

Aus dem Lehrstuhl
für Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. M. Nerlich
der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

Demineralisierte Knochenmatrix als Alternative zu autologer Spongiosa bei der dorsalen Fusion traumatischer thorakolumbaler Frakturen und bei Pseudarthrosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der **Medizin** (Dr. med.)

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Mirjam Zundler

2015

Aus dem Lehrstuhl
für Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. M. Nerlich
der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

**Demineralisierte Knochenmatrix als Alternative zu
autologer Spongiosa bei der dorsalen Fusion
traumatischer thorakolumbaler Frakturen und bei
Pseudarthrosen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der **Medizin** (Dr. med.)

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Mirjam Zundler

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Thorsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Nerlich

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Schlaier

Tag der mündlichen Prüfung: 16. November 2015

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Hintergrund und Problemstellung	1
2 Einleitung	3
2.1 Grundlagen	3
2.1.1 Aufbau und Eigenschaften des Knochens	3
2.1.2 Grundlagen der Frakturheilung	7
2.2 Anforderungen an Knochenersatzmaterialien	10
2.3 Einteilung von Knochenersatzmaterialien	12
2.4 Autogener Knochenersatz	12
2.5 Allogener Knochenersatz	13
2.5.1 Demineralisierte Knochenmatrix	15
2.5.2 Knochenbanken und rechtliche Aspekte	16
2.6 Wirbelsäulenfrakturen	17
2.7 Pseudarthrosen	21
3 Material und Methoden	24
3.1 Überblick und Datenerhebung	24
3.2 Demineralisierte Knochenmatrix	25
3.3 Studienteil Wirbelsäule	26
3.3.1 Retrospektive kontrollierte Kohortenstudie	30
3.3.2 Matched-pair-Analyse von Kosten und Nutzen	31
3.3.3 Frakturklassifikation der Wirbelsäule nach Magerl	32
3.3.4 Standardverfahren Wirbelsäule	35
3.4 Studienteil Pseudarthrosen	37
3.4.1 Retrospektive Kohortenstudie	37
3.4.2 Standardverfahren Pseudarthrosen	38

3.5 Statistik	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Studienteil Wirbelsäule	40
4.1.1 Retrospektive kontrollierte Kohortenstudie	40
4.1.1.1 Charakterisierung des Kollektivs	40
4.1.1.2 Operation	43
4.1.1.3 Postoperatives Outcome	46
4.1.1.4 Zusammenfassung	51
4.1.2 Matched-pair-Analyse von Kosten und Nutzen	52
4.1.2.1 Charakterisierung des Kollektivs	53
4.1.2.2 Operation	54
4.1.2.3 Kosten-Nutzen-Analyse	56
4.2 Studienteil Pseudarthrosen	58
4.2.1 Patientenkollektiv	58
4.2.2 Diagnosen/Lokalisation	59
4.2.3 Operation	59
4.2.4 Postoperatives Outcome	61
5 Diskussion	64
5.1 Studienteil Wirbelsäule	65
5.1.1 Methodische Aspekte	65
5.1.1.1 Patientenpopulation	65
5.1.1.2 Studiendesign	68
5.1.2 Ergebnisse	71
5.1.2.1 Grundlegende Eigenschaften der Kohorten	71
5.1.2.2 Operation	72
5.1.2.3 Postoperativer Verlauf	73
5.1.2.4 Kosten-Nutzen-Analyse	82
5.2 Studienteil Pseudarthrosen	84
5.3 DBM pastös – Eigenschaften und Einflüsse	87
5.3.1 Trägermaterial	87

5.3.2 Osteologe Eigenschaften	88
5.3.3 Patientenfaktoren	89
6 Zusammenfassung	91
7 Literaturverzeichnis	93
8 Anhang	111
8.1 Danksagung	111
8.2 Eidesstattliche Erklärung	112

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMG	Arzneimittelgesetz
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese
aS	autologe Spongiosa
BMP	„bone morphogenetic protein“
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DBM	Demineralisierte Knochenmatrix („demineralized bone matrix“)
DIZG	Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz
DM	Diabetes mellitus
DNA	„deoxyribonucleic acid“
DRG	„diagnosis related groups“
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
FGF	„fibroblast growth factor“
GDW	Grund-Deckplatten-Winkel
HLA	„human leukocyte antigen“
HIV	„human immunodeficiency virus“
HTLV	„human T-lymphotropic virus“
HWS	Halswirbelsäule
IGF	„insulin-like growth factor“
Ihh	„indian hedgehog“
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IL	Interleukine
i.v.	intravenös

LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M-CSF	„macrophage colony stimulating factor“
MRT	Magnetresonanztomographie
MSC	Mesenchymale Stammzelle („mesenchymal stem cell“)
n.a.	nicht angegeben
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
OSG	oberes Sprunggelenk
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	„platelet-derived growth factor“
PES	Peressigsäure
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RANK(L)	„receptor activator of NF- κ B(-ligand)“
rh	recombinant human
RNA	„ribonucleic acid“
Runx2	runt-related transcription factor
SCG	Sternoclaviculargelenk
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SMAD	homologes Protein von sma (small body size) und MAD (mothers against decapentaplegic)
Tab.	Tabelle
TCF/LEF	„transcription factor“/„lymphoid enhancer-binding factor“
TGF- β	„transforming growth factor β “
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TPG	Transplantationsgesetz
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
USS	„universal spine system“
vs.	versus
Wnt	Wingless-int

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: Übersicht über die wichtigsten Signalwege bei der Osteoblastendifferenzierung	5
Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Regulation der Osteoklasten-Entstehung	6
Abb. 2.3: Darstellung des „diamond concept“	8
Abb. 2.4: Hilfsmittel bei der Beurteilung der Stabilität und OP-Indikation von Wirbelsäulenfrakturen	20
Abb. 2.5: Therapiekonzepte bei hypertrophen und atrophen Pseudarthrosen	23
Abb. 3.1: Übersicht operativ versorgter BWS- und LWS-Frakturen am UKR 01/2005-12/2010	29
Abb. 3.2: Vom „Kollektiv DBM“ zur „Kohorte DBM“	29
Abb. 3.3: Vom „Kollektiv autolog“ zur „Kohorte autolog“	30
Abb. 3.4: Verletzungsmechanismus bei A-, B- und C-Frakturen	32
Abb. 3.5: Unterteilung der Wirbelkörperfrakturen vom Typ A	33
Abb. 3.6: Unterteilung der Wirbelkörperfrakturen vom Typ B	33
Abb. 3.7: Unterteilung der Wirbelkörperfrakturen vom Typ C	34
Abb. 3.8: Beispiele für Frakturen aus dem Patientenkollektiv	34
Abb. 3.9: Postoperatives CT nach dorsaler Spondylodese	37
Abb. 4.1: Geschlechtsverteilung in den Kohorten	40
Abb. 4.2: Altersverteilung in den Kohorten	41
Abb. 4.3: Verteilung der Frakturtypen in den Kohorten	42
Abb. 4.4: Verteilung der Frakturlokalisationen in den Kohorten	43
Abb. 4.5: Zahl der versteiften Segmente in den Kohorten	44
Abb. 4.6: Versorgung von dorsal und ventral in den Kohorten	45
Abb. 4.7: Zeitspanne Trauma bis Operation in den Kohorten	45
Abb. 4.8: Komplikationslose Fusion in den Studiengruppen	47
Abb. 4.9: Postoperative CT-Untersuchung (Erstversorgung)	49
Abb. 4.10: Dauer des stationären Aufenthalts in den Kohorten	50
Abb. 4.11: Grundlegende Eigenschaften der Fall- und Kontrollgruppe	53

Abb. 4.12: Daten zur Operation in der Fall- und Kontrollgruppe	54
Abb. 4.13: OP-Dauer in den Studiengruppen	55
Abb. 4.14: Funktion der Operationskosten in Abhängigkeit von der Zeit	57
Abb. 4.15: Grundlegende Eigenschaften der Kohorte Pseudarthrosen	58
Abb. 4.16: Lokalisation der Pseudarthrosen	59
Abb. 4.17: Daten zur Operation in der Kohorte Pseudarthrosen	60
Abb. 4.18: Dauer des stationären Aufenthalts in der Kohorte Pseudarthrosen	61
Abb. 4.19: Ergebnisse nach Revision von Pseudarthrosen mit DBM	62
Abb. 4.20: Histologie 1,5 Monate nach DBM-Anlagerung	63
Abb. 4.21: Histologie 20 Monate nach DBM-Anlagerung	63

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1: Übersicht über die Eigenschaften verschiedener Knochenersatzmaterialien	20
Tab. 2.2: Übersicht der wichtigsten Ursachen für Pseudarthrosen	22
Tab. 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien	27/28
Tab. 3.2: Überblick über die Hypothese für die Kosten-Nutzen-Analyse	32
Tab. 4.1: Komplikationen in den Kohorten	46
Tab. 4.2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kohortenstudie	51
Tab. 4.3: matched pairs	52
Tab. 4.4: Kosten-Nutzen-Analyse	57
Tab. 5.1: Literaturübersicht: DBM vs. autologe Spongiosa in der dorsalen Fusion	76
Tab. 5.2: Auftreten von Pseudarthrosen nach thorakolumbalen dorsalen Instrumentation bzw. Spondylodese in der Literatur	78
Tab. 5.3: Häufigkeiten von Komplikationen nach Knochenentnahme vom Beckenkamm	80

1. Hintergrund und Problemstellung

Eine der großen Herausforderungen der Unfallchirurgie stellt nach wie vor die Behandlung von Knochendefekten dar.

Überschreitet ein solcher Defekt eine kritische Größe, über der eine spontane Heilung nicht mehr möglich ist, spricht man von einem „critical size defect“. Dann ist der Einsatz von Knochenersatzmaterial notwendig. Dies ist auch der Fall, wenn es – wie in 5-10% aller Frakturen – bedingt durch mechanische, metabolische oder infektiöse Faktoren sekundär zu einer nicht ausreichenden Knochenheilung und somit zu posttraumatischen Komplikationen (delayed union, non union) kommt [1, 2, 3].

Des Weiteren finden Knochenersatzmaterialien Verwendung bei der Auffüllung von ossären Defekten, die im Rahmen von Tumoren bzw. Knochenzysten auftreten [4, 5]. Auch in der Endoprothetik und bei additiven Korrekturen von Fehlstellungen werden sie eingesetzt [6].

Das größte Einsatzgebiet von Knochenersatzmaterial – in den USA sind es etwa 50% aller Knochen transplantation – stellen Fusionsoperationen an der Wirbelsäule (Spondylodese) dar [7, 8].

Als „Goldstandard“ des Knochenersatzes gilt nach wie vor die autogene Knochen transplantation [5, 9, 10, 11, 12]. Zur Vermeidung der dabei auftretenden Komplikationen an der Entnahmestelle der autologen Spongiosa konnte sich in den letzten Jahren aber zunehmend auch der allogene Knochenersatz, zu dem die Demineralisierte Knochenmatrix (DBM) zählt, etablieren [2, 8, 10, 13, 14, 15].

Laut der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation werden in Deutschland pro Jahr ungefähr 75.000 autologe und 40.000 allogene Knochen transplantationen durchgeführt. Weitaus mehr sind es in den USA: Die Zahl der allogenen muskuloskelettalen Transplantation liegt dort bei über einer Million pro Jahr [16, 17].

Demineralisierte Knochenmatrix wird am Universitätsklinikum Regensburg seit 2004 angewendet und wurde bis Ende 2010 bei 60 Patienten eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten dieser Patienten gesammelt und retrospektiv

analysiert. Dabei wurden zwei Schwerpunkte gelegt: Zum einen wurde an knochengesunden Patienten in einer retrospektiven Kohortenstudie die Fusionsrate von Wirbelsäulenfrakturen nach homologer Transplantation von Demineralisierter Knochenmatrix mit der nach autologer Transplantation verglichen. Ergänzend wurden in einer matched-pair-Analyse Kosten und Nutzen verglichen. Zum anderen wurden die Ergebnisse bei der Versorgung von Pseudarthrosen unter der Fragestellung der osteogenen Potenz von DBM ausgewertet.

2. Einleitung

2.1 Grundlagen

2.1.1 Aufbau und Eigenschaften des Knochens

Knochengewebe zeichnet sich durch hohe Zug- und Druckfestigkeit aus, die auf der Zusammensetzung der Knochenmatrix beruht: 70% der Matrix bestehen aus anorganischen Komponenten wie Hydroxylapatit-Kristallen, welche die Druckfestigkeit bedingen. Die restlichen 30% setzen sich aus organischem Material – überwiegend Kollagen vom Typ I – zusammen, durch dessen trajektorielle – d.h. entlang der Kraft- bzw. Spannungslinien ausgerichtete – Anordnung der Knochen seine Zugfestigkeit erhält [18, 19, 20].

Die mechanischen Eigenschaften des Knochengewebes unterscheiden sich in Abhängigkeit der verschiedenen Zonen des Knochens: Der kortikale – vor allem diaphysär lokalisierte – Knochen (Substantia compacta) besteht aus dicht gepackter, homogener Knochensubstanz und weist daher eine besonders hohe Stabilität auf. Demgegenüber besitzt der spongiöse Knochen (Substantia spongiosa) aufgrund seines dreidimensionalen Systems aus feinen, sich verzweigenden und trajektorieell ausgerichteten Trabekeln, eher geringere primäre Stabilität, dafür jedoch umso Flexibilität im Sinne einer Stoßdämpferfunktion. Er befindet sich vorwiegend in den Epiphysen der Röhrenknochen und in den Wirbelkörpern [18, 21, 22].

Dabei ist das Knochengewebe allerdings kein statisches Gebilde, sondern unterliegt physiologischerweise ständigen Umbauprozessen, die wesentlich von Osteoblasten und Osteoklasten beeinflusst werden, und ist daher gut durchblutet [18, 21, 22, 23, 24, 25].

Der im Rahmen dieser Dissertation behandelte Knochenersatzstoff Demineralisierte Knochenmatrix (DBM) stellt biochemisch den organischen Teil der Knochenmatrix dar. Darin enthalten sind auch die die Knochenbildung anregenden Faktoren wie beispielsweise BMPs (bone morphogenetic proteins), FGF (Fibroblastenwachstumsfaktor)

oder IGF-1 (insuline-like growth factor 1) (vgl. Kap. 2.2 und 2.5.1) [26, 27].

Die organische Matrix des Knochens wird durch Osteoblasten produziert, die der Knochenoberfläche in Verbänden aufliegen und dort zunächst das so genannte Osteoid bilden. Aus diesem entsteht durch Mineralisierung reifer Knochen [21, 22].

Osteoblasten differenzieren unter dem Einfluss der Transkriptionsfaktoren Runx2 und Osterix aus multipotenten Mesenchymalen Stammzellen (MSC) [28, 29, 30]. Dabei wird Osterix durch Runx2 induziert und steuert vor allem späte Schritte der Osteoblastogenese (*Abb. 2.1*). Gleichzeitig verhindert es eine chondrozytäre Differenzierung [31]. Diese Transkriptionsfaktoren werden durch übergeordnete Signalmoleküle (z.B. BMPs) gesteuert. Bei der Demineralisierung von Knochenmatrix werden diese Signalmoleküle freigesetzt und aktiviert und verleihen der DBM so das Potenzial zur Stimulation der Knochenneubildung. Im Folgenden sollen die wichtigsten dieser Faktoren und ihre Interaktion mit den Transkriptionsfaktoren Runx2 und Osterix kurz dargestellt werden (*Abb. 2.1*):

Die Gruppe der BMPs, die zur Transforming growth factor β (TGF- β)-Superfamilie zählt, umfasst rund 20 BMP-Subtypen, von denen viele an der Knochenbildung beteiligt sind [32]. Sie aktivieren über ihren Rezeptor *second messenger*-Moleküle, die in den Zellkern translozieren und dort mit Runx2 interagieren können [33]. Zudem kann BMP-2 die Expression von Osterix auch über einen Runx2-unabhängigen Signalweg positiv regulieren [34].

FGF führt nach Bindung an seinen Rezeptor über verschiedene *second messenger* zu einer gesteigerten Expression bzw. Aktivität von Runx2 [35, 36, 37]. IGF-1 ist unabhängig von Runx2 in der Lage, die Bildung von Osterix heraufzuregulieren [38].

Darüber hinaus spielt der sogenannte kanonische Wnt (Wingless-int)-Signalweg eine entscheidende Rolle für die Osteoblastenentwicklung: Wnts beeinflussen nach Bindung an ihren Rezeptor über verschiedene Zwischenschritte den Transkriptionsfaktor TCF/LEF und somit die Genexpression [18, 39]. Auf diese Weise sorgt der Wnt-Signalweg für eine endgültige osteoblastäre Entwicklung von MSC, deren Differenzierung zuvor von Runx2 angestoßen wurde. Daneben führt er sowohl zu einer gesteigerten Expression als auch zu einer Aktivierung von Runx2 [31].

Für eine geordnete Runx2-Expression ist zudem der Indian hedgehog (Ihh)-Signalweg nötig [31, 40]. Auch verschiedene Hormone (Androgene, Östrogene, Glucocorticoide,

Schilddrüsenhormone, Parathormon) greifen in die geschilderten Signalkaskaden ein [41, 42].

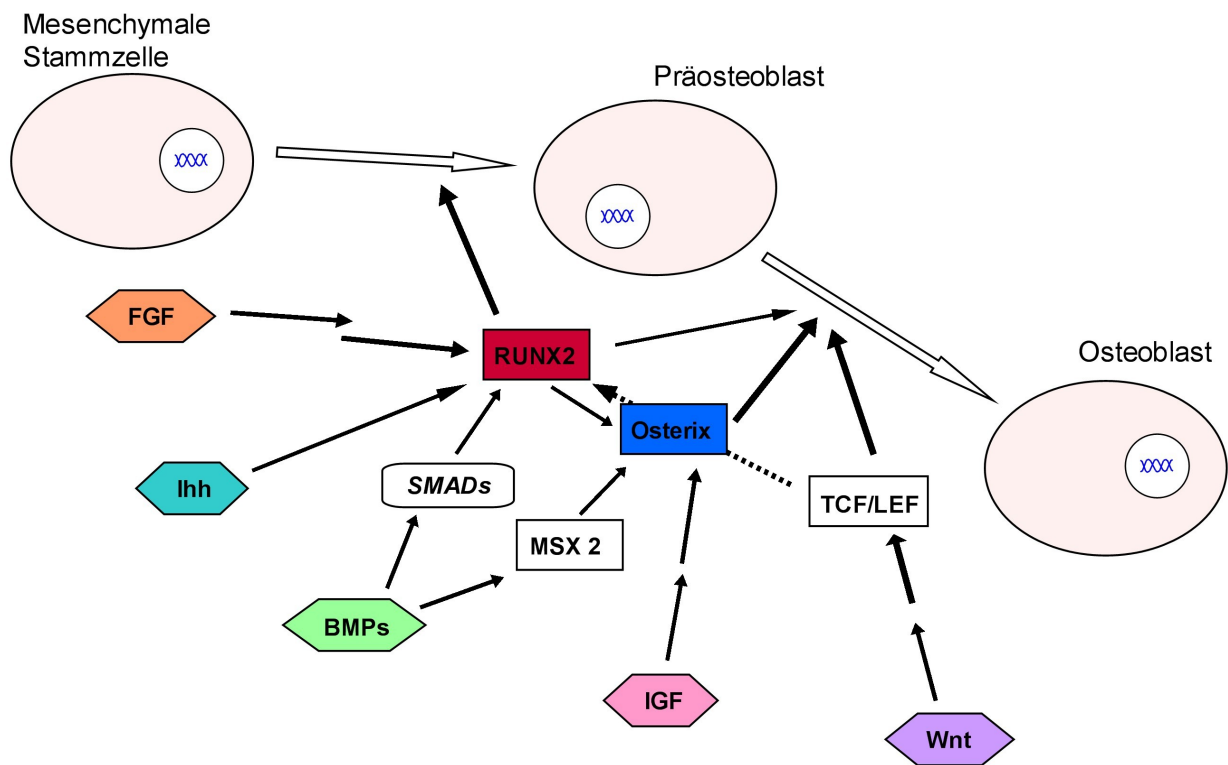


Abb. 2.1: Übersicht über die wichtigsten Signalwege bei der Osteoblastendifferenzierung [nach 31]. Einzelheiten s. Text

Die unter dem Einfluss der beschriebenen Signalwege ausdifferenzierten Osteoblasten haben ihre Funktion aber nicht nur in der Knochenneubildung, sondern auch in der Regulation der Entstehung von Osteoklasten aus monozytären Vorläuferzellen. Damit beeinflussen sie das Gleichgewicht aus Knochenauf- und -abbau [25]. Dies geschieht in erster Linie durch Sekretion von M-CSF (Macrophage Colony stimulating factor), RANKL (Receptor Activator of NF- κ B-Ligand) und Osteoprotegerin [24, 43, 44, 45, 46]. Insbesondere das Verhältnis von knochenprotektivem Osteoprotegerin und den Knochenabbau förderndem RANKL ist dabei entscheidend und eine Änderung des Verhältnisses kann immense klinische Auswirkungen, beispielsweise in Form von Osteoporose nach sich ziehen [47].

Zahlreiche Zytokine, Hormone und Wachstumsfaktoren greifen in die Osteoklastogenese ein (Abb. 2.2): Zum Beispiel führen Parathormon und Glucocorticoide zu einer

gesteigerten Expression von RANKL bei verminderter Expression von Osteoprotegerin und fördern so den Knochenabbau, während TGF- β das genaue Gegenteil bewirkt. Der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), zu dessen Familie RANKL zählt, und die Interleukine (IL) 1, 6, 11 und 17 steigern ebenfalls die RANKL-Expression und damit den Knochenabbau [44]. Dazu trägt außerdem bei, dass TNF- α und IL-1 auch für eine gesteigerte Sekretion von M-CSF sorgen [48]. Dieselben Zytokine fördern darüber hinaus die Apoptose von Osteoblasten, was im Fall von TNF jedoch durch BMPs verhindert werden kann [49, 50]. BMPs, insbesondere BMP-2, sind in DBM enthalten [27] und wirken somit dem Knochenabbau entgegen.

Osteoklasten resorbieren Knochen, indem sie mit Hilfe eines sauren Milieus und der Sekretion lysosomaler Enzyme die organische Matrix abbauen und die entstandenen Fragmente anschließend endozytieren [22, 48].

Die dadurch entstehende Ausbildung von Resorptionslakunen ist wiederum Stimulus für die Osteoblastenaktivierung [41, 48].

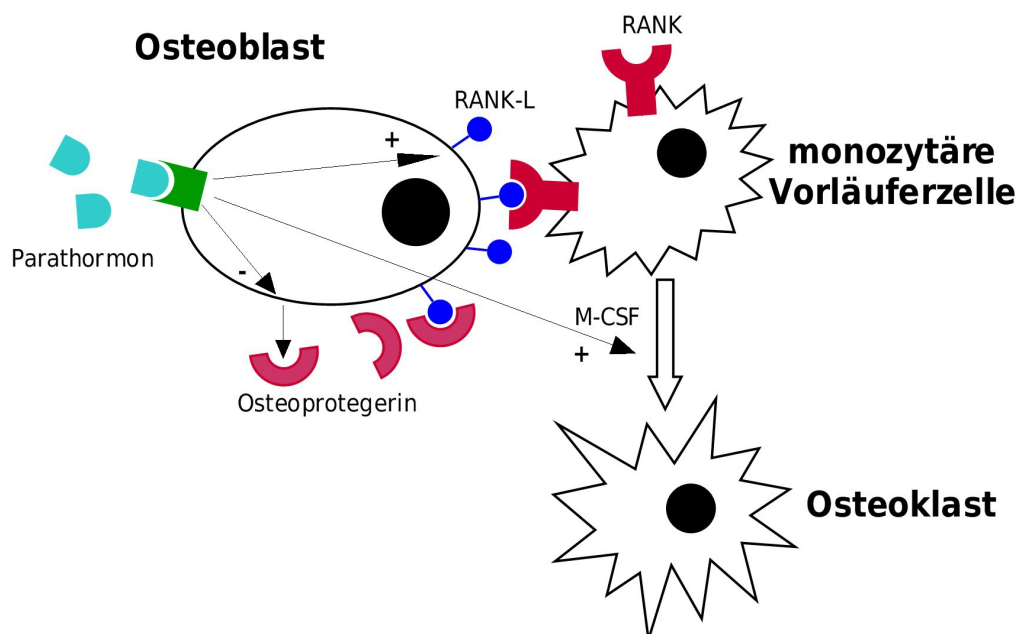


Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Regulation der Osteoklasten-Entstehung

Die Differenzierung monozytärer Vorläuferzellen zu Osteoklasten wird durch Osteoblasten gesteuert. Unter anderem unter dem Einfluss von Parathormon exprimieren Osteoblasten M-CSF sowie RANKL, welche die Osteoklastenentwicklung fördern. RANKL interagiert dabei mit RANK, einem Rezeptor auf monozytären Vorläuferzellen. Gleichzeitig senkt Parathormon die Expression von Osteoprotegerin, einer von Osteoblasten sezernierten löslichen Variante von RANK, die mit diesem um die Bindung an RANKL konkurriert. Somit steht RANKL vermehrt für die Bindung an RANK zur Verfügung [41, 44].

Die beschriebene Steuerung des Knochenmetabolismus durch Osteoblasten und Osteoklasten sowie die regulierenden Signalwege sind insbesondere im Zusammenhang mit Frakturen und deren Behandlung auch klinisch relevant und werden therapeutisch genutzt [27, 32, 51, 52, 53, 54]. In den folgenden Kapiteln wird darauf genauer eingegangen.

2.1.2 Grundlagen der Frakturheilung

Die Frakturheilung kann prinzipiell auf zweierlei Weise stattfinden: Bei stabiler Apposition der Frakturenden und nur minimalem Frakturspalt kommt es zur primären Frakturheilung mit direkter Durchbauung. Meistens jedoch findet die sekundäre Frakturheilung statt, bei der der Defekt zunächst mit Kallus ausgefüllt wird, aus welchem anschließend Knochengewebe entsteht [55].

Dabei bildet sich im Frakturspalt initial ein Hämatom, das große Mengen Thrombozyten und Makrophagen enthält. Diese Zellen schütten verschiedene Botenstoffe, v.a. Zytokine, aus und induzieren so eine Entzündungsreaktion. Von besonderer Bedeutung sind dabei IL-1, IL-6 und TNF- α , die neben ihrer chemotaktischen Wirkung auf Entzündungszellen auch MSC anlocken [56, 57].

Nachfolgend kommt es unter anderem unter dem Einfluss von BMPs, TGF- β und IGF zur Proliferation und Differenzierung von MSC zu Osteoblasten (vgl. Kap. 2.1.1) [57]. Diese Faktoren werden von Thrombozyten, den differenzierenden MSC und Osteoprogenitorzellen ausgeschüttet sowie aus der Extrazellulären Matrix freigesetzt [55, 58]. Eine solche Freisetzung aus der Extrazellulären Matrix findet auch bei der Demineralisierung von Knochenmatrix statt und erklärt so den hohen Gehalt an Molekülen wie BMP-2 in DBM (vgl. Kap. 2.5.1) [27].

Die wichtigsten Voraussetzungen für die Knochenheilung werden im so genannten „diamond concept“ zusammengefasst (Abb. 2.3): Neben Zellen mit osteogenetischem Potenzial, einem osteoinduktiven Stimulus (Wachstumsfaktoren) und einem osteokonduktiven Gerüst ist eine ausreichende mechanische Stabilität nötig [59].

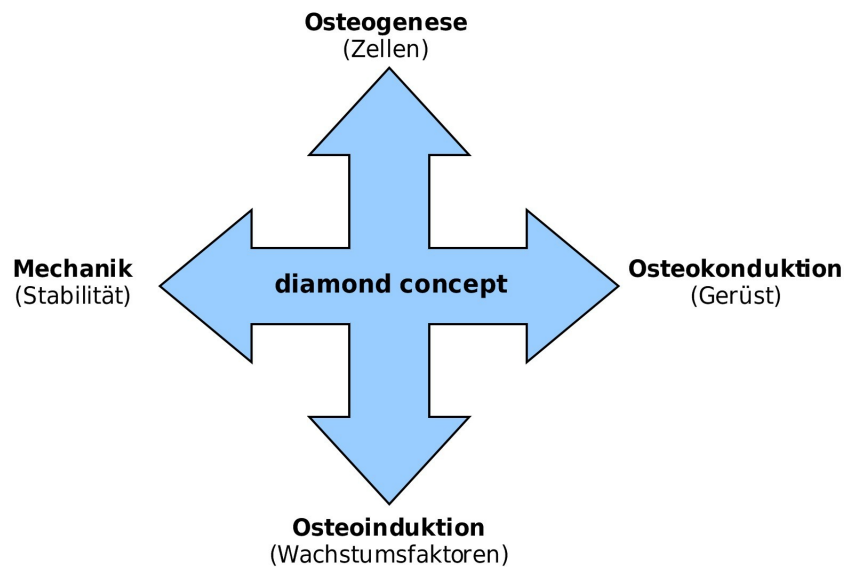


Abb. 2.3: Darstellung des „diamond concept“

Einzelheiten s. Text [59].

Dabei versteht man unter *Osteogenese* die direkte Bildung von Knochen durch bereits vorhandene Osteoblasten und Präosteoblasten [2, 10, 60, 61].

Der Begriff *Osteoinduktion* beschreibt die von Wachstumsfaktoren gesteuerte Rekrutierung von Mesenchymalen Stammzellen mit nachfolgender Proliferation und Differenzierung zu Osteoprogenitorzellen und anschließend zu Osteoblasten, die dann neue Knochensubstanz bilden (vgl. Kap. 2.1.1) [2, 10, 42, 60, 61].

Osteokonduktion ist die Fähigkeit der Extrazellulären Matrix, ein Gerüst bzw. eine Leitschiene für knochenbildende Zellen, Kapillaren und perivaskuläres Bindegewebe zu bilden. Dadurch wird deren Einwachsen sowie die nachfolgende Knochenbildung erleichtert [2, 10, 59, 60, 61].

Mechanische Stabilität ist für die Frakturheilung ebenfalls von großer Bedeutung, da dadurch die Ausbildung einer neuen Gefäßversorgung und somit ein permanenter Austausch von Nährstoffen und Signalen über den Frakturspalt gewährleistet ist. Nur so kann sich ein Kallus ausbilden und nach und nach stabilisieren sowie durch reifen Knochen ersetzt werden [59].

Sind diese Faktoren nicht erfüllt, kann es zu einer Verzögerung bzw. zum Ausbleiben der Frakturheilung kommen. In der Regel spricht man von einer verzögerten Frakturheilung (= delayed-union), wenn die Knochenheilung innerhalb von 4-6 Monaten nicht erfolgt ist.

Sofern die Fraktur nach sechs Monate nicht verheilt ist, hat sich eine Pseudarthrose (= non-union) gebildet [62, 63, 64, 65].

