis zum 30. August 2008 wurden am Universitätsklinikum in Regensburg die in Tabelle 7 aufgelisteten Knochenersatzmaterialien über die hausinterne Apotheke bezogen. Die Summe der Kosten für diese allogenen Materialien beträgt 10338 Euro.

Tabelle 7:

Auswertung des Bedarfs an Knochenersatzmaterialien im Verbrauchszeitraum vom 01.2004 bis 30.08.2008 (hausinterne Apotheke)

Material	Lieferant	Verbrauch		Nettopreis	
DBM- Knochenmatrix, pastös 1*5cm	SYNTHES	8	ST	866,00	€ / ST
DBM- Knochenmatrix, pastös 1*2,5cm	SYNTHES	4	ST	470,00	€ / ST
DBM- Knochenmatrix, pastös 1*1cm	SYNTHES	6	ST	215,00	€ / ST
DBM- Knochenmatrix, pastös 1*0,5cm	SYNTHES	2	ST	120,00	€ / ST
Gesamt		20	ST	10338	

Am Universitätsklinikum in Regensburg in der Abteilung für Unfallchirurgie wurden im Zeitraum vom Januar 2004 bis August 2008 rund 76562 Euro (Zentraler Einkauf und hausinterne Apotheke) für kommerziell erhältliche Knochenersatzmaterialien ausgegeben. Infolgedessen sind mit Kosten von durchschnittlich 16704 Euro pro Jahr für kommerziell vertriebene Knochenersatzstoffe zu rechnen.

3.10. Berechnung der Kosten für eine nach GMP Bedingungen geführten homologen Knochenbank, für eine autologe Knochen transplantation und für eine homologe Knochenaservierung für Tutogen

Um die Spendetauglichkeit eines potentiellen Spenders zu bewerten und zu dokumentieren, werden eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung, eine serologische Ersttestung und eine Zweituntersuchung durchgeführt. Die Laboruntersuchungen umfassen die Testung auf HIV 1 und HIV 2, Hepatitis B und C, Syphilis und auch auf erhöhte Leberenzymwerte [114]. Darüber hinaus muss eine bakteriologische Untersuchung des Explantates durchgeführt werden. Bei den aufgeführten Kosten handelt es sich um geschätzte Werte. In Anbetracht des Zeitaufwands für die präoperative Aufklärung, Anamnese, Knochen- und Blutentnahme, Aufbereitung der Präparate, Verpackung und Dokumentation und Sterilisation der zusätzlich erforderlichen Instrumente der sowohl vom zuständigen Arzt als auch vom Hilfspersonal aufgebracht werden muss, wurden pro Knochenentnahme, für die Anamnese des Spenders und für die Dokumentation, Personalkosten von 65 Euro berechnet sowie 288 Euro für die Laboruntersuchungen.

Nach der Entnahme muss das Explantat sicher und steril in einer dreifachen Weichverpackung oder einer einfachen Hartverpackung verpackt werden. Für das Verpackungsmaterial schätzten wir Kosten von 22 Euro pro Spende. Anschließend sollte die Knochenspende bis zu ihrer Verwendung bei einer Lagerungstemperatur von minus 70° Celsius und tiefer konserviert werden. Für unsere Kostenanalyse erfolgte eine Kostenanfrage für einen umweltfreundlichen Ultra- Tiefkühlschrank mit

netzunabhängiger Alarmeinrichtung bei Dometic Medical Systems. Die Investitionskosten für den Ultra- Tiefkühlschrank Dometic UF 455 GG betragen einmalig ca. 7900 Euro.

Die Kontrolle der Lagerungstemperatur und die Dokumentation der Temperaturverläufe können beispielsweise mit einem Temperaturschreiber als Kreisblattrundschreiber sichergestellt werden. Die Investitionskosten für den Temperaturschreiber setzen wir gemäß dem Kostenvoranschlag von Dometic Medical Systems mit 1065, 75 Euro an. Die Diagrammscheiben werden wöchentlich ausgetauscht. Alternativ könnte die Dokumentation auch über die Monitoring und Visualisierungssoftware DMN erfolgen. Zu den laufenden Kosten zählten wir auch Wartungsarbeiten (mindestens 2 im Jahr) und evtl. anfallende Reparaturen des Gefriersystems. Um diese Kostenberechnung durchführen zu können, gingen wir, basierend auf vorhergegangenen Publikationen [91, 115-117], von einer hypothetischen Anzahl von 1000 entnommenen Knochenspenden bzw. Femurköpfen in einem Zeitraum von 10 Jahren aus. Die Gesamtkosten einer klinikinternen Knochenbank bei geschätzten 100 Knochenspenden pro Jahr würden sich somit auf 40200,83 Euro pro Jahr belaufen.

In der folgend aufgeführten Tabelle 8 wird die Kostenberechnung detailliert aufgeführt. Zur besseren Übersicht werden die ermittelten Kosten in Abbildung 9 und 10 graphisch dargestellt. Auffallend ist, dass der hauptsächliche Kostenfaktor einer nach den aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer und unter GMP-Bedingungen geführten klinikeigenen Knochenbank bei den Laborkosten liegt.

Tabelle 8:
Kostenkalkulation für eine klinikeigene Knochenbank

KOSTENKALKULATION					
homologe Knochenaservierung für hausinternen Verbrauch					
	Material- kosten [€]	Personal- kosten [€]	Mikro- biologie [€]	Betriebs- wirtschaftliche Kosten (pro Jahr) [€]	Laufende Kosten (pro Jahr) [€]
doppelt isoliertes Verpackungsmaterial	22				
Anamnese Patient (Arztzeit=45€/ h)		20			
Dokumentation (Arztzeit=45€/ h)		45			
2 x Serologietest des Spenders im Abstand von 6 Monaten + Mikrobiologietests des Spendermaterials			288		
Stromkosten -70°C * Gefriersystem nach GMP					817,97
Gefriersystem ** (Abschreibung)				782,12	
Thermoschreiber *** (Abschreibung)				106,58	
Wartung und evtl. Reparaturen (Gefriersystem)					900
Temperaturschreiber *** (wöchentlicher Austausch)					94,16
<p>* Stromkostenberechnung: Energieverbrauch 12 kWh/ 24h bei +25°C Umgebungstemperatur und unbeladenen Zustand; Bei angenommener täglicher Kühlleistung von 18h und Stromkosten von 0,249 Euro/ kWh würden pro Jahr Stromkosten von ca. 817,97Euro anfallen.</p> <p>** Abschreibung Gefriersystem: Investitionskosten 7821,20/ 10 Jahre</p> <p>*** Abschreibung Temperaturschreiber: Investitionskosten 1065,75/ 10 Jahre</p> <p>***Verbrauchsmaterial des Temperaturschreibers: 100 Diagrammscheiben für 7 Tage Registrierzeit: 33,00 Euro; bei angenommenen 52 Wochen pro Jahr: 17,16 Euro pro Jahr incl. 77,00 Euro pro Jahr für Schreiberstift</p>					

Abbildung 9:

Übersicht der jährlichen Kosten für eine klinikinterne Knochenbank bei durchschnittlich 100 entnommenen Knochenspenden pro Jahr

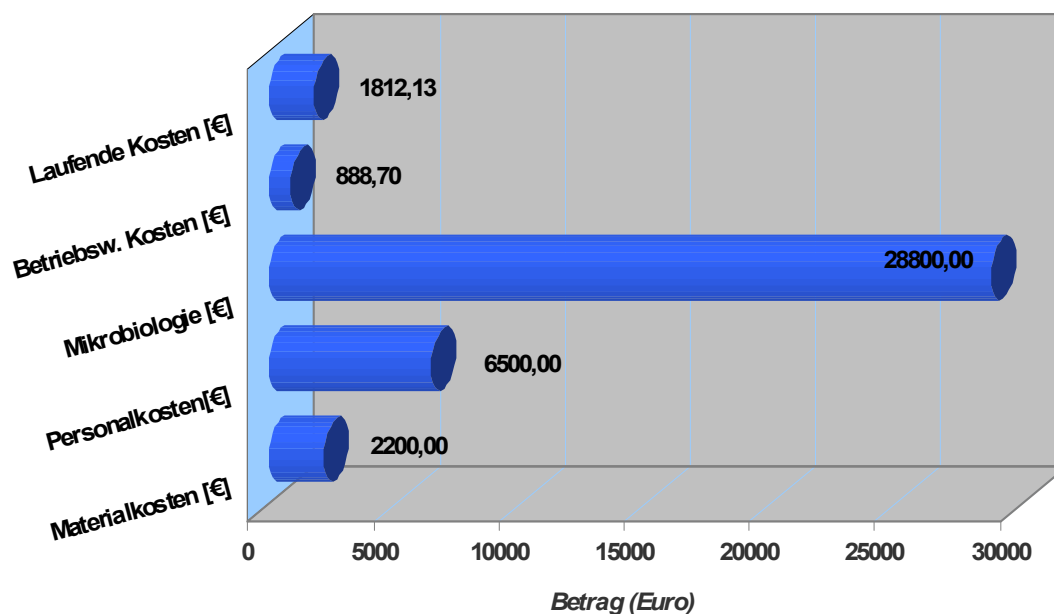
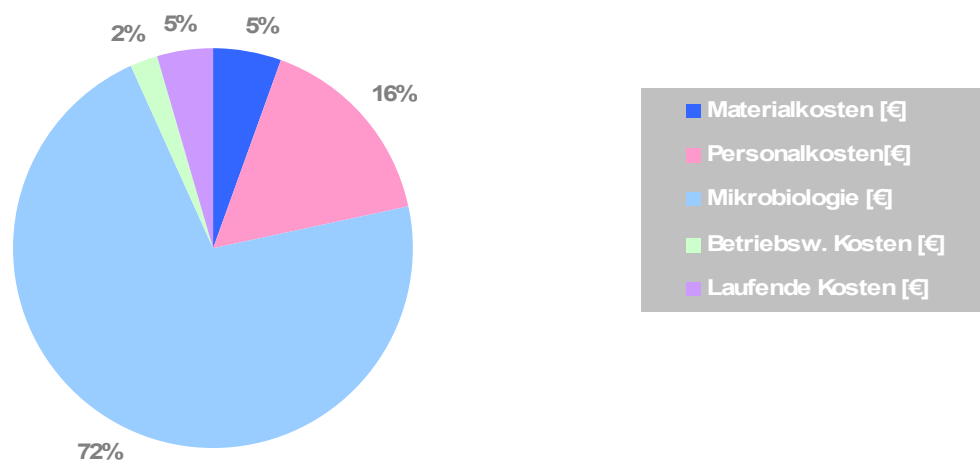


Abbildung 10:

Prozentuale Zusammensetzung der Gesamtkosten einer klinikinternen Knochenbank von ca. 40215 Euro pro Jahr



Die bei einem chirurgischen Eingriff zusätzlich anfallenden Kosten für eine autologe Knochentransplantation sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die durch den Zweiteingriff verlängerte Operationsdauer wurde mit 18 Minuten einkalkuliert. Die dadurch entstehenden Kosten (Op- Personal, Anästhesist, Chirurg, extra zu reinigendes und sterilisierendes Instrumentarium, etc.) schätzen wir auf 450 Euro. Zusätzlich werden die Kosten einer lokal haemostyptischen Maßnahme mit 80 Euro und 12 Euro für Nahtmaterial pro Knochentransplantation mit einberechnet. Demzufolge betragen die Kosten für eine autologe Knochentransplantation 542 Euro.

Tabelle 9:
Kostenkalkulation für die autologe Knochentransplantation

KOSTENKALKULATION	
autologe Knochentransplantation	
	Kosten [€]
Verlängerte Operationszeit 1h=1500€	450
Haemostyptikum (Kollagenschwamm)	80
Nahtmaterial	12

Eine Alternative zur autologen Knochentransplantation stellt der allogene Knochenersatz dar und alternativ zur klinikinternen Gewebebank kann allogener Knochen im Rahmen von Tissue & Service (Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen) erworben werden. Der nach einer Totalendoprothesenoperation am Hüftgelenk resezierte Knochen kann der Firma Tutogen anvertraut werden, welche Knochen nach dem Tutoplast® Verfahren prozessiert und dann der Klinik wieder zur Verfügung stellt. Das fertige Arzneimittelprodukt ist steril, fünf Jahre bei

Raumtemperatur haltbar und laut Tutogen Medical GmbH wird für ihr Produkt der volle Versicherungsschutz übernommen [96]. Vor der Operation sollten die Einverständniserklärung des Patienten zur Knochenspende und die Anamnese des Knochenspenders vorliegen. Die Anamnese sollte nach den aktuellen Richtlinien zum Führen einer Knochenbank der Bundesärztekammer [114] erhoben werden. Das Infektionsrisiko wird durch die klinikinterne Serologie abgeklärt, wobei ein serologisches Prüfzertifikat vorliegen muss. Der Auftrag an Tutogen sollte mindestens einen Tag vor Abholung der Spende erfolgen. Die Gewebespende wird nach Entnahme in Konservierungsbehälter verpackt und bis zur Abholung in einer von der Firma bereitgestellten Kühlbox gelagert. Eine Prüfung der Serologie durch Tutogen ist prinzipiell möglich (5 ml tiefgefrorenes Serum) [96]. Für die in Tabelle 10 dargestellten Kostenberechnungen wird von einer in der Klinik durchgeführten serologischen Untersuchung ausgegangen. Für den ärztlichen Zeitaufwand der Anamnese und Dokumentation der potentiellen Knochenspender und unter Berücksichtigung der Kosten für die erforderlichen Laboruntersuchungen belaufen sich die Kosten für den Klinikaufwand am Tutoplast®- Konservierungsverfahren auf 161 Euro pro Patient.

Tabelle 10:

Kostenkalkulation für eine homologe Knochenaservierung für Tutogen

KOSTENKALKULATION		
homologe Knochenaservierung für Tutogen		
	Personalkosten [€]	Mikrobiologie [€]
Anamnese Patient (Arztzeit=45€/ h)	20	
Dokumentation (Arztzeit=45€/ h)	45	
Serologie		96

4. Diskussion

Am Universitätsklinikum in Regensburg in der Abteilung für Unfallchirurgie wurden im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 30.07.2008 bei 447 Patienten 469 chirurgische Eingriffe mit Knochenersatzverfahren durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs 43 Jahre. Als Knochenersatzverfahren kamen die autologe Knochentransplantation und/ oder die Implantation von Knochenersatzmaterialien zum Einsatz. Die Art der Defekte bzw. die Indikationen zum Knochenersatz und die Defektlokalisationen waren sehr unterschiedlich und wurden in Kategorien eingeteilt. In über der Hälfte der Fälle waren Knochenersatzverfahren bei Frakturen/ Knochendefekten indiziert und zu 15% bei Pseudarthrosen. Zu jeweils unter 7% waren folgenden Indikationskategorien vertreten: Arthrose, Umstellung, Knorpelschaden, bakterielle Knochenentzündung/ Infekt, Tumor, Osteonekrose, Knochenzyste und verzögerte Frakturheilung. Die häufigsten Defektlokalisationen waren die Wirbelsäule und die Hand/ Fuß Gruppe. In 194 Fällen wurden die Patienten mittels autologem Beckenkammspan, in 191 Fällen mittels autogener Spongiosa und in 28 Fällen mit einer Kombination aus Spongiosa und Beckenkammspan operativ versorgt. Kommerziell erhältliche Knochenersatzmaterialien (Cerasorb®, PerOssal®, etc.) für sich oder in Kombination mit autogenem Knochen fanden bei 56 Fällen Anwendung. Die Versorgung mit Beckenkammspan wurde am häufigsten (in 95 Fällen) bei Frakturen/ Knochendefekten der Wirbelsäule als Therapie gewählt. Am zweithäufigsten (in 28 Fällen) wurden Pseudarthrosen in der Hand/ Fuß Gruppe mit Beckenkammspan behandelt. Weitere Anwendungsgebiete waren Frakturen/ Knochendefekte, Umstellungsverfahren und Defekte, die durch Arthrose, Osteonekrose, bakterielle

Knochenentzündungen, Tumoren, verzögerte Frakturheilung oder Knochenzysten verursacht wurden. Die Therapie von Knorpelschäden erfolgte ausschließlich mittels autogener Spongiosa. Körpereigene Spongiosa konnte bei allen Defektarten und Defektlokalisation Anwendung finden, wobei auch bei dieser Therapieoption die zahlreichsten Fälle bei Frakturen/ Knochendefekten an der Wirbelsäule zu finden waren. Autogene Spongiosa in Verbindung mit Beckenkammspan wurde am zahlreichsten bei der Behandlung von Pseudarthrosen und Arthrosen im Hand/ Fuß Bereich verwendet. Knochenersatzmaterialien allein oder in Kombination mit autologer Spongiosa wurden insbesondere bei Frakturen/ Knochendefekten des Unterschenkels und der Wirbelsäule implantiert. In 7 Fällen war PerOssal® bei bakteriellen Knocheninfekten indiziert, was darauf zurückzuführen ist, dass dieses Knochenersatzsubstitut variabel mit Antibiotika beladen werden kann und somit als lokaler Antibiotikaträger zur Verfügung steht.

Die autologe Knochentransplantation, die noch immer von vielen Autoren als der „golden standard“ bei der Versorgung von ossären Defekten angesehen wird [23, 25, 81], wies in unserer retrospektiven Auswertung ein breites Indikationsspektrum auf und konnte bei allen aufgezeigten Defektarten angewendet werden. Autologer Knochen beinhaltet osteostimulative Wachstumsfaktoren und lebende Zellen, und kann somit exzellente osteokonduktive, osteogenetische und osteoinduktive Eigenschaften bieten [25, 32]. Neben den optimalen biologischen Eigenschaften und dem ausgezeichneten Einbauverhalten in der Transplantationsregion [37] ist die geringe Gefahr der Fremdkörper- und Abstoßungsreaktion als Vorteil zu werten.

In Anbetracht der zahlreichen Vorzüge ist es nicht verwunderlich, dass die autogene Knochentransplantation als Goldstandard anerkannt wird. Fakt ist jedoch auch, dass die Entnahme von körpereigenen Knochen auch viele Nachteile beinhaltet.

Neben der Notwendigkeit eines zweiten chirurgischen Eingriffs und der damit verbundenen verlängerten Operationsdauer [23] ist auch die limitierte Verfügbarkeit als Nachteil zu werten [37]. Der zusätzliche Zweiteingriff führt weiterhin zu einer erhöhten allgemeinen Komplikationsrate und zu höheren Kosten [23, 32]. Die Entnahme von autologem Knochen aus dem Beckenkamm kann zur Bildung von Hämatomen, Indurationen und zu Frakturen führen [32, 118]. Wundinfektionen, chronische postoperative Schmerzen und Infektionen, Sensibilitätsstörungen, Beckeninstabilitäten und unansehnliche Narben können den Patienten zusätzlich zur Primäroperation massiv belasten [25, 33, 34, 119, 120]. Ferner besteht das Risiko der Verletzung von Nerven und Gefäßen [33, 119, 120], des Nichtanwachsens der transplantierten Materialien und der Verletzung offener Wachstumsfugen bei Kindern [23, 36].

Younger *et al.* [34] beobachten bei der Entnahme von autologem Knochen sowohl aus dem Beckenkamm als auch aus anderen Entnahmeregionen (Radius, Tibia, etc.) eine Rate an schweren Komplikationen von 8,6% und eine Rate an leichten Komplikationen von 20,6%. Dütting *et al.* [121] gaben eine Komplikationsrate von 37,6% bei leichten und mittleren Beschwerden und von 7,2% bei schweren Komplikationen an. Abgesehen von den potentiellen Komplikationen die mit einer körpereigenen Knochenentnahme einhergehen können, ist die fehlende Primärstabilität der autogenen Spongiosa zu erwähnen [27, 37]. In einigen Fällen, zum Beispiel auf Grund einer schweren Erkrankung oder des Alters des Patienten ist eine Entnahme von autogenem Knochen nicht möglich bzw. sinnvoll [25, 122].

Neben den allgemeinen medizinischen Risiken ist der finanzielle Aspekt insbesondere in der heutigen Zeit unbedingt zu berücksichtigen und nicht zu unterschätzen. Ein zusätzlicher chirurgischer Eingriff beinhaltet eine verlängerte

Operationszeit und Narkosedauer und die Behandlung möglicher postoperativer Komplikationen.

Die für die Knochenentnahme erforderliche Zeit wird in der Literatur wie folgt dargestellt: Niedhart *et al.* [32] dokumentierten eine Dauer von durchschnittlich 28 Minuten (12- 65 Minuten) und Schnee *et al.* [118] veranschlagten für die Verlängerung der Operationszeit eine Dauer von weniger als 30 Minuten. In einer Studie von Kessler *et al.* [123] wurde die Operationszeit für die Knochenentnahme am ventralen und am dorsalen Beckenkamm gegenübergestellt. Sie betrug im Durchschnitt 35 Minuten (22- 48 Minuten) für den Eingriff am vorderen Beckenkamm und 40 Minuten (32- 55 Minuten) für die Entnahme am hinteren Beckenkamm [123].

In der hier vorliegenden Studie wird eine verlängerte Operationsdauer von 18 Minuten angenommen, die im Vergleich zu den beschriebenen Zeiten geringer ausfällt. Die Kosten pro Stunde Operationszeit sind mit 1500 Euro angesetzt. Neben den Kosten für die verlängerte Operationsdauer wurden die Kosten für eine lokal haemostyptische Maßnahme (Kollagenschwamm) und für Nahtmaterial mit einberechnet. Infolgedessen wird für die autologe Knochentransplantation ein finanzieller Mehraufwand von ca. 542 Euro kalkuliert.

Die zusätzlichen Kosten und die potentiellen Komplikationen, die mit einer autogenen Knochenentnahme einhergehen können, erfordern sowohl in medizinischer als auch in finanzieller Hinsicht eine ebenbürtige Alternative.

Eine klinisch einsatzfähige und häufig angewandte Alternative ist die homologe Knochentransplantation. In der allgemeinen Knochenchirurgie stellt sie häufig, nach dem „Goldstandard“, der autologen Spongiosatransplantation, die zweite Wahl dar, insbesondere wenn Autografts nicht entnommen werden können oder die verfügbare Menge an Knochen nicht ausreicht [25]. Die allogene Knochentransplantation hat

sich somit in den letzten Jahrzehnten zu einem bedeutenden Verfahren zur Rekonstruktion von ausgedehnten Knochendefekten etabliert [124].