Über die vier Elemente des „diamond concept“ hinaus können auch weitere Faktoren die Entstehung einer Pseudarthrose begünstigen [66]:

Beeinträchtigungen der Knochenvaskularität (mangelnde bzw. fehlende Gefäßversorgung), die insbesondere bei höhergradigen Weichteilschäden mit Zerstörung des Periosts auftreten, aber auch durch operative Maßnahmen verstärkt werden können, führen zu aseptischen Knochennekrosen und beeinflussen so die Frakturheilung negativ [3, 64].

Des Weiteren wird die Knochenheilung durch Infektionen, die bei offenen Frakturen häufiger auftreten sowie postoperativ entstehen können, beeinträchtigt [3, 64]. Die dabei ausgeschütteten Zytokine wie beispielsweise TNF oder Interleukine fördern die Aktivierung von Osteoklasten (*vgl. Kap. 2.1.1*) [41]. Dies begünstigt die Resorption von infiziertem Weichteil- und Knochengewebe, aber auch von neugebildetem Knochen und somit die Ausbildung einer septischen Pseudarthrose [64].

Weitere prädisponierende Faktoren für die Entstehung von Pseudarthrosen können zum einen systemische Erkrankungen wie Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Diabetes mellitus (DM) sein. Zum anderen sind aber auch exogene Noxen in Form von Medikamenten (z.B. Kortikosteroide, Cyclooxygenase-Inhibitoren), Alkohol und Nikotin von Bedeutung [3, 42, 64, 67]. Der negative Einfluss dieser Faktoren auf die Knochenheilung wird im Wesentlichen durch eine Beeinträchtigung der Durchblutung (z.B. bei pAVK, DM) und durch eine Dysregulation des Knochenmetabolismus (*vgl. Abb. 2.2 und 2.3*) verursacht: Erhöhte Glucosewerte mindern die IGF-induzierte Proliferation von Osteoblasten [68]. Bei Osteoporose ist die Expression von RANKL und damit die Entwicklung von Osteoklasten häufig gesteigert [69]. Auch Glucocorticoide steigern die RANKL-Expression und vermindern gleichzeitig die Osteoprotegerin-Expression [44]. Nikotin führt ebenfalls zu vermehrter RANKL-Bildung und geringerer Osteoprotegerin-Sekretion sowie zur Hemmung von TGF- β [70].

2.2 Anforderungen an Knochenersatzmaterialien

Um die natürliche Frakturheilung zu unterstützen, können im Rahmen der operativen Therapie Knochenersatzmaterialien eingesetzt werden. Dieses sollte im Idealfall eine Reihe von Eigenschaften erfüllen, die sich aus den oben beschriebenen physiologischen, zellulären und molekularen Vorgängen am Knochen unmittelbar ergeben:

Von großer Bedeutung sind auch hier die vier Elemente des „diamond concept“: Osteoinduktion, Osteogenese, Osteokonduktion und mechanische Stabilität (*vgl. Kap. 2.1.2*) [2, 5, 11, 60, 71, 72].

- Osteoinduktion wird durch im Material enthaltene Signalmoleküle bewirkt (*vgl. Kap. 2.1.1*). Dabei spielen vor allem die BMPs eine wichtige Rolle. Sie sind physiologischerweise im Knochengewebe erhalten, können aber auch gentechnisch als rekombinantes humanes (rh) BMP hergestellt werden [5, 32, 51, 60] und kommen beispielsweise bei der Behandlung von Pseudarthrosen oder bei Fusionsoperation der Wirbelsäule zum Einsatz [25, 73, 74, 75].
- Im Knochenersatz vorhandene Präosteoblasten bzw. Osteoblasten sollen dem Material osteogenetische Eigenschaften verleihen [5, 2, 60, 61].
- Die osteokonduktive Kapazität wird durch die geometrische Beschaffenheit des Materials bestimmt: Je größer die Porosität und die Porengröße des Materials sowie die Größe der Verbindungen zwischen den Poren, desto besser können Zellen und Gefäße in das Transplantat einwachsen. Porengrößen im Bereich von ca. 300µm stellen dabei einen guten Kompromiss zwischen Osteokonduktivität und der mit zunehmender Porengröße abnehmenden mechanischen Stabilität dar [2, 71, 76, 77, 78, 79].
- Die mechanische Belastbarkeit des Knochenersatzmaterials wird benötigt, um Zug- und Druckbeanspruchungen, die auf den Knochen einwirken, möglichst gut standzuhalten. Dabei ist für das spezifische Anforderungsprofil die Lokalisation zu beachten, an der der Knochenersatz durchgeführt wird (spongiös/kortikal) (*vgl. Kap. 2.1.1*) [2, 60, 72].

Eine weitere Anforderung an das Knochenersatzmaterial ist eine Funktion als Platzhalter,

wodurch die Interposition anderer Gewebe (z.B. Bindegewebe) am Implantationsort verhindert wird. Dafür ist ausreichend Eigenstabilität notwendig [80].

Gleichzeitig darf der körpereigene Knochen nicht an seinem Wachstum gehindert werden, weshalb die Resorptionsdauer des Materials der Geschwindigkeit des körpereigenen Knochenaufbaus entsprechen sollte. Die Resorption des Transplantats findet insbesondere durch Osteoklasten (*vgl. Kap. 2.1.1*) statt, die dafür benötigte Zeit variiert stark zwischen den verschiedenen Materialien [2, 5, 60, 81]. Beispielsweise wird davon ausgegangen, dass Calciumkeramiken innerhalb von 6-18 Monaten komplett durch körpereigenen Knochen ersetzt sind [82]. Auch für DBM konnte histologisch gezeigt werden, dass in einem Zeitraum zwischen sechs und 18 Monaten nach der Operation der DBM-Anteil im Knochendefekt zunehmend sinkt und schließlich ganz verschwindet, während parallel dazu der Anteil des neu gebildeten Knochens entsprechend ansteigt [83].

Zusätzliche Anforderung an das Fremdmaterial ist die Biokompatibilität, d.h. lokale und systemische Nebenwirkungen müssen ausgeschlossen werden, insbesondere darf der Knochenersatz weder immunogen noch toxisch oder kanzerogen wirken [2, 5, 71].

Immunogenität spielt vor allem bei allogenen Knochenersatz eine Rolle, da hier die humanen Leukozytenantigene (HLA) von Spender und Empfänger in der Regel nicht übereinstimmen und es dadurch zu einer immunologischen Abstoßungsreaktion kommen kann, die auch die Knochenheilung beeinträchtigt [73, 84]. Um dies zu verhindern, muss der allogene Knochen durch verschiedene Bearbeitungsprozesse modifiziert werden (*vgl. Kap. 2.5*).

Ein ideales Material ist darüber hinaus noch formbar bzw. einfach anzuwenden, sodass es optimal an den Knochendefekt angepasst werden kann. Kommerziell erhältlich sind bisher Granulate, Blöcke, anatomisch vorgeformte Zylinder oder auch ähnlich dem Knochenzement sekundär aushärtende Pasten. Unter praktischen Gesichtspunkten ist auch eine logistisch möglichst unkomplizierte Lagerung wichtig [6].

Außerdem muss der Aspekt der Wirtschaftlichkeit bedacht werden und das Material in ausreichender Menge zur Verfügung stehen [2, 5, 72].

2.3 Knochenersatz: Einteilung

Man unterscheidet zwischen autogenen (= vom Patienten selbst stammend), allogenen (= von anderen Menschen stammend), xenogenen (= von Tieren stammend) und anorganischen (= synthetischen) Knochenersatzmaterialien [11, 19].

Die unterschiedlichen Knochenersatzmaterialien unterscheiden sich hinsichtlich biologischer Leistungsfähigkeit (Osteogenese, Osteoinduktion, Osteokonduktion), technischem Aufwand, Morbidität und Komplikationsrate (Tab. 2.1) [5, 72].

Typ	Autograft (Spongiosa)	Autograft (Compacta)	Allograft	rhBMP	DBM
Mechanische Eigenschaften	+	++++	+++	+	++
Osteokonduktivität	++++	++++	++++	0	++
Osteoinduktivität	++++	++	(+)	+++(+)	+++
Osteogenes Potenzial	++++	++	0	0	0
Verfügbarkeit	++	++	+++	++++	++++
Entnahme-problematik	+ / +++	+ / +++	0	0	0
Sicherheit	++++	++++	+++	++++	++++

Tab 2.1 Übersicht über die Eigenschaften verschiedener Knochenersatzmaterialien
[nach 5, 72, 85]

2.4 Autogener Knochenersatz

Die autogene Knochentransplantation gilt als „Goldstandard“ in der Knochenersatztherapie [2, 9, 10, 11, 15, 61, 71]. Die häufigste Entnahmestelle ist dabei der Beckenkamm. Das Material kann sowohl aus dem anterioren als auch – wie bei dorsalen Fusionsoperationen der Wirbelsäule üblich – aus dem posterioren Abschnitt gewonnen werden [86, 87, 88].

Alternative Entnahmestellen von spongiosen Knochen liegen meist im Bereich der

Metaphysen, z.B. eignen sich das distale Femur, der Trochanter major, die proximalen Tibiametaphysen, der Calcaneus, der distale Radius, das Olecranon, die Scapula, Rippen, Anteile der Processus spinosi und vor allem bei Kindern und Jugendlichen die proximale Fibula [87, 88, 89, 90].

Es können sowohl reine Spongiosa als auch kortikospongiöse Chips oder rein kortikale Knochenspäne (mono-, bi- oder trikortikal) gewonnen werden. Letztgenannte verfügen über eine hohe mechanische Stabilität und eine gute Osteokonduktivität bei reduziertem osteogenem und osteoinduktivem Potenzial. Spongiöse Transplantate sind modellierbar und in hohem Maße osteogenetisch und osteoinduktiv wirksam. Kortikospongiöse Chips nehmen eine Zwischenstellung ein [88, 90].

Autologes Knochenmaterial ist osteogenetisch, osteoinduktiv und osteokonduktiv. Seine osteoinduktive Potenz ist im Vergleich zu anderen Materialien am höchsten [2, 5, 10, 71, 90].

Da es sich bei dem autologen Transplantat um körpereigenes und somit immunologisch identisches Material handelt, entsteht keine Immunantwort [11].

Der autogenen Knochentransplantation sind aber auch Grenzen gesetzt: Zum einen ist das autogene Material nur in begrenzter Menge vorhanden [86, 11]: Aus den posterioren Beckenkämmen können maximal 30cm³ gewonnen werden [88]. Zum anderen ist mit der Knochenentnahme ein höherer Aufwand und damit eine verlängerte Operationsdauer verbunden [71]. Zudem kann die Knochenentnahme zu Komplikationen führen: Am häufigsten sind Schmerzen, außerdem treten Verletzungen von Arterien und Nerven, Blutungen, Hämatome, Serome, Infektionen, Narbenhernien und Deformationen oder Frakturen des Beckenkamms auf [91, 92, 93, 94, 95, 96, 97].

2.5 Allogener Knochenersatz

Aufgrund dieser Einschränkungen des autogenen Materials hat als Alternative zuletzt allogener Knochenersatz verstärkt Eingang in die klinische Praxis gefunden [2, 11, 14, 15, 71].

Die Gewinnung erfolgt sowohl in klinikeigenen (lokalen) als auch in überregionalen Knochenbanken (*vgl. Kap. 2.5.2*).

In lokalen Knochenbanken wird allogenes Material vor allem aus Femurköpfen gewonnen, die als Lebendspende im Rahmen von totalendoprothetischen Versorgungen des Hüftgelenks zur Verfügung gestellt werden [16, 98, 99]. Die Spenderauswahl, Aufbearbeitung und Lagerung des Knochens unterliegt dabei strengen Richtlinien (*vgl. auch Kap. 2.5.2*):

Neben Anamnese, klinischer und labormedizinischer Untersuchung des Spenders auf Infektionskrankheiten wird der gewonnene Knochen unmittelbar nach der Entnahme visuell, radiologisch und bakteriologisch untersucht. Bei pathologischen Befunden – z.B. Infektionen, Nekrosen oder Tumoren – muss das Explantat verworfen werden. Zusätzlich wird das allogene Material weiteren Verfahren unterzogen, die das Risiko einer Übertragung von Infektionserregern minimieren sollen. Bei Femurköpfen wird vor allem die Thermodesinfektion angewandt, bei der das Material für mindestens 15 Minuten auf $\geq 82,5^{\circ}\text{C}$ erhitzt wird, wodurch Viren (HIV, HTLV, CMV, Hepatitis B und C), vegetative Bakterien und Pilze vollständig inaktiviert werden. Andere Methoden sind Gamma-Bestrahlung, Peressigsäure (PES)-Ethanol-Sterilisation und Autoklavierung [99, 100, 101, 102, 103].

Anschließend wird das Transplantat zur dauerhaften Kryokonservierung bei Temperaturen von -80°C gelagert; ab dieser Temperatur werden proteolytische Enzyme vollkommen inaktiviert. Auch bei Transporten darf die Kühlkette daher auf keinen Fall unterbrochen werden. Außerdem darf eine Lagerungszeit von fünf Jahren nicht überschritten werden [16, 98, 99, 102, 104].

In überregionalen Knochenbanken können zur Herstellung von Transplantaten post mortem ganze Knochen (Femur, Tibia, andere Röhrenknochen, Beckenkamm, Rippen) im Rahmen von Multiorganentnahmen gewonnen werden [16].

Als Vorteile der allogenen Knochentransplantation sind die beinahe unbegrenzte Verfügbarkeit des Materials sowie die Vermeidung von lokalen Komplikationen hervorzuheben, die bei der Gewinnung von autologem Knochen an der Entnahmestelle auftreten [2, 11, 71, 105].

Allogener Knochen ist zum einen osteokonduktiv, zusätzlich wirken die beim Umbau des

Transplantats frei werdenden Wachstumsfaktoren (z.B. BMP) lokal osteoinduktiv. Im Gegensatz zu autologer Spongiosa wirkt allogener Knochen jedoch nicht osteogenetisch [2, 4, 5, 11, 72, 106].

Nachteile sind, dass trotz strenger Richtlinien die Übertragung von Infektionskrankheiten nicht mit absoluter Sicherheit verhindert werden kann [2, 4, 71, 107]. Außerdem kann durch das fremde Material aufgrund der unterschiedlichen HLA-Ausstattung von Spender und Empfänger eine Immunantwort ausgelöst werden [2, 4, 5, 71, 72, 73, 84].

Allogenes Knochenersatzmaterial ist in verschiedenen Formen verfügbar: Als Spongiosachips, kortikospongiöse Späne, Knorpel-Knochen-Transplantate und Segmente aus ganzen Knochen („whole bone segments“) oder als die in dieser Arbeit thematisierte DBM, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll [11, 108].

2.5.1 Demineralisierte Knochenmatrix

Durch die Demineralisierung von allogenen Knochen (*Vorgehensweise siehe Kap. 3.2*) wird die darin enthaltene osteoinduktive Aktivität freigesetzt. Dies wurde bereits 1970 durch Urist beschrieben: Er stellte in verschiedenen Tiermodellen fest, dass bei der Implantation von demineralisierter Knochenmatrix in Muskeln die heterotope Knochenneubildung angeregt wird. Bei mineralisierter Knochenmatrix war dies nicht der Fall, hier konnte die Neubildung von Knochen kaum aktiviert werden [109].

Grund dafür ist, dass der Großteil der osteoinduktiven Proteine in mineral-organischen Komplexen gebunden bzw. mit dem Knochenkollagen assoziiert ist. Durch die Demineralisierung bzw. Denaturierung des Typ-I-Kollagens werden diese freigesetzt [109]. Die wichtigste osteoinduktive Komponente der Knochenmatrix stellt das BMP dar, dessen Freisetzung eine Differenzierung mesenchymaler Stammzellen zu Osteoblasten auslöst [26, 110]. Demineralisierte Knochenmatrix enthält aber auch noch weitere bioaktive Moleküle, die in der Osteoinduktion eine Rolle spielen, so z.B. FGF, TGF- β und IGF-1 (*vgl. Kap. 2.1.1 und 2.1.2*) [27].

Je nach Spender – z.B. abhängig von Alter und Geschlecht – und Herstellerprinzip kann der Gehalt an den genannten osteoinduktiven Faktoren und somit die osteoinduktive

Potenz variieren. Daher unterscheiden sich auch verschiedene DBM-Produkte hinsichtlich ihres osteoinduktiven Potenzials [4, 27, 111, 112, 113].

Durch die Demineralisierung wird auch die Infektionsgefahr durch alle RNA- und DNA-Viren reduziert [114].

Um eine absolute Keimfreiheit zu erzielen, wird DBM in Deutschland im Rahmen des Aufbereitungsprozesses noch weiteren Sterilisationsvorgänge, u.a. mittels Gamma-Bestrahlung oder PES, unterzogen [115, 116, 117].

Heute sind zahlreiche verschiedene DBM-Produkte auf dem Markt, man unterscheidet zwischen Pulver, Kitt, Chips, zerstoßenem Granulat und Gel-gefüllten Spritzen [4, 107].

2.5.2 Knochenbanken und rechtliche Aspekte

Die Herstellung, Lagerung und Freigabe von allogenen Knochenersatzmaterial – also auch von DBM – findet in sogenannten Knochenbanken statt.

Zum einen sind dies lokale, klinikeigene Knochenbanken (ca. 300), die bis Ende der 1990er Jahre häufig waren, seitdem jedoch aufgrund ökonomischer und gesetzlicher Vorgaben zunehmend seltener werden. Zum anderen gibt es in Deutschland einige überregionale Knochenbanken, in denen in den letzten Jahren eine zunehmende Konzentration der Herstellung allogenen Knochenersatzes stattgefunden hat. Alleine die beiden Berliner Gewebekbanken am Institut für Transfusionsmedizin der Charité und am Deutschen Institut für Zell- und Gewebeersatz (DIZG) leisten 35% der Gesamtversorgung in Deutschland.

Während lokale Knochenbanken lediglich Gewebe zur Transplantation innerhalb einer Klinik aufbereiten, stellen überregionale Gewebekbanken allogenes Knochenersatzmaterial gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) als Fertigarzneimittel her, das in Deutschland kommerziell vertrieben werden darf [16, 98, 99].

Die größte Gefahr bei der allogenen Knochentransplantation liegt in der Übertragung von Krankheitserregern. Deshalb bestehen strikte gesetzliche Vorgaben, welche die Spende, Entnahme, Präparation, Sterilisation und Konservierung betreffen [16].

In Deutschland gelten die im Jahr 1990 von der Bundesärztekammer erlassenen

„Richtlinien zum Führen einer Knochenbank“. Diese legen die Normen für die Spenderauswahl fest: Voraussetzung ist die Einwilligung des Spenders. Durch Auswahl der Spender (Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchung zum Infektionsausschluss) und sachgerechte Aufarbeitung der Explantate (hygienisch einwandfreie Verpackung und Kältekonservierung) sollen die Risiken der Krankheitsübertragung minimiert werden [104].

Zusätzlich regelt das 2007 in Kraft getretene Gewebegesetz die Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen. Es setzt die EU-Richtlinie 2004/23/EG zur „Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen“ um [16]:

Die wesentlichen Inhalte bestehen darin, dass Gewebereinrichtungen von einer „verantwortlichen Person“ geleitet, zentral erfasst und mindestens alle zwei Jahre inspiziert werden müssen. Für die Spenderauswahl und Verarbeitung der humanen Zellen und Gewebe werden definierte Anforderungen beschrieben, die durch ein Qualitätssicherungssystem überwacht werden müssen. Ein Rückverfolgungsverfahren schreibt die 30-jährige Aufbewahrung relevanter Dokumente vor. Für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht eine Meldepflicht [16, 118, 119].

Das Gewebegesetz setzt die EU-Richtlinie vor allem durch Änderungen des AMG und des Transplantationsgesetzes (TPG) um [119]:

Gemäß AMG sind allogene Knochen-Transplantate Arzneimittel, weshalb regionale Knochenbanken, die Transplantate an Dritte abgeben, eine Herstellungserlaubnis sowie eine Arzneimittelzulassung benötigen [16, 119]. In einer klinikeigenen Knochenbank benötigt ein Arzt aber weiterhin keine Herstellungserlaubnis, sofern er das Gewebe oder die Gewebepreparation persönlich bei seinem Patienten anwendet [98].

Das TPG regelt Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben und macht dabei unter anderem Vorschriften zu Aufklärung und Einwilligung der Patienten sowie zur Qualität und Sicherheit bei der Transplantation [120].

2.6 Wirbelsäulenfrakturen

Pro Jahr treten in Deutschland ca. 10.000 schwerwiegende Wirbelsäulenverletzungen auf. Dabei sind Brust- bzw. Lendenwirbelsäule (BWS und LWS) deutlich häufiger (Verhältnis 4:1) betroffen als die Halswirbelsäule (HWS). Mehr als die Hälfte der Verletzungen im Bereich der BWS und LWS betreffen den thorakolumbalen Übergang; der häufigste Lokalisationsort ist der erste Lendenwirbelkörper. Männer sind häufiger betroffen (60%). Der Altersgipfel für traumatische Wirbelkörperfrakturen liegt zwischen 20 und 40 Jahren [121].

Traumatische Wirbelsäulenfrakturen sind häufig Folge von hochenergetischen Krafteinwirkungen. Die häufigsten Ursachen dafür sind Verkehrsunfälle, Stürze aus großer Höhe und Sportverletzungen; seltener kommt es zu direkten Traumen in Form von Schuss- und Stichverletzungen.

Daneben treten nicht-traumatische Wirbelsäulenverletzungen als pathologische Spontanfrakturen z.B. im Rahmen von Osteoporose (osteoporotische Wirbelkörperfrakturen) oder Tumorerkrankungen sowie anderen osteopriven Grunderkrankungen (z.B. Osteogenesis imperfecta) auf. [121, 122, 123]

Die Einteilung der Wirbelkörperfrakturen erfolgt anhand der Klassifikation nach Magerl, die von der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) angepasst wurde [123, 124]. Diese unterscheidet nach Art der Krafteinwirkung Kompressions- (Typ A), Distraktions- (Typ B) und Rotationsfrakturen (Typ C). Abhängig von Lokalisation und Morphologie werden in jeder Kategorie drei Gruppen (1-3) und innerhalb dieser weitere Subgruppen (1-3) unterschieden, wobei prinzipiell die Schwere der Verletzung und auch der Grad der Instabilität von A nach C sowie von 1 zu 3 zunimmt (*vgl. Kap. 3.3.3*) [124, 125].

Typische klinische Symptome von Wirbelsäulenfrakturen sind lokaler Klopf- und Druckschmerz sowie Bewegungsschmerzen. Bei Kompression der Nervenwurzel können die Schmerzen in die Extremitäten ausstrahlen. In 20% der Fälle treten durch Schädigung von Nervenwurzeln und/oder Rückenmark primär-neurologische Ausfälle bis hin zu Querschnittssyndromen auf. Weitere klinische Befunde sind Hämatome, Kontusionsmarken, Abschürfungen sowie Stufenbildungen. Kompressionsfrakturen (Typ A) können sich in einer Knickbildung der Wirbelsäule äußern. Distraktionsverletzungen (Typ B) können zum Auseinanderweichen der Dornfortsätze führen. Ein Versatz der

Dornfortsätze weist auf Translations- oder Rotationsverletzungen (Typ C) hin, bei denen das Risiko für neurologische Störungen am höchsten ist [121, 126, 127].

Zusätzlich kommt es zu typischen Begleitverletzungen, die auf die Gewalt, die auf die Brust- und Lendenwirbelsäule einwirkt, zurückzuführen sind. Im Bereich der BWS treten u.a. Sternum- und Rippenfrakturen, Pleurazerreißen und Herzkontusionen auf, im LWS-Bereich können in seltenen Fällen Rupturen von Milz und Leber, Mesenterialabrisse, Pankreas- und Nierenkontusionen auftreten [126].

Zur Einschätzung der Prognose und Festlegung des Therapieplans ist eine schnelle und exakte Diagnostik wichtig [123].

Neben der Anamnese, die den genauen Unfallmechanismus (Sturzhöhe, Geschwindigkeit) sowie die Frage nach früheren Wirbelsäulenfrakturen und Vorerkrankungen wie z.B. Osteoporose beinhalten sollte, wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt, die sowohl den Lokalbefund als auch die Diagnostik möglicher Begleitverletzungen sowie eine neurologische Untersuchung mit Prüfung von Motorik, Sensibilität und Reflexen umfasst [121, 122, 126, 128, 129].

Zur radiologischen Abklärung wird eine konventionelle Röntgenaufnahme in zwei Ebenen angefertigt. Des Weiteren spielt die Computertomographie (CT) als Goldstandard in der Wirbelsäulendiagnostik eine wichtige Rolle. Neben der Bestimmung der Einengung des Spinalkanals und des Ausmaßes der Destruktion des Wirbelkörpers, dient das CT auch als Grundlage zur Klassifikation der Wirbelsäulenverletzungen und zur präoperativen Planung. Zur Beurteilung des Rückenmarks, der Bandscheiben, der dorsalen ligamentären Strukturen und der umgebenden Weichteile kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig sein [121, 126, 127, 130].

Die Therapie kann bei stabilen Verletzungen ohne neurologische Symptomatik, d.h. Frakturen, bei denen keine weitere Stellungsveränderung der Wirbelsäule in Ruhe oder unter Belastung zu erwarten ist, konservativ erfolgen.

Ansonsten muss die Fraktur operiert und dabei von anterior und/oder posterior stabilisiert werden. Zur Einschätzung der Instabilität dient die *load sharing*-Klassifikation nach McCormack, in die der Grad der Berstung der betroffenen Wirbelkörper, die Dislokation der Fragmente sowie die kyphotische Deformierung der Wirbelsäule durch die Fraktur einfließen (Abb. 2.4A a-c). Ab sieben von neun möglichen Punkten sollte eine zusätzliche ventrale Versorgung erfolgen [131; 132].

Außerdem kann der so genannte Grund-Deckplatten-Winkel (GDW) im sagittalen Profil zur Entscheidungsfindung über die Operation herangezogen werden. Dieser wird bei Beteiligung der Grundplatte des verletzten Wirbelkörpers bisegmental, ansonsten monosegmental bestimmt wird (Abb. 2.4B + C). Unterscheidet sich der gemessene GDW um weniger als 15-20° vom individuellen Normalwert, kann meist auf eine Operation verzichtet werden. Dies ist in der Regel Frakturen vom Typ A1 sowie A2.1 und A2.2 der Fall. Die konservative Therapie beinhaltet eine adäquate Analgesie sowie frühe Mobilisierung des Patienten unter physiotherapeutischer Anleitung und regelmäßige klinische und radiologische Kontrollen [121, 122, 126, 127, 129].

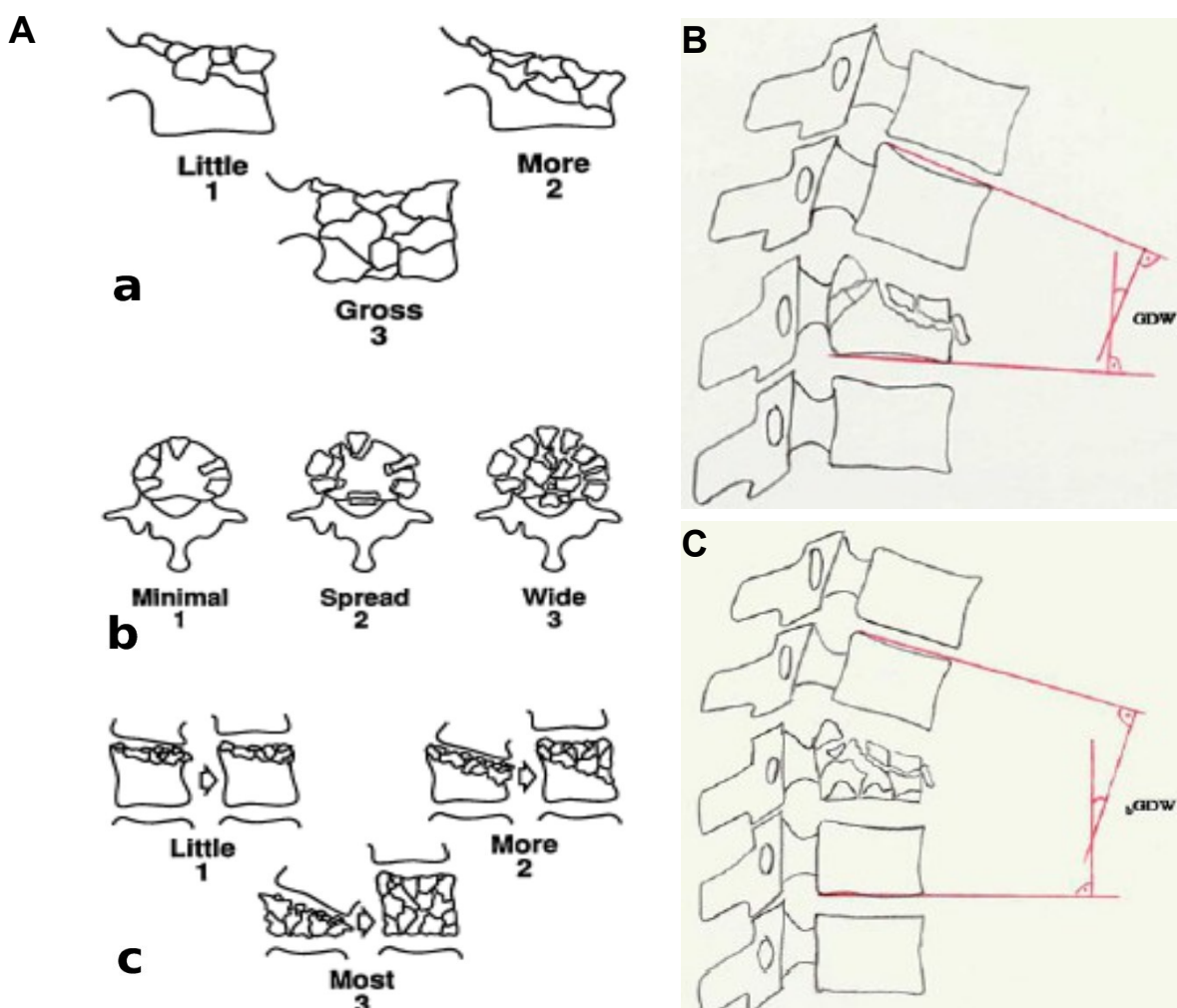


Abb. 2.4: Hilfsmittel bei der Beurteilung der Stabilität und OP-Indikation von Wirbelsäulenfrakturen

A: Punktesystem der load sharing-Klassifikation nach McCormack (a: Berstungsgrad, b: Dislokationsgrad der Fragmente, c: kyphotische Deformierung der Fraktur) [131]; B: monosegmentaler GDW; C: Bisegmentaler GDW [129].