Grundsätzlich kann Allograftknochen von Verstorbenen (Multiorganspendern) oder von Lebendspendern entnommen werden, wobei die geltenden Richtlinien zum Führen einer Knochenbank und alle Qualitätsmerkmale im Sinne der GMP eingehalten werden müssen [114, 125].

Bei Lebendspendern erfolgt die Entnahme im Rahmen von Operationen, bei denen Knochen reseziert wird, wie zum Beispiel die gewonnenen Hüftköpfe im Rahmen von Hüftprothesenprimärimplantationen, welche auch die wesentlichste Resektatquelle darstellt [92, 115, 116].

Allografts werden unter anderem in Form von kältekonserviertem oder hitzedesinfiziertem Knochen angewendet und stehen als spongiöses, kortikospongiöses und kortikales Material in Form von Knochenchips, Knochenmehl und Knochenblöcken zur Verfügung. Sie besitzen gute osteokonduktive und je nach chemischer und physikalischer Aufbereitung auch gute osteoinduktive Eigenschaften, haben jedoch keine osteogenetische Potenz. Anwendung finden sie in der Unfallchirurgie vor allem bei Prothesenwechseloperationen und im ersatzstarken Lager unter anderem auch bei Rekonstruktionen nach Knochentumorresektionen, Wirbelsäuleneingriffen, pathologischen Frakturen, zur Defektauffüllung bei Knochenzysten, Enchondromen, Skelettmetastasen und in der Kinderorthopädie [92, 117, 126]. Obwohl die allogene Transplantation unter anderem wegen des breiten Anwendungsspektrums eine große klinische Bedeutung besitzt, birgt sie jedoch auch einige nicht unerhebliche Risiken.

Abgesehen von den immunologischen Reaktionen des Empfängers gegen die Alloantigene des Transplantats, besteht bei allogenem Knochenersatz die Gefahr der

Übertragung infektiöser Agenzien wie HIV, Hepatitis oder auch Tollwut [86-88]. Durch chemische und physikalische Verfahren können allogene Implantate von Zellen und weiteren antigenen Zusätzen befreit werden, um Abstoßungsreaktionen beim Empfänger zu vermeiden. Die zur Reduktion des Infektionsrisikos unentbehrlichen Sterilisations- und Desinfektionsverfahren können jedoch die biologische Wertigkeit des allogenen Transplantats beeinträchtigen [25, 91, 95, 127] und auch dessen Biokompatibilität beeinflussen [128]. Heutzutage werden allogene Knochen transplantate bis zu ihrer Verwertung tiefgekühlt in Knochenbanken aufbewahrt.

Zum Schutz des Empfängers von allogenen Knochen transplantaten vor humanpathogenen Erregern und in Anpassung an den Stand der Technik und Wissenschaft wurden 2001 von der Bundesärztekammer die novellierten „Richtlinien zum Führen einer Knochenbank“ veröffentlicht.

In Deutschland sind allogene Knochen explantate Arzneimittel im Sinne des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) [129].

In den Richtlinien zum Führen einer Knochenbank werden die Forderungen zur Spenderauswahl, Verarbeitung und Lagerung der Explantate, Dokumentation und Qualitätssicherung dargelegt [114]. Diese Forderungen werden im Einzelnen dargestellt.

Aktuelle Richtlinien zum Führen einer Knochenbank (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2001)[114]

Spenderauswahl

Die Spenderauswahl für allogene Knochen transplantate erfolgt nach folgenden Kriterien:

- 1. Einwilligung des Spenders muss vorliegen.**
- 2. Anamnese**
- 3. Klinische Untersuchung**
- 4. Laborchemische Diagnostik**

Anhand dieser Kriterien wird die Spendetauglichkeit der potentiellen Knochenspender ärztlich

beurteilt.

Anamnese

Von der Knochenspende auf Dauer auszuschließen sind Spender,

- bei denen jemals eine HCV- oder HIV-Infektion nachgewiesen wurde, unabhängig davon, ob Krankheitserscheinungen aufgetreten sind,
- bei denen eine HBV-Infektion nachgewiesen wurde (beachte Ausführungen)
- bei denen eine chronische Hepatitis oder Leberzirrhose unbekannter Ätiologie vorliegt,
- die einer Gruppe mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiko für eine HBV-, HCV oder HIV-Infektion zugeordnet werden müssen (zum Beispiel Bluterkrankte, homo- und bisexuelle Männer, Drogenabhängige, männliche und weibliche Prostituierte, Häftlinge),
- die an einer Protozoonose: Babesiose, Trypanosomiasis (Chagas- oder Schlafkrankheit), Leishmaniasis oder an Malaria erkrankt sind oder waren,
- die an Lues erkrankt sind oder waren,
- die an Brucellose, Rickettsiose, Lepra, Rückfallfieber oder Tularämie erkrankt sind oder waren,
- nach Osteomyelitis im Explantatknochen,
- nach manifester Tuberkulose in der Anamnese,
- die bekannte Dauerausscheider von Salmonellen (Typhus- und Paratyphus- Erreger) sind,
- die jemals mit Hypophysenhormonen (zum Beispiel Wachstumshormonen) humanen Ursprungs behandelt worden sind,
- die an der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung leiden, oder bei denen der Verdacht auf diese Erkrankung besteht,
- in deren Familie bei einem oder mehreren Blutsverwandten die Creutzfeldt- Jakob-Erkrankung aufgetreten ist,
- die an anderen neurologischen Erkrankungen bekannter (zum Beispiel Meningitis, Enzephalitis) oder mutmaßlicher infektiöser Genese (zum Beispiel multiple Sklerose, Polyneuritis) leiden,
- die an anderen chronischen Krankheiten leiden oder litten, bei denen die Knochenspende eine Gefährdung des Spenders oder des Empfängers nach sich ziehen kann,
- die Korneatransplantate erhalten haben,
- die Dura-mater-Transplantate (sicher oder fraglich) erhalten haben,
- die Xenotransplantate erhalten haben,
- die an bösartigen Neoplasien leiden oder litten (Ausnahmen: ausgeheilte Plattenepithelkarzinome der Haut, Basaliome),
- die regelmäßig hämodialysiert werden,
- die langjährig systemisch mit Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt wurden nach individueller Entscheidung durch den Arzt,
- die ständig mit Arzneimitteln behandelt werden, nach individueller Entscheidung durch den Arzt, insbesondere bei Behandlung mit teratogenen Arzneimitteln wie Retinoiden.

Von der Knochenspende zeitlich begrenzt zurückzustellen sind Spender,

(Dauer der Zurückstellung beträgt 2 Jahr)

- nach gesichert ausgeheilter Toxoplasmose

(Dauer der Zurückstellung beträgt 12 Monate)

- nach Diagnose oder Behandlung einer sexuell übertragbaren Krankheit außer Lues (siehe oben),
- nach postexpositioneller Impfung gegen Tollwut,
- nach Verabreichung von Sera tierischen Ursprungs.

**Von der Knochenspende zeitlich begrenzt zurückzustellen sind Spender,
(Dauer der Zurückstellung beträgt 6 Monate)**

- nach intimem Kontakt mit Personen, die einer Gruppe mit erhöhtem Infektionsrisiko für HBV, HCV und HIV angehören,
- nach dem letzten Aufenthalt in einem Gebiet, in dem sich HBV-, HCV oder HIV-Infektionen vergleichsweise stark ausgebreitet haben: zum Beispiel Afrika südlich der Sahara, Karibik, Südostasien, Südamerika,
- nach Transplantation eines Organs humanen Ursprungs (außer Kornea und Dura mater),
- nach Gabe von Blutkomponenten oder Plasmaderivaten (ausgenommen Humanalbumin und Eigenblut),
- nach unbeabsichtigter invasiver Exposition gegenüber Blut beziehungsweise Verletzungen mit durch Blut kontaminierten Injektionsnadeln oder Instrumenten,
- nach Akupunktur, falls diese nicht unter aseptischen Bedingungen (mit Einmalnadeln) durchgeführt wurde,
- nach Tätowierungen oder Durchbohrungen der Haut zur Befestigung von Schmuck, soweit nicht glaubhaft nachgewiesen werden kann, dass aseptische Bedingungen eingehalten wurden.

Von der Knochenspende zeitlich begrenzt zurückzustellen sind Spender,

- bei denen eine akute Hepatitis A oder E oder unbekannter Ätiologie vorliegt bis zur vollständigen Normalisierung der ALT (SGPT), mindestens jedoch für *zwei Monate* nach Beginn der Symptome,
 - wegen einer möglichen Exposition durch Malaria,
 - die in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind für *drei Jahre* nach dem letzten Aufenthalt. (Solche Personen sind nur dann für eine Knochenspende geeignet, wenn seitdem keine ungeklärten Fieberschübe aufgetreten sind und der Nachweis von Plasmodien-Antikörpern negativ ausfällt.)
 - nach Besuch von Malaria-Endemiegebieten und anschließendem Auftreten von ungeklärten Fieberschüben. (Solche Personen sind nur dann für eine Knochenspende geeignet, wenn *zwölf Monate* keine Fieberschübe mehr aufgetreten sind und der Nachweis von Plasmodien- Antikörpern negativ ausfällt.)
 - nach Besuch von Malaria-Endemiegebieten für mindestens *sechs Monate*, wenn während und nach dem Aufenthalt keine Fieberschübe aufgetreten oder sonstige Hinweise für eine Malaria beobachtet worden sind,
 - nach fieberhaften Erkrankungen und/oder Durchfallerkrankungen unklarer Ursache für *vier Wochen*,
 - nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen (zum Beispiel Gelbfieber, Röteln, Masern, Mumps, Typhus, Cholera) für *vier Wochen*,
 - nach Hepatitis-B-Impfung (wegen möglicher Verfälschung der Testergebnisse) für *drei Wochen*,
 - nach einem unkomplizierten Infekt für *eine Woche*,
 - nach einem kleinen operativen Eingriff oder einer Zahnextraktion für *eine Woche*,
 - nach anderen als den oben erwähnten Infektionskrankheiten (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte) für mindestens *vier Wochen* nach Abklingen der Symptome.
- Nach Applikation von Tot- beziehungsweise Toxoidimpfstoffen oder gentechnisch hergestellten Impfstoffen (Poliomyelitis inaktiviert, Typhus inaktiviert, Fleckfieber, Diphtherie, Influenza, Cholera inaktiviert, Tetanus, FSME, Hepatitis A) ist keine Zurückstellung erforderlich, wenn der Spender ohne klinische Symptome und bei Wohlbefinden ist.

Zusätzliche Ausschlusskriterien bei Verstorbenen

(Einwilligung der Angehörigen bzw. vorheriges Einverständnis des Verstorbenen vorausgesetzt)

- Tod durch Vergiftung,
- unbekannte Todesursache,
- Entnahme später als zwölf Stunden nach Eintritt des Zirkulationsstillstandes. (Wurde der Verstorbene innerhalb von sechs Stunden nach Zirkulationsstillstand gekühlt, kann bis zu 24 Stunden nach Eintritt des Zirkulationsstillstandes der Knochen

entnommen werden.)

Zusätzliche Ausschlusskriterien bei Verstorbenen

- Dauer der künstlichen Beatmung länger als 72 Stunden vor der Entnahme.

Klinische Untersuchung des Spenders

Bei Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen die auf eine Infektionskrankheit oder einen parenteralen Drogenmissbrauch schließen lassen, ist auf eine Knochenentnahme zu verzichten.

Laboruntersuchungen

Von der Blutentnahme für die Laboruntersuchungen bis zur Knochenexplantation darf maximal eine Woche verstreichen.

Die Ergebnisse der nachstehenden Parameter der Laboruntersuchungen müssen eindeutig negativ sein.

- Anti- HIV 1/2 Antikörper
- Anti- HCV- Antikörper
- Anti- HBc – Antikörper
- HBs- Antigen
- Antikörper gegen Treponema pallidum

Desweiteren sind folgende Untersuchungen obligat:

- Bestimmung der ALT (Alanin- Aminotransferase)
- Ab0- Blutgruppentest
- Rhesusfaktor- Test (Faktor D)

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss rhesuskompatibel transplantiert werden.

Nach einer Quarantänelagerung von mindestens sechs Wochen nach

Knochentransplantatentnahme ist eine zweite Testung des Lebendspenders vorgeschrieben.

Obligat ist die Testung auf:

- Anti- HIV 1/2
- Anti- HBc
- HBs- Antigen
- HBV- DNA
- HIV- RNA
- Anti- HCV
- HCV- RNA

Bei negativen Testergebnissen darf das Knochenexplantat transplantiert werden.

Der Verzicht auf eine zweite Testung ist nur erdenklich, sofern ein validiertes chemisches oder physikalisches Verfahren zur Virusinaktivierung ergänzend angewendet wird.

Bei Explantaten von Verstorbenen ist nur ein indirekter Nachweis möglich.

Untersuchung des Explantates

Eine visuelle und röntgenologische Kontrolle des Explantates muss erfolgen, um eventuelle pathologische Veränderungen zu diagnostizieren. Auch muss eine bakteriologische Untersuchung des Explantates durchgeführt werden.

Es können nur Explantate verwendet werden, die keine pathologischen Befunde aufweisen und bei denen Keimfreiheit belegt wurde.

Verarbeitung und Lagerung der Explantate

Das Explantat soll unmittelbar nach der Entnahme hygienisch einwandfrei verpackt werden.

Dies ist in Form von einer Dreifachweichverpackung oder einer Einfachhartverpackung möglich. Die gewählte Verpackung ist an der Außenseite durch eine einwandfreie Identifikation zu kennzeichnen und muss dann unmittelbar kältekonserveriert werden.

Die maximale Lagerungszeit von 5 Jahren ist nur mit einer adäquaten Kryokonservierung bei einer Lagerungstemperatur von - 70°C oder tiefer möglich. Eine Zwischenlagerung bei einer

Temperatur von -20°C oder tiefer, ist für bis zu 7 Tagen ebenfalls möglich. Die Kontrolle einer permanenten Kühlung ist sicherzustellen.

Dokumentation

Die für die Explantation von Knochengewebe erforderlichen Arbeitsschritte müssen genau dokumentiert werden. Die Dokumentation soll nachstehendes umfassen:

- Schriftliche Einverständniserklärung des Spenders
- Unterschriebener Anamnesebogen vom Lebendspender
- Ärztliche Bestätigung, dass die Ausschlusskriterien bei der Knochenentnahme berücksichtigt wurden
- Ergebnisse der Laboruntersuchungen
- Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen
- Blutgruppe von Spender und Empfänger
- Datum und Uhrzeit der Knochenentnahme und –transplantation
- Kennzeichnung des Knochenexplantates und der dazugehörigen Begleitdokumente zur späteren Identifikation (Zuordnung von Spender und Empfänger muss zweifelsfrei möglich sein)

Qualitätssicherung

Ein umfassendes Dokumentations- und Qualitätsmanagementsystem muss vorliegen.

Alle Qualitätssicherungsmaßnahmen müssen schriftlich, in Form eines Handbuchs, erfasst werden. Die Organisationsstrukturen, Verantwortlichkeiten, Dokumente und Herstellungs- und FreigabeprozEDUREN müssen in dem Handbuch dargestellt sein.

Um eine höchstmögliche Sicherheit für den Patienten zu garantieren, müssen diese Richtlinien streng eingehalten werden. Neben dem Risiko der Übertragung von Krankheitserregern ist bei der allogenen Knochen transplantation auch der wirtschaftliche Aspekt von großer Bedeutung.

Der Aufwand zum Betreiben einer klinikeigenen Knochenbank wird häufig unterschätzt [27]. Nicht nur die Kosten für das aufwendige Spenderscreening sind zu berücksichtigen, sondern auch die Personalkosten und die Kosten für den technischen Aufwand [27].

Die im Rahmen dieser Studie erstellte Kostenberechnung bezieht sich auf eine nach GMP- Richtlinien und nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (2001) betriebenen klinikinternen Knochenbank, die intraoperativ gewonnene Knochen spenden (zum Beispiel resezierte Femurköpfe), für den eigenen Bedarf aufarbeitet und kryokonserviert lagert. Die Investitionskosten zur Gründung einer

derartig geführten Knochenbank scheinen vor allem auf Grund der Kosten für das spezielle Gefriersystem recht hoch. Weiterhin stellen die Kosten für die Laboruntersuchungen den wesentlichsten Kostenfaktor dar (77%). Die angenommene Femurkopfanzahl bzw. Spendenanzahl in einem Zeitraum von 10 Jahren wurde auf 1000 Stück geschätzt. Im Hinblick auf die Literatur scheint dies ein realistischer Wert zu sein [91, 115-117]. Der hier gezeigten Kostenberechnung zufolge würden, zum Führen einer nach den geltenden Gesetzen betriebenen klinikangehörigen Knochenbank, Kosten von rund 40200 Euro pro Jahr anfallen. Folglich würden sich die Kosten auf rund 402 Euro pro entnommenes Knochentransplantat belaufen.

In der im Jahre 1993 veröffentlichten Arbeit von Torwesten und Braun [130], wurde bei durchschnittlich 60,3 Entnahmen im Jahr ein Betrag von 327 DM pro verwertbarer Knochenspende (kryokonserviert) berechnet. Sie gingen bei einer fehlenden zweiten Laboruntersuchung von einem Betragsanstieg von 20-30% aus. Laut der Autoren würden sich die Kosten demzufolge auf 413 bis 482 DM pro Knochentransplantat erhöhen. Garrel und Gotzen [92] errechneten einen Betrag von 425 DM pro klinikeigenem, 80° Celsius thermodesinfiziertem Hüftkopftransplantat, wobei die höchsten Ausgaben bei den Laborkosten (58%) lagen. In einer weiteren Studie von 2007 [115] fielen die Kosten pro Spende sehr gering aus. Unter Berücksichtigung der Kosten für verworfene Präparate wurde pro Spende ein Betrag von 163, 20 Euro kalkuliert [115].

Um alle Qualitäts- und Sicherheitsstandards der Richtlinien zum Führen einer Knochenbank (2001) zu gewährleisten, ist demzufolge ein beträchtlicher finanzieller und logistischer Aufwand erforderlich, der sich wirtschaftlich rentieren sollte. Problematisch wird dies unter anderem, wenn potentielle Knochenspender die

obligatorischen Kriterien nicht erfüllen oder gewonnene Präparate verworfen werden müssen und kostenintensive Voruntersuchungen schon stattgefunden haben. In einer zur Effektivitätsanalyse der klinikeigenen allogenen Knochenbank veröffentlichten Studie von Flören *et al.* [115] wurden in einem Zeitraum von dreißig Monaten mehr als die Hälfte (56,8%) der möglichen Spender abgelehnt. Zu den Ausschlusskriterien zählten primär eine schlechte Knochenqualität (18,4%), Begleiterkrankungen (12,0%) und ein positives Testergebnis bei der labormedizinischen Untersuchung (11,4%). 8,1% der Explantate wurden wegen Verfahrensfehler (mögliche Kontamination, fehlende bakteriologische Untersuchung, keine rechtzeitige Kältekonserverung) und 4,7% der Spenden wurden auf Grund einer fehlenden Zweittestung des Spenders oder einem positiven Testergebnis verworfen. Bedenklich ist jedoch, dass bei über der Hälfte der zu verwerfenden Spenden schon Laboruntersuchungen stattgefunden haben und somit sehr hohe Kosten entstehen müssten. In einer weiteren Studie zur Kostenermittlung einer Knochenbank aus dem Jahre 1993 wurden 20,4% der gewonnenen Knochenspenden ausgesondert [130]. Gründe waren ein positiver Abstrich, positive serologische Tests, überalterte Präparate, sekundäre Kontamination und ungewolltes Auftauen. Eine Überalterung der Präparate ist bei einer zurzeit vorgeschriebenen maximalen Lagerungszeit von 5 Jahren [114] nicht mehr von großer Bedeutung, jedoch wurde in der zuvor beschriebenen Studie keine Zweittestung durchgeführt, die wiederum zu einer erhöhten Verwerfungsrate führen kann. Ferner werden Überreste eines aufgetauten Knochenpräparates verworfen, wodurch wiederum ein Materialverlust entstehen kann.

Erschwerend kommt noch hinzu, dass durch die EU- Richtlinie 2004/23/EG eine bedeutende Änderung der gesetzlichen Rahmenbedingungen für lokale

Knochenbanken stattgefunden hat [124, 131] und somit ein massiver bürokratischer Mehraufwand zu bewältigen ist. Um eine lokale Knochenbank zur Deckung des Eigenbedarfs zu betreiben, bedarf es einer Erlaubnis der zuständigen Behörde nach § 20 b und § 20 c des Arzneimittelgesetzes (§ 20 b: „Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe und die Laboruntersuchungen“; § 20 c: „Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Gewebe oder Gewebezubereitungen“) [131, 132]. Ob zusätzlich eine Genehmigung nach § 21 a (AMG § 21 a: „Genehmigung von Gewebezubereitungen“) bei ausnahmslos abteilungsinterner Verwendung der Knochentransplantate vorliegen muss, wird von der zuständigen Landesbehörde entschieden [131, 132].

Obwohl durch die neue Gesetzgebung die Transplantatsicherheit verbessert wurde und zahlreiche Verfahren zur Sterilisation und Desinfektion entwickelt wurden [92], kann eine absolute Infektionsfreiheit nicht garantiert werden. Trotz der zuvor beschriebenen Vorzüge der allogenen Knochentransplantation, insbesondere im Hinblick auf das breite Indikationsspektrum, sollte der große organisatorische, logistische, bürokratische und finanzielle Aufwand zum Führen einer klinikinternen Knochenbank berücksichtigt und bedacht werden.

Um diesen beachtlichen Aufwand zu umgehen, wird humanes Knochengewebe auch kommerziell vertrieben. Demineralisierte Knochenmatrix (DBM), die unter anderem vom Deutschen Institut für Zell- und Gewebeersatz (DIZG) angeboten wird, wäre als Beispiel zu nennen. Diese stellt eine Version des allogenen Knochenersatzes dar, welcher demineralisiert und prozessiert wird, um als Resultat eine verbleibende organische Matrix zu erhalten, welche Typ- 1 Kollagen, nichtkollagene Proteine und osteoinduktive Wachstumsfaktoren beinhaltet [45]. Die mechanische Festigkeit wird durch das chemische Herstellungsverfahren reduziert [57]. Auf dem Markt werden je

nach Herstellungsprozess zahlreiche demineralisierte Knochenmatrix-Darreichungsformen angeboten. Erhältlich ist DBM als Pulver, Granula, Paste, Gel, Putty oder auch in Blockform. Als Trägersubstanzen werden unter anderem Glycerol, Polymere, Kollagen, Calciumsulfat und Natriumhyaluronat verwendet [133]. Eine Übersicht über die zurzeit kommerziell erhältlichen Knochenersatzmaterialien, die allopathen Ursprungs sind, gibt Tabelle 11.