Für Frakturen vom Typ A2.3 und A3 besteht eine relative Operationsindikation: Bei Instabilität (diese wird bei einer GDW-Abweichung von $>15-20^\circ$ angenommen), deutlicher Separation der Fragmente bzw. ausgeprägten Fehlstellungen im Frakturbereich sowie neurologischer Symptomatik sollte die operative Versorgung erfolgen.

Instabile Frakturen, d.h. Wirbelsäulenverletzungen, bei denen bei Mobilisation schwere Fehlstellungen und neurologische Komplikationen drohen, werden operativ therapiert. Somit besteht bei nahezu allen B- und C-Frakturen die Indikation zur operativen Versorgung [121, 122, 126, 128, 129].

Die Operation kann über einen ventralen oder dorsalen Zugang erfolgen, bei diskoligamentärer Beteiligung wird eine kombinierte dorso-ventrale Instrumentation durchgeführt. Neben der offenen Operation kann die Wirbelsäulenverletzung auch in minimalinvasiver Technik versorgt werden [121, 130].

Die operative Therapie umfasst die Reposition der Fehlstellung, ggf. mit Dekompression des Spinalkanals. Zur Retention des Repositionsergebnisses erfolgt die Rekonstruktion der lasttragenden Säule. Dabei kann zum einen eine alleinige Instrumentierung mit Einbringung eines Fixateur interne erfolgen, die Beweglichkeit der Wirbelsäulensegmente ist in diesem Fall nach Entfernung wieder gegeben. Alternativ kann zusätzlich – vor allem bei disko-ligamentärer Beteiligung – unter Einsatz von Knochenersatzmaterial eine definitive Fusion der Wirbelkörper vorgenommen werden (Spondylodese) [7, 8, 14, 15, 121, 122].

2.7 Pseudarthrosen

Man unterscheidet zwischen angeborenen Pseudarthrosen, die meist im Rahmen einer Neurofibromatose oder fibrösen Dysplasie auftreten und erworbenen Pseudarthrosen, die vorliegen, wenn eine Fraktur nach sechs Monaten noch nicht knöchern verheilt ist (*vgl. Kap. 2.1.2*) [62, 63, 64].

Die Häufigkeit des Auftretens von Pseudarthrosen liegt bei operativer Frakturbehandlung zwischen 1-10% und nach elektiven Eingriffen zwischen 1-5%. Diaphysäre Pseudarthrosen sind häufiger als metaphysäre, da die Fraktarenden eine kleinere

Kontaktfläche aufweisen und schlechter durchblutet sind. Des Weiteren sind die unteren Extremitäten aufgrund der höheren mechanischen Belastung häufiger betroffen, der häufigste Lokalisationsort ist wegen der dünneren Weichteildeckung der Tibia der Unterschenkel. Zusätzlich treten Pseudarthrosen gehäuft an Knochen auf, die nur von einzelnen Gefäßen versorgt werden. Dazu gehören u.a. das Os scaphoideum, der Oberschenkelhals und der Talus [64, 67].

Zu den Ursachen für die Entstehung einer Pseudarthrose zählen zum einen Beeinträchtigungen der vier Elemente des „diamond concept“ [66]. Weitere Ursachen wurden bereits in Kap. 2.1.2 erwähnt und sind im Folgenden nochmals tabellarisch zusammengefasst (Tab. 2.2):

Ätiologie	Beispiele
vaskulär	pAVK, DM, traumatische Gefäßverletzung
medikamentös-toxisch	Kortikosteroide, Cyclooxygenase-Hemmer, Alkohol, Nikotin
genetisch	Osteogenesis imperfecta
entzündlich	Infektion
mechanisch	Instabilität
metabolisch-hormonell	Osteoporose, Malnutrition

Tab. 2.2: Übersicht der wichtigsten Ursachen für Pseudarthrosen

[3, 42, 57, 63, 64, 67]

Nach der Einteilung von Weber und Cech [133], die auch heute noch Anwendung findet, unterscheidet man zwischen reaktiven (hypertrophen) und inaktiven (atrophen) Pseudarthrosen. Hypertrophe Pseudarthrosen sind biologisch reaktionsfähig und entstehen infolge mechanischer Instabilität (vgl. „diamond concept“). Die atrophe Form ist durch biologisch reaktionsunfähiges Gewebe (fehlende Osteoinduktion, Osteogenese) charakterisiert und tritt häufig bei beeinträchtigter Blutversorgung auf.

Wenn zusätzlich eine lokale, meist bakterielle Entzündung vorliegt, spricht man von einer Infektpseudarthrose. Die häufigsten Erreger sind dabei *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* [57, 62, 64, 67, 133]. Entzündungen begünstigen die Entstehung von Pseudarthrosen, indem z.B. Interleukine RANKL induzieren und so die Osteoklastentätigkeit fördern (vgl. Kap. 2.1.1).

Zu den klinischen Symptomen zählen belastungsabhängige Schmerzen mit Schwellung im Bereich der Pseudarthrose und Instabilität. Selten treten auch Deformierungen mit Achsabweichung und Verkürzung auf. Bei Infektpseudarthrosen können zusätzlich klinische Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung und Überwärmung vorliegen. Die Patienten können jedoch auch symptomarm sein [64, 67].

Neben der klinischen und laborchemischen (Blutbild, BSG, CRP) Diagnostik wird standardmäßig ein Nativ-Röntgen durchgeführt. Zusätzlich können CT, MRT oder Szintigraphie zum Einsatz kommen. Als radiologische Zeichen von Pseudarthrosen gelten hierbei Osteolysen, hypertrophe periostale Reaktionen, Sequester oder szintigraphisch ein vermehrter bzw. verminderter Knochenumsatz [57, 64, 67].

Die Wahl der Therapie richtet sich nach der Ursache der Heilungsstörung (Abb. 2.5). Reaktive, hypertrophe Pseudarthrosen bedürfen einer Erhöhung der Stabilität. Dies kann durch einen Verfahrenswechsel (z.B. Nagel oder Platte) erzielt werden und führt meist zur Ausheilung. Bei atrophen Pseudarthrosen ist zusätzlich eine Pseudarthrosenresektion und Knochentransplantation zur osteoinduktiven Stimulation der Knochenneubildung erforderlich. In der Behandlung von Infektpseudarthrosen ist die Sanierung des Herdes essenziell, wozu neben Antibiotikagabe ein radikales Débridement und die Resektion avitalen Knochens bei gleichzeitiger externer Stabilisierung notwendig sind. Erst nach Ausheilung des Infektes erfolgt in einem zweiten Eingriff eine interne Fixierung, die häufig durch Knochenersatzmaterial ergänzt wird [57, 64, 67, 134, 135].

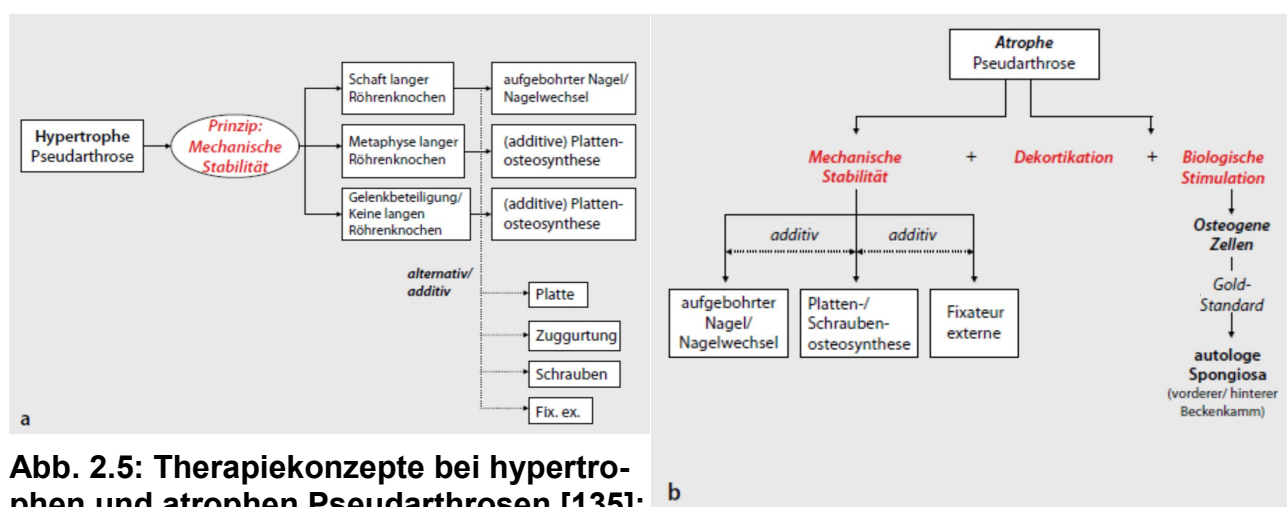


Abb. 2.5: Therapiekonzepte bei hypertrophen und atropen Pseudarthrosen [135]:

a: Bei hypertrophen Pseudarthrosen steht die mechanische Stabilität im Vordergrund. b: Atrophe Pseudarthrosen benötigen zudem eine Stimulation der Knochenbildung sowie die Entfernung avitalen Gewebes.

3. Material und Methoden

3.1 Überblick und Datenerhebung

Für den Studienteil „Wirbelsäule“ wurden alle Patienten analysiert, die zwischen 01/2005 und 12/2010 in der unfallchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) an einer Fraktur der Brust- oder Lendenwirbelsäule versorgt wurden. Es konnten insgesamt 298 Patienten identifiziert werden. Diese Fälle wurden wie im Folgenden beschrieben weiter ausgewertet und die beiden Vergleichsgruppen „Kohorte DBM“ und „Kohorte autolog“ herausgefiltert. Im Sinne einer retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie wurden die Fusionsrate und mögliche Komplikationen verglichen. Für eine Analyse von Kosten und Nutzen wurden die Patienten der „Kohorte DBM“ mit passenden Patienten der „Kohorte autolog“ gematcht und eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

Für den Studienteil „Pseudarthrosen“ wurden alle Patienten ermittelt, die zwischen 01/2005 und 12/2010 am UKR unter Verwendung von DBM an einer Pseudarthrose operiert wurden („Kohorte DBM Pseudarthrose“) und deskriptiv analysiert (retrospektive Kohortenstudie).

Sämtliche Daten stammen aus der Kliniksoftware SAP (SAP, Walldorf) des UKR (Operationsberichte und -protokolle, radiologische Befunde, Arztbriefe) sowie aus den Patientenakten und wurden retrospektiv erfasst. Die exakten Diagnosen sowie Frakturklassifikationen wurden zusätzlich anhand der Röntgen- und CT-Bilder ermittelt.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Patientendaten: Alter zum Zeitpunkt der Operation, Geschlecht
- Fraktur: Frakturtyp, Frakturlokalisierung
- Operation: OP-Datum, Operateur, Diagnose, OP-Maßnahmen, postoperative Anordnungen, Schnitt-Naht-Zeit, Menge verwendeter DBM, ggf. veranlasste Histologie

- Radiologische Kontrollen: Befunde von postoperativem Röntgen/CT sowie Verlaufskontrollen (i.d.R. nach 6 Wochen, 12 Wochen, 6 Monaten, 1 Jahr)
- Entlassbrief: Dauer Unfall bis Erstversorgung, Dauer des stationären Aufenthalts, Auftreten von Komplikationen (z.B. Wundinfektionen, Wundhämatom, etc.)
- Ambulanter Verlaufsbogen: klinische (z.B. Schmerzen) und radiologische Befunde

3.2 Demineralisierte Knochenmatrix

Bei dem in den DBM-Kohorten eingesetzten Knochenersatzmaterial (DBM pastös, Fa. Synthes) [136] handelt es sich um einen allogenen Knochenersatzstoff, der über osteokonduktive und osteoinduktive Eigenschaften verfügt (vgl. Kap. 2.5.1).

Demineralisierte Knochenmatrix wird durch ein standardisiertes Verfahren hergestellt, das bereits 1965 von Urist et al. beschrieben [137] und später von Reddi und Huggins modifiziert wurde [138]:

Dabei wird allogener Knochen zerkleinert bzw. pulverisiert, sodass Partikel einer Größe von 74-420µm entstehen, welche anschließend für drei Stunden in einer 0,5-molaren Salzsäurelösung demineralisiert werden. Die zurückbleibende Säure wird dann durch Spülung mit sterilem Wasser, Ethanol und Ethylether eliminiert [108, 138].

Auch heute noch wird Demineralisierte Knochenmatrix nach diesem Prinzip hergestellt, verschiedene Firmen und Knochenbanken haben die Techniken unter Variation von Demineralisierungsdauer, Temperatur und Zugabe von Säure oder entfettenden Agenzien lediglich verfeinert [106]. Zusätzlich werden Sterilisationsverfahren wie z.B. bei DBM pastös die PES-Ethanol-Sterilisation angewendet [101, 102, 139].

Anschließend wird Demineralisierte Knochenmatrix meist mit einem Trägermaterial kombiniert. Dies ist notwendig, da reine DBM aufgrund ihres partikel- bzw. pulverförmigen Charakters schwer anwendbar ist [140] und in hämorrhagischer Umgebung die Gefahr besteht, dass die Partikel abströmen [141]. Durch die Kombination mit einem Trägermaterial ergibt sich eine pastöse Konsistenz, die zu besserer Formbarkeit führt sowie ein leichteres Einbringen in Knochendefekte ermöglicht. Häufig verwendete Materialien sind Natriumhyaluronat, Calciumsulfat, Glycerol und Gelatine [140].

DBM pastös enthält neben demineralisierter Knochenmatrix (30%) eine Mischung aus

Natrium-Hyaluronat, Natriumchlorid, Natriummonophosphat und Natriumdiphosphat in Wasser [136]. Hyaluronsäure zählt zu den Glykosaminoglykanen und ist physiologischerweise Bestandteil der Extrazellulärmatrix des Bindegewebes [142]. Folglich ist sie biokompatibel, bioabsorbierbar und nicht toxisch sowie nicht immunogen. Zur Verwendung bei Demineralisierter Knochenmatrix wird Hyaluronsäure synthetisch hergestellt. Natriumhyaluronat beschleunigt darüber hinaus die Knochenheilung durch Stimulation der Neovaskularisierung [140].

Am Ende des Herstellungsprozesses wird DBM pastös zur Konservierung gefriergetrocknet, wodurch es bei 25°C gelagert werden kann und in ungeöffneter Verpackung fünf Jahre haltbar ist. Es ist ohne Rehydratisierung sofort gebrauchsfähig [136].

3.3 Studienteil Wirbelsäule

Ziel dieses Teils der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich von Demineralisierter Knochenmatrix und autologer Spongiosa in der dorsalen Spondylodese akuter traumatischer Frakturen der Brust- und/oder Lendenwirbelsäule. Bis Mitte 2008 wurde am UKR für diesen Eingriff ausschließlich autologe Spongiosa aus dem dorsalen Beckenkamm eingesetzt. Mit der Absicht, Komplikationen an der Entnahmestelle zu vermeiden, wird seither DBM für die dorsale Spondylodese verwendet. Die übrige Behandlungsstrategie (z.B. OP-Indikation, OP-Technik, postoperative Behandlung) wurde beibehalten.

Zwischen Januar 2005 und Dezember 2010 wurden am UKR insgesamt 298 Patienten mit frischen, traumatischen Frakturen von BWS und/oder LWS operativ versorgt. Zur Bildung der „Kohorte DBM“ und der „Kohorte autolog“ wurden an diese folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien angelegt (*Tab. 3.1*):

Einschlusskriterien:

- *Diagnose:* Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Diagnose einer Wirbelkörperfraktur der Brust- und/oder Lendenwirbelsäule. Diese musste sowohl frisch als auch traumatisch bedingt sein. Pathologische Frakturen konnten folglich

nicht in die Studie eingeschlossen werden.

- *Operation*: Weiteres Kriterium war, dass die Behandlung der Fraktur mittels dorsaler Spondylodese unter Verwendung von Demineralisierten Knochenmatrix (Kohorte DBM) bzw. autologer Spongiosa (Kohorte autolog) zwischen 01/2005 und 12/2010 am UKR durchgeführt wurde.
- *follow-up*: Die Nachbeobachtung musste über mindestens 12 Monate erfolgt sein.

Ausschlusskriterien:

- *spinale Mitbeteiligung*: Ausgeschlossen wurden Patienten mit Zeichen für eine Verletzung des Rückenmarks im Rahmen der Wirbelsäulenfraktur. Dabei wurde die Klassifikation nach Frankel [143] angewendet, die neurologische Symptome bei Wirbelsäulenverletzung in fünf Schweregrade von A (kompletter Querschnitt) bis E (symptomfrei) einteilt. Patienten mit den Graden A bis D wurden ausgeschlossen, da in diesen Fällen in der Nachbehandlung eine Belastung vermieden und dadurch die Knochenheilung beeinflusst wird (vgl. Kap. 5.1.1.2).
- *Grunderkrankungen*: Ebenso waren osteoprive Grunderkrankungen wie Osteoporose oder Osteogenesis imperfecta Ausschlusskriterien für die Studie, da bei derartigen Knochenerkrankungen das Knochenheilungspotenzial reduziert ist (vgl. Kap. 2.1.1 und 5.1.1.2).
- *keine klare Kohortenzuordnung möglich*: Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen im Rahmen der dorsalen Fusion sowohl DBM als auch autologe Spongiosa eingesetzt wurde.

Kohorte DBM	Kohorte autolog
<u>Einschlusskriterien</u>	
frische, traumatisch bedingte Wirbelkörperfraktur der Brust- und Lendenwirbelsäule	
dorsale Spondylodese unter Verwendung von DBM	dorsale Spondylodese unter Verwendung von autologer Spongiosa
12 Monate follow-up	

<u>Ausschlusskriterien</u>	
Klinische Zeichen einer Mitbeteiligung des Rückenmarks: Grad A-D nach Frankel [143]	
osteoprive Grunderkrankung (z.B. Osteoporose, Osteogenesis imperfecta)	
zusätzliche Verwendung autologer Spongiosa bei der dorsalen Fusion	zusätzliche Verwendung von DBM bei der dorsalen Fusion

Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Von den genannten 298 Patienten wurden 56 ausschließlich von ventral versorgt und erfüllten damit nicht das Einschlusskriterium „dorsale Spondylodese“. Weitere 126 Patienten wurden zwar von dorsal instrumentiert, es kam aber keinerlei Knochenersatzmaterial zum Einsatz, sodass eine Spondylodese unterblieb.

Somit verblieben 116 Patienten, bei denen Knochenersatzmaterial verwendet wurde. Davon wurde bei 16 Patienten autologe Spongiosa lediglich von ventral eingebracht und nicht wie in den Einschlusskriterien gefordert von dorsal.

Übrig blieben 100 Patienten mit einer dorsalen Spondylodese. Bei 30 davon kam DBM zum Einsatz („Kollektiv DBM“), bei 69 autologe Spongiosa („Kollektiv autolog“), bei einem Patienten sowohl DBM als auch autologe Spongiosa (*Abb. 3.1*).

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien mussten 14 weitere Patienten des „Kollektivs DBM“ aus der Studie ausgeschlossen bzw. konnten nicht in die „Kohorte DBM“ eingeschlossen werden (*Abb. 3.2*):

- Zwei Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, da das Mindest-follow-up von 12 Monaten nicht erreicht wurde.
- Aufgrund eines primären Querschnitts im Rahmen der Wirbelsäulenfraktur mussten fünf Patienten ausgeschlossen werden.
- Eine nebenbefundliche osteoprive Grunderkrankung als Grund für den Ausschluss lag bei insgesamt sieben Patienten vor, fünf davon litten an Osteoporose, zwei an Osteogenesis imperfecta.

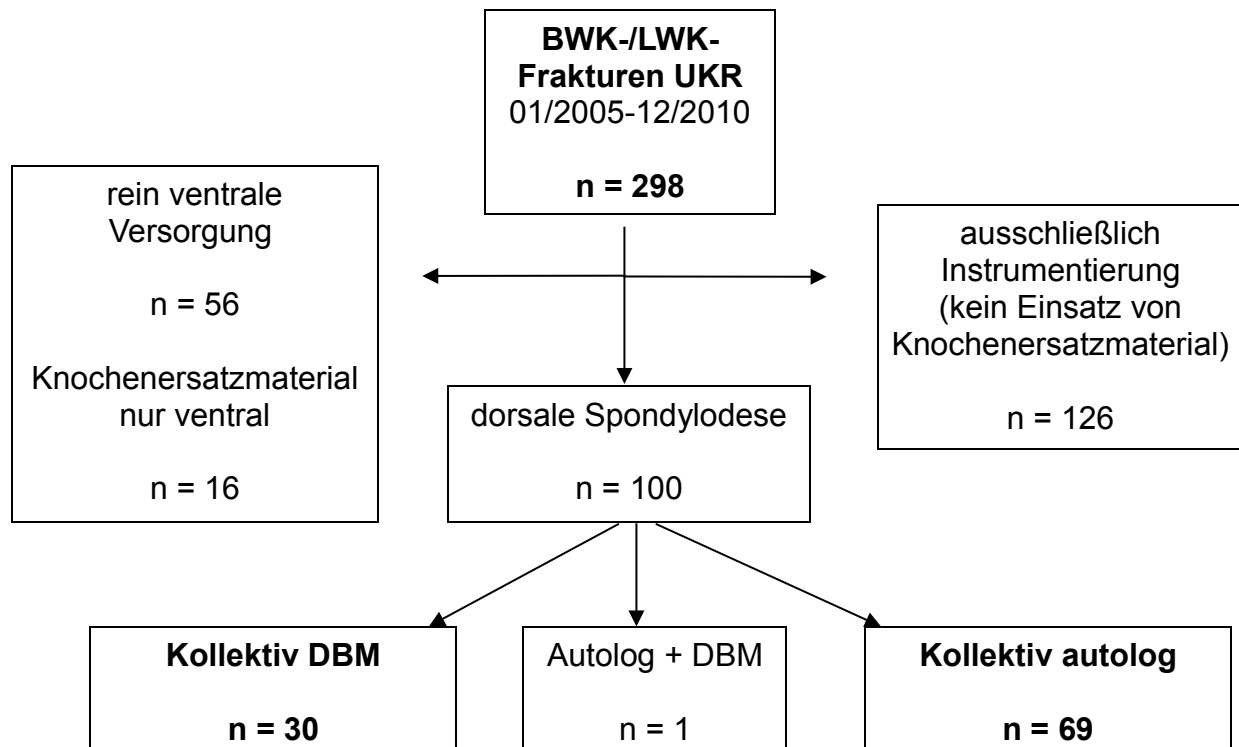


Abb. 3.1: Übersicht operativ versorgter BWS- und LWS-Frakturen am UKR 01/2005-12/2010

Es wurden im genannten Zeitraum insgesamt 298 Operationen von BWS- oder LWS-Frakturen durchgeführt. Abzüglich der Patienten, die ohne Knochenersatzmaterial versorgt wurden (126), nur von ventral operiert wurden (56) oder Knochenersatzmaterial nur von ventral erhielten (16), blieben 100 Patienten, die mittels dorsaler Fusion versorgt wurden. Bei 30 kam hierbei ausschließlich DBM, bei 69 ausschließlich autologe Spongiosa zum Einsatz.

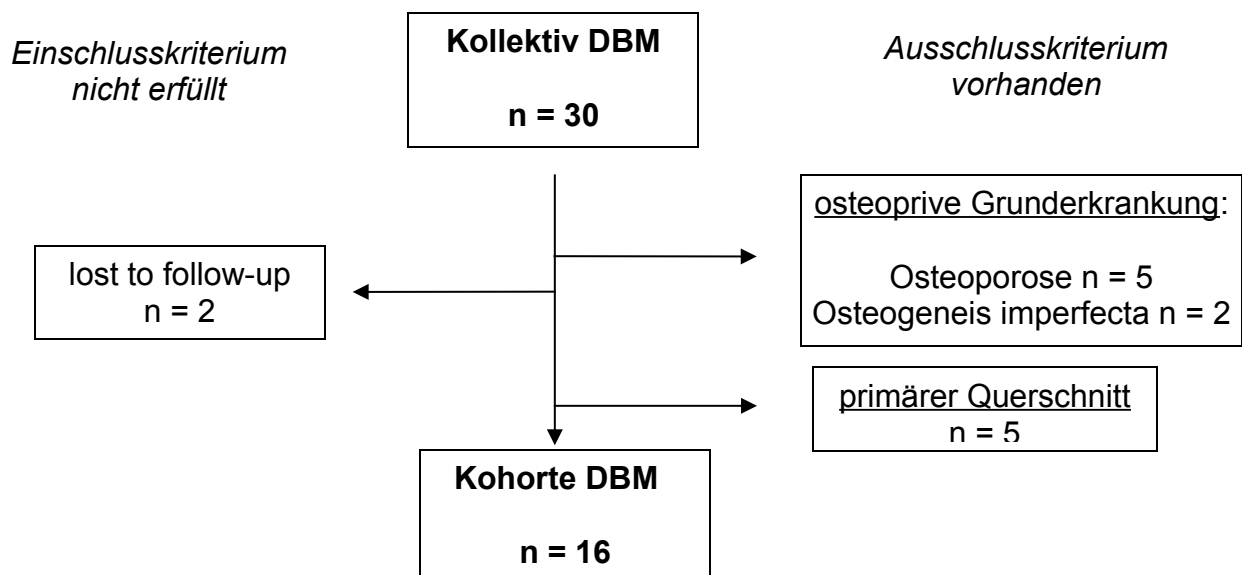


Abb. 3.2: Vom „Kollektiv DBM“ zur „Kohorte DBM“

Von 30 Patienten, die mittels dorsaler Spondylodese unter Verwendung von DBM am UKR versorgt wurden, bilden 16 Patienten die „Kohorte DBM“, da sie die Einschlusskriterien erfüllen und für sie keine Ausschlusskriterien vorliegen. Einzelheiten s. Text.

Von den 69 Patienten des „Kollektivs autolog“ wurden 16 nicht über den geforderten 12-Monats-Zeitraum nachbeobachtet und konnten daher ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Hinzu kamen fünf Patienten mit osteopriver Grunderkrankung (alle Osteoporose) und drei Patienten mit primärem Querschnitt im Rahmen der Fraktur, die aufgrund dessen ausgeschlossen werden mussten. Die verbleibenden 45 Patienten erfüllten alle Ein- und kein Ausschlusskriterien und bildeten somit die „Kohorte autolog“ (Abb. 3.3).

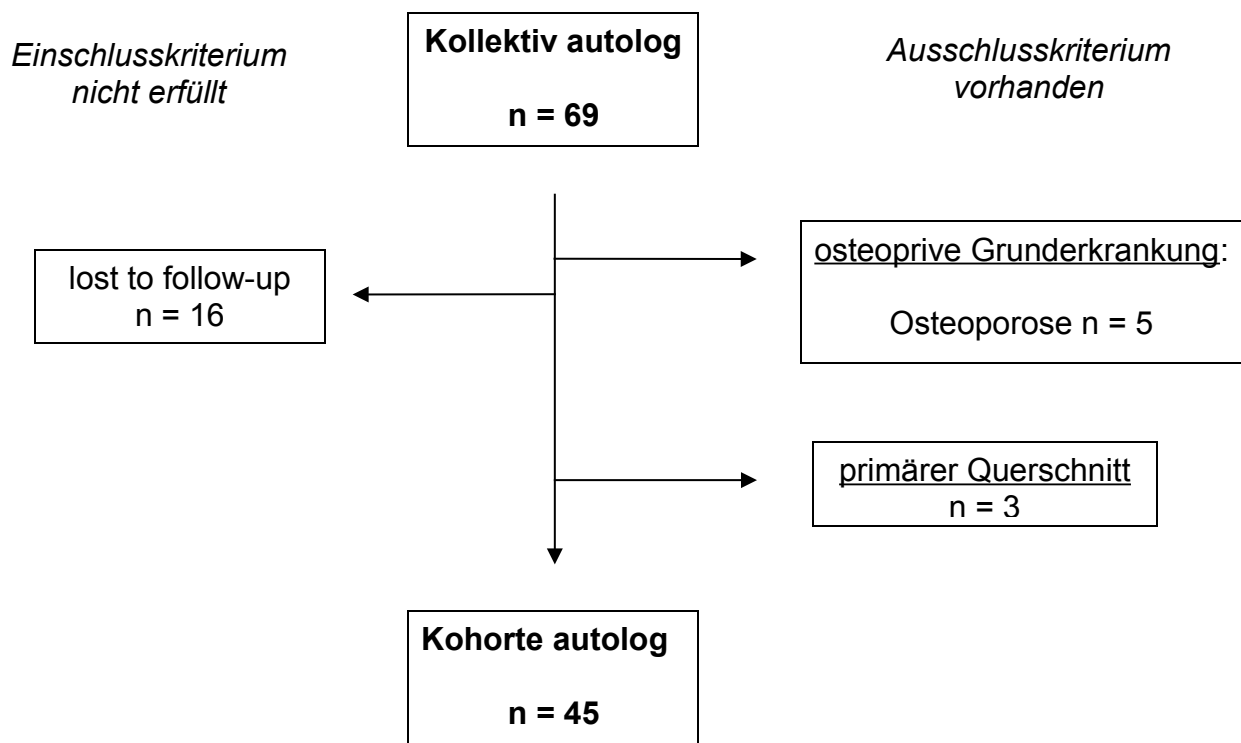


Abb. 3.3: Vom „Kollektiv autolog“ zur „Kohorte autolog“

Von 69 Patienten, die unter Verwendung von autologer Spongiosa am UKR mit dorsaler Spondylodese versorgt wurden, bilden 45 Patienten die „Kohorte autolog“, da sie die Einschlusskriterien erfüllen und für sie keine Ausschlusskriterien vorliegen. Einzelheiten s. Text.

3.3.1 Retrospektive kontrollierte Kohortenstudie

Die „Kohorte DBM“ und die „Kohorte autolog“ wurden im Sinne einer retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie analysiert und miteinander verglichen, um so Aussagen über die Fusionsraten und Komplikationen nach Durchführung des jeweiligen Verfahrens treffen zu können.

Die Umstellung von dorsaler Fusion mittels autologer Spongiosa auf DBM erfolgte im August 2008. Die übrigen Parameter des Behandlungsalgorithmus wie Indikation zur OP, Durchführung der OP und postoperatives Procedere blieben dabei unverändert.

Primärer Endpunkt der Analyse war die Frage, ob die Fusion nach dem Mindest-follow-up von 12 Monaten komplett war. Dies wurde anhand der dokumentierten klinischen Beobachtungen und/oder der radiologischen Befunde beurteilt.

Zudem wurde in beiden Gruppen das Auftreten von Komplikationen analysiert. Dabei wurde insbesondere auf das mögliche Auftreten von Pseudarthrosen, Refrakturen, Instabilitäten, oberflächlichen und tiefen Infektionen, chronischen Schmerzzuständen, Hämatomen, Wundheilungsstörungen und die Übertragung von Infektionen geachtet.