Tabelle 11:

Beispiele für kommerziell erhältliche Knochenersatzmaterialien allopathen Ursprungs (modifiziert nach Heinemann 2011) [37, 57]

KEM		
Material	Hersteller	Form
Grafton DBM	Osteotech	DBM, Gel, Flex, Putty
DBX	Synthes	DBM, Putty, Paste
Tutoplast Spongiosa	Tutogen Medical	Granulat, Block
DBM Granulat/ pastös	Curasan	DBM, Granulat, Paste
Grafton DBM Gel	Argon Dental	DBM, Gel
Dynagraft	DePuy	DBM, Paste
OsteoGraft	Argon Dental (DBM auf Hyaluronsäure –Biopolymerträger)	DBM* Granulat, Pulver, Block, Gel, Paste
Osnatal	aap Implantate	Granulat, Block
Corticalisgranulat	Curasan	Granulat
J-Block/ Corticospongiosa	Curasan	Block
Spongiosagranulat	Curasan	Granulat
Spongiosawürfel	Curasan	Block
DynaGraft	GenSci Regeneration Sciences	DBM
OrthoBlast	GenSci Regeneration Sciences	DBM+Spongiosa
Osteofil	Sofamor Danek	DMB

Aufgrund des Vorhandenseins von BMPs (Bone morphogenetic proteins) in der Matrix, besitzen zahlreiche DBM nicht nur osteokonduktive sondern auch osteoinduktive Eigenschaften [104, 134]. Bei humaner DBM handelt es sich nicht um ein belastungsstabiles Knochenersatzsubstitut, es eignet sich jedoch hervorragend zum Auffüllen von Knochendefekten und Knochenhöhlen und bei der Behandlung von zystischen Läsionen [37, 135-139]. Manche Autoren berichten über die Verwendung von DBM auch bei der Behandlung von Nonunions, verzögerter Frakturheilung, traumatischen Knochendefekten, benignen Knochtumoren und auch zur Verbesserung der Knochenheilung bei einer Arthrodesese [134, 137, 140]. Humane DBM kann auch mit autologen Knochen vermischt werden, und so als „Knochenersatzexpander“ dienen [37]. Tiedeman *et al.* [137] untersuchten die Wirksamkeit demineralisierter Knochenmatrix, allein oder in Verbindung mit autologem Knochengewebe, für die Therapie von Knochendefekten bei Kindern, bei Trümmerfrakturen, Nonunions und Arthrodesen und sahen darin eine adäquate Alternative zum autologen Beckenkammspan.

Nicht alle auf dem Markt befindlichen DBM sind osteoinduktiv. Ihre osteoinduktive Aktivität hängt insbesondere von den verwendeten Sterilisationsverfahren und Kombinationsstoffen ab [45, 126, 133]. Auch ist die Quantität der demineralisierten Knochenmatrix in einem Präparat entscheidend für dessen osteoinduktiven Eigenschaften [141]. Denn je geringer die Menge an Arzneiträger und je größer der Inhalt an DBM in einer Rezeptur ist, desto beträchtlicher fällt der Anteil an BMPs aus [133]. Tabelle 12 stellt diverse, kommerziell zu erwerbende DBM- Rezepturen mit unterschiedlichen Trägermaterialien und differierendem prozentualen DBM- Anteil dar.

Tabelle 12:

Beispiele für kommerziell erhältliche DBM- Produkte in Verbindung mit den zugehörigen Arzneistoffträgern und dem prozentualen DBM- Anteil (modifiziert nach Dinopoulos 2006)

DBM			
Material	Trägersubstanz	Hersteller	DBM in %
Accell® DBM100	Kein Träger	IsoTis OrthoBiologics, Inc.	100%
Allogro	Saline	Allo Source	100%
AlloGraft™	Azelluläre Matrix	Stryker Howmedica Osteonics	80%
Accell Connexus™	Reverse-Phase-Mediums (RPM)	IsoTis OrthoBiologics, Inc.	70%
InterGro™	Lecithin	Interpore Cross International, Inc.	40%
Allomatrix™	Calciumsulfat	Wright Medical Technology, Inc.	40-86%
DBX® Putty	Sodiumhyaluronat	Synthes, Inc.	32%
Osteofil™	Kollagen- Gelatine	Regeneration Technologies, Inc.	24-49%
Opteform	Kollagen- Gelatine	Exactech	24-49%
Dynagraft	Kollagen	GenSci Regeneration Labs Inc, Irvine, CA	49-64%
Grafton® Putty	Glycerol	Osteotech, Inc.	17-31%

Eine Variante der kommerziell gefertigten allogenen Knochentransplantate stellt Tutoplast (Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen) dar. Resezierte Femurköpfe die nach einer TEP- Operation anfallen, können klinikextern durch Tutogen verarbeitet und sterilisiert und als Fertigarzneimittel der Klinik wieder zur Verfügung gestellt werden. Tutogen prozessiert das erhaltene Knochengewebe nach dem Tutoplast®-Verfahren, wobei Fett, Zellen und nichtkollagene Proteine entfernt werden. Zunächst wird das Transplantat mit Aceton behandelt, um eine Entfettung des Gewebes zu erreichen. Um die Zellfreiheit zu erreichen, wird es anschließend osmotisch

behandelt (Wechselbäder mit destilliertem Wasser und Salzlösungen). Danach folgen die Verarbeitung mit Wasserstoffperoxid und eine Dehydratisierung mit Aceton. Abschließend wird das Transplantat doppelt verpackt und gamma-sterilisiert (17,8 kGy) [96, 142].

Nach unserer Berechnung für eine homologe Knochenaservierung für Tutogen würden für die Voruntersuchungen des möglichen Spenders, welche die Anamnese und Serologie des Patienten und die Dokumentation der Daten beinhaltet, Kosten von 161 Euro pro Spender anfallen. Die weiteren Kosten für die Prozessierung des Präparates und die Menge sind abhängig von dem gewünschten Artikel (Kugel, Halbkugel, Keil, Partikel, Chips, Block, Scheibe, Dübel), von der Herstellungsmöglichkeit und von der gültigen Preisliste. In der 2007 publizierte Studie von Flören *et al.* [115] wurde im Rahmen von Tissue & Service der Firma Tutogen für die Konservierung, Sterilisation und das Zurichten eines Hüftkopfes mit einem Volumen von 27 cm³ ein Betrag von ca. 540 Euro pro Spende angegeben. Der Aufwand der in einer klinikeigenen Knochenbank für die Prozessierung eines Knochengewebes anfallen und die Verantwortung die damit einhergehen würde, entfielen. Auch die im Vergleich zur autologen Knochentransplantation reduzierte Operationszeit und Komplikationswahrscheinlichkeit sind als vorteilhaft zu werten.

Das immunologische Infektionsrisiko für kommerziell zugelassene allogene Knochentransplantate kann durch die zurzeit angewendeten Sterilisationsverfahren auf ein Minimum herabgesetzt werden. Werden die Präparate nach den gültigen Richtlinien prozessiert dann sind sie als „extrem sicher“ zu werten [143]. Jedoch sollte auch bedacht werden, dass körperfremdes Material theoretisch immer eine Abwehrreaktion beim Patienten erzeugen kann. So kann die Anwesenheit von aktiven Wachstumsfaktoren zu einer immunologischen Reaktion führen. In der

Publikation von Friedlander *et al.* [143] wurden beim Einsatz von rekombinanten humanen Wachstumsfaktor BMP- 7 in Verbindung mit einem Kollagen (Typ I) Carrier, Anti- BMP- 7 Antikörper und Antikollagen- Antikörper im Serum der untersuchten Patienten gefunden. Es wurden jedoch keine ersichtlichen Nebenwirkungen bezüglich der Sensibilisierung beobachtet. In der Literatur ist das Risiko einer allergischen Reaktion auf gewerblich erhältliche humane osteoinduktive Knochenersatzmaterialien kaum beschrieben.

Neben den allogenen Knochenersatzmaterialien wird auch eine Vielzahl unterschiedlicher alloplastischer Knochenersatzmaterialien angeboten. Wie schon zuvor beschrieben, können diese Knochenersatzstoffe gemäß ihrer Zusammensetzung in organische und anorganische Stoffe eingeteilt werden. Zu den anorganischen KEM zählen Keramiken, darunter die Hydroxylapatitkeramiken und die Tricalciumphosphatkeramiken, Biogläser, Calciumsulfate und Calciumphosphatzemente. Zu den synthetischen organischen KEM werden unter anderem Polymere und Polyester gezählt.

Im Hinblick auf die autologe Knochentransplantation besitzen diese KEM einen wesentlichen Vorteil. Sie sind unbegrenzt verfügbar. Des Weiteren können Komplikationen, die meist mit einer autologen Knochentransplantation einhergehen, nicht entstehen. Einige von ihnen besitzen gute biomechanische und osteokonduktive Eigenschaften. Als essentieller Nachteil sind jedoch ihre fehlenden osteoinduktiven und osteogenetischen Eigenschaften zu werten [1, 25]. Einen Überblick über die Vor- und Nachteile der osteokonduktiven synthetischen KEM gibt Tabelle 13. Zurzeit werden sie in der Unfallchirurgie vor allem zur Behandlung von kleinen spongiösen, metaphysären Defekten nach Frakturen im ersatzstarken Lager verwendet [20].

Tabelle 13 : Vor- und Nachteile der alloplastischen Knochenersatzmaterialien [1, 23]

Alloplastische KEM	
Vorteile	Nachteile
Unbegrenzt verfügbar	Nicht osteogenetisch
osteokonduktiv	Nicht osteoinduktiv
Keine Übertragung von Pathogenen	Mechanische Belastbarkeit unterschiedlich
Meist gute Gewebeverträglichkeit	Teilweise kein oder zu langsamer Abbau
	Teilweise zu rascher Abbau
	Teilweise entzündliche Reaktion bei zu raschem Abbau oder ausbleibender knöchernen Durchbauung

Heutzutage stehen bei korrekter Indikationsstellung eine Fülle an kommerziell erhältlichen KEM als Alternative zur autologen Knochentransplantation zur Verfügung. Fraglich ist jedoch, ob deren Einsatz auch aus wirtschaftlicher Sicht sinnvoll und lohnenswert ist. Am Universitätsklinikum in Regensburg in der Abteilung für Unfallchirurgie werden kommerziell erhältliche KEM über den Zentralen Einkauf und über die hausinterne Apotheke bezogen. Im Zeitraum vom Januar 2004 bis August 2008 beliefen sich die Kosten für derartige KEM auf rund 76562 Euro. Dementsprechend fallen pro Jahr Kosten von durchschnittlich 16704 Euro für gewerblich vertriebene Knochenersatzstoffe an. Der Versuch, einen Kostenvergleich zwischen einem chirurgischen Eingriff in Verbindung mit KEM und einem Eingriff in Kombination mit einer autologen Knochentransplantation, anhand von hypothetisch erstellten Einzelfallanalysen durchzuführen, stellt sich als nicht zweckmäßig heraus. Unserer Berechnung zufolge zeigt sich jedoch, dass unabhängig vom Patientenfall der Einsatz von KEM (DBX, PerOssal) im Vergleich zur autologen

Knochentransplantation mit erhöhten Kosten für die Klinik einhergeht. Das finanzielle Defizit bei der Verwendung von gewerblich erhältlichen Knochenersatzmaterialien resultiert dabei aus der Bezahlung durch das DRG (Diagnosis Related Groups) System abzüglich der Kosten für das verwendete Präparat. Insbesondere wenn die Anwendung eines kostenintensiven KEM gewählt wird, ist mit einem finanziellen Verlust zu rechnen. Bei der autologen Knochentransplantation entstehen aufgrund der verlängerten Operationszeit indirekte Kosten für die Klinik. Ob ein kommerziell erhältliches KEM zur Anwendung kommt, ist vor allem abhängig von den patientenspezifischen Faktoren. Die Patientenkonstitution, die körpereigenen Ressourcen, die Indikation und das Knochensubstitut selbst nehmen Einfluss auf die Materialwahl.

In Anbetracht der Tatsache, dass unter bestimmten Umständen eine Kontraindikation für die autologe Knochenentnahme vorliegt oder die Quantität und Qualität des entnommenen Gewebes nicht ausreicht, stellt der Einsatz von KEM eine sinnvolle Alternative dar.

5. Zusammenfassung

Das unfallchirurgische und orthopädische Handeln verfolgt das Ziel der Wiederherstellung der ursprünglichen Funktion. Die Behandlung von Knochendefekten kann heutzutage durch eine Fülle von natürlichen und künstlich hergestellten Knochenersatzmaterialien erleichtert werden. Ossäre Defekte können unter anderem durch Tumore, Zysten oder durch ein Trauma entstehen. Die Indikationen zur Implantation bzw. Transplantation von Knochenersatzmaterialien und Knochengewebe sind verschieden.

Bei den im Untersuchungszeitraum (Januar 2004 bis August 2008) durchgeführten 469 chirurgischen Eingriffen mit Knochenersatzverfahren am Universitätsklinikum in Regensburg in der Abteilung für Unfallchirurgie, fanden sich folgende Indikationen: Frakturen, größere Knochendefekte nach Tumorresektion, Arthrosen, Pseudarthrosen, Knorpelschäden, Umstellungsosteotomien, bakterielle Knochenentzündungen, Knochenzysten, Osteonekrosen und verzögerte Frakturheilungen. Das am häufigsten zur Therapie dieser Knochenverluste verwendete Verfahren war die autologe Knochentransplantation.

Auch heute noch wird der autogene Knochenersatz als Goldstandard bezeichnet [24, 25, 45, 57, 92, 144]. Autologer Knochen ist ein exzellentes Material für die Rekonstruktion von Defekten am Skelettsystem [37]. Es vereint sowohl optimale osteogenetische, osteokonduktive als auch osteoinduktive Eigenschaften und ist somit in der biologischen Wertigkeit kaum zu übertreffen [25, 37]. Die Anwendung ist allerdings durch die erhöhte Entnahmemorbidität und eine limitierte Verfügbarkeit begrenzt. Aufgrund dessen werden zunehmend auch alloplastische und allogene Materialien als Therapieoptionen genutzt.

Der finanzielle, logistische und bürokratische Aufwand der mit dem Betreiben einer Knochenbank einhergeht, ist sehr hoch und trotz aller Vorsichtsmaßnahmen ist das verbleibende Restrisiko einer Übertragungsinfektion immer noch existent.

Kommerziell erhältliche KEM besitzen meist nur osteokonduktive Eigenschaften und im Vergleich zum autologen Knochen ein geringeres Indikationsspektrum. Jedoch sind diese Biomaterialien ausreichend verfügbar und ein zweiter chirurgischer Eingriff und die damit verbundenen potentiellen Komplikationen entfallen.

Ein ideales Knochenersatzmaterial sollte biokompatibel sein und keine Zytotoxizität auslösen. Ferner sollte es vitale, knochenbildende Zellen enthalten, einen stimulierenden Einfluss auf die Differenzierung pluripotenter Mesenchymzellen in Osteoblasten haben und als Leitschiene für die Knochenneubildung fungieren. Es sollte bioresorbierbar sein und vollständig durch körpereigenen Knochen ersetzt werden. Die mechanische Belastbarkeit und das Elastizitätsmodul sollten denen des originären Knochens gleichen. Weiterhin sollte es sterilisierbar sein, ein unter Operationsbedingungen leichtes Handling aufweisen und über eine hinreichende Lagerbeständigkeit verfügen. Ebenso sollte ein exzellentes KEM eine ausreichende Gestaltfestigkeit und mechanische Stabilität aufzeigen und eine interkonnektierende Porosität besitzen [57]. Desgleichen sollte es ein breites Anwendungsspektrum aufweisen, unbegrenzt verfügbar und insbesondere in dieser Zeit, der knappen finanziellen Mittel im Gesundheitswesen, kostengünstig sein. Eine Substanz die alle diese Eigenschaften in sich vereinigt gibt es momentan noch nicht. Verständlich ist somit der intensive Forschungsaufwand auf dem Gebiet der KEM. Falsch wäre anzunehmen, dass keine Alternative für die autologe und homologe Knochentransplantation in der Unfallchirurgie vorliegt [27]. Die essentiellen Nachteile dieser beiden Verfahren, und die Möglichkeit der Reduktion der perioperativen

Patientenbelastung lassen erwarten, dass diese Materialien bei korrekter Indikationsstellung und Handhabung den Ansprüchen beim klinischen Einsatz am Patienten gerecht werden.

Trotz aller Bemühungen eine Alternative zum Goldstandard zu entwickeln, ist die autologe Knochentransplantation, sowohl aufgrund der hervorragenden biologischen Eigenschaften als auch aus finanzieller Sicht die beste Therapieoption bei Knochendefekten.

Literaturverzeichnis

1. Soldner E, Herr G: **Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien** *Trauma Berufskrankh* 2001, **3**:256-269.
2. Arnett T: **Regulation of bone cell function by acid-base balance.** *The Proceedings of the Nutrition Society* 2003, **62**(2):511-520.
3. Hadjidakis DJ, Androulakis, II: **Bone remodeling.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006, **1092**:385-396.
4. Cartmell S: **Controlled Release Scaffolds for Bone Tissue Engineering.** *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* 2008, **98**(No.2, February 2009):430-441.
5. Schilling AF FS, Brink S, Korbmacher H, Amling M, Rueger JM. : **Osteoclasts and Biomaterials.** *European Journal of Trauma* 2006, **32**:107–113.
6. Quelch KJ, Melick RA, Bingham PJ, Mercuri SM: **Chemical composition of human bone.** *Archives of oral biology* 1983, **28**(8):665-674.
7. Schmidt R, Lang F, Heckmann M: **Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie.** 2007, **30ste Auflage** 749.
8. Boskey AL, Posner AS: **Bone structure, composition, and mineralization.** *The Orthopedic clinics of North America* 1984, **15**(4):597-612.
9. Cartmell S: **Controlled release scaffolds for bone tissue engineering.** *J Pharm Sci* 2009, **98**(2):430-441.
10. Jakob F, Seefried L, Ebert R: **[Pathophysiology of bone metabolism].** *Der Internist* 2008, **49**(10):1159-1160, 1162, 1164 passim.
11. Teitelbaum SL: **Bone resorption by osteoclasts.** *Science (New York, NY* 2000, **289**(5484):1504-1508.
12. Palumbo C, Palazzini S, Zaffe D, Marotti G: **Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes.** *Acta anatomica* 1990, **137**(4):350-358.
13. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE: **Buried alive: how osteoblasts become osteocytes.** *Dev Dyn* 2006, **235**(1):176-190.
14. Schwarz E OKR: **Breakthrough in bone: the molecular mechanism of osteoclast/osteoblast coupling revealed.** *Curr Opin Orthop* 2000, **11**:329-335.
15. Böhler L: **Die Technik der Knochenbruchbehandlung.** *Aufl Maudrich, Wien* 1951.
16. Biermann JS, Holt GE, Lewis VO, Schwartz HS, Yaszemski MJ: **Metastatic bone disease: diagnosis, evaluation, and treatment.** *The Journal of bone and joint surgery* 2009, **91**(6):1518-1530.
17. Chen KY, Shyu PC, Chen YS, Yao CH: **Novel bone substitute composed of oligomeric proanthocyanidins-crosslinked gelatin and tricalcium phosphate.** *Macromolecular bioscience* 2008, **8**(10):942-950.

18. Niedhart C NF: **Klinische Anforderungen an Knochenersatzstoffe.** *Bioceramics in Orthopaedics New applications, Proceedings of the 3rd International Symposium on Ceramic Wear Couple, February 14 Stuttgart Germany* 1998:46-50.
19. Schieker M, Mutschler W: **[Bridging posttraumatic bony defects. Established and new methods].** *Der Unfallchirurg* 2006, **109**(9):715-732.
20. Schieker M, Heiss C, Mutschler W: **[Bone substitutes].** *Der Unfallchirurg* 2008, **111**(8):613-619; quiz 620.
21. Matti H: **Über freie Transplantation von Knochenspongiosa.** *Langenbecks Arch Klin Chir* 1931, **168**:236-258.
22. Briem D, Linhart W, Lehmann W, Meenen NM, Rueger JM: **[Long-term outcomes after using porous hydroxyapatite ceramics (Endobon) for surgical management of fractures of the head of the tibia].** *Der Unfallchirurg* 2002, **105**(2):128-133.
23. Rueger JM: **[Bone substitution materials. Current status and prospects].** *Orthopade* 1998, **27**(2):72-79.
24. Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Kessler P, Wiltfang J, Schlegel KA: **Bone regeneration in osseous defects using a resorbable nanoparticulate hydroxyapatite.** *J Oral Maxillofac Surg* 2005, **63**(11):1626-1633.
25. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E: **Bone substitutes: an update.** *Injury* 2005, **36** Suppl 3:S20-27.
26. Hagel A, Zeh A, Hein W, Held A, Wohlrab D: **[Comparison of anterior lumbar fusion rates after circumferential fusion using beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) versus autologous iliac crest spongiosa].** *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2007, **145**(4):488-492.
27. Helber MU, Ulrich C: **[Metaphyseal defect substitute: hydroxylapatite ceramic. Results of a 3 to 4 year follow up].** *Der Unfallchirurg* 2000, **103**(9):749-753.
28. Bauer TW, Mutschler GF: **Bone graft materials. An overview of the basic science.** *Clinical orthopaedics and related research* 2000(371):10-27.
29. Moore WR, Graves SE, Bain GI: **Synthetic bone graft substitutes.** *ANZ journal of surgery* 2001, **71**(6):354-361.
30. Linhart W, Briem D: **[Bone substitutes 2000 to 2010. Current status and innovation in therapy of bone defects].** *Orthopade* 2001, **30**(3):189-192.
31. Stutzle H, Hallfeldt K, Mandelkow H, Kessler S, Schweiberer L: **[Bone regeneration stimulated by bone substitute materials].** *Orthopade* 1998, **27**(2):118-125.
32. Niedhart C, Niethard F, Pingsman A, Jürgens C, Marr A, Blatt R: **Komplikationen nach Entnahme autologen Knochens aus dem ventralen und dorsalen Beckenkamm - eine prospektive, kontrollierte Studie.** *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 2003, **141**(4):481-486.
33. Wippermann BW, Schrott HE, Steeg S, Tscherne H: **[Complications of spongiosa harvesting of the iliac crest. A retrospective analysis of 1,191 cases].** *Der Chirurg* 1997, **68**(12):1286-1291.
34. Younger E, Chapman M: **Morbidity at bone graft donor sites.** *Journal of orthopaedic trauma* 1989, **3**(3):192-195.