3.3.2 „Matched-pair“-Analyse von Kosten und Nutzen

Des Weiteren sollten Kosten und Nutzen des Einsatzes von DBM bei der dorsalen Spondylodese mit der Verwendung von autologer Spongiosa verglichen werden.

Dazu wurde jedem Patienten der „Kohorte DBM“ nach den „Matching“-Kriterien Geschlecht, Alter und Frakturklassifikation der am besten passende Patient der „Kohorte autolog“ zugeordnet und so „matched-pairs“ gebildet. Dies ermöglichte im Folgenden eine Kosten-Nutzen-Analyse im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie (*Tab. 3.2*).

Die direkten Kosten, d.h. die Materialkosten für den Einsatz von DBM bzw. autologer Spongiosa wurden bereits in einer vorhergehenden Dissertation aus der Unfallchirurgischen Klinik des UKR ermittelt [144]. In der vorliegenden Arbeit wurden daneben die indirekten Kosten für den gesamten OP-Bereich berücksichtigt und dafür beispielhaft aus der InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus)-Datenbank 2009-2011 die Standardkosten für einen operativen Wirbelsäuleneingriff mit der Fusion von einem Segment zugrunde gelegt. Das InEK ist unter anderem für die Ermittlung der Fallpauschalen und Relativgewichte im für die Abrechnung von Krankenhausleistungen seit 2003 gültigen DRG-System zuständig. Auf Basis von Daten, die in Referenzkrankenhäusern ermittelt werden, kalkuliert das InEK die Kosten für eine solche Operation dabei u.a. anhand von Infrastrukturkosten, Personalkosten und Kosten für die Anästhesie.

Als Nutzen wurde diesen Kosten die hypothetische Zeitersparnis beim Einsatz von DBM

gegenübergestellt, die aufgrund der wegfallenden Entnahme autologer Spongiosa zu erwarten ist. Hierfür wurden die tatsächlichen Schnitt-Naht-Zeiten der Operationen in der DBM-Gruppe und der autologen Gruppe am UKR ausgewertet.

	Kosten	Nutzen
DBM	<i>mehr direkte Kosten:</i> Materialkosten	<i>weniger indirekte Kosten:</i> Zeitersparnis
autolog	<i>mehr indirekte Kosten:</i> Zeitaufwand durch Zweiteingriff	<i>weniger direkte Kosten:</i> Materialersparnis

Tab. 3.2: Überblick über die Hypothese für die Kosten-Nutzen-Analyse

3.3.3 Frakturklassifikation der Wirbelsäule nach Magerl

Die Klassifikation der Wirbelsäulenfrakturen erfolgte nach Magerl [124].

Basierend auf dem Zweisäulenmodell von Whiteside, das eine druckfeste vordere Säule (Wirbelkörper, Bandscheiben) von einer zugfesten hinteren Säule (dorsale Wirbelemente, Ligamente) abgrenzt [145], haben Magerl et al. eine Klassifikation entwickelt, die auf pathogenetischen und prognostischen Kriterien basiert [124, 126]:

Die Einteilung erfolgt nach dem Traumamechanismus in Kompressionsverletzung (Typ A), Distraktionsverletzung (Typ B) und Rotationsverletzung (Typ C) (Abb. 3.4, Abb. 3.8).

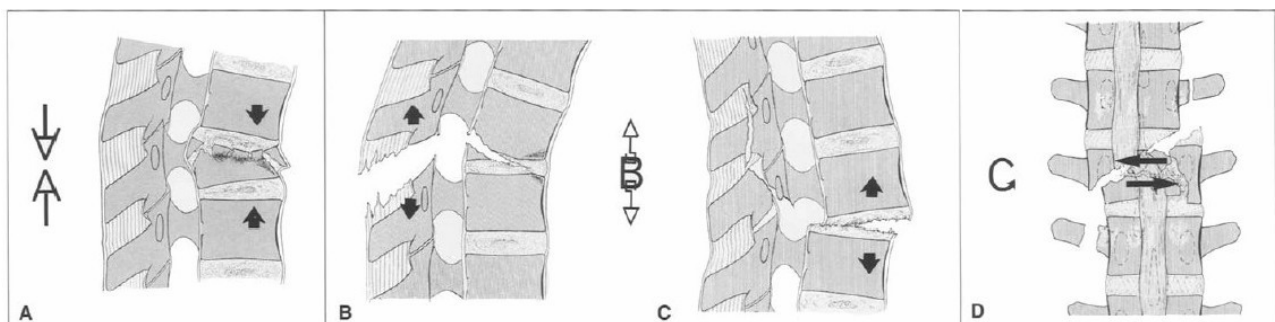


Abb. 3.4: Verletzungsmechanismus bei A-, B- und C-Frakturen

A: Frakturen vom Typ A entstehen durch Kompression der vorderen Säule. B + C: Zu Typ B-Frakturen führt eine Distraktion der vorderen oder hinteren Säule. D: Bei C-Frakturen liegt ein Rotationsmechanismus zugrunde [124].

Die Typ-A-Verletzungen, welche durch axiale Kompression verursacht werden und bei denen die dorsale Säule meist intakt bleibt, werden weiter in Impaktionsfrakturen (A1), Spaltbrüche (A2) und Berstungsfrakturen (A3) unterteilt (Abb. 3.5).

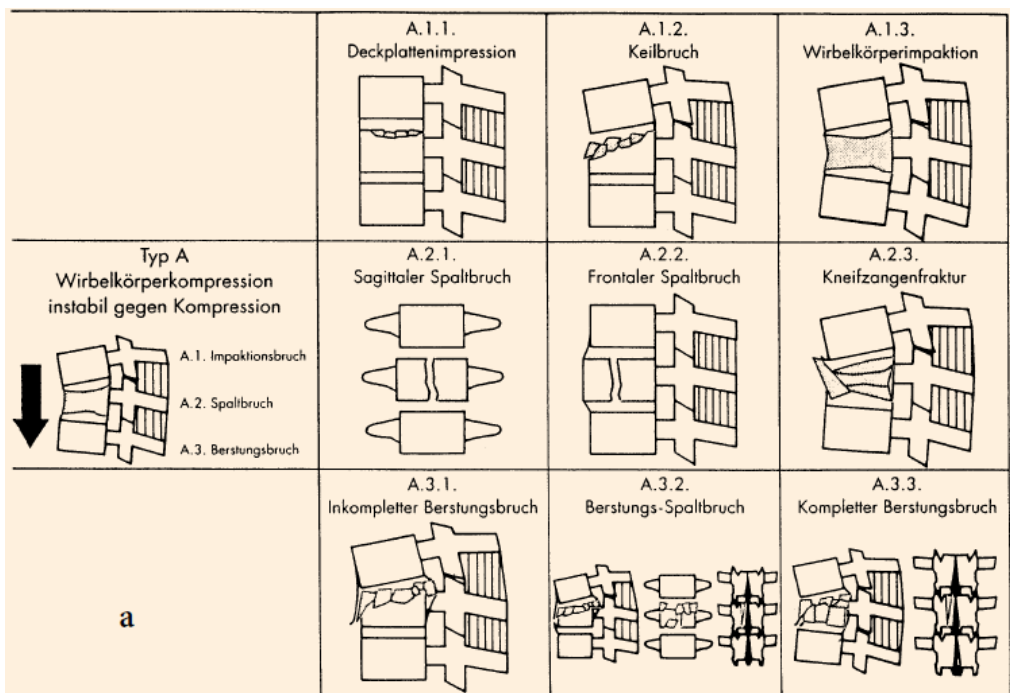


Abb. 3.5: Unterteilung der Wirbelkörperfrakturen vom Typ A [126]

Bei den Distraktionsverletzungen unterscheidet man die dorsale Zerreißung durch die Intervertebralgelenke (B1), die dorsale Zerreißung durch die Wirbelbögen (B2) und die ventrale Zerreißung der Bandscheibe beim Typ B3 (Hyperextensions-Scherbruch) (Abb. 3.6).

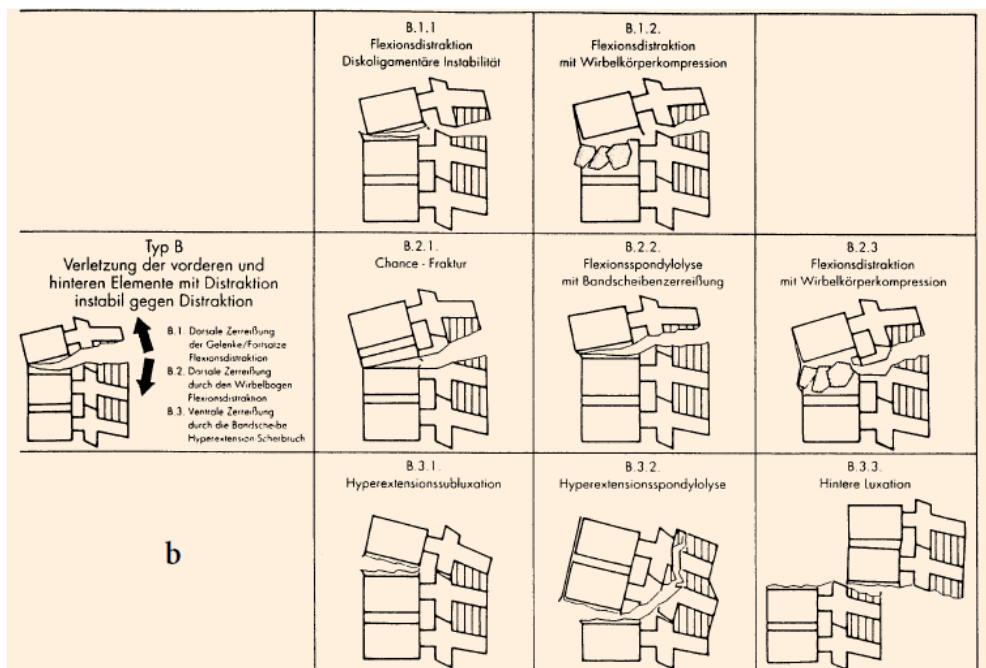


Abb. 3.6: Unterteilung der Wirbelkörperfrakturen vom Typ B [126]

Bei den Rotationsverletzungen kann zusätzlich zur Rotation entweder eine Kompressions- (C1) oder Distraktionskomponente (C2) vorliegen oder es handelt sich um einen Rotationsscherbruch (C3) (Abb. 3.7).

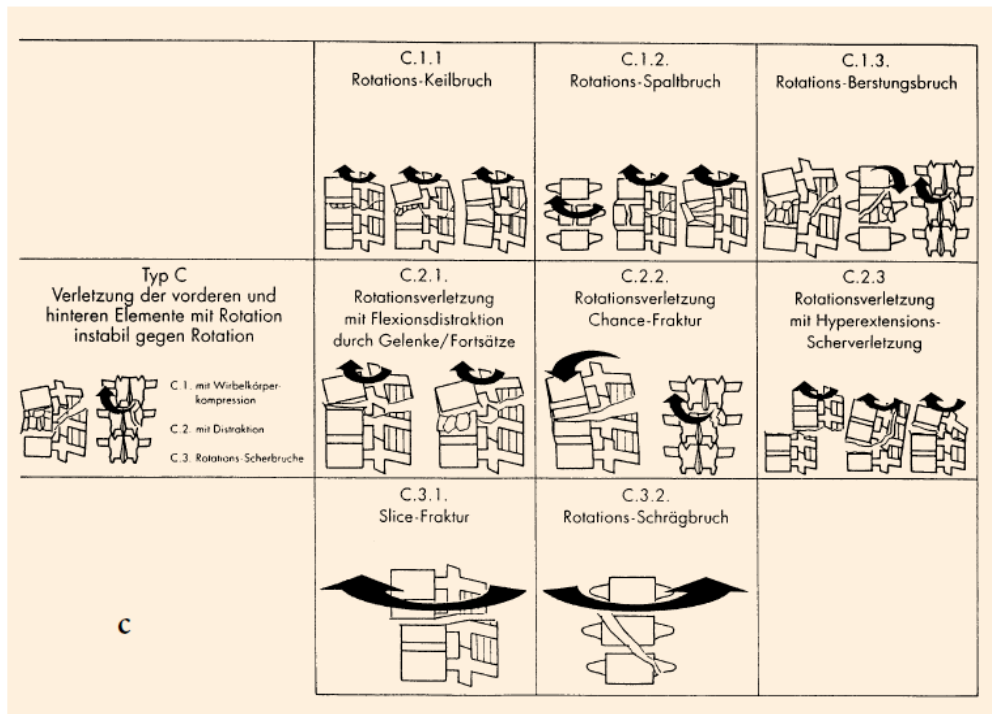


Abb. 3.7: Unterteilung der Wirbelkörperfrakturen vom Typ C [126]

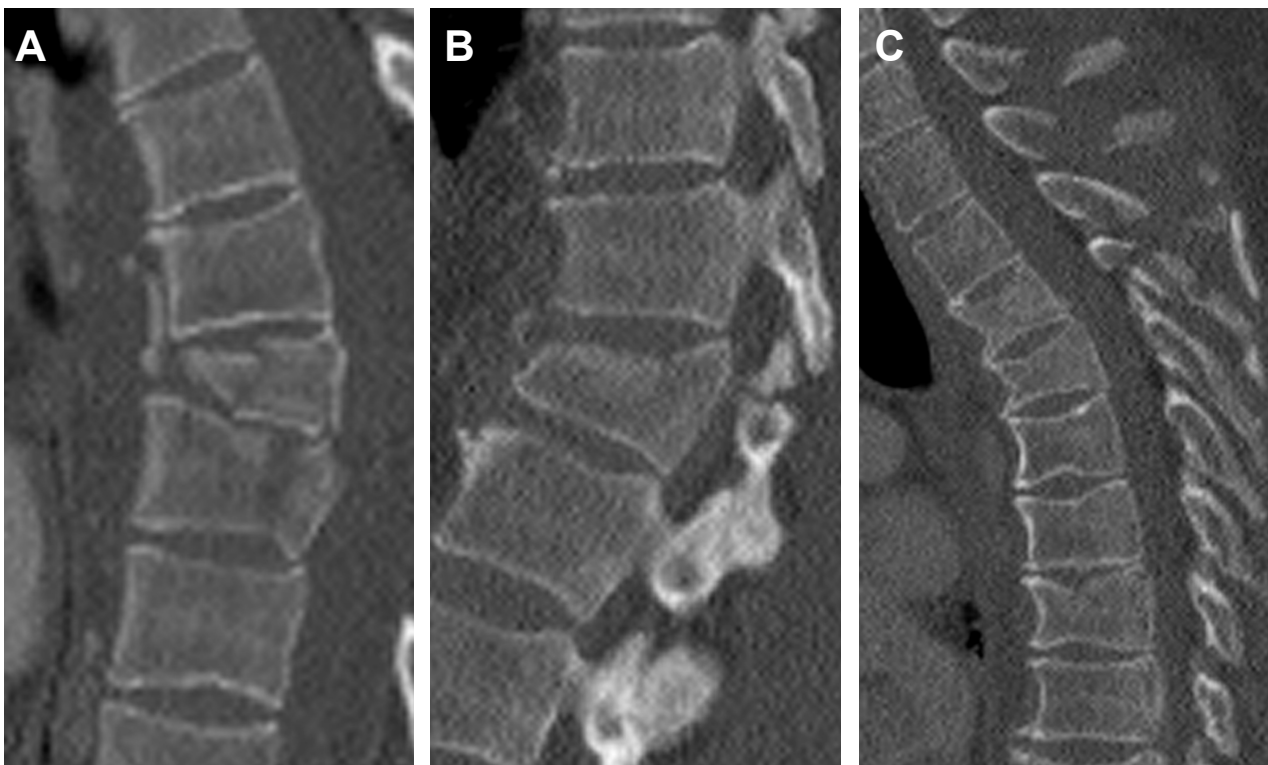


Abb. 3.8: Beispiele für Frakturen aus dem Patientenkollektiv Ausschnitte aus CT-Bildern, jeweils sagittale Schnitte. A: A3.2-Fraktur BWK 8/9, B: B2.3-Fraktur BWK 12, C: C.1.3-Fraktur BWK 4/5

3.3.4 Standardverfahren Wirbelsäule

Dorsale Spondylodese

Unter der dorsalen Spondylodese versteht man die definitive Fusion von Bewegungssegmenten durch dorsale Instrumentierung und zusätzliche Anlagerung von autogenem oder allogenen Knochen [129]. Nach dem folgenden Verfahren wurde bei allen im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten vorgegangen:

Präoperativ wurden alle Patienten klinisch von einem erfahrenen Unfallchirurgen beurteilt sowie ein CT durchgeführt, anhand dessen die Operationsplanung erfolgte.

Die Operationen erfolgten in Intubationsnarkose, perioperativ wurde eine antibiotische Prophylaxe mit Cephazolin 2g i.v. als Einmalgabe durchgeführt.

Die Patienten wurden in Bauchlage in leichter Hyperlordisierung gelagert. Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung wurde der Hautschnitt median über den Dornfortsätzen der zu versorgenden Segmente gesetzt, je nach Ausdehnung der Verletzung in einer Länge von 15-20cm.

Es erfolgte die Ablösung der Fascia thoracolumbalis und das Abschieben der autochthonen Rückenmuskulatur nach lateral.

Anschließend wurde der Fixateur interne (z.B. USS: Universal Spine System, Synthes GmbH, Umkirch) implantiert. Hierfür wurden als erstes dessen transpedikale Schrauben („Schanz'sche Schrauben“), über welche die Reposition erfolgte, unter Röntgenbildwandlerkontrolle eingebracht. Auf jede Schraube wurde anschließend eine Klemmbacke aufgesetzt, über welche die Schanz'schen Schrauben mit Längsstäben verbunden wurden. In den meisten Fällen war dies das USS-Schanz-Schrauben-System, in Einzelfällen kam das System tangoRS (Ulrich GmbH, Ulm), im Bereich der oberen BWS auch NEON (Ulrich GmbH, Ulm) zum Einsatz. Die Reposition erfolgte nun, indem jeweils das verletzte Segment kyphosiert wurde. Dabei wurden die Schrauben in den noch frei beweglichen Backen gekippt. Die Backen wurden anschließend distrahiert, wodurch der gewünschte Wirbelkörperabstand wiederhergestellt wurde [146].

Im Anschluss an die dorsale Instrumentation erfolgte die dorsale Spondylodese: Nach „Anfrischung“ der Kortikalis der Facettengelenke und Entknorpelung selbiger erfolgte die Anlagerung von Spongiosa bzw. allogenen Knochen. Damit wird die Fusion der

Wirbelkörper angestrebt [146].

Gegebenenfalls erfolgte dann in einem zweiten operativen Eingriff die ventrale Instrumentation.

Begleittherapie:

Theapiebegleitend erfolgte prä- und postoperativ eine physiotherapeutische Anleitung entsprechend des „Physiotherapeutischen Nachbehandlungskonzepts der Universitätsklinik Regensburg“ für Wirbelsäulenfrakturen. Dies beinhaltete u.a. Thrombose- und Pneumonieprophylaxe, Stabilisierung des Frakturbereiches sowie Kreislaufstabilisierung und -anregung. Postoperativ wurde standardmäßig ein konventionelles Röntgen in zwei Ebenen sowie ein CT durchgeführt (*Abb. 3.9*). Die postoperative Mobilisierung erfolgte in der Regel unter Verwendung eines Rahmenstützkorsetts.

Nachsorge:

Der Heilungsverlauf der im Rahmen dieser Studie behandelten Patienten wurde nach Entlassung aus stationärer Behandlung regelmäßig in ambulanter Nachschau kontrolliert. Planmäßig erfolgten klinisch-radiologische Kontrollen nach 6 Wochen, 12 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten. Diese beinhalteten Anamnese und klinische Untersuchung, insbesondere mit Beurteilung der Kriterien Schmerz (Ruhe/Bewegung/Druck), Beweglichkeit und Belastbarkeit sowie konventionelle Röntgenbilder in zwei Ebenen. Die Ergebnisse wurden in einem Verlaufsbogen dokumentiert.



Abb. 3.9: Postoperatives CT nach dorsaler Spondylodese

dorsaler Spondylodese. Die Fraktur (hier: A3.3-Fraktur von L3) ist durch Anlage eines Fixateur interne (hier: USS, Segmente L2/3 und L3/4) stabilisiert, zusätzlich erfolgte die dorsale Spondylodese mit Anlagerung von Knochenersatzmaterial (hier: autologe Spongiosa).

3.4 Studienteil Pseudarthrosen

3.4.1 Retrospektive Kohortenstudie

In diesem Teil der Arbeit sollte der Einsatz von DBM bei der Revision von Pseudarthrosen am UKR evaluiert werden. Es wurden elf Patienten identifiziert, bei denen zwischen 03/2008 und 05/2010 eine Pseudarthrose unter Einsatz von DBM revidiert wurde. Diese wurden deskriptiv analysiert und hinsichtlich der Heilungsraten der Pseudarthrosen bewertet.

Das Outcome wurde auch hier beurteilt, indem anhand klinischer (Schmerzfreiheit?,

Beweglichkeit?) und radiologischer Parameter (Konsolidierung?) ermittelt wurde, ob die Fusion nach dem Mindest-follow-up von 12 Monaten komplett war.

3.4.2 Standardverfahren Pseuarthrosen

Der Goldstandard in der Behandlung von Pseudarthrosen besteht in der operativen Therapie. Diese richtet sich nach der Lokalisation und dem biologischen Typ (*vgl. Kap. 2.7*). Bei reaktiven, hypertrophen Pseudarthrosen ist eine höhere Stabilität erforderlich, die durch Osteosynthese erreicht wird. Demgegenüber erfordern inaktive, atrophe Pseudarthrosen in der Regel zusätzlich das Einbringen von osteoinduktiven Knochenmaterialien [64] – in dieser Studie DBM:

Die Operationen erfolgten regelhaft in Allgemeinanästhesie. Perioperativ erhielten die Patienten zur antibiotischen Prophylaxe 2g Cephazolin i.v..

Nach Präparation des Bereichs der Pseudarthrose erfolgte ein Debridement des avitalen Gewebes mit Ausräumung der Pseudarthrose. Wenn nötig wurden Implantate entfernt. Danach wurde eine Reosteosynthese durchgeführt. Abhängig von der Lokalisation kamen dabei Marknagelung, Platten- oder eine Schraubenosteosynthese zum Einsatz.

Nach Anfrischung der Pseudarthrose wurde anschließend Demineralisierte Konchennmatrix angelagert, eventuell in Kombination mit autologer Spongiosa.

Die postoperative Behandlung der hier analysierten Patienten u.a. mittels Physiotherapie erfolgte in Abhängigkeit von der Lokalisation der Pseudarthrose.

Wie bei den Wirbelsäulen-Patienten fanden standardmäßig nach 6 Wochen, 12 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten Nachuntersuchungen statt, bei denen der radiologische und klinische Heilungsverlauf beurteilt wurde.

3.5. Statistik

Die Erfassung und Auswertung aller Daten erfolgte mittels Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse kam SPSS Sigma Plot 12.0 (Systat, San Jose, CA, USA) zum Einsatz. Mittelwerte sind +/- Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Für statistische Analysen wurde SPSS Statistics 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. Statistische Signifikanzniveaus wurden je nach vorliegender Datenstruktur mithilfe des χ^2 -Tests, des exakten Tests nach Fisher bzw. des Student T-Test überprüft. $p < 0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Studienteil Wirbelsäule

4.1.1 Retrospektive kontrollierte Kohortenstudie

Im Rahmen der retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie wurde eine Kohorte von 16 Patienten, die unter Verwendung von DBM an einer frischen, traumatisch bedingten Fraktur der Brust- oder Lendenwirbelsäule operiert wurden, mit einer Kontrollkohorte von 45 Patienten verglichen, bei denen autologe Spongiosa als Knochenersatz zum Einsatz kam. In den folgenden Abschnitten sollen nun die beiden Studiengruppen hinsichtlich ihrer grundlegenden Eigenschaften eingehend charakterisiert und die Fusionsrate nach der Operation vergleichend analysiert werden.

4.1.1.1 Charakterisierung der Kollektive

Geschlecht

Elf (68,8%) der 16 DBM-Patienten waren männlich, fünf (31,3%) weiblich. Eine ähnliche prozentuale Verteilung lag auch in der autologen Kontrollgruppe vor, hier waren 32 (71,1%) Patienten männlich und 13 (28,9%) weiblich. Ein statistischer Unterschied in der Geschlechterverteilung bestand

somit zwischen den beiden Gruppen nicht (Abb. 4.1).

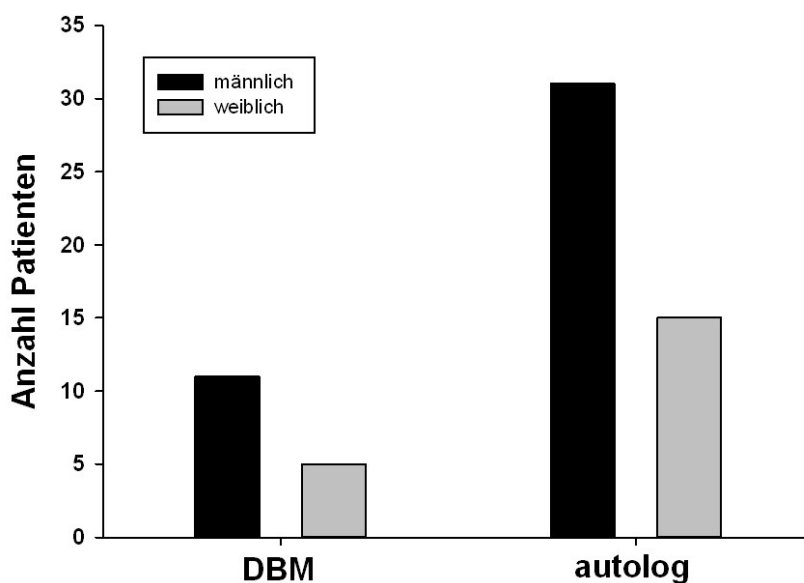


Abb. 4.1: Geschlechterverteilung in den Kohorten

68,8% der DBM-Patienten und 71,1% der autologen Patienten waren männlich, der Rest weiblich.

Alter zum Zeitpunkt der Operation

In der DBM-Kohorte lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 43,5 +/- 3,2 Jahren. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt, der älteste Patient 60 Jahre, der Median lag bei 47 Jahren.

In der autologen Kontrollgruppe betrug das Durchschnittsalter 45,1 +/- 2,5 Jahre. Das Spektrum lag zwischen 17 und 71 Jahren bei einem Median von 45 Jahren.

Damit ergab sich zwischen den beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung ($p=0,73$; Abb. 4.2).

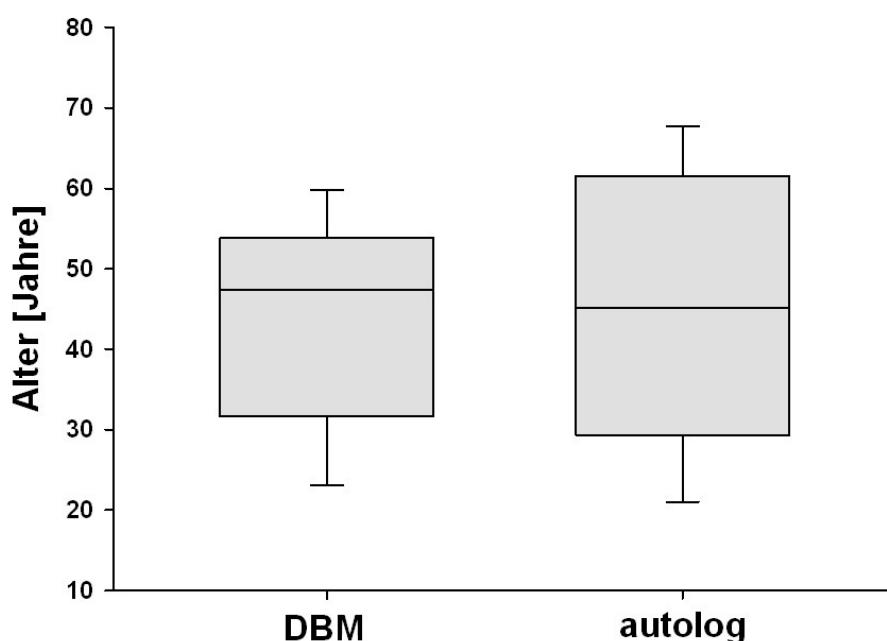


Abb. 4.2: Altersverteilung in den Kohorten

Boxplot des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation in den beiden Studiengruppen. Das mittlere Alter der DBM-Gruppe ($n = 16$) lag gegenüber demjenigen der autologen Gruppe ($n = 45$) leicht, aber nicht signifikant, niedriger.

Auch innerhalb der männlichen (DBM: 42,9 +/- 3,8 Jahre, autolog: 44,7 +/- 3,1 Jahre) und weiblichen Patienten (DBM: 44,6 +/- 6,7 Jahre, autolog: 45,9 +/- 4,6 Jahre) bestanden keine signifikanten Altersunterschiede.

Frakturtypen

Bei zwölf (75,0%) der Patienten in der DBM-Gruppe wurde eine Fraktur vom Typ A diagnostiziert. In jeweils zwei Fällen (je 12,5% lagen B- bzw. C-Fraktur vor. In der Kontrollkohorte wurden 25 Frakturen (55,6%) als A-Frakturen, 14 (31,1%) als B-Frakturen

und 6 (13,3%) als Frakturen vom Typ C klassifiziert. Statistisch unterschieden sich die beiden Gruppen somit nicht ($p = 0,32$; *Abb. 4.3*).

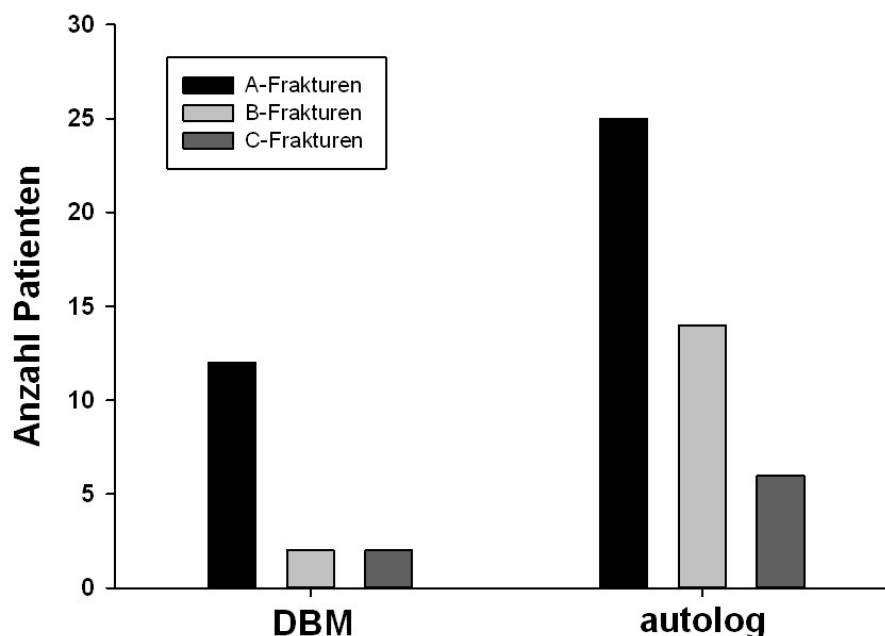


Abb. 4.3: Verteilung der Frakturtypen in den Kohorten

Sowohl in der DBM-Kohorte als auch in der autologen Kohorte machten A-Frakturen den überwiegenden Teil der Diagnosen aus (75,0% bzw. 55,6%). B-Frakturen waren im autologen Kollektiv (31,1%) häufiger vertreten als bei DBM-Patienten (12,5%), während C-Frakturen etwa gleich häufig vorlagen (12,5% bzw. 13,3%).

Frakturlokalisierung

In beiden Gruppen waren rund zwei Drittel der Wirbelkörperfrakturen auf Höhe der Lendenwirbelsäule lokalisiert: Elf (68,8%) in der DBM-Kohorte und 28 (62,2%) in der autologen Gruppe. Entsprechend lagen bei DBM-Patienten fünf (31,3%) und bei autologen Patienten 17 (37,8 %) BWS-Frakturen vor. Auch hierbei ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Bei der Auswertung nach betroffenen Segmenten (mehrere pro Patient möglich) zeigte sich in beiden Gruppen eine Häufung im Bereich des thorakolumbalen Übergangs, im autologen Kollektiv auch im Bereich zwischen T4 und T6 (*Abb. 4.4*).

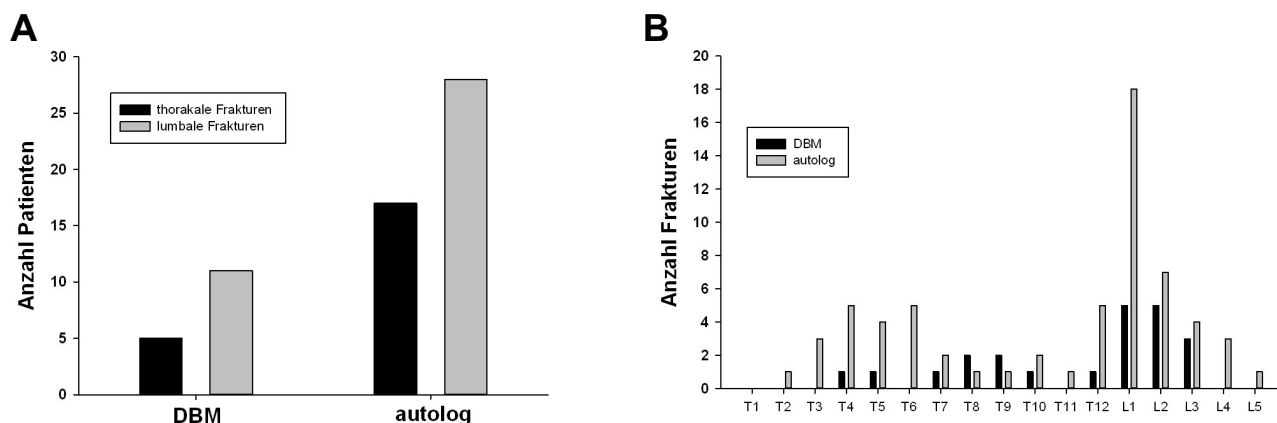


Abb. 4.4: Verteilung der Frakturlokalisationen in den Kohorten

(A) 68,8% der Frakturen in der DBM-Gruppe und 62,2% der Frakturen in der autologen Gruppe waren lumbal lokalisiert, (B) die meisten davon im Bereich L1-L3.

4.1.1.2 Operation

Operateure

Die Operationen wurden von zwölf verschiedenen Operateuren durchgeführt. Diese operierten zwischen einem und elf Patienten des autologen Kontrollkollektivs. Die Operationen unter Verwendung von DBM wurden von insgesamt acht Chirurgen durchgeführt, die Zahl der DBM-Operationen pro Operateur betrug zwischen einer und vier. Beide Gruppen zusammen genommen war jeder der Operateure für zwischen einer und zwölf Operationen verantwortlich.

Zahl der versteiften Segmente

In der DBM-Kohorte wurden pro Patient im Durchschnitt $2,63 \pm 0,33$ Segmente instrumentiert, im autologen Kontrollkollektiv lag der entsprechende Wert mit $2,49 \pm 0,13$ etwas niedriger. Die Zahl der überbrückten Segmente streute zwischen einem und fünf (Abb. 4.5)

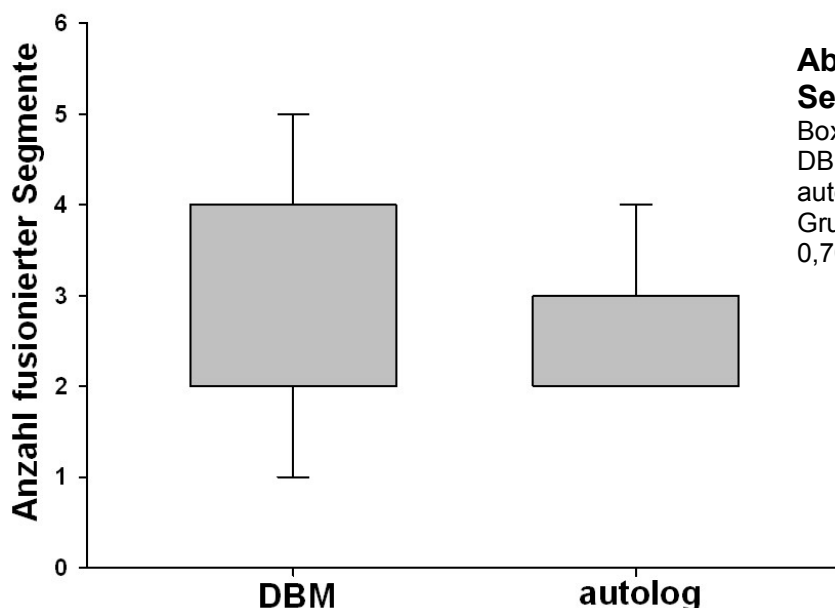


Abb. 4.5: Zahl der versteiften Segmente in den Kohorten

Boxplot der versteiften Segmente in der DBM-Kohorte ($n = 16$) und in der autologen Kohorte ($n = 45$). Beide Gruppen unterscheiden sich kaum ($p = 0,70$).

Verwendete Metallimplantate

In beiden Gruppen wurde in der überwiegenden Zahl der Fälle ein Fixateur interne vom Typ USS (universal spine system) verwendet: 15 DBM-Patienten (93,8%) und 44 (97,8%) der autologen Patienten erhielten dieses Metallimplantat. Ein DBM-Patient (6,3%) wurde im Bereich der oberen BWS mit NEON, ein autologer Patient (2,2%) mit tangoRS versorgt. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der verwendeten Metallimplantate zwischen beiden Gruppen besteht nicht.

Versorgung von dorsal und ventral

Zwölf der DBM-Patienten (75,0%) wurden im Anschluss an die dorsale Fusion auch von ventral versorgt. Im autologen Kontrollkollektiv waren es 19 (42,2%). Dieser Unterschied ist mit $p = 0,024$ statistisch signifikant, in der DBM-Kohorte bestand also eine höhere Quote kombinierter dorsoventraler Versorgung (Abb. 4.6).

Die zusätzliche ventrale Versorgung erfolgte in der DBM-Gruppe in sieben von zwölf Fällen (58,3%) mittels eines Plattensystems, in fünf von zwölf Fällen (41,7%) mittels Wirbelkörperersatz. In der autologen Gruppe kam neun Mal (47,4%) eine Platte zum Einsatz, zehn Mal (52,6%) ein Wirbelkörperersatz.

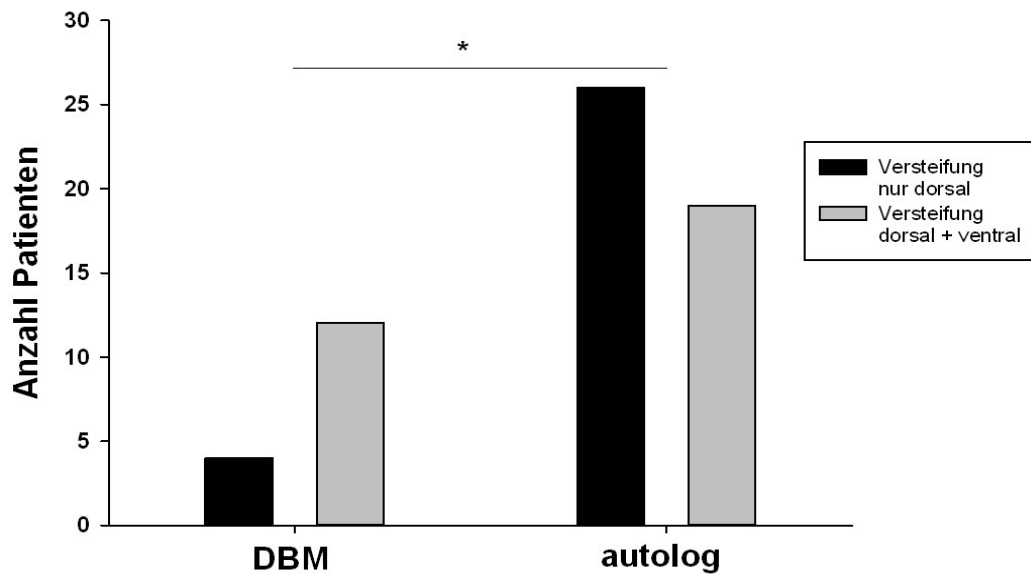


Abb. 4.6: Versorgung von dorsal und ventral in den Kohorten

Zwölf (75,0%) der DBM-Patienten und 19 (42,2%) der autologen Patienten wurden nach der dorsalen Fusion auch von ventral versorgt (* p = 0,024).

Zeitspanne Trauma bis OP

Die Dauer zwischen Unfall und operativer Erstversorgung lag bei den DBM-Patienten zwischen null und zwölf Tagen. Die durchschnittliche Dauer betrug 1,9 +/- 0,8 Tage, der Median lag bei einem Tag.

In der autologen Gruppe lag der Median bei einer Spanne zwischen null und zehn Tagen bei zwei Tagen, der Durchschnitt betrug 2,8 +/- 0,4 Tage (p = 0,28; Abb 4.7).

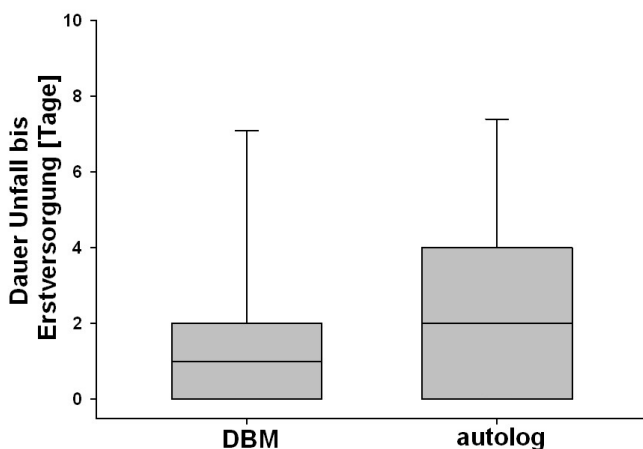


Abb. 4.7: Zeitspanne Trauma bis Operation in den Kohorten

Boxplot der Dauer bis zur operativen Erstversorgung in der DBM-Kohorte (n = 16)

4.1.1.3 Postoperativer Verlauf

Komplikationen

In der Gruppe der autologen Patienten entwickelten drei Patienten (6,7%) lokale Wundkomplikationen: In einem Fall (männlich, 70 Jahre) bestand ein Wundinfekt, der antibiotisch therapiert wurde. In einem weiteren Fall (männlich, 22 Jahre) trat eine Wundheilungsstörung auf, die eine Wundrevision notwendig machte. Zudem trat bei einem 20-Jährigen Patienten eine Wundheilungsstörung in Verbindung mit einem subcutanen Wundinfekt bei unauffälliger Fasziennaht auf, es wurde eine Wundrevision durchgeführt. Vergleichbare Komplikationen wurden in der DBM-Gruppe nicht beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand dennoch nicht ($p = 0,56$).

Bei einer DBM-Patientin (6,3%) wurde nach ca. sieben Monaten ein Low-grade-Infekt einer Pedikelschraube sowie eine Pseudarthrose diagnostiziert, wodurch im Verlauf die Entfernung der dorsalen Stabilisierung notwendig wurde. Im autologen Kollektiv traten keine Pseudarthrosen auf. Mit einem p-Wert von 0,26 war auch dieser Unterschied nicht signifikant (Tab. 4.1).

Bei keinem der Patienten wurde im postoperativen Verlauf eine allergische Reaktion, ein neurologisches Defizit oder eine Konversion bezüglich Infektionskrankheiten wie Hepatitis oder HIV dokumentiert.

	DBM (n = 16)	autolog (n = 45)
Wundheilungsstörung	0	2
Wundinfekt	0	2
Pseudarthrose	1	0
Implantatinfekt	1	0

Tab. 4.1: Komplikationen in den Kohorten

In der DBM-Kohorte trat bei einer Patientin eine Pseudarthrose in Verbindung mit einem Implantatinfekt auf. Zwei autologe Patienten entwickelten Wundheilungsstörungen, bei einem davon sowie einem weiteren Patienten wurde auch ein Wundinfekt diagnostiziert.

Fusion

Insgesamt war die Fusion nach klinischen und radiologischen Kriterien nach 12 Monaten bei allen 45 autologen Patienten (100%) und bei 15 von 16 DBM-Patienten (93,8%) als komplett zu werten). Statistisch waren beide Verfahren diesbezüglich daher gleichwertig ($p = 0,26$).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Komplikationen ergab sich in der DBM-Kohorte in 15 von 16 Fällen (93,8 %) und im autologen Kontrollkollektiv in 42 von 45 Fällen (93,3 %) eine komplikationslose Fusion ($p = 1,00$; Abb. 4.8).

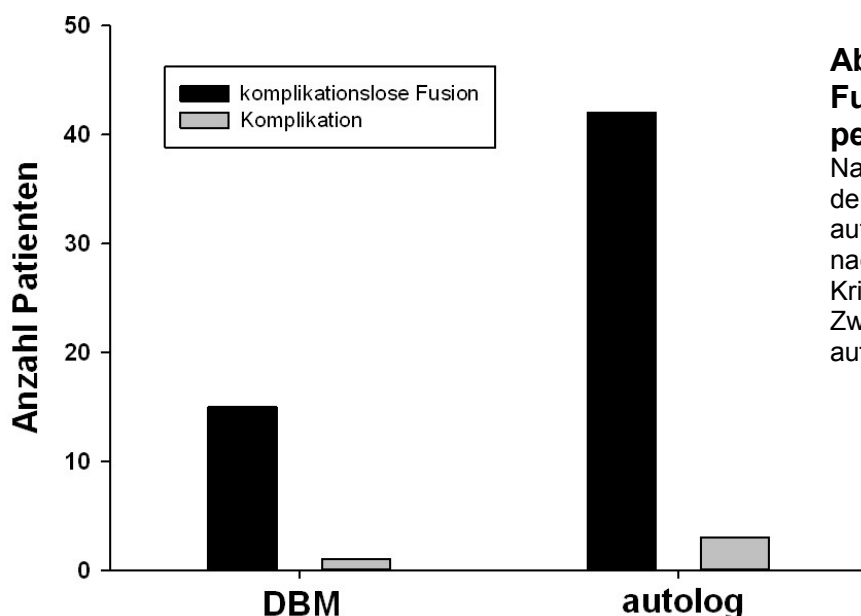


Abb. 4.8: komplikationslose Fusion in den Studiengruppen

Nach zwölf Monaten waren bei 93,8% der DBM-Patienten und bei 93,3% der autologen Patienten die Fusionen nach klinischen und radiologischen Kriterien komplett, ohne dass in der Zwischenzeit jegliche Komplikationen aufgetreten waren ($p = 1,00$).

Fallbeschreibung Pseudarthrose in der DBM-Kohorte

Es handelte sich um eine zum Zeitpunkt des Unfalls 21-jährige Patientin mit einem LWK 3-Berstungsspaltbruch (Typ A3.2) sowie einem Berstungsbruch LWK 1 und einer stabilen BWK 8 Fraktur. Die Verletzungen hatte sich die Patienten bei einem Sturz aus ca. 6m Höhe zugezogen.

Noch am Unfalltag erfolgte die operative Versorgung des Berstungsspaltbruchs LWK 3 und des Berstungsbruchs LWK 1 mittels dorsaler Instrumentation, Laminektomie LWK 3, Dekompression LWK 3 und Fusion mittels Demineralisierter Knochenmatrix (DBM). Das

postoperative Röntgenbild und die postoperative CT-Untersuchung (*Abb. 4.9*) zeigten eine regelrechte Lage des implantierten Osteosynthesematerials. Der dorsalen Stabilisierung folgte zwei Tage später der ventrale Wirbelkörperersatz LWK 3.

Der Patientin wurde ein Camp-Korsett angelegt und es erfolgte die Mobilisierung unter physiotherapeutischer Anleitung.

Bei guter Mobilisierung und rückläufiger Schmerzsymptomatik konnte die Patientin am 15. postoperativen Tag aus dem stationären Aufenthalt entlassen werden.

In radiologischen Verlaufs-Kontrollen nach sechs Wochen, drei und sechs Monaten zeigte sich das Fremdmaterial stets intakt und ohne Lockerungszeichen. Materialbruch und Refraktur konnten ausgeschlossen werden.

Etwa sieben Monate nach dem Unfall wurde die Patientin dann bei neuerlicher Schmerzzunahme stationär aufgenommen. In der CT-Untersuchung zeigte sich dabei im Bereich des Wirbelkörperersatzes LWK 3 eine ausbleibende knöcherne Durchbauung.

Mit Verdacht auf einen *Low-grade-Infekt* wurde ein PET-CT durchgeführt, bei dem sich ein vermehrter Stoffwechselumsatz im Bereich der Pedikelschraube LWK 4 rechts zeigte, eine Lockerung war hier laut radiologischem Befund denkbar. Für den Bereich des Wirbelkörperersatzes konnte jedoch keine eindeutige Aussage hinsichtlich einer Infektion gemacht werden.

Im weiteren Verlauf wurde dann bei weiterbestehenden Schmerzen im LWS-Bereich die Indikation zur Entfernung der dorsalen Stabilisierung gestellt. Die operative Revision mit Entfernung des Osteosynthesematerials erfolgte zehn Monate nach der Erstversorgung. Dabei wurden Biopsien und Abstriche vom Implantatbett entnommen und der Defekt mit Gentamycin-haltigem Knochenzement aufgefüllt. In einem zweiten Eingriff wurde schließlich auch der ventrale Wirbelkörperersatz entfernt.

Im mikrobiologischen Abstrich wurde ein multisensibler *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Der Pathologie-Befund ergab eine neutrophile Granulozytose bei ansonsten vitalem Knochengewebe ohne Hinweis auf Fremdkörper- oder Abstoßungsreaktion.



Abb. 4.9: Postoperative CT-Untersuchung (Erstversorgung)

Computertomographie am ersten postoperativen Tag der 21-jährigen Patientin, bei der im Verlauf eine Pseudarthrose mit Implantatinfekt festgestellt wurde. Die Berstungsfraktur LWK 1 und der Berstungsspaltbruch LWK 3 sind von dorsal durch Versteifung der Segmente T12/L1 und L1/L2 bzw. L2/3 und L3/4 überbrückt.

Nach weiteren vier Monaten erfolgte schließlich bei Infektfreiheit eine erneute dorsoventrale Stabilisierung. Im weiteren Verlauf ergaben sich keine Komplikationen mehr, bei der Patientin liegen keine Einschränkungen im alltäglichen Leben vor.

Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthalts lag bei den Patienten der DBM-Gruppe zwischen 12 und 34 Tage, der Durchschnitt betrug 19,7 +/- 1,4 Tage. Ein Patient wurde nach vier Tagen in eine andere Klinik verlegt und konnte aufgrund fehlender Kenntnis des dortigen

Entlasszeitpunktes daher in den Berechnungen nicht berücksichtigt werden.

In der autologen Gruppe lag die Dauer mit einem Durchschnitt von 18,6 +/- 1,3 Tagen etwas darunter, die maximale Dauer betrug hier 45 Tage, die minimale Dauer sechs Tage.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven (*Abb. 4.10*).

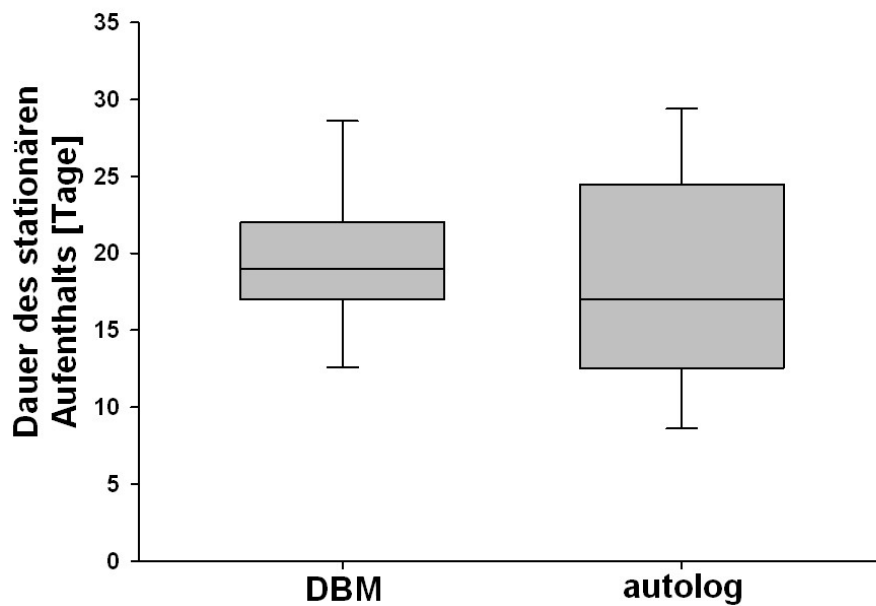


Abb. 4.10: Dauer des stationären Aufenthalts in den Kohorten

Boxplot der stationären Verweildauer in der DBM-Kohorte (n = 15) und dem autologen Kontrollkollektiv (n = 45). Patienten, die mit DBM operiert wurden wiesen im Schnitt eine rund einen Tag längere stationäre Aufenthaltsdauer auf (p = 0,58).

4.1.1.4 Zusammenfassung

	DBM	autolog	p
<i>n</i>	16	45	
<i>Geschlechter</i>	68,8 % männlich / 31,3 % weiblich	71,1 % männlich / 28,9 % weiblich	1,00
<i>Alter</i>	43,5 +/- 3,2 Jahre	45,1 +/- 2,5 Jahre	0,73
<i>Frakturklassifikation</i>	12x A, 2x B, 2x C	25x A, 14x B, 6x C	0,32
<i>Frakturlokalisation</i>	5x thorakal, 11x lumbal	17x thorakal, 28x lumbal	0,64
<i>Operateure</i>	8	12	0,76
<i>versteifte Segmente</i>	2,63 +/- 0,33	2,49 +/- 0,13	0,70
<i>Metallimplantate</i>	15x USS, 1x NEON	44x USS, 1x tangoRS	0,46
<i>Versorgung dorsal/ventral</i>	75 % dorsal + ventral 25 % nur dorsal	42,2 % dorsal + ventral 57,8 % nur dorsal	0,02
<i>Dauer Trauma-OP</i>	1,9 +/- 0,8 Tage	2,8 +/- 0,4 Tage	0,28
<i>kompliktionslose Fusion</i>	93,8 %	93,3 %	1,00
<i>Pseudarthrosen</i>	6,3 %	0 %	0,26
<i>lokale Wundkomplikationen</i>	0 %	6,6 %	0,56
<i>Dauer stationärer Aufenthalt</i>	19,7 +/- 1,4 Tage	18,6 +/- 1,3 Tage	0,58

Tab. 4.2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kohortenstudie

Bis auf eine signifikant höhere Quote an kombinierter dorsoventraler Versorgung in der DBM-Gruppe gab es zwischen den beiden Kohorten sowohl hinsichtlich der grundlegenden Charakteristika als auch in Bezug auf die Operationsmaßnahmen und die Ergebnisse nach der Operation keine statistischen Unterschiede.

4.1.2 „Matched-pair“-Analyse von Kosten und Nutzen

Um für die Kosten-Nutzen-Analyse eine möglichst große Homogenität und damit Vergleichbarkeit der Vergleichsgruppen zu erreichen, wurde diese durch Bildung Fall-Kontroll-Paaren (Tab. 4.3) durchgeführt.

Anhand von Alter, Geschlecht und Frakturklassifikation wurde jedem Patienten der DBM-Kohorte der am besten passende Partner aus der autologen Kontrollkohorte zugeordnet.

Im Folgenden sollen zunächst die Homogenität der beiden erhaltenen Gruppen demonstriert und anschließend Kosten und Nutzen des Einsatzes von DBM ermittelt werden.

	DBM	autolog
<i>Paar 1</i>	w, 39, A3.1	m, 38, A3.1
<i>Paar 2</i>	w, 51, A3.2	w, 48, A3.2
<i>Paar 3</i>	m, 49, A3.1	m, 49, A3.3
<i>Paar 4</i>	m, 29, A3.1	m, 34, A3.1
<i>Paar 5</i>	w, 21, A3.2	w, 19, A3.1
<i>Paar 6</i>	m, 46, A3.2	m, 47, A3.3
<i>Paar 7</i>	m, 52, A3.2	m, 51, A3.2
<i>Paar 8</i>	w, 59, A3.2	w, 61, A3.1
<i>Paar 9</i>	m, 54, A3.2	m, 59, A3.1
<i>Paar 10</i>	m, 54, C3.1	m, 67, C
<i>Paar 11</i>	w, 53, A3.3	w, 57, A3.2
<i>Paar 12</i>	m, 38, B2	m, 36, B2
<i>Paar 13</i>	m, 24, A3.1	m, 22, A3.1
<i>Paar 14</i>	m, 24, A3.1	m, 21, A3.1
<i>Paar 15</i>	m, 61, B1.2	m, 58, B1.2
<i>Paar 16</i>	m, 41, C1.3	w, 44, C2

Tab. 4.3: „matched pairs“

Anhand von Geschlecht, Alter und Frakturtyp wurde jedem Fall die am besten passende Kontrolle aus dem 45 Patienten umfassenden autologen Kontrollkollektiv zugeordnet.

4.1.2.1 Charakterisierung der Kollektive

In beiden Gruppen waren jeweils elf Patienten (68,8%) männlich und fünf weiblich (31,3%).

Das Durchschnittsalter betrug 43,5 +/- 3,2 Jahre (DBM) bzw. 44,4 +/- 3,7 Jahre (autolog).

Mit jeweils zwölf A-Frakturen (75,0%) sowie je zwei Frakturen der Typen B und C (je 12,5%) ergaben sich bezüglich der Frakturklassifikation ebenfalls keine Unterschiede.

Auch in der Frakturlokalisierung, die beim matching nicht berücksichtigt worden war, zeigten sich mit fünf thorakalen (31,3 %) und elf lumbalen Frakturen (68,8 %) unter den DBM-Patienten sowie sechs Frakturen der BWS (37,5 %) und zehn (62,5 %) der LWS bei den autologen Partnern homogene Verhältnisse (Abb. 4.11).

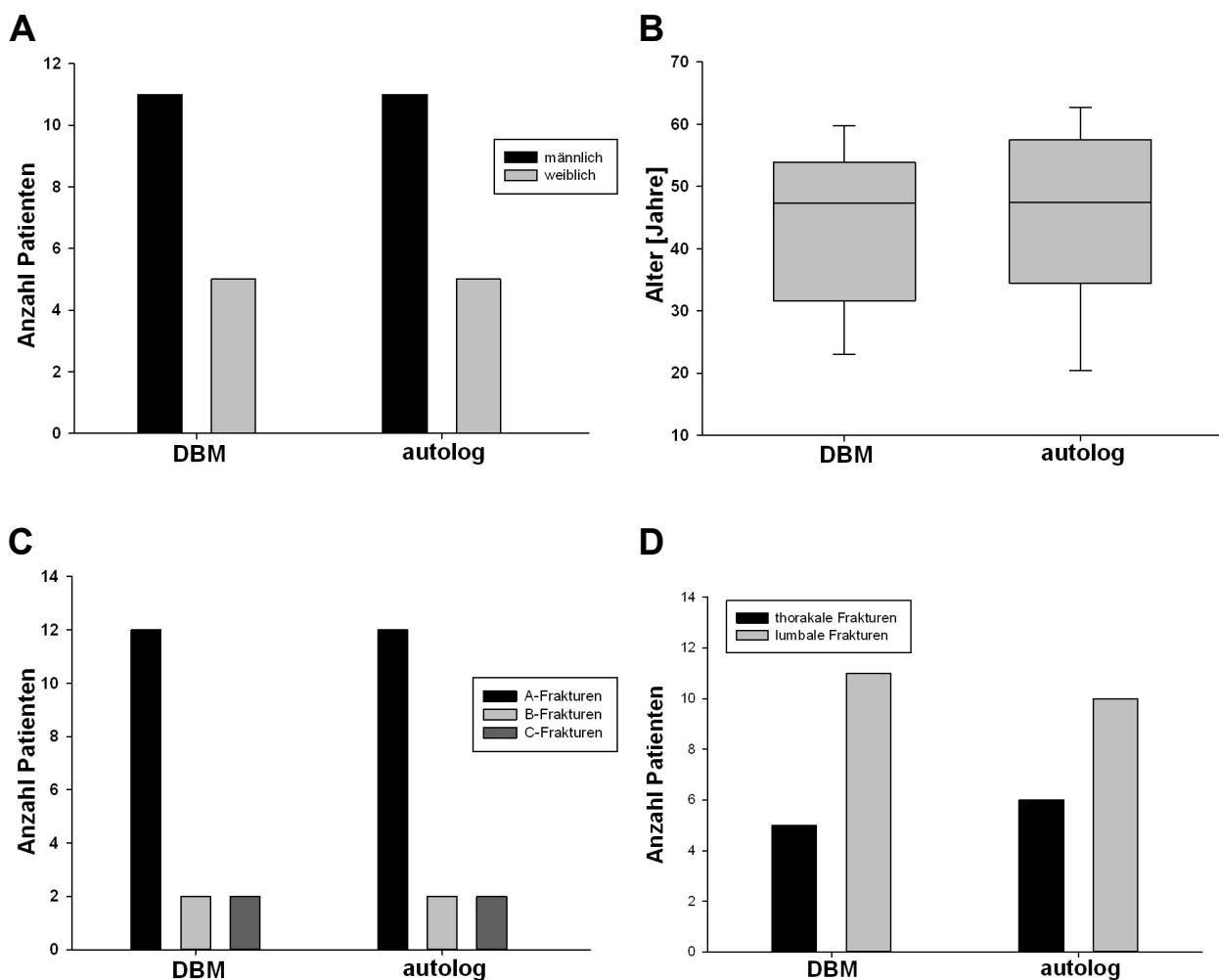


Abb. 4.11: Grundlegende Eigenschaften der Fall- und Kontrollgruppe

Die anhand der „matched pairs“ gebildete Fall- und Kontrollgruppe waren in der Geschlechtsverteilung (A), Altersverteilung (B), Verteilung der Frakturklassifikationen (C) und der Frakturlokalisationen (D) homogen.

4.1.2.2 Operation

Auch hinsichtlich der zur Operation analysierten Daten zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 4.12):

Die DBM-Patienten wurden von acht Operateuren versorgt, die autologen Patienten von zwölf Operateuren ($p = 0,76$).

Im Mittel wurden bei DBM-Patienten $2,63 \pm 0,33$ Segmente versteift, bei autologen Patienten $2,63 \pm 0,29$ Segmente.

In der autologen Gruppe kamen in allen Fällen (100%) USS-Fixateure zum Einsatz, in der DBM-Gruppe einmal (6,3%) NEON, ansonsten ebenfalls USS (93,8%).

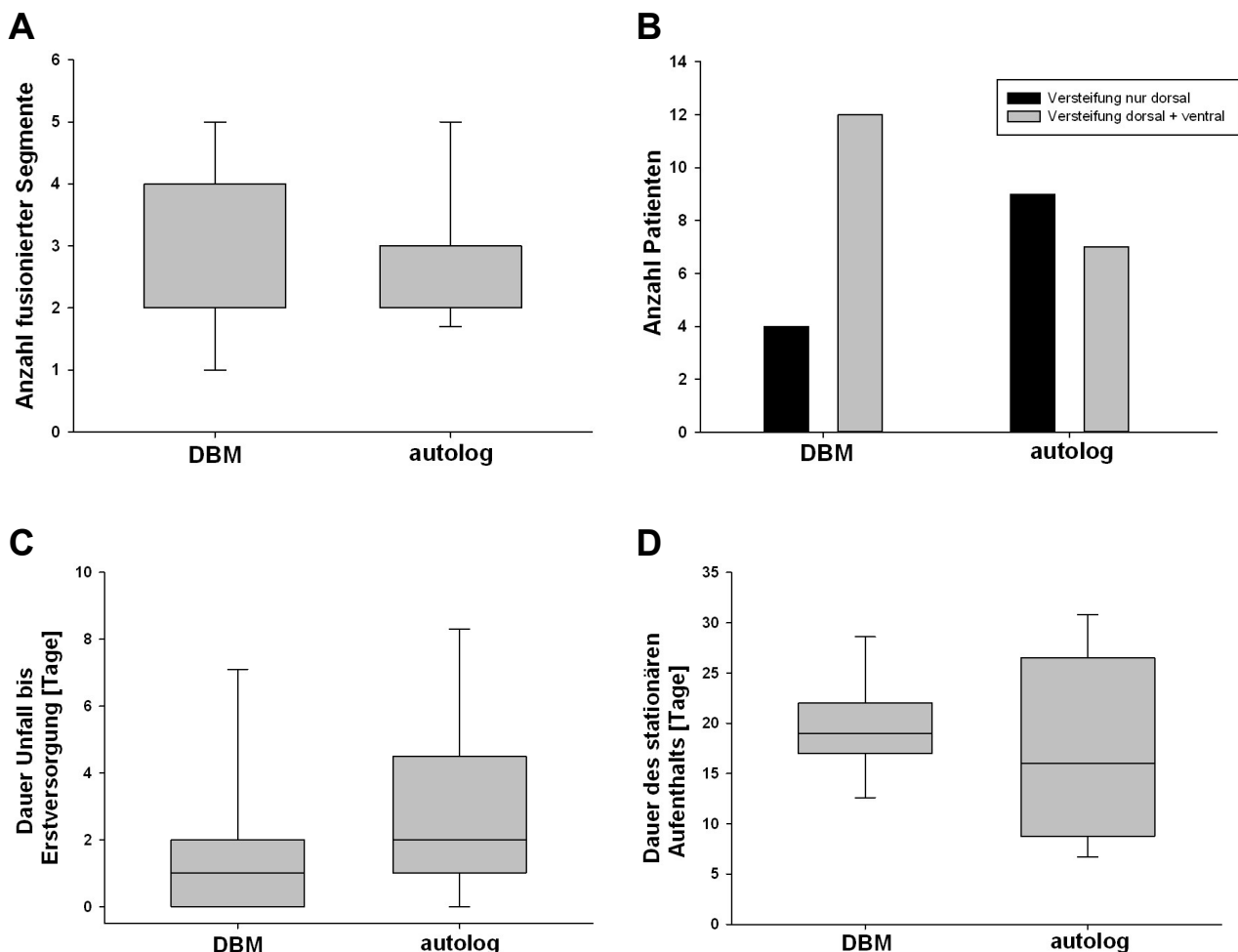


Abb. 4.12: Daten zur Operation in der Fall- und Kontrollgruppe

A: Die Zahl der versteiften Segmente lag in beiden Gruppen bei durchschnittlich 2,63 ($p = 1,00$). B: In der DBM-Gruppe wurden 75,0% der Patienten auch von ventral operiert, in der autologen Gruppe lediglich 45,3% ($p = 0,15$). C: Patienten, die mit autologer Spongiosa versorgt wurden, wurden im Schnitt erst rund einen Tag später operativ versorgt als DBM-Patienten ($p = 0,29$). D: Demgegenüber betrug die Dauer des stationären Aufenthalts bei DBM-Patienten durchschnittlich zwei Tage länger ($p = 0,50$).

Während zwölf Patienten (75,0%), die mit DBM versorgt wurden, auch noch von ventral operiert wurden, war dies nur bei sieben (45,3%) der Patienten der Fall, die autologe Spongiosa erhielten ($p = 0,15$). Die Dauer vom Unfallereignis bis zur operativen Erstversorgung war im autologen Kollektiv mit $3,0 \pm 0,7$ Tagen tendenziell länger als in der DBM-Gruppe mit $1,9 \pm 0,8$ Tagen ($p = 0,29$). Die Dauer des stationären Aufenthalts betrug bei DBM-Patienten mit $19,7 \pm 1,4$ Tagen etwas mehr als bei autologen Patienten mit $17,8 \pm 2,3$ Tagen ($p = 0,50$).

OP-Dauer

Die OP-Dauer (entsprechend der dokumentierten Schnitt-Naht-Zeit) lag in der DBM-Gruppe zwischen 45 Minuten und 3 Stunden 22 Minuten. Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit betrug $96,8 \pm 10,8$ Minuten, der Median lag bei 87,5 Minuten (*Abb. 4.13A*).

Bei den autologen Patienten lag die Dauer der Operation zwischen 74 Minuten und 2 Stunden 40 Minuten. Die durchschnittliche sowie die mediane Schnitt-Naht-Zeit waren mit $108,3 \pm 5,9$ Minuten bzw. 110 Minuten etwas länger als in der DBM-Gruppe. Es ergab sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,36$).

Dabei sollte jedoch sollte berücksichtigt werden, dass unter den Werten für die OP-Dauer in der DBM-Gruppe mit 202 Minuten für die Operation einer komplexen Kettenverletzung der BWS ein Extremwert enthalten ist. Dieser liegt mehr als 2,4 Standardabweichungen über dem Mittelwert dieser Gruppe und kann im Dixon's Q-Test zu einem Niveau von $\alpha < 0,1$ als Ausreißer identifiziert werden. Wird dieser Wert ignoriert, so ergibt sich in der DBM-

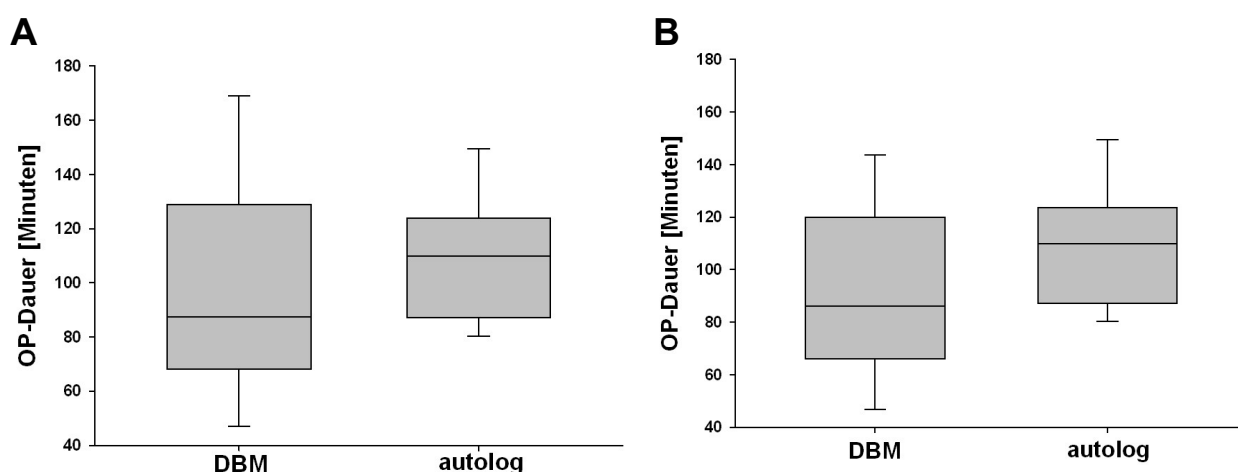


Abb. 4.13: OP-Dauer in den Studiengruppen

A: Boxplots der Schnitt-Naht-Zeiten in der DBM-Gruppe ($n = 16$) und der gematchten autologen Kontrollgruppe ($n = 16$). Eine Tendenz zu kürzeren OP-Dauern mit DBM ist erkennbar ($p = 0,36$). B: Diese Tendenz verstärkt sich, wenn ein Ausreißer aus der DBM-Gruppe ignoriert wird ($p = 0,09$).

Kohorte eine durchschnittliche OP-Dauer von 89,7 +/- 8,7 Minuten und damit eine um 18,6 Minuten kürzere Operationsdauer als in der autologen Gruppe (*Abb. 4.13B*). Diese Differenz wurde für die weitere Analyse zugrunde gelegt. Mit $p = 0,09$ ist hierbei zumindest eine eindeutige Tendenz zu erkennen.

4.1.2.3 Kosten-Nutzen-Analyse

Für die Kosten-Nutzen-Analyse wurden direkte Materialkosten für den Einsatz von DBM bzw. die Entnahme autologer Spongiosa sowie indirekten Kosten für den OP-Bereich (Infrastruktur, Sachkosten, Personaleinsatz, Anästhesie) berücksichtigt.

Für die im Rahmen der Operationen verwendete Standardmenge von 5 cm³ DBM (Synthes GmbH, Umkirch) fallen im Einkauf Kosten von 866,- € an [144]. Demgegenüber stehen insgesamt 92,- € Materialkosten für die Entnahme autologer Spongiosa: 80,- € für einen Kollagenschwamm als lokales Haemostyptikum und 12,- € für das Nahtmaterial [136]. Der Einsatz von DBM ist damit hinsichtlich der direkten Kosten um 774,- € teurer.

Gemäß InEK-Datenbank 2009-2011 betragen die Standardkosten für einen operativen Wirbelsäuleneingriff mit Osteosynthese von bis zu zwei Segmenten 4.696,27 €: 4.088,09 € fallen im chirurgischen Bereich an, 608,18 € bei der Anästhesie. Darin enthalten sind auch fixe Implantatkosten von 1.219,83 € (y_0). Die übrigen 3.476,44 € wurden als komplett zeitabhängig angenommen. Vereinfachend wurde ein linearer Zusammenhang zur OP-Dauer postuliert und die durchschnittlich 108,3-minütige Schnitt-Naht-Zeit bei dorsalen Fusionen mit autologer Spongiosa als Standarddauer einer solchen Operation angenommen. Daraus lassen sich Kosten von 32,10 € pro Minute errechnen. Für die OP-Kosten einer dorsalen Fusion unter Verwendung autologer Spongiosa in Abhängigkeit von der Schnitt-Naht-Zeit ergibt sich damit folgende Funktion (*Abb. 4.14*):

$$y(x) = 1.219,83 \text{ €} + 32,1 \text{ €/min} * x \text{ min}$$

Unter Verwendung dieser Formel fallen für eine durchschnittlich 89,7 Minuten dauernde Operation unter Verwendung von DBM $y(89,7) = 1.219,83 \text{ €} + 32,1 \text{ €/min} * 89,7 \text{ min} = 4.099,20 \text{ €}$ indirekte Kosten an. Dies sind 597,07 € weniger als bei Verwendung autologer Spongiosa.

Zusammengenommen liegen also die direkten Kosten beim Einsatz von DBM um 774,- € höher. Dem stehen bei der Entnahme autologer Spongiosa für die Spondylodese erhöhte indirekte Kosten von 597,07 € gegenüber. Gemäß dieser Analyse ergibt sich für eine Operation mit autologer Spongiosa ein finanzieller Vorteil von $774 \text{ €} - 597,07 \text{ €} = 176,93 \text{ €}$. Die Verwendung von DBM ist damit um 3,7 % teurer als die Entnahme autologer Spongiosa (Tab. 4.4).

	DBM	Autolog	Differenz
OP-Dauer [min] (Schnitt-Naht-Zeit)	89,7 +/- 8,7	108,3 +/- 5,9	- 18,6
Direkte Kosten [€]	866,00	92,00	774,00
Indirekte Kosten [€] (OP-Kosten)	4.099,20	4.696,27	- 597,07
Gesamtkosten [€]	4.965,20	4.788,27	176,93

Tab. 4.4: Kosten-Nutzen-Analyse

Während die direkten Materialkosten bei Verwendung von DBM um 774,- € höher liegen, können dabei 597,07 € indirekte Kosten im OP gespart werden. Insgesamt ist der Einsatz autologer Spongiosa um 176,93 € billiger.

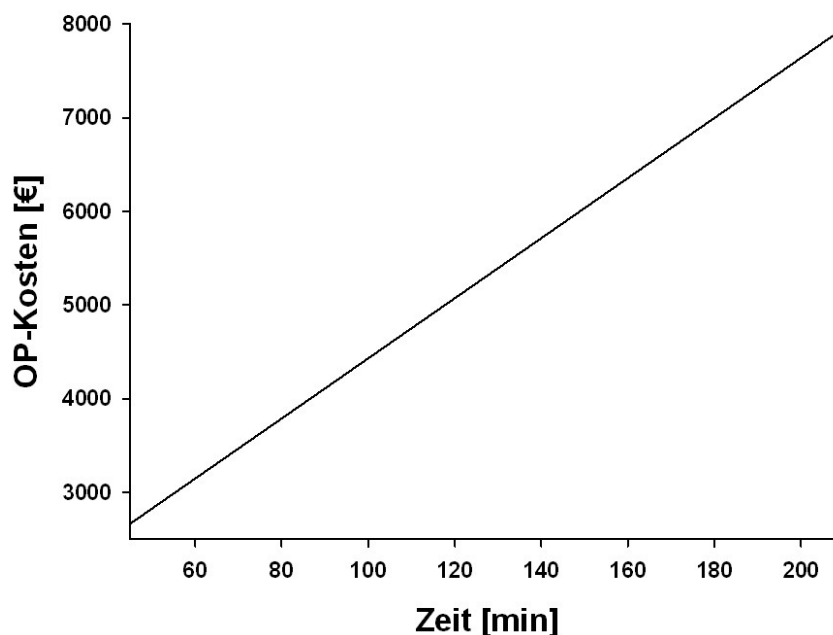


Abb. 4.14: Funktion der Operationskosten in Abhängigkeit von der Zeit

Zugrunde liegen die Daten für einen operativen Wirbelsäuleneingriff mit Spondylodese von einem Segment des InEK. Unter den im Text geschilderten Annahmen ergibt sich die Funktion der Operationskosten zu $y(x) = 1.219,83 \text{ €} + 32,1 \text{ €/min} \cdot x \text{ min}$.

4.2 Pseudarthrosen

4.2.1 Patientenkollektiv

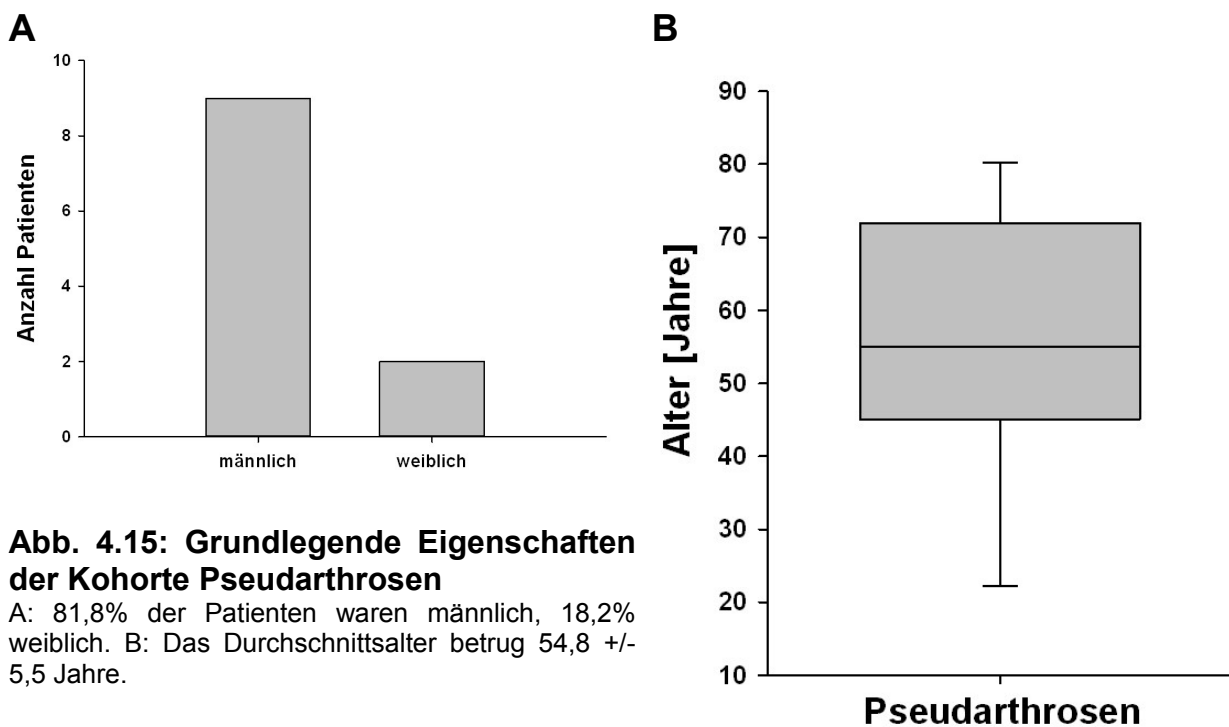
Die Kohorte der Patienten, die aufgrund der Diagnose „Pseudarthrose“ unter Verwendung von Demineralisierter Knochenmatrix operativ revidiert wurden, bestand aus elf Patienten.

Geschlecht

Neun (81,8%) Patienten aus der Pseudarthrosen-Gruppe waren männlichen und zwei (18,2%) weiblich (Abb. 4.15A).

Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 20 und 82 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug 54,9 +/- 5,5 Jahre. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren (Abb. 4.15B).



4.2.2 Diagnosen/Lokalisation

Der häufigste Lokalisationsort der Pseudarthrose war in dieser Kohorte mit 45,5% das Femur (5 Patienten). Drei Patienten (27,3%) hatten eine Pseudarthrose der Clavicula. Jeweils einmal (je 9,1%) war die Pseudarthrose am Oberen Sprunggelenk (OSG), Sternum bzw. an der Tibia lokalisiert (Abb. 4.16).

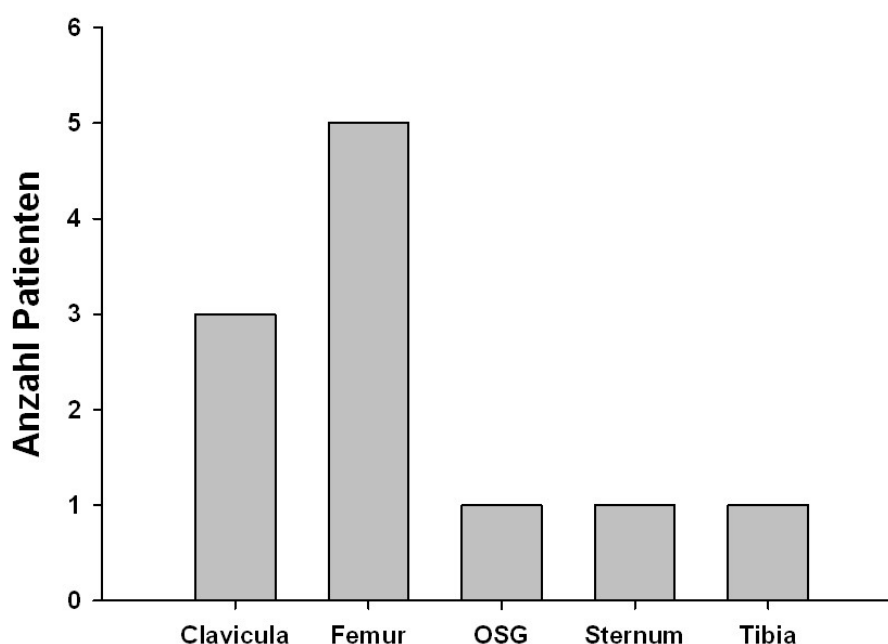


Abb. 4.16: Lokalisation der Pseudarthrosen

lag eine Pseudarthrose des Femurs, in 27,3% der Clavicula vor. In jeweils 9,1% waren OSG, Sternum und Tibia betroffen.

4.2.3 Operation

Operateure

Die Operationen wurden von acht verschiedenen Operateuren durchgeführt. Davon führte einer drei, ein weiterer zwei und alle anderen jeweils ein Eingriff durch.

Schnitt-Naht-Zeit

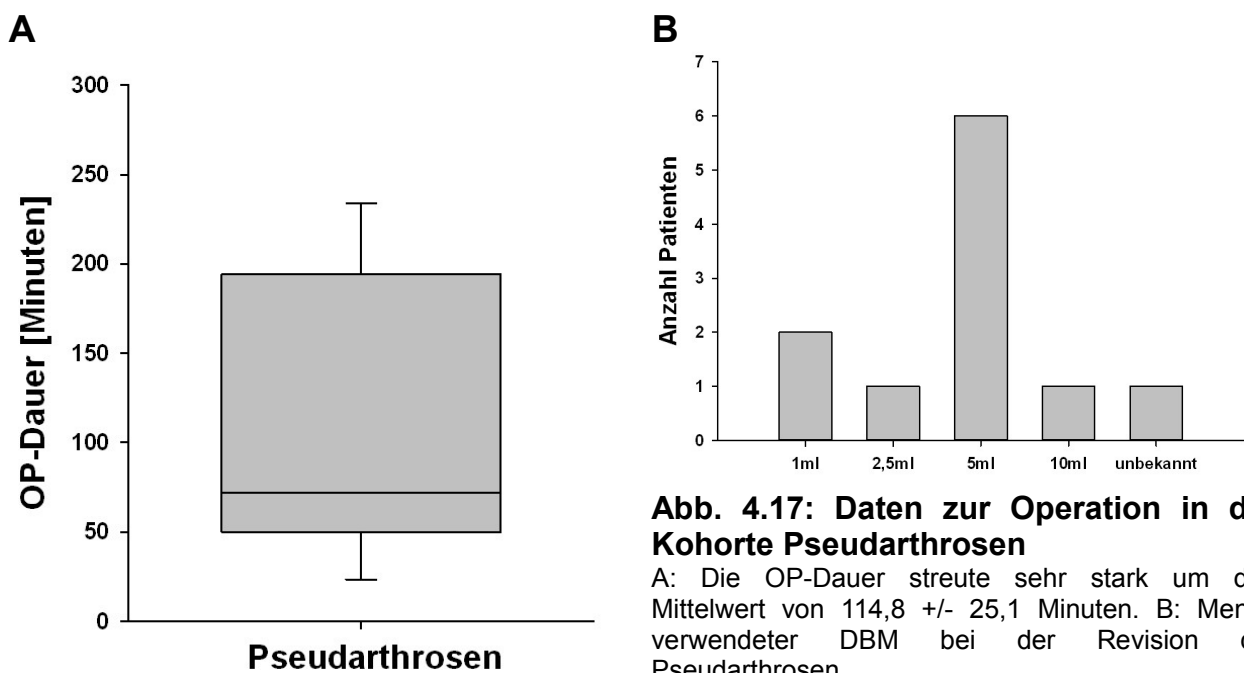
Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit lag bei 114,8 +/- 25,1 Minuten. Die kürzeste Dauer betrug bei sehr inhomogener Verteilung 19 Minuten, die längste 241 Minuten; der Median

lag bei 65 Minuten (Abb. 4.17A).

Menge verwendeter DBM / Metallimplantate

Durchschnittlich wurden 4,5 +/- 2,6ml Demineralisierte Knochenmatrix verwendet. Am häufigsten (bei sechs Patienten) wurde 5ml DBM eingebracht.

Bei 4 Patienten wurde zusätzlich zur DBM autologe Spongiosa angelagert. Bei acht von elf Patienten wurde außerdem ein im Rahmen der Primärversorgung eingebrachtes Metallimplantate gewechselt, bei zwei Patienten wurde ein neues Metallimplantat implantiert (Abb. 4.17B).



Dauer des stationären Aufenthalts

Die Dauer des stationären Aufenthalts lag im Durchschnitt bei 5,6 +/- 1,3 Tagen, der Median bei fünf Tagen. Der Minimalwert betrug null Tagen (ambulant), die maximale Aufenthaltsdauer lag bei 13 Tagen (Abb. 4.18).

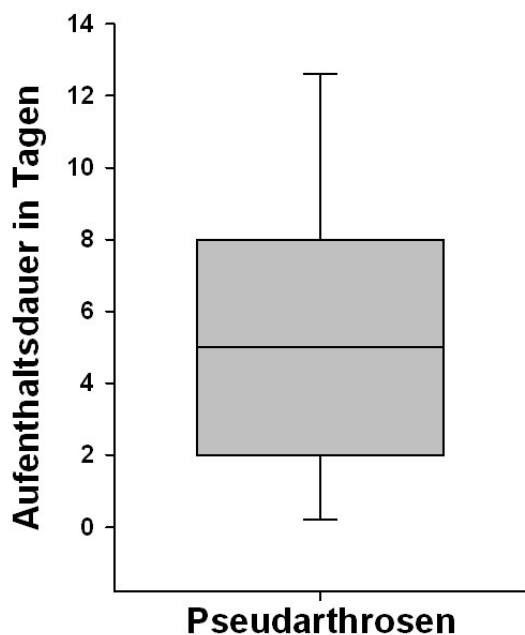


Abb. 4.18: Dauer des stationären Aufenthalts in der Kohorte Pseudarthrosen

Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus nach Pseudarthrosenrevision unter Verwendung von DBM betrug $5,6 \pm 1,3$ Tage.

4.2.4 Postoperativer Verlauf

Postoperative Komplikationen

Bei einem 31-jährigen Patienten sowie bei einer 50-jährigen Patientin bildete sich ein subcutanes Hämatom im Bereich der Operationswunde aus, das jedoch in beiden Fällen nicht revisionspflichtig war. Ebenso traten keine revisionspflichtigen Infekte auf.

Heilungsraten

Nach zwölf Monaten war bei vier von elf (36,4%) Pseudarthrosen-Patienten anhand radiologischer (Zeichen der knöchernen Durchbauung) und klinischer Kriterien (Schmerzfreiheit) die knöchernen Konsolidierung erfolgt.

Bei ebenfalls vier Patienten (36,4%) wurde eine ausbleibende knöchernen Konsolidierung festgestellt, in drei dieser Fälle musste eine Re-Operation durchgeführt werden. Betroffen waren zwei Patienten mit Pseudarthrosen nach subtrochantärer Femurfraktur und jeweils ein Patient nach Claviculafraktur und OSG-Arthrodese.

Bei drei Patienten (27,3%) kam es im Verlauf zu einem Versagen des Metallimplantats. Dabei handelte es sich um zwei Pseudarthrosen nach subtrochantärer Femurfraktur sowie eine nach medialer Claviculafraktur (*Abb. 4.19*).

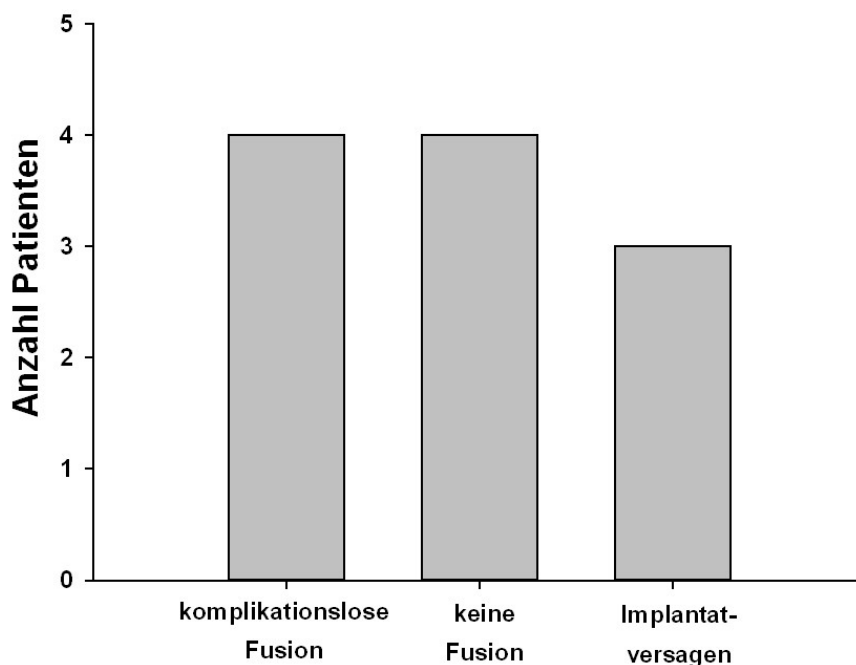


Abb. 4.19: Ergebnisse nach Revision von Pseudarthrosen mit DBM

In 36,4% konnte nach einer Revision der Pseudarthrose unter Einsatz von DBM eine Fusion erzielt werden, in ebenso vielen Fällen nicht. In 27,3% versagte das zusätzliche Metallimplantat.

Histologische Befunde

Bei einem 59-jährigen Patienten mit atropher Pseudarthrose (SC-Gelenk-Instabilität links) der medialen Clavicula links wurde im Rahmen der Pseudarthrosenrevision mit DBM-Anlagerung eine Histologie entnommen (*Abb. 4.20*):

Es zeigten sich spongiöse, teils verplumpte Knochenfragmente mit Markraumfibrose und beginnender Kallusbildung. Es bestand kein Anhalt für Malignität oder Infekt.

Im Verlauf kam es bei diesem Patienten zu einem Implantatversagen, weshalb in der Folge eine weitere Histologie zur Beurteilung der Osteointegration der eingebrachten DBM entnommen wurde. Es zeigte sich hypertrophisches und kapillarreiches Granulationsgewebe mit Knochenmikrosequestern sowie Fibrose. Bei dem Patienten war zudem ein Mundbodenkarzinom bekannt, Malignität im Bereich der Pseudarthrose konnte aber erneut ausgeschlossen werden.

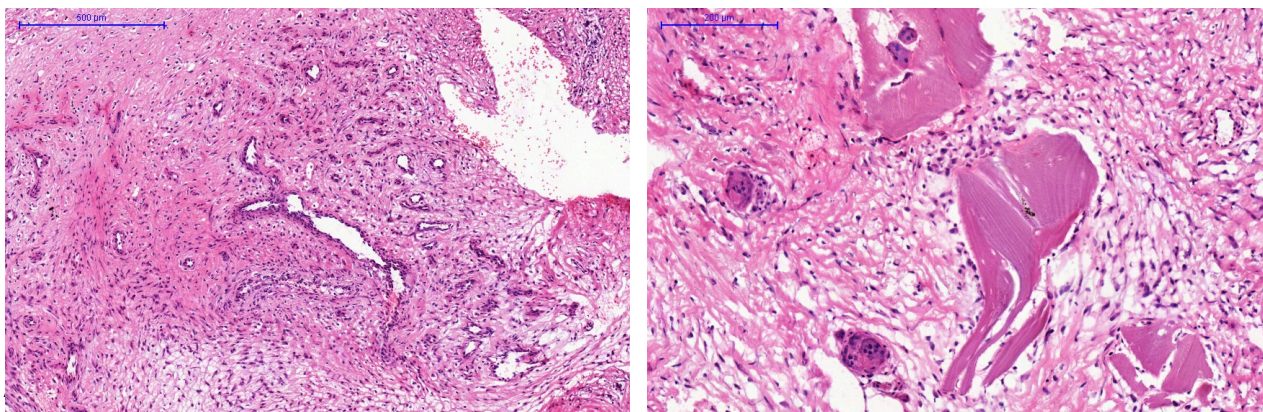


Abb. 4.20: Histologie 1,5 Monate nach DBM-Anlagerung

Aufgrund eines Implantatbruchs und gleichzeitig bestehendem Mundbodenkarzinom wurde bei einem 59-jährigen Patienten ca. 1,5 Monate nach DBM-Anlagerung eine Histologie aus dem Bereich der Pseudarthrose der Clavicula entnommen. A: Granulationsgewebe, B: Knochensequester

Bei einer 20-jährigen massiv adipösen Patientin mit Claviculapseudarthrose links persistierte die Pseudarthrose auch noch 20 Monate nach der Revision, in deren Rahmen auch DBM eingebracht wurde. Es wurde eine erneute Revisionsoperation durchgeführt und dabei auch eine Histologie gewonnen (Abb. 4.21):

Im Gewebe der linken Clavicula zeigte sich im pathologisch-anatomischen Gutachten bei fehlendem Anhalt auf Entzündung oder Malignität „vitaler kortikaler und spongioser Knochen mit Vernarbung und Zeichen der Reparatur bei klinisch angegebener Pseudarthrose“ und war somit histologisch mit einer hypertrophen Pseudarthrose vereinbar.

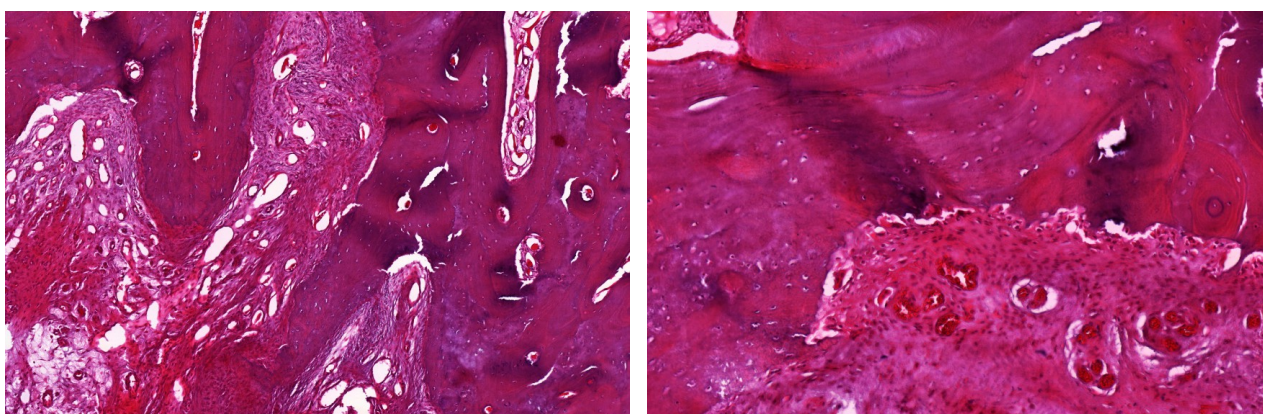


Abb. 4.21: Histologie 20 Monate nach DBM-Anlagerung

Im Rahmen einer Revisionsoperation bei klinisch persistenter Pseudarthrose der Clavicula einer 20-jährigen Patientin wurde 20 Monate nach DBM-Anlagerung eine Histologie entnommen. A: fibrotische Areale, B: Zeichen des Knochenumbaus

5. Diskussion

Critical size-Defekte, also Frakturen, bei denen aufgrund ihrer Größe eine spontane Heilung unwahrscheinlich ist, erfordern den Einsatz von Knochenersatzmaterial in der operativen Versorgung. Andernfalls sind die Voraussetzungen für eine ordnungsgemäße Frakturheilung wie sie Giannoudis et al. im „diamond concept“ beschreiben – Osteoinduktion, Osteogenese, Osteokonduktion und mechanische Stabilität – nicht ausreichend erfüllt [5, 59].

Üblicherweise wird dabei autologe Spongiosa verwendet, was nach wie vor als Goldstandard in der Knochenersatztherapie gilt [5, 9, 10, 11, 12]. Jedoch ist deren Verfügbarkeit begrenzt, zudem können bei der Entnahme auch schwerwiegende Komplikationen wie Infektionen, Beckenfrakturen, Blutungen oder prolongierte postoperative Schmerzzustände auftreten [85]. In den vergangenen Jahrzehnten wurden daher zahlreiche Alternativmaterialien entwickelt, die in die Gruppen allogene Knochenersatzstoffe, Kalziumkeramiken und rekombinante Zytokine eingeteilt werden können [5, 11, 61, 71].

Einer der allogenen Knochenersatzstoffe ist DBM. Sie wird durch Demineralisierung aus allogenem Knochen gewonnen. Ihre Wirkung beruht in erster Linie auf Osteoinduktion durch in ihr enthaltene Wachstumsfaktoren wie z.B. BMPs, zusätzlich ist DBM osteokonduktiv [5, 26, 27, 110].

Auch in der operativen Versorgung von traumatischen Wirbelkörperfrakturen sowie von Pseudarthrosen ist häufig der Einsatz von Knochenersatzmaterial indiziert [9, 13, 15, 134]. Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einsatz von DBM in der Klinik für Unfallchirurgie des UKR hinsichtlich der Fusionsergebnisse und Komplikationen in der dorsalen Fusion von traumatisch bedingten Wirbelkörperfrakturen sowie bei Pseudarthrosen zu analysieren. Für die Wirbelkörperfrakturen erfolgte zudem der Vergleich mit einer autologen Kontrollgruppe und eine Kosten-Nutzen-Analyse.

5.1 Studienteil Wirbelsäule:

5.1.1 Methodische Aspekte

5.1.1.1 Patientenpopulation:

In der vorliegenden Arbeit wurden die postoperativen Ergebnisse von 16 Patienten, die nach frischer, traumatischer Wirbelkörperfraktur der BWS oder LWS eine dorsale Spondylodese mit DBM erhielten, im Sinne einer retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie mit 45 Patienten verglichen, bei denen autologe Spongiosa zum Einsatz kam.

Angesichts von jährlich rund 8.000 schwerwiegenden Verletzungen der Brust- und Lendenwirbelsäule in Deutschland, die zudem nicht alle einer operativen Therapie bedürfen [121] sind an einem einzelnen Zentrum größere Patientenkollektive nur schwierig zu erzielen – insbesondere wenn man die Tatsache berücksichtigt, dass DBM am UKR in der dorsalen Spondylodese erst seit 2008 eingesetzt wird und der Goldstandard nach wie vor die autologe Knochentransplantation ist. Zudem konnten aufgrund des retrospektiven Studiencharakters von den 31 Patienten, bei denen DBM bei entsprechenden Frakturen im Laufe der untersuchten fünf Jahre zur dorsalen Fusion eingesetzt wurde, nur 16 (51,6%) in die Studie eingeschlossen werden. Dies zeigt andererseits, dass strenge Ein- und Ausschlusskriterien an die Studienkohorten angelegt wurden (*vgl. Kap. 5.1.1.2*), die eine Verzerrung der Ergebnisse durch andere Variablen als das eingesetzte Knochenersatzmaterial vermeiden und zu einer großen Homogenität im untersuchten Patientengut führen:

Bezüglich der grundlegenden Eigenschaften Alter (43,5 Jahre vs. 45,1 Jahre) und Geschlechtsverteilung (68,8% männlich vs. 71,1% männlich) bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der DBM-Kohorte und der autologen Kohorte. Da der Knochenmetabolismus entscheidend von Geschlechtshormonen gesteuert wird [147] – beispielsweise steigert Östrogen die Expression von Osteoprotegerin (*vgl. Kap. 2.1.1*) [148] – und mit fortschreitendem Alter das Potenzial zur Knochenneubildung v.a. durch eine Verminderung der Osteoblastenpopulation geringer wird [149], ist die Gleichwertigkeit der Gruppen in diesen Punkten ein wesentliches Kriterium für ihre Vergleichbarkeit. Insbesondere bestand auch zwischen den DBM- und autologen Patientinnen kein

Altersunterschied, sodass sich die Gruppen hinsichtlich des durch die hormonellen Umstellungen im Rahmen der Menopause veränderten Knochenmetabolismus ebenfalls nicht relevant unterscheiden dürften.

Zwar war im autologen Kollektiv der Anteil der Typ A-Frakturen etwas niedriger und der der B-Frakturen etwas höher als in der DBM-Kohorte, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Auch hinsichtlich der Frakturlokalisierung gab es keine relevanten Differenzen zwischen den Gruppen. Diese beiden Parameter sprechen dafür, dass die Verletzungsschwere und die postoperativ auf die Frakturen einwirkende Mechanik in beiden Gruppen ähnlich waren und eine Vergleichbarkeit in dieser Hinsicht daher ebenfalls gegeben ist.

Auch thematisch verwandte Studien analysieren Patientenkollektive vergleichbarer Größe: Kang et al. berichtet in einer prospektiven Studie [150], die an vier Zentren durchgeführt wurde, über insgesamt 41 Patienten mit Spinalkanalstenose in Verbindung mit degenerativer Spondylolisthese, die mit einer dorsalen Spondylodese eines Segments versorgt wurden. Davon erhielten 28 Patienten DBM in Verbindung mit autologem Knochen, der lokal an den Gelenkfortsätzen und Bogenplatten gewonnen wurde, bei 13 kam autologer Knochen aus dem dorsalen Beckenkamm zum Einsatz. Der Altersdurchschnitt dieser Kollektive lag mit 64,3 Jahren bzw. 65,3 Jahren rund 20 Jahre höher als in der vorliegenden Studie, was daraus resultiert, dass eine degenerative Erkrankung und nicht wie hier eine traumatische Ursache die OP-Indikation lieferte. Das Geschlechterverhältnis war beinahe ausgeglichen. Interessanterweise hatte die Studienpopulation von Kang et al. ursprünglich aus 55 Patienten bestanden, jedoch konnten beispielsweise aufgrund von fehlendem follow-up trotz des prospektiven Designs nur 41 Patienten (74,5%) in die endgültige Analyse eingeschlossen werden, für die sekundären Endpunkte gar nur 32 Patienten (58,2%). Dass angesichts dessen im Rahmen der vorliegenden Arbeit trotz des retrospektiven Charakters und strenger Ein- und Ausschlusskriterien (*vgl. Kap. 5.1.1.2*) 16 von 31 DBM-Patienten (51,6%) und 45 von 69 autologen Patienten (65,2%) in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, spricht für eine konsequente Nachbeobachtungspraxis am UKR.

Vaccaro et al. vergleicht in einer ebenfalls prospektiven Fallserie insgesamt 73 Patienten mit degenerativer Spondylolisthese oder degenerativen Bandscheibenerkrankungen, die sich einer dorsalen Fusion unterzogen [151]. Bei 27 Patienten wurde dabei ausschließlich

autologe Spongiosa angewendet, bei weiteren 27 Patienten DBM in Verbindung mit autologer Spongiosa und bei 19 Patienten DBM in Verbindung mit Knochenmarkspirat. Auch hier wurde die dorsale Spondylodese also bei degenerativer Indikation untersucht, eine Evaluation des alleinigen Einsatzes von DBM fand nicht statt.

Cammissa et al. setzten DBM in einer prospektiven multizentrischen Studie (sieben Zentren) in der dorsalen Fusion bei 120 Patienten mit degenerativer Spondylolisthese, degenerativer Bandscheibenerkrankung und Revisionen früherer Fusionen ein [13]. Dabei wurde die Fusion randomisiert auf jeweils einer Seite ausschließlich mit autologer Spongiosa aus dem Beckenkamm durchgeführt, auf der anderen mit DBM in Verbindung mit autologer Spongiosa. Ein Vergleich fand also nicht zwischen zwei unterschiedlichen Studiengruppen, sondern zwischen der rein autologen und der kombiniert autolog-allogenen Seite der Fusion bei denselben Patienten statt. Naturgemäß können so identische Vergleichskollektive erzielt werden, was jedoch mit einigen methodischen Einschränkungen erkauft wird (vgl. Kap. 5.1.2.3). Das Geschlechterverhältnis in der Studienpopulation war ausgeglichen, Angaben zum Alter werden nicht gemacht. Auch hier wurden trotz prospektivem Design nur 81 Patienten (67,5%) über den zuvor geforderten Zeitraum von 24 Monaten nachbeobachtet.

Schließlich findet sich in der Literatur zum Einsatz von DBM bei der dorsalen Spondylodese eine Studie von Hoffmann et al. [152]. In dieser werden retrospektiv alle entsprechenden Operationen von 03/2002 bis 06/2009 in einer orthopädischen Privatpraxis ausgewertet. Von diesen insgesamt 2.549 Eingriffen flossen 1.398 (54,8%) in die Analyse ein. Dies bewegt sich prozentual in einer ähnlichen Größenordnung wie in der vorliegenden Arbeit. Hoffmann et al. vergleichen den Einsatz von rh-BMP-2 (947 Patienten), DBM (306 Patienten) und autologer Spongiosa (145 Patienten). Die zur Operation führenden Indikationen werden nicht genannt, aufgrund des ambulanten Settings ist jedoch von überwiegend nicht-akuten, also degenerativen Ursachen auszugehen. Dafür spricht auch das Durchschnittsalter von 60 Jahren, in der DBM-Gruppe sogar 63 Jahren sowie die Tatsache, dass im Studienkollektiv weibliche Patienten (58,9%) überwiegen.

Eine systematische Untersuchung zum Einsatz von DBM bei der dorsalen Spondylodese traumatischer thorakolumbalen Frakturen existiert bisher nicht, sodass die vorliegende Arbeit erste Evidenz zu dieser Fragestellung präsentiert.

5.1.1.2 Studiendesign:

Röntgenbilder

Alle Patienten wurden präoperativ mittels CT evaluiert. Postoperativ wurden Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen und ebenfalls ein CT durchgeführt. Im follow-up wurden nach sechs und zwölf Wochen sowie nach sechs und zwölf Monaten erneut konventionelle Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen angefertigt. Ergänzende CT-Untersuchungen fanden nur bei Komplikationen oder zur Bestätigung der Durchbauung statt, wenn der Patient eine Implantatentfernung wünschte.

Die radiologische Evaluation des postoperativen Heilungsverlaufs wird im Literaturvergleich sehr unterschiedlich durchgeführt: In der erwähnten Studie von Cammisa et al. [13] kam ebenfalls ausschließlich konventionelle Technik zum Einsatz – nach drei, sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten statische Aufnahmen und zusätzlich nach zwölf, 18 und 24 Monaten Funktionsaufnahmen. Hoffmann et al. [152] führten standardmäßig Röntgenaufnahmen nach zwei, sechs und zwölf Wochen sowie nach sechs und zwölf Monaten durch, nur bei Verdacht auf Implantatlockerung, Instabilität oder Pseudarthrose wurde ein CT angefertigt. Demgegenüber kam in der Studie von Kang et al. [150] neben konventionellen Röntgenaufnahmen nach zwölf Monaten standardmäßig auch ein CT zum Einsatz. Soweit hier keine Fusion feststellbar war, wurde dieses nach 24 Monaten wiederholt. Zwar wäre aus wissenschaftlicher Sicht zur Beurteilung der Durchbauung einer Spondylodese prinzipiell auch im Rahmen der vorliegenden Studie der reguläre Einsatz des CTs im Rahmen der Nachkontrollen sinnvoll gewesen, angesichts der erhöhten Strahlenbelastung kann eine solche Untersuchung aber aufgrund ethischer Aspekte ohne medizinische Indikation nicht vertreten werden.

Die Röntgen- bzw. CT-Bilder wurden von unabhängigen Radiologen befundet. Eine Einflussnahme auf die Befundung im Sinne eines „Observer Bias“ bestand somit nicht. Lediglich ergänzende Informationen (z.B. Frakturklassifikation) wurden direkt dem Bildmaterial entnommen.

Ein-/Ausschlusskriterien

In die DBM-Kohorte wurden frische, traumatisch bedingte thorakolumbale Wirbelfrakturen eingeschlossen, die eine dorsale Spondylodese unter Verwendung von DBM erhielten.

Einzigster Unterschied in der Kontrollkohorte war der Einsatz von autologer Spongiosa statt DBM. Bis August 2008 wurde am UKR standardmäßig autologe Spongiosa bei der dorsalen Fusion eingesetzt, ab August 2008 wurde dann regelhaft DBM verwendet. Alle anderen Behandlungsparameter (OP-Indikation, OP-Technik, Nachbehandlung) sind am UKR standardisiert und wurden im Zuge dieser Umstellung beibehalten. Somit ist davon auszugehen, dass die Art des eingesetzten Knochenersatzmaterials die einzige Variable darstellt, die sich zwischen den beiden Kohorten unterscheidet.

Voraussetzung für den Einschluss war zudem ein follow-up von mindestens zwölf Monaten. In anderen Studien beträgt die minimale Nachbeobachtungszeit nach dorsaler Fusion zwischen sechs und 24 Monaten [150, 152; 153]. Histologische Untersuchungen bei Patienten, die unter Einsatz von DBM dorsal fusioniert wurden, lassen ein Beobachtungsintervall von zwölf Monaten als ausreichend erscheinen: In einer Studie wurde neun Patienten im Rahmen der elektiven Implantatentfernung eine Knochenbiopsie entnommen. Reste der eingebrachten DBM fanden sich bis maximal neun Monate nach der Primäroperation [83]. Ein weiterer Fallbericht beschreibt die vollständige Inkorporation der eingebrachten DBM nach elf Monaten [154].

Ausgeschlossen wurden Patienten mit primärem Querschnitt und osteopriver Grunderkrankung. Dies war zum einen darin begründet, dass nach primärem Querschnitt die Beurteilung von Schmerzen und Beweglichkeit nach dorsaler Fusion durch die neurologische Symptomatik beeinträchtigt sein kann. Zum anderen gestaltet sich die Nachbehandlung bei neurologischer Beteiligung anders – eine Belastung wird vermieden. Das Fehlen mechanischer Reize beeinflusst jedoch direkt die Knochenbildung [155] und somit auch den Heilungsverlauf.

Bei osteopriven Grunderkrankungen wie beispielsweise Osteoporose oder Osteogenesis imperfecta unterscheiden sich Knochenstoffwechsel bzw. Knochenstruktur grundlegend von Normalbedingungen [47] und beeinflussen somit den Heilungsverlauf als intervenierende Variablen. Damit kann der Effekt des Knochenersatzmaterials auf den Heilungsverlauf nicht mehr zweifelsfrei erhoben werden. Ebenfalls ausgeschlossen wurde ein Patient, der beide Knochenersatzmaterialien erhalten hatten, da hier keine Unterscheidung zwischen den Auswirkungen von DBM und autologer Spongiosa möglich war.

In den bereits genannten, thematisch verwandten Studien werden Ein- und

Ausschlusskriterien angelegt, die sich teilweise decken, zum Teil aber auch deutlich unterscheiden:

Kang et al. [150] schließt lediglich Patienten mit lumbaler Spondylolisthese und dorsaler Spondylodese eines einzigen Segments zwischen 18 und 80 Jahren ein, zudem müssen die Patienten in ihrer Lebensführung selbstständig und gehfähig sein. Letzteres ist in Analogie zur bei der vorliegenden Studie geforderten neurologischen Symptommfreiheit zu sehen, da sonst die Wirbelsäule in der Nachbehandlung nicht oder deutlich geringer belastet wird (s.o.). Ausgeschlossen werden in der Studie von Kang et al. u.a. Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen (Infektionen, osteopore Grundkrankungen, Diabetes), bestimmten Medikamenten (Glukokortikoide, Östrogen, nichtsteroidale Antirheumatika) und Raucher (innerhalb der letzten vier Wochen vor Operation sowie sechs Monate nach Operation). Da all diese Umstände potentielle Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben, sind sie als Ausschlusskriterien sinnvoll zu bewerten, allerdings nur bei einer prospektiven Studie anwendbar, da die meisten der dazu notwendigen Daten retrospektiv nicht mehr zuverlässig erhoben werden können. Kang et al. müssen selbst bei prospektivem Design einräumen, dass auf die Wichtigkeit der postoperativen Nikotinkarenz lediglich energisch hingewiesen wurde, eine Kontrolle aber nicht stattfinden konnte.

In die Studie von Hoffmann et al. [152] wurden mindestens 18-jährige Patienten mit lumbaler dorsaler Spondylodese eingeschlossen. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurden thorakale Spondylodesen und Patienten mit zusätzlicher ventraler Versorgung explizit ausgeschlossen. Das geforderte follow-up betrug sechs Monate. Da keine Einschränkung bezüglich der OP-Indikation erfolgte, ist das Patientenkollektiv somit als sehr heterogen zu bewerten, das Nachbeobachtungsintervall erscheint grenzwertig kurz (s.o.).

Auch Cammisa et al. schließt in seiner Studie [13] Patienten mit Begleiterkrankungen oder Medikamenten, deren Beeinflussung des Knochenstoffwechsels bekannt ist, aus. Entscheidender Unterschied zur vorliegenden Arbeit, ist auch hier die zum Einschluss führende OP-Indikation (degenerative Spondylolisthese oder Bandscheibenerkrankung, Revision früherer Fusion), Wirbelfrakturen sowie Spondylodesen über mehr als drei Segmente werden explizit ausgeschlossen.

„Matching“

Das „Matching“ der Kontrollpatienten zu den jeweiligen Fällen der DBM-Gruppe für die Kosten-Nutzen-Analyse wurde anhand der Kriterien Geschlecht, Frakturklassifikation und Alter vorgenommen.

Auf diese Weise konnte in beiden Gruppen eine absolut identische Verteilung von Geschlecht und Frakturtypen erreicht werden, das durchschnittliche Alter unterschied sich nur geringfügig und nicht signifikant. Somit kann von einer guten Vergleichbarkeit der Fall- mit der Kontrollgruppe ausgegangen werden.

Wie die Auswertung weiterer Parameter zeigt, waren diese drei „Matching“-Kriterien ausreichend, um die beiden Gruppen auch hinsichtlich anderer, nicht beim „Matching“ berücksichtigter Parameter, gleichwertig zu gestalten. So war insbesondere die Zahl der versteiften Segmente in beiden Gruppen gleich. Auch die Frakturlokalisationen unterschieden sich nicht signifikant. Damit kann angenommen werden, dass die OP-Dauer in den beiden Gruppen nicht durch unterschiedlich anspruchsvolle oder umfangreiche Eingriffe beeinflusst wurde.

In der Literatur findet sich lediglich eine weitere Fall-Kontroll-Studie zum Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei der dorsalen Spondylodese: Neen et al. [156] vergleicht dabei 50 Patienten, bei denen als Knochenersatzmaterial eine zuvor mindestens 20 Minuten in Knochenmarksaspirat inkubierte Matrix aus Kollagen und Hydroxylapatit zum Einsatz kam, mit historischen Kontrollpatienten, denen autologe Spongiosa aus dem Beckenkamm entnommen wurde. Dabei werden für das Matching die Kriterien Alter, Geschlecht und operative Prozedur (z.B. dorsolaterale Fusion, kombinierte dorsoventrale Fusion) zugrunde gelegt und damit vergleichbare Parameter wie in der vorliegenden Arbeit gewählt.

5.1.2 Ergebnisse

5.1.2.1 Grundlegende Eigenschaften der Kohorten

Das mittlere Alter in der DBM-Kohorte lag bei 43,5 Jahren, in der autologen Kohorte bei 45,1 Jahren. 68,8% der DBM-Patienten und 71,1% der autologen Patienten waren männlich. Dies ist weitgehend mit den Beschreibungen anderer Autoren zu traumatischen Wirbelsäulenfrakturen identisch, die ein Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt von

39,5 bis 45,7 Jahren sowie einen Anteil männlicher Patienten zwischen 62,7% und 66,4% angeben [157, 158, 159, 160]. Auch die in der Literatur beschriebene Häufung von Frakturen am thorakolumbalen Übergang findet sich im vorliegenden Kollektiv wieder [121, 157, 159]. Eine prospektive multizentrische Studie traumatischer thorakolumbalen Wirbelsäulenfrakturen in Deutschland und Österreich fand mit 57,8% A-Frakturen, 24,3% B-Frakturen und 17,9% C-Frakturen zudem auch eine ähnliche Verteilung der Frakturklassifikationen wie unter den hier analysierten Patienten [159].

5.1.2.2 Operation

Reinhold et al. legt in der im vorstehenden Abschnitt genannten Studie, die 865 Patienten aus acht Zentren einschließt, auch Daten zu den in der vorliegenden Arbeit analysierten Kennzeichen der operativen Versorgung vor: Dabei war die Operationsdauer bei dorsalem Vorgehen mit durchschnittlich 152 Minuten deutlich länger als die Schnitt-Naht-Zeit der UKR-Patienten in der DBM- (96,8 Minuten) und autologen Gruppe (105,7 Minuten). Bezüglich der Zahl der versteiften Segmente werden für die dorsale Versorgung in 73,3 % maximal zwei versteifte Bewegungssegmente beschrieben, im UKR-Kollektiv waren es für die Patienten beider Gruppen zusammen genommen 67,7% und damit etwas mehr Operation mit langstreckigen Fusionen. Als Metallimplantat wurde in der überwiegenden Zahl der Fälle ein winkelstabiler Fixateur interne eingesetzt, auch das im Regensburger Kollektiv hauptsächlich eingesetzte USS ist ein solcher. Bei Reinhold et al. wurden von den insgesamt 699 dorsal versorgten Patienten 45,6 % beim gleichen oder einem späteren Eingriff auch von ventral operiert. Dies entspricht beinahe exakt dem Wert im autologen Kontrollkollektiv der vorliegenden Studie (45,7%). Für die Dauer vom Unfall bis zum ersten Eingriff gibt Reinhold et al. einen Median von zwei Tagen an, auch dies deckt sich mit dem in der vorliegenden Arbeit gefundenen Wert für die autologe Gruppe. [159, 161]

Zu weitgehend ähnlichen Ergebnissen kommt auch die der zitierten Arbeit vorangehende Studie aus den 1990er-Jahren [162].

Insgesamt zeigt sich also, dass sich die operative Versorgung traumatischer thorakolumbalen Wirbelkörperfrakturen am UKR nicht wesentlich von anderen Kliniken unterscheidet. Die etwas höhere Anzahl versteifter Segmente am UKR könnte Ausdruck seiner Stellung als überregionales Traumazentrum mit möglicherweise schwereren

Verletzungen als in anderen Kliniken sein.

Die operative Versorgung in der autologen Kohorte und der DBM-Kohorte unterschied sich lediglich im Punkt einer signifikant höheren Rate kombiniert dorso-ventraler Versorgung in der DBM-Kohorte. Angesichts der identischen Verteilung der Frakturklassifikationen, in der sich Verletzungsmechanismus und somit auch (In-)Stabilität der Verletzung ausdrücken, ist dies überraschend. Allerdings kann auch in größeren Kollektiven – vermutlich bedingt durch verbesserte Techniken der ventralen Versorgung – unabhängig von der Verletzungsschwere eine Zunahme der kombinierten dorsoventralen Versorgung beobachtet werden [161]. Eine positive Beeinflussung der Fusionsraten in der DBM-Kohorte durch die im Sinne des diamond concept so vorliegende zusätzliche Stabilität kann in der vorliegenden Studie jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

5.1.2.3 Postoperativer Verlauf

Fusionsraten

Nach radiologischen und klinischen Kriterien waren nach zwölf Monaten in der DBM-Gruppe 15 der 16 Fusionen (93,8 %) durchbaut, in der autologen Gruppe war dies bei allen 45 Patienten (100 %) der Fall. Fusionen ohne zwischenzeitliches Auftreten jeglicher Komplikationen zeigten sich bei 93,8 % der Patienten der DBM-Kohorte und bei 93,3 % der autologen Fälle. Statistisch bestand jeweils kein Unterschied zwischen den Kollektiven.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich DBM also als gleichwertig zum Goldstandard „autologe Spongiosa“ in der dorsalen Fusion frischer, traumatisch bedingter thorakolumbalen Wirbelkörperfrakturen.

Die prinzipielle Wirksamkeit von DBM bei der dorsalen Fusion konnte bereits in verschiedenen Tiermodellen (z.B. Kaninchen, Ratte, Schaf) gezeigt werden [163, 164, 165]. Auch im direkten Vergleich mit autologer Spongiosa [166, 167, 168, 169] erwies sie sich unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen als gleichwertig.

Die in der Literatur beschriebenen Daten zum Einsatz von DBM in der dorsalen Fusion beim Menschen unterstützen dies.

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der Zusatz von DBM zu autologer Spongiosa als „graft extender“ und damit eine Reduktion der notwendigen Knochenentnahme vom Beckenkamm in der dorsalen Fusion keine negativen Auswirkungen auf die beobachteten Fusionsraten hat: Schizas et al. [170] konnte dies an 59 Patienten mit Spondylolisthese, Spinalkanalstenose, degenerativen Bandscheibenerkrankungen und Frakturen für Fusionen von ein bis zwei Segmenten demonstrieren. Alle Patienten erhielten autologe Spongiosa, die lokal oder aus dem Beckenkamm gewonnen wurde, bei 33 der Patienten wurde dies mit DBM ergänzt. Die Fusionsraten nach zwölf Monaten waren dabei vergleichbar mit den 26 Patienten, die keine DBM erhielten. Sassard et al. [171] berichtet in einer Studie über 56 Patienten, bei denen die dorsale Spondylodese mit DBM zusammen mit lokal gewonnenem Knochen durchgeführt wurde und verglichen dieses Kollektiv mit 52 Patienten, die autologe Spongiosa aus dem Knochenkamm erhielten. Beide Verfahren erwiesen sich als gleichwertig. Eine Analyse von 77 dorsal fusionierten Patienten mit idiopathischer Adoleszentenkyphose, von denen 16 autologe Spongiosa, 25 gefriergetrockneten allogenen Knochen und 36 DBM in Verbindung mit Knochenmarksaspirat erhielten, ergaben in der DBM- und in der autologen Gruppe ebenfalls äquivalente Fusionsraten [172]. Zudem wurde in einer Fallserie von 56 Patienten berichtet, die sich vornehmlich aufgrund von Spinalkanalstenosen einer dorsalen Spondylodese unter Verwendung von DBM und autologer Spongiosa unterzogen. Die radiologische Evaluation der Patienten über zwölf Monate ergab eine stetige Verbesserung bildgebender Parameter der Durchbauung [173].

Die wenigen Studien, die einen direkten Vergleich von DBM allein gegenüber autologer Spongiosa bei der dorsalen Spondylodese anstreben, wurden bereits weiter oben hinsichtlich ihrer methodischen Aspekte erwähnt, im Folgenden sollen sie nochmals aufgegriffen und bezüglich ihrer Ergebnisse diskutiert werden (*Tab. 5.1*).

Cammisa et al. [13] setzte in einer prospektiven multizentrischen Studie bei der dorsalen Fusion auf der einen Seite DBM und auf der anderen Seite autologe Spongiosa aus dem Beckenkamm ein. Die unabhängige und verblindete Auswertung von Röntgenbildern ergab nach 24 Monaten vergleichbare Fusionsraten und Mineralisation auf den „DBM-Seiten“ und den „autologen Seiten“. Auch wenn dies die Gleichwertigkeit von DBM gegenüber autologer Spongiosa zu unterstützen scheint, ist es doch fraglich, ob sich mit

diesem Studiendesign valide Aussagen erzielen lassen. Die getrennte Betrachtung der beiden Wirbelhälften ist ein sehr artifizielles Konstrukt, in der Realität ist eine gegenseitige Beeinflussung der Knochenbildungsprozesse auf der einen und anderen Seite sehr wahrscheinlich.

Eine frühere Untersuchung mit ähnlichem Design [174] kam zu dem Schluss, dass der Einsatz von demineralisiertem Knochen autologer Spongiosa unterlegen sei. Oben genannte Einschränkung sollte auch hier berücksichtigt werden. Zudem muss in diesem Fall die Verwertbarkeit der statistischen Auswertung in Zweifel gezogen werden, da Tests verwendet wurden, die eine Unabhängigkeit der Stichproben zur Voraussetzung haben [175].

In der bereits erwähnten prospektiven und multizentrischen Studie von Kang et al. [150], bei der die Daten von 41 Patienten ausgewertet wurden, konnte demonstriert werden, dass DBM in Kombination mit lokal gewonnenem Knochen bei der posterolateralen Fusion an der LWS nach zwei Jahren vergleichbare Ergebnisse wie autologe Spongiosa aus der Crista iliaca liefert. Der intraoperative Blutverlust war in der DBM-Gruppe signifikant niedriger, die körperliche Leistungsfähigkeit tendenziell besser.

Auch bei Vaccaro et al. [151], dessen Kollektiv 73 Fälle degenerativer Spondylolisthese oder degenerativer Bandscheibenerkrankung umfasste, wurden prospektiv keine signifikanten Unterschiede in der Fusionsrate für den Einsatz von DBM in Verbindung mit Knochenmarksaspirat, für DBM in Verbindung mit autologer Spongiosa sowie für autologe Spongiosa allein festgestellt.

Die retrospektive Analyse von Hoffmann et al. fand im Vergleich einer 306 Patienten umfassenden Gruppe von Patienten, bei denen bei der dorsalen Fusion DBM zum Einsatz kam, mit einer Gruppe von 145 Patienten, bei denen autologe Spongiosa verwendet wurde, non-unions in 13,1 % bzw. 15,2 %. Einschränkend sollte erwähnt werden, dass in der „DBM-Gruppe“ hier auch alle Patienten erfasst wurden, die DBM in Verbindung mit autologer Spongiosa erhielten, deren Anzahl ist aus dem Text der Publikation nicht ersichtlich. Zudem wird nicht auf die Indikationen für die dorsale Fusion im untersuchten Patientengut eingegangen [152].

In einer bisher nicht veröffentlichten Studie von Balling et al., die 2012 auf dem Deutschen Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie vorgestellt wurde [176], wird bei jeweils 15 Patienten DBM prospektiv mit autologer Spongiosa bei der anterioren Fusion von frischen

Verletzungen der thorakolumbalen Wirbelsäule verglichen. Qualitative CT-Analysen neun Monate postoperativ ergaben nicht signifikant unterschiedliche Fusionsraten von 86,7 % bzw. 53,3 %.

Insgesamt deuten die Daten also darauf hin, dass DBM in der dorsalen Fusion eine gleichwertige Alternative zum Goldstandard „autologe Spongiosa“ darstellt. Die vorliegende Arbeit zeigt dies erstmals auch für die dorsale Fusion frischer, traumatischer thorakolumbalen Wirbelsäulenfrakturen.

Wie oben dargelegt, weisen jedoch alle bisher publizierten Studien aufgrund ihres Designs, ihrer Methodik und/oder der Größe der untersuchten Patientenkollektive Limitationen auf, die eine unkritische Verallgemeinerung nicht zulassen. Größere randomisiert kontrollierte und prospektive Studien sind daher dringend notwendig. Nur auf diese Weise ließe sich die Gleichwertigkeit von DBM hinsichtlich der Fusionsrate nach strengen wissenschaftlichen Kriterien zweifelsfrei nachweisen. Zudem könnten in diesem Rahmen weitere, für einen zielgerichteten Einsatz von DBM interessante Fragestellungen untersucht werden. Zu nennen wäre hier z.B., ob sich bestimmte Indikationen oder Patientenkollektive identifizieren lassen, die in besonderem Maße vom Einsatz von DBM profitieren [177].

Autor	eigene Daten		Cammisa		Vaccaro		Hoffmann		Kang	
Jahr	2015		2004		2007		2012		2011	
Indikation	Frische traumatische Fraktur BWS/LWS		Degenerative Ursachen, Revision		Degenerative Ursachen		n.a.		Degenerative Ursachen	
Studienart	retrospektiv		prospektiv		prospektiv		retrospektiv		prospektiv	
Gruppen	DBM	aS	DBM	aS	DBM	aS	DBM	aS	DBM	aS
Anzahl Patienten	16	46	81	81	19	27	306	145	28	13
Fusion	15	46	42	44	12	18	266	123	24	12
Fusionsrate [%]	93,8	100	51,9	54,3	63,2	66,7	86,9	84,8	85,7	92,3
Signifikanz	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 5.1: Literaturübersicht: DBM vs. autologe Spongiosa in der dorsalen Fusion

In keiner der Studien ergaben sich signifikant unterschiedliche Fusionsraten beim Einsatz von DBM bzw. autologer Spongiosa. aS = autologe Spongiosa; n.s. = nicht signifikant; n.a. = nicht angegeben.

Komplikationen

In der DBM-Kohorte trat bei einer Patientin (6,3 %) eine Infektpseudarthrose auf, was als schwerwiegende Komplikation („major complication“) zu werten ist. Im autologen Kontrollkollektiv ergaben sich in drei Fällen (6,5 %) lokale Wundkomplikationen: ein oberflächlicher Wundinfekt, ein subcutaner Wundinfekt in Verbindung mit einer Wundheilungsstörung sowie eine weitere Wundheilungsstörung. Alle drei Fälle sind als kleinere Komplikationen („minor complications“) einzustufen. Weder bezüglich der schwerwiegenden, noch hinsichtlich der weniger schwerwiegenden Komplikationen sowie der Komplikationsrate insgesamt waren diese Unterschiede signifikant. Sonstige Komplikationen wie beispielsweise allergische oder Abstoßungsreaktionen, Serokonversionen bezüglich Infektionskrankheiten wie HIV oder Hepatitis oder prolongierte postoperative Schmerzzustände traten nicht auf.

Das Auftreten von Pseudarthrosen nach dorsaler Spondylodese wird in der Literatur sowohl in prospektiven als auch in retrospektiven Studien unter Verwendung verschiedener Knochenersatzmaterialien mit 3,7% bis 12,5% angegeben (*Tab. 5.2*) [75, 152, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184]. Diese Zahlen beziehen sich vorwiegend auf degenerative Erkrankungen, belastbare Angaben zur Pseudarthrosenrate in der dorsalen Fusion traumatischen Ursachen fehlen bisher.

In der vorgestellten DBM-Kohorte (6,3%) liegt somit eine mit den Angaben in der Literatur vergleichbare Rate an Pseudarthrosen vor.

Die Symptomatik der Patientin, bei der die Pseudarthrose nach dorsaler Spondylodese mit DBM auftrat, ist mit erneuten Schmerzen im Bereich der Operationsstelle nach einem längeren symptomfreien Intervall typisch für den klinischen Verlauf eines späten Implantatinfektes [185, 186]. Als Quelle dieses Infektes kommen prinzipiell drei Möglichkeiten in Frage: Primär kontaminiertes Knochenersatzmaterial, ein septischer Fokus mit hämatogener Ausschwemmung von Erregern oder eine Einschleppung von Keimmaterial bei der primären Operation [187, 188]. Welche Ursache im genannten Fall vorlag, lässt sich rückblickend nicht mehr zweifelsfrei klären. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die in Deutschland eingesetzte DBM bei der Herstellung speziellen Sterilisationsverfahren unterzogen wird [139] und bei der genannten Patientin zu keinem Zeitpunkt Hinweise auf eine hämatogene Infektion vorlagen.

Der im intraoperativen Abstrich nachgewiesene low-grade-Infekt mit *Staphylococcus*

aureus lässt dessen ätiologische Bedeutung für die Entstehung der Pseudarthrose möglich erscheinen. Dass Infektionen zu Pseudarthrosen begünstigen, ist bekannt [3] und ein gemeinsames Auftreten von späten Infektionen und Pseudarthrosen ist auch für die dorsale Fusion beschrieben [187, 189, 190]. Zudem könnte bei der Patientin die mögliche Lockerung des Implantats (vgl. Kap. 4.1.1.3) über Mikrobewegungen, Korrosion und Umgebungsreaktion dazu beigetragen haben, dass sich darum herum ein für Bakterien günstiges Milieu ausgebildet hat [191].

Autor	Patientengut	Knochenersatzmaterial	Follow-up	Fallzahl	Pseudarthrosen	Rate [%]
Høy et al., 2012	degenerative Erkrankungen	allogener Knochen	24 Monate	48	6	12,5
Barbanti et al., 2010	Spondylolisthese	allogener + autologer Knochen	62 (51-78) Monate	43	2	4,7
Suda et al., 2006	Spondylolisthese	autologe Spongiosa	8 (5-13) Jahre	101	5	5,0
Wenger et al., 2005	Spondylolisthese	autologe Spongiosa	9,9 (0,5-15,4) Jahre	132	7	5,3
Kim et al., 2006	degenerative Erkrankungen	autologe Spongiosa	>= 3 Jahre	62	5	8,1
Glassmann et al., 2007	n.a.	rhBMP-2	>= 2 Jahre	91	6	6,6
Epstein, 2009	Spinalkanalstenose	beta-Tricalcium-Phosphat	12 Monate	100	5	5,0
Hoffmann et al., 2013	gemischt	rhBMP-2	15,8 (6-70)	482	18	3,7

Tab. 5.2: Auftreten von Pseudarthrosen nach thorakolumbalen dorsalen Instrumentation bzw. Spondylodese in der Literatur

Die Studien umfassen unterschiedliche Indikationen, Studiendesigns und Knochenersatzmaterialien. n.a. = nicht angegeben.

Zur Häufigkeit von Wundinfekten nach dorsaler Fusion finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben: In einer in Amerika durchgeführten multizentrischen Studie von Desai et al. variierten die Raten in verschiedenen Kliniken zwischen 0 und 10 % [192]. In diesem Bereich lagen auch die Zahlen weiterer Studien der letzten Jahre [193, 194]. In der bereits mehrfach erwähnten Arbeit von Reinhold et al. liegt bei dorsal versorgten Patienten eine Gesamtkomplikationsrate von 9,1 % vor, infektiöse Komplikationen kamen in 2,6 %

der Fälle vor. Die Ergebnisse in der vorgestellten Kohorte liegen also ebenfalls im Rahmen des anhand der Studienlage zu erwartenden Bereichs.

Als möglich Quelle von Komplikationen bei der dorsalen Fusion mit autologer Spongiosa wird häufig der notwendige Zweiteingriff am Beckenkamm genannt, da in diesem Rahmen potentiell Nebenwirkungen („donor site morbidity“) auftreten können [87, 195]. Insgesamt sind dabei schwerwiegende Komplikationen („severe complications“) selten und können durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen vermieden werden, während kleinere Komplikationen häufig sind (*Tab. 5.3*) [87, 90].

Zu diesen zählen beispielsweise oberflächliche Wundinfektionen an der Entnahmestelle, deren Inzidenz laut Jäger et al. [90] zwischen 0 und 14 % variiert. Adipositas und persistierende Hämatome erhöhen das Risiko signifikant. Weitere Studien geben Infektionsraten im Bereich von 0 bis 6 % an [91, 97, 195, 196, 197].

Andere Komplikationen durch die Knochenentnahme umfassen postoperativ persistierende Schmerzen an der Entnahmestelle, Nervenläsionen, tiefe Infektionen, Frakturen, pelvine Instabilitäten, Gefäßverletzungen oder Hämatome [90, 93, 94, 95, 96]. Zudem sollte der kosmetische Nachteil durch die zusätzliche Operationswunde erwähnt werden [5, 91]. Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass sich durch den zusätzlichen Eingriff zur Entnahme der autologen Spongiosa die Operationszeit verlängert [4, 5]. Auch in der vorliegenden Studie war die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit in der autologen Gruppe tendenziell höher.

Insgesamt scheint die dorsale Entnahme von Spongiosa weniger Morbidität nach sich zu ziehen als die anteriore: Dimitrou et al. [87] berichtet von einer erhöhten Rate an Infektionen, Hämatombildung, Frakturen und hypertrophen Narben bei der anterioren Entnahme. In einer Publikation von Ahlmann et al. [195] sind zudem vermehrte und längere Schmerzen sowie eine insgesamt erhöhte Komplikationsrate bei der anterioren Entnahme beschrieben.

Über die genannten lokalen Wundkomplikationen hinaus traten im autologen Kontrollkollektiv dieser Arbeit keine Komplikationen auf. Dies zeigt, dass die Entnahme autologer Spongiosa in der Kontrollgruppe insgesamt mit geringer Morbidität verbunden war. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass aufgrund des retrospektiven Designs der Studie keine standardisierte Erhebung aller in der Literatur genannten

Beschwerden an der Entnahmestelle möglich war. Möglicherweise wurden daher nicht alle aufgetretenen kleineren Komplikationen erfasst, sofern diese nur subjektiv zu erfassen sind (z.B. Schmerz) und der Patient nicht selbst davon berichtete.

Größere Komplikationen (2,5-39%)		Kleinere Komplikationen (10-40%)	
Neurologischer Schaden	0,7-39%	Oberflächliche Infektion	1,2-5,6%
Gefäßschaden	<1,0%	Kleines Serom/ Hämatom	1,3-50%
Tiefe Infektion	1,0-2,5%	kosmetisch	≤3,5%
Großes Hämatom	0,5-6,0%	Temporäre Hypästhesie	0,6-38%
Hernie	<1,0%	Milder akuter Schmerz	16,5-40%
Fraktur	<1,0%		
Beckeninstabilität mit Gangstörung	1,0-30%		
Chronische Schmerzen (≥ 3 Monate)	2,8-53%		

Tab 5.3: Häufigkeit von Komplikationen nach Knochenentnahme vom Beckenkamm
nach [93]

Stationäre Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer der DBM-Patienten betrug im Schnitt 19,7 +/- 1,4 Tage, Patienten des autologen Kontrollkollektivs verblieben durchschnittlich 18,5 +/- 1,2 Tage im Krankenhaus. Ein statistischer Unterschied bestand nicht.

Diese Zahlen decken sich mit den Daten von Reinhold et al., die für traumatische thorakolumbale Wirbelkörperfrakturen eine durchschnittliche Verweildauer von 19 Tagen angeben [199]. Interessanterweise lag die Aufenthaltsdauer in der zehn Jahre zuvor durchgeführten Vorgängerstudie noch bei 36 Tagen [200], in die Zwischenzeit fällt die Einführung der Fallpau schalen in der Abrechnung von Krankenhausleistungen.

Sicherheit von DBM

Da es sich bei DBM um allogenes Material handelt, müssen bei der Evaluation ihres Einsatzes auch Aspekte der Patientensicherheit analysiert werden.

Immunogenität

Durch DBM als körperfremdes Material mit unterschiedlichen HLA-Antigenen von Spender und Empfänger kann grundsätzlich eine immunologische Antwort im Sinne einer Abstoßungsreaktion verursacht werden [2, 4, 5, 71, 72, 73, 84]. Dies war im vorliegenden Kollektiv bei keinem Patienten der Fall und wurde auch in mehreren anderen Studien nicht berichtet [13, 150, 151, 152].

Stevenson et al. [201] zeigte im Tiermodell an Hunden und Ratten, dass allogener Knochenersatz die spezifische Antikörperproduktion induziert. Auch an Mäusen konnte dies demonstriert werden [202].

Für den Einsatz beim Menschen wird die Immunogenität jedoch u.a. durch Einfrieren bzw. Gefriertrocknung [6, 105] sowie durch technische Aufbereitung (Autoklavierung, Gamma-Bestrahlung, Ethylendioxid, Alkoholesinfektion, Thermodesinfektion) vermindert (*vgl. Kap. 2.5*) [72]. Außerdem senkt bereits die Demineralisierung des Knochens die Antigenität [203].

Anzumerken ist hierbei jedoch, dass die erwähnten Sterilisationsmethoden nicht nur zur Denaturierung von Proteinen führen, die als Antigene wirken, sondern auch von solchen, die DBM ihre osteoinduktive Potenz verleihen (z.B. BMP). Ein geringeres immunogenes Potenzial geht also stets auch mit einer verringerten Osteoinduktivität einher. In Verbindung mit Spenderfaktoren führt dies zu signifikanten Unterschieden im Gehalt an osteoinduktiven Wachstumsfaktoren zwischen verschiedenen DBM-Produkten (*vgl. Kap. 5.3.2*) [27].

Interessanterweise wird das in Deutschland kommerziell vertriebene DBM-Produkt standardmäßig durch Gefriertrocknung sterilisiert wird [136], während eine Sterilisation für den Vertrieb in den USA nicht stattfindet [204]. Es ist also von einem sowohl von einem höheren osteoinduktiven als auch von einem höheren immunogenen Potenzial der US-Produkte auszugehen. Berichte über immunologische Reaktionen liegen aber dennoch nicht vor.

Infektionen

Auch eine Übertragung infektiöser Erreger durch Einbringen fremden Knochens ist denkbar.

Bei keinem Patienten der DBM-Gruppe wurde eine Neuinfektion mit Viren nachgewiesen

oder entsprechende Symptome beobachtet. Bei einer Patientin in der DBM-Gruppe wurde postoperativ eine Infektion mit *S. aureus* diagnostiziert. Wie weiter oben diskutiert (vgl. Kap. 5.1.2.3) ist eine definitive Klärung der Ursache retrospektiv nicht möglich. Aufgrund der bei der Herstellung von DBM stattfindenden Gefriertrocknung ist eine primäre Kontamination des Knochenersatzes unwahrscheinlich, denkbar ist alternativ allerdings eine Verunreinigung des Materials bei Lagerung oder Transport.

Bei anderen Autoren finden sich keine Berichte von durch DBM übertragenen Infektionen [13, 150, 151, 152]. Kappe et al. [205] zeigte, dass das Übertragungsrisiko von Infektionen durch allogenen Knochenersatz selbst vor Einführung der derzeit gültigen strengen EU-Richtlinien (vgl. Kap. 2.5.2) als gering einzuschätzen war.

Dennoch lässt sich die Übertragung von Infektionen durch DBM als allogenen Knochenersatz nicht mit letzter Sicherheit ausschließen [2, 4, 71, 107]. Aufgrund der Datenlage erscheint das geringe Restrisiko aber insgesamt vertretbar und spricht nicht gegen den Einsatz von DBM.

5.1.2.4 Kosten-Nutzen-Analyse

Durch Zuordnung von Patienten möglichst gleichen Alters, gleichen Geschlechts und gleicher Frakturklassifikation wurden „matched-pairs“ von Patienten gebildet, die eine dorsale Fusion mit DBM bzw. mit autologer Spongiosa erhalten hatten. Wie oben gezeigt, ergaben sich so Gruppen, zwischen denen sich auch die Zahl der versteiften Segmente und die Frakturlokalisationen nicht unterschieden.

Dieses Fall-Kontroll-Design wurde gewählt, um zwei Gruppen mit möglichst identischen Verletzungen und Eingriffen vergleichen zu können und so eine möglichst valide Aussage zu Kosten und Nutzen zu erhalten. Anstatt einer Gegenüberstellung der DBM-Kohorte mit der gesamten autologen Kohorte fand der Vergleich also nur zwischen DBM-Fällen und passenden autologen Kontrollen statt.

Durch Aufrechnung der direkten Kosten für den Materialeinsatz und der indirekten Kosten in Abhängigkeit von der OP-Dauer wurde der finanzielle Aufwand für beide Operationsarten verglichen. Es ergab sich ein finanzieller Vorteil von 176,93 € beim Einsatz autologer Spongiosa.

Während die direkten Kosten für den Einsatz von DBM erwartungsgemäß deutlich über denen für die Gewinnung autologer Spongiosa liegen, können bei der Verwendung von

DBM durch Vermeidung des Zweiteingriffs Zeit und somit indirekte Kosten gespart werden. Es zeigte sich eine um 18,6 Minuten kürzere Schnitt-Naht-Zeit in der DBM-Gruppe. Kang et al. [150] berichten sogar von einer im Schnitt 26 Minuten kürzeren Operationszeit mit DBM im Vergleich zu autologer Spongiosa.

In Zeiten zunehmenden ökonomischen Drucks im Gesundheitswesen können finanzielle Überlegungen bei der Beurteilung verschiedener zur Verfügung stehender operativer Maßnahmen nicht unberücksichtigt bleiben. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die durch den Einsatz von DBM versuchten Materialmehrkosten durch die kürzere Schnitt-Naht-Zeit bis auf 176,93 € kompensiert werden. In dieser Analyse ist jedoch nicht berücksichtigt, dass durch den Zweiteingriff bei der autologen Knochengewinnung auch postoperative Folgekosten entstehen: Im günstigsten Fall ist nur zusätzliches Verbandsmaterial notwendig, mögliche Komplikationen an der Entnahmestelle können aber beispielsweise Revisionen oder den Einsatz von Antibiotika und Schmerzmitteln erforderlich machen. Es ist wahrscheinlich, dass eine Untersuchung, die den postoperativen Verlauf mit einschließen würde, eine noch geringere oder gar keine Kostendifferenz zwischen den beiden Verfahren finden würde. Nicht in eine Kosten-Nutzen-Analyse einbezogen werden kann zudem das subjektive Erleben des Patienten, der den Einsatz von DBM z.B. in ästhetischer Hinsicht als Vorteil empfinden könnte.

Ergänzend ist festzuhalten, dass die stationäre Aufenthaltsdauer in den beiden Gruppen statistisch gleichwertig war und somit keine relevanten Unterschiede bezüglich der im stationären Bereich anfallenden Fixkosten bestehen dürften.

Sollte sich im Rahmen weiterer Studien also bestätigen, dass DBM eine gleichwertige, sichere und gut verträgliche Alternative zu autologer Spongiosa bei der dorsalen Fusion frischer, traumatisch bedingter thorakolumbaler Wirbelkörperfrakturen ist, so kann auch aufgrund finanzieller Aspekte ihr Einsatz nicht abgelehnt werden.

In der Literatur finden sich bisher keine weiteren Kosten-Nutzen-Analysen für den Einsatz von DBM. Carreon et al. [206] untersucht jedoch prospektiv Kosten und Nutzen des Einsatzes von osteoinduktivem rekombinantem BMP-2 im Vergleich zu autologer Spongiosa bei der dorsalen Fusion. Dabei berücksichtigt er auch sämtliche Kosten, die innerhalb von zwei Jahren nach der Operation anfielen. Bei vergleichbarem Nutzen kostete die Behandlung mit BMP-2 36.530 \$, während die Verwendung autologer

Spongiosa mit 34.235 \$ zu Buche schlug. Rechnete man Folgeeingriffe und Behandlung von Komplikationen mit ein, erwies sich rh-BMP-2 mit 39.967 \$ als billiger im Vergleich zu autologer Spongiosa (42.286 \$). Insgesamt beschränkt sich die Datenlage zu Kosten und Nutzen operativer Eingriffe an der Wirbelsäule auf wenige Einzelstudien [207].

5.2 Pseudarthrosen

Im Teil „Pseudarthrosen“ wurde eine Kohorte von elf Patienten hinsichtlich ihres postoperativen Verlaufs nach Pseudarthrosenrevision unter Verwendung von DBM analysiert.

Patientenkollektiv, Diagnosen und Operation

Auch hier muss die geringe Zahl an Studienteilnehmern als Schwachpunkt angesehen werden. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass durch die zunehmend bessere primäre Frakturversorgung die Pseudarthrosenraten gering sind und sich größere Patientenkollektive daher retrospektiv und monozentrisch für ein noch in Erprobung befindliches Verfahren kaum realisieren lassen. Beispielsweise zitieren Tzioupis & Giannoudis insgesamt 16 Studien mit 1766 Patienten zu Femurfrakturen, bei denen es insgesamt nur in 4,8% zur Entwicklung von Pseudarthrosen kam [208]. Auch Pieske et al. [9] kann so in einer retrospektiven Vergleichsstudie von DBM vs. autologer Spongiosa bei der Behandlung von Pseudarthrosen langer Röhrenknochen Kollektive von nur jeweils zehn Patienten aufweisen.

Insgesamt kann das untersuchte Patientenkollektiv sowohl hinsichtlich grundlegender Eigenschaften als auch hinsichtlich der vorliegenden Diagnosen und operativen Maßnahmen als sehr heterogen bezeichnet werden. Zum einen streute das Alter und in einem weiten Bereich, zum anderen traten die Pseudarthrosen an fünf verschiedenen Lokalisationen auf. Dass die Operationsdauer Extreme von 19 und 241 Minuten aufwies, kann als Hinweis für eine sehr unterschiedliche Komplexität der Pseudarthrosen und der dafür notwendigen Versorgung angesehen werden. Dementsprechend schwankte auch die eingesetzte DBM-Menge stark.

Fusionsraten

Lediglich bei vier der elf Patienten (36,4 %) der Kohorte Pseudarthrosen war nach 12 Monaten eine knöcherne Konsolidierung erfolgt.

Angesichts der oben gezeigten guten Ergebnisse bei der Behandlung von Wirbelfrakturen mit DBM ist diese sehr geringe Rate zunächst erstaunlich. Umso mehr, da in der Literatur auch für den Einsatz von DBM bei Pseudarthrosen deutlich bessere Ergebnisse beschrieben sind: Pieske [9] et al. vergleicht in einer Studie retrospektiv den Einfluss von autologem Knochenersatz gegenüber DBM auf die Heilungsraten von Pseudarthrosen langer Röhrenknochen. Dabei waren alle Pseudarthrosen, die mit DBM behandelt wurden, innerhalb eines Jahres knöchern konsolidiert, in der autologen Gruppe kam es bei zwei Patienten (20 %) zu keiner Heilung der Pseudarthrose. Zudem traten bei zwei Patienten, bei denen autologer Knochen entnommen wurde, an der Entnahmestelle Komplikationen auf. Insgesamt waren die Patienten, die mit DBM behandelt wurden, zufriedener. Hierholzer et al. [130] kommt in einer retrospektiven Studie mit 44 Patienten, die autologen Knochenersatz für eine Humerusschaft-Pseudarthrose erhalten hatten und 33 Patienten, deren Pseudarthrose mit DBM behandelt wurden, zu Fusionsraten von 100 % in der autologen Gruppe und 97 % in der DBM-Gruppe. Das klinische Outcome war in beiden Gruppen gleich, allerdings litten zwanzig (44 %) der Patienten aus der autologen Gruppe unter Komplikationen an der Entnahmestelle.

Die Vergleichbarkeit der hier analysierten Kohorte mit den beschriebenen Studienkollektiven ist jedoch – nicht nur wegen der geringen Fallzahl auch in diesen Untersuchungen – nur eingeschränkt gegeben. Beide zitierten Arbeiten konzentrierten sich jeweils auf eine spezielle Pseudarthrosen-Entität, während in die vorliegende Fallserie mit DBM behandelte Pseudarthrosen jeglicher Lokalisation aufgenommen wurden. So fanden sich unter den sieben Patienten, bei denen die Pseudarthrosen-Operation mit DBM keinen Erfolg zeigte, allein vier Patienten mit einer Pseudarthrose nach einer subtrochantären Femurfraktur. Dieser Frakturtyp ist aufgrund der einwirkenden Biegekräfte generell schwierig zu behandeln [209], sodass in diesen Fällen möglicherweise primär mechanische Ursachen für das Fortbestehen der Pseudarthrose verantwortlich waren und das eingesetzte Knochenersatzmaterial nur eine sekundäre Rolle spielte. Dass in zwei dieser Fälle das Metallimplantat versagte, ist ebenfalls ein möglicher Hinweis auf

mechanische Probleme. Zudem ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass bei Hierholzer et al. [134] ausschließlich und bei Pieske et al. [9] ganz überwiegend Pseudarthrosen der oberen Extremität