35. Briem D, Windolf J, Lehmann W, Begemann PG, Meenen NM, Rueger JM, Linhart W: **[Bone grafts endoscopically applied to the spine Ergebnisse der anterioren Fusion und therapeutische Konsequenzen]**. *Der Unfallchirurg* 2004, **107**(12):1152-1161.
36. Günther KP, Scharf HP, Pesch HJ, Puhl W: **[Integration properties of bone substitute materials. Experimental studies on animals]**. *Orthopäde* 1998, **27**(2):105-117.
37. Finkemeier CG: **Bone-grafting and bone-graft substitutes**. *The Journal of bone and joint surgery* 2002, **84-A**(3):454-464.
38. Schnürer S, Gopp, U, Kühn, K.-D., Breusch, S.J.: **Knochenersatzwerkstoffe**. *Der Orthopäde* 2003, **32**:2-10.
39. Bucholz RW, Carlton A, Holmes RE: **Hydroxyapatite and tricalcium phosphate bone graft substitutes**. *The Orthopedic clinics of North America* 1987, **18**(2):323-334.
40. Bucholz RW, Carlton A, Holmes R: **Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures**. *Clinical orthopaedics and related research* 1989(240):53-62.
41. Holmes RE, Bucholz RW, Mooney V: **Porous hydroxyapatite as a bone-graft substitute in metaphyseal defects. A histometric study**. *The Journal of bone and joint surgery* 1986, **68**(6):904-911.
42. Holmes R, Mooney V, Bucholz R, Tencer A: **A coralline hydroxyapatite bone graft substitute. Preliminary report**. *Clinical orthopaedics and related research* 1984(188):252-262.
43. Jarcho M: **Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics**. *Clinical orthopaedics and related research* 1981(157):259-278.
44. Flatley TJ, Lynch KL, Benson M: **Tissue response to implants of calcium phosphate ceramic in the rabbit spine**. *Clinical orthopaedics and related research* 1983(179):246-252.
45. De Long WG, Jr., Einhorn TA, Koval K, McKee M, Smith W, Sanders R, Watson T: **Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis**. *The Journal of bone and joint surgery* 2007, **89**(3):649-658.
46. Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A: **Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws**. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2006, **35**(8):708-713.
47. Eggli PS, Müller W, Schenk RK: **Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution**. *Clinical orthopaedics and related research* 1988(232):127-138.
48. Chow LC: **Next generation calcium phosphate-based biomaterials**. *Dental materials journal* 2009, **28**(1):1-10.
49. de Groot K: **Bioceramics consisting of calcium phosphate salts**. *Biomaterials* 1980, **1**(1):47-50.
50. Merten HA, Wiltfang J, Honig JF, Funke M, Luhr HG: **[Intra-individual comparison of alpha- and beta-TCP ceramics in an animal experiment]**. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000, **4** Suppl 2:S509-515.
51. Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Kloss FR, Rupprecht S, Kessler P: **Degradation characteristics of alpha and beta tri-calcium-phosphate (TCP) in minipigs**. *J Biomed Mater Res* 2002, **63**(2):115-121.

52. Draenert K, Wiese F, Garde U, Draenert Y, Helber U, Börner M: **Synthetische Knochenersatzwerkstoffe auf HA- und TCP- Basis**. *Trauma Berufskrankh* 2001, **3**:293-300.
53. Rueger JM, Linhart W, Sommerfeldt D: **[Biologic reactions to calcium phosphate ceramic implantations. Results of animal experiments]**. *Orthopade* 1998, **27**(2):89-95.
54. Bhaskar SN, Brady JM, Getter L, Grower MF, Driskell T: **Biodegradable ceramic implants in bone. Electron and light microscopic analysis**. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1971, **32**(2):336-346.
55. Chen KY, Shyu PC, Dong GC, Chen YS, Kuo WW, Yao CH: **Reconstruction of calvarial defect using a tricalcium phosphate-oligomeric proanthocyanidins cross-linked gelatin composite**. *Biomaterials* 2009, **30**(9):1682-1688.
56. Bouler JM, Trecant M, Delecrin J, Royer J, Passuti N, Daculsi G: **Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: influence of five synthesis parameters on compressive strength**. *J Biomed Mater Res* 1996, **32**(4):603-609.
57. Heinemann S, Gelinsky M, Worch H, Hanke T: **Resorbierbare Knochenersatzmaterialien Eine Übersicht kommerziell verfügbarer Werkstoffe und neuer Forschungsansätze auf dem Gebiet der Komposite**. *Orthopäde* 2011, online first (DOI 10.1007/s00132-011-1748-z).
58. Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stirnal V, Dingeldein E, Zichner L, Schnettler R, Alt V: **Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections**. *Biomaterials* 2005, **26**(15):2677-2684.
59. Peltier LF: **The use of plaster of Paris to fill defects in bone**. *Clinical orthopaedics* 1961, **21**:1-31.
60. Robinson D, Alk D, Sandbank J, Farber R, Halperin N: **Inflammatory reactions associated with a calcium sulfate bone substitute**. *Ann Transplant* 1999, **4**(3-4):91-97.
61. Coetzee AS: **Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate**. *Arch Otolaryngol* 1980, **106**(7):405-409.
62. Englert C, Angele P, Fierlbeck J, Dendorfer S, Schubert T, Muller R, Lienhard S, Zellner J, Nerlich M, Neumann C: **[Conductive bone substitute material with variable antibiotic delivery]**. *Der Unfallchirurg* 2007, **110**(5):408-413.
63. Thomas MV, Puleo DA: **Calcium sulfate: Properties and clinical applications**. *Journal of biomedical materials research* 2009, **88**(2):597-610.
64. Bohner M: **Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery**. *Eur Spine J* 2001, **10 Suppl 2**:S114-121.
65. Schnettler R, Stahl J, Alt V, Pavlidis T, Dingeldein E, Wenisch S: **Calcium Phosphate - Based Bone Substitutes**. *European Journal of Trauma* 2004, **30**:219 - 229.
66. Linhart W, Briem D, Peters A, Lehmann W, Windolf J, Rueger JM: **Resorbable calcium phosphate cements**. *Trauma Berufskrankh* 2004, **6**:277 - 284.
67. Kopylov P, Runnqvist K, Jonsson K, Aspenberg P: **Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. A randomized study in 40 patients**. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1999, **70**(1):1-5.
68. Engel T, Lill H, Korner J, Verheyden P, Josten C: **[Tibial plateau fracture--biodegradable bonecement-augmentation]**. *Der Unfallchirurg* 2003, **106**(2):97-101.

69. Sanchez-Sotelo J, Munuera L, Madero R: **Treatment of fractures of the distal radius with a remodellable bone cement: a prospective, randomised study using Norian SRS.** *J Bone Joint Surg Br* 2000, **82(6)**:856-863.
70. Lobenhoffer P, Gerich T, Witte F, Tscherne H: **Use of an injectable calcium phosphate bone cement in the treatment of tibial plateau fractures: a prospective study of twenty-six cases with twenty-month mean follow-up.** *Journal of orthopaedic trauma* 2002, **16(3)**:143-149.
71. Horstmann WG, Verheyen CC, Leemans R: **An injectable calcium phosphate cement as a bone-graft substitute in the treatment of displaced lateral tibial plateau fractures.** *Injury* 2003, **34(2)**:141-144.
72. Zimmermann R, Gabl M, Lutz M, Angermann P, Gschwentner M, Pechlaner S: **Injectable calcium phosphate bone cement Norian SRS for the treatment of intra-articular compression fractures of the distal radius in osteoporotic women.** *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2003, **123(1)**:22-27.
73. Kopylov P, Jonsson K, Thorngren KG, Aspenberg P: **Injectable calcium phosphate in the treatment of distal radial fractures.** *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)* 1996, **21(6)**:768-771.
74. Schildhauer TA, Bauer TW, Josten C, Muhr G: **Open reduction and augmentation of internal fixation with an injectable skeletal cement for the treatment of complex calcaneal fractures.** *Journal of orthopaedic trauma* 2000, **14(5)**:309-317.
75. Schilling AF, Linhart W, Filke S, Gebauer M, Schinke T, Rueger JM, Amling M: **Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts.** *Biomaterials* 2004, **25(18)**:3963-3972.
76. Bohner M, Lemaitre J, Van Landuyt P, Zambelli PY, Merkle HP, Gander B: **Gentamicin-loaded hydraulic calcium phosphate bone cement as antibiotic delivery system.** *J Pharm Sci* 1997, **86(5)**:565-572.
77. Sasaki S, Ishii Y: **Apatite cement containing antibiotics: efficacy in treating experimental osteomyelitis.** *J Orthop Sci* 1999, **4(5)**:361-369.
78. Ratier A, Gibson IR, Best SM, Freche M, Lacout JL, Rodriguez F: **Setting characteristics and mechanical behaviour of a calcium phosphate bone cement containing tetracycline.** *Biomaterials* 2001, **22(9)**:897-901.
79. Blom EJ, Klein-Nulend J, Wolke JG, Kurashina K, van Waas MA, Burger EH: **Transforming growth factor-beta1 incorporation in an alpha-tricalcium phosphate/dicalcium phosphate dihydrate/tetracalcium phosphate monoxide cement: release characteristics and physicochemical properties.** *Biomaterials* 2002, **23(4)**:1261-1268.
80. Schrott HE, Regel G, Lobenhoffer P, Tscherne H: **Die Organisation einer Knochen- und Gewebekbank.** *Der Unfallchirurg* 1996, **99**:880-888.
81. Sommerfeldt DW, Linhart W, Schmandra TC, Konold P, Rueger JM: **Die Knochenbank Richtlinien - Probleme - Anwendung.** *Unfallchirurgie* 1998, **24**:236-244.
82. Contzen H: **Knochentransplantation - Indikation und Technik.** *Der Unfallchirurg* 1989, **15**:184-188.
83. Knaepler H, Garrel Tv, Gürtler L: **Die allogene Knochentransplantation- eine aktuelle Standortbestimmung.** *Deutsches Ärzteblatt* 1994, **91**:A- 1052-1057.
84. Strohm P: **Vergleich des Einwachsverhaltens von tricortikalen Beckenkammspänen und Lösungsmittelkonservierter, boviner Spongiosa bei ventralen Spondylodesen der**

Lendenwirbelsäule im Schafsmodell. *Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg* 2008.

85. Strohm P, Kubosch D, Sprecher C, Schmal H, Südkamp N, Milz S: **Das Einwachsverhalten von trikortikalen Beckenkammspänen und Lösungsmittelkonservierter, boviner Spongiosa bei ventraler Spondylodese der Lendenwirbelsäule im Schafsmodell.** *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2010, **148**(6):666-673.
86. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM, Anderson LJ, Winkler WG, Madden DL, Sever JL: **Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant.** *The New England journal of medicine* 1979, **300**(11):603-604.
87. Eggen BM, Nordbo SA: **Transmission of HCV by organ transplantation.** *The New England journal of medicine* 1992, **326**(6):411; author reply 412-413.
88. Knaepler H, Koch F, Bugany H: **[Studies on HIV inactivation in allogeneic bone transplants using chemical disinfection and radioactive irradiation].** *Unfallchirurgie* 1992, **18**(1):1-6.
89. Schrott HE, Regel G, Kiesewetter B, Tscherne H: **HIV- Infektion nach allogener Knochen transplantation.** *Der Unfallchirurg* 1996, **99**:679-684.
90. Bundesärztekammer WbD: **Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.** *Deutsches Ärzteblatt* 1990, **87**:41-45.
91. Kuner EH, Schlickewei W, Huber-Lang M, Schaeffer DJ, Laubenberger J: **Über die Verwendung autoklavierter Spongiosa.** *Der Unfallchirurg* 1998, **101**:870-876.
92. Garrel Tv, Gotzen L: **Allogene Knochen transplantation und Knochenbanking.** *Der Unfallchirurg* 1998, **101**(9):713-727.
93. Pruss A, Baumann B, Seibold M, Kao M, Tintelnot K, Von Versen R, Radtke H, Dörner T, Pauli G, Göbel UB: **Validation of the Sterilization Procedure of Allogeneic Avital Bone Transplants Using Peracetic Acid–Ethanol.** *Biologicals* 2001, **29**:59-66.
94. Schrott HE, Spyra JL: **Experimentelle Untersuchungen zur Einheilung und Antigenität von sterilisierten Knochen transplantedaten.** *Der Chirurg* 1997, **68**:77-83.
95. Herr G, Schmid U: **Wirkung verschiedener Verfahren zur Keiminaktivierung auf die BMP-Aktivität von Knochengewebe.** *Trauma Berufskrankh* 2001, **3**:288-292.
96. **Tissue & Service Die Alternative zur klinikinternen Gewebebank.** *Informationsbroschüre Tutogen Medical GmbH*:1-16.
97. Soost F, Koch S, Stoll C, Amthauer H, Große-Siestrup C, Zorn P: **Validation of bone conversion in osteoconductive and osteoinductive bone substitutes.** *Cell and Tissue Banking* 2001, **2**(2):77-86.
98. **DIZG Flyer Gewebetransplantat**:1-2.
99. Putzier M, Strube P, Funk JF, Gross C, Mönig HJ, Perka C, Pruss A: **Allogenic versus autologous cancellous bone in lumbar segmental spondylodesis: a randomized prospective study.** *European Spine Journal* 2009, **18**(5):687-695.
100. Wildemann B, Kadow-Romacker A, Pruss A, Hass NP, Schmidmaier G: **Quantification of growth factors in allogenic bone grafts extracted with three different methods.** *Cell and Tissue Banking* 2007, **8**(2):107-114.

101. Drosos GI, Kazakos KI, Kouzoumpasis P, Verettas DA: **Safety and efficacy of commercially available demineralised bone matrix preparations: A critical review of clinical studies.** *Injury, Int J Care Injured* 2007, **38**(S4):S13-S21.
102. Bormann N, Pruss A, Schmidmaier G, Wildemann B: **In vitro testing of the osteoinductive potential of different bony allograft preparations.** *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2010, **130**(1):143-149.
103. Urist MR: **Bone: formation by autoinduction.** *Science (New York, NY)* 1965, **150**(698):893-899.
104. Urist MR, Iwata H, Ceccotti PL, Dorfman RL, Boyd SD, McDowell RM, Chien C: **Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatin.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1973, **70**(12):3511-3515.
105. Sampath TK, Reddi AH: **Distribution of bone inductive proteins in mineralized and demineralized extracellular matrix.** *Biochemical and biophysical research communications* 1984, **119**(3):949-954.
106. Jager M, Westhoff B, Wild A, Krauspe R: **[Bone harvesting from the iliac crest].** *Orthopade* 2005, **34**(10):976-982, 984, 986-990, 992-974.
107. Williams D: **Revisiting the definition of biocompatibility.** *Medical device technology* 2003, **14**(8):10-13.
108. Refior HJ, Hackenbroch M, Wirth CJ: **[Bone substitution materials].** *Orthopade* 1998, **27**(2):71.
109. Horch HH, Pautke C: **[Regeneration instead of reparation: a critical review of the autogenous bone transplant as "golden standard" of reconstructive oral surgery].** *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006, **10**(4):213-220.
110. **Grafton DBM. Informationsbroschüre**
111. Perrotti V, Nicholls BM, Horton MA, Piattelli A: **Human osteoclast formation and activity on a xenogenous bone mineral.** *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2009, **90**(1):238-246.
112. **chronOS. Knochenersatzmaterial. Osteokonduktiv, resorbierbar, synthetisch. Informationsbroschüre Synthes:1-15.**
113. **CementoFixx Vertebroplasty. Informationsbroschüre OptiMed global care:1-2.**
114. Bundesärztekammer WBd: **Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.** *Deutsches Ärzteblatt* 2001, **98**(15):A1011-1016.
115. Flören M, Kappe T, Reichel H: **Effektivitätsanalyse einer klinikinternen allogenen Knochenbank.** *Der Orthopäde* 2007, **36**(7):667-672.
116. Hart MM, Campbell ED, Kartub MG: **Bone Banking A Cost Effective Method for Establishing a Community Hospital Bone Bank.** *Clinical orthopaedics and related research* 1986, **206**:295-300.
117. Katthagen BD, Pruß A: **Transplantation allogenen Knochens.** *Der Orthopäde* 2008, **37**(8):764-771.
118. Schnee CL, Freese A, Weil RJ, Marcotte PJ: **Analysis of Harvest Morbidity and Radiographic Outcome Using Autograft for Anterior Cervical Fusion.** *Spine* 1997, **22**:2222-2227.

119. Skaggs DL, Samuelson MA, Hale JM, Kay RM, Tolo VT: **Complications of Posterior Iliac Crest Bone Grafting in Spine Surgery in Children.** *Spine* 2000, **25**:2400-2402.
120. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P: **Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest - site morbidity and functional outcomes.** *The Journal of bone and joint surgery* 2002, **84 A**:716-720.
121. Dütting A, Thomas W, Lorenz H, Holst A: **Komplikationen nach autologer Knochentransplantation am Entnahmeort** *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 1988, **126**:44-47.
122. Bridwell KH, O'Brien MF, Lenke LG, Baldus C, Blanke K: **Posterior spinal fusion supplemented with only allograft bone in paralytic scoliosis. Does it work?** *Spine* 1994, **19**:2658-2666.
123. Kessler P, Thorwarth M, Bloch-Birkholz A, Nkenke E, Neukam FW: **Harvesting of bone from the iliac crest—comparison of the anterior and posterior sites** *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005, **43**(1):51-56.
124. Pruß A, Knaepler H, Katthagen BD, Frommelt L: **Auswirkungen der EU-Geweberichtlinie 2004/23/EG auf deutsche Knochenbanken.** *Orthopäde* 2005, **34**:1160–1168.
125. **Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil 1. Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27 Oktober 2006 (Banz S 6887)**
126. Ilan DI, Ladd AL: **Bone Graft Substitutes.** *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery* 2003, **9**(4):151-160.
127. Knaepler H, Haas H, Püschel HU: **Biomechanische Eigenschaften thermisch und behandelte Spongiosa.** *Unfallchirurgie* 1991, **17**:194-199.
128. Endres S, Kratz M, Heinz M, Herzberger C, Reichel S, von Garrel T, Gotzen L, Wilke A: **Biokompatibilitätstestung unterschiedlich sterilisierter bzw. desinfizierter allogener Knochentransplantate im Vergleich zum Goldstandard der autologen Knochen spende - Eine „In-vitro“-Analyse der Immunmodulation.** *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005, **143**:660-668.
129. Arzneimittelgesetz: **Bekanntmachung der Neufassung des Arzneimittelgesetzes vom 12. Dezember 2005.** *BGBl*, I:3394.
130. Torwesten G, Braun M: **Kostenanalyse einer Knochenbank.** *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 1993, **131**:51-56.
131. Wagner A, Roth A, Venbrocks RA: **Knochenbank** *Fortbildung Osteologie* 2010, **3**(4):97-101.
132. Arzneimittelgesetz: **Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist.** *BGBl* 2005, 2009, I:3394,1990.
133. Dinopoulos H, Giannoudis PV: **Safety and efficacy of use of demineralised bone matrix in orthopaedic and trauma surgery.** *Expert Opin Drug Saf* 2006, **5**(6):847-866.
134. Hu X, Yao L, Lu C, Wang S, Chen Y: **Experimental and clinical investigations of human insoluble bone matrix gelatin. A report of 24 cases.** *Clinical orthopaedics and related research* 1993, **293**:360-365.
135. Haß HJ, Krause H, Kroker S, Wagemann W: **Implantation humaner demineralisierter Knochenmatrix (DBM) zur Behandlung juveniler Knochenzysten.** *Operative Orthopädie und Traumatologie* 2006, **18**(1):19-33.

136. Soost F: **Validierung des Knochenbaus von Knochenersatzmaterialien in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.** *Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Charité der Humboldt-Universität zu Berlin* 2001.
137. Tiedeman JJ, Garvin KL, Kile TA, Connolly JF: **The role of a composite, demineralized bone matrix and bone marrow in the treatment of osseous defects.** *Orthopedics* 1995, **18**(12):1153-1158.
138. Upton J, Glowacki J: **Hand reconstruction with allograft demineralized bone: twenty-six implants in twelve patients.** *J Hand Surg Am* 1992, **17**:704-713.
139. Rougraff BT, Kling TJ: **Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow.** *J Bone Joint Surg Am* 2002 Jun; **84-A**(6):921-9 2002, **84-A**(6):921-929.
140. Kakiuchi M, Hosoya T, Takaoka K, Amitani K, Ono K: **Human bone matrix gelatin as a clinical alloimplant. A retrospective review of 160 cases.** *Int Orthop* 1985, **9**:181-188.
141. Han B, Tang B, Nimni ME: **Quantitative and sensitive in vitro assay for osteoinductive activity of demineralized bone matrix.** *Journal of Orthopaedic Research* 2003, **21**:648 -654.
142. Rajan GP, Fornaro J, Trentz O, Zellweger R: **Cancellous allograft versus autologous bone grafting for repair of comminuted distal radius fractures: a prospective, randomized trial.** *J Trauma* 2006, **60**(6):1322-1329.
143. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S: **Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions.** *J Bone Joint Surg Am* 2001, **83-A**(Suppl.1):151-158.
144. Rueger JM: **[Bone substitutes. State of the art and: what lies ahead?].** *Der Unfallchirurg* 1996, **99**(3):228-236.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Carsten Englert, für seine umfassende und kompetente Hilfe und seine stetige Unterstützung bei der Bearbeitung des Promotionsthemas danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Tege, Frau Noack, Herrn Karl und Herrn Ebenbeck bedanken, die mich bei der Selektion der Daten unterstützt und mir diese zur Verfügung gestellt haben.

Ein besonderer Dank gilt all den Menschen, die mir durch ihre Liebe, Herzenswärme, Fürsorge, Geduld und Ihren Mut, Kraft geben und mich in jeder Lebenssituation unterstützen und fordern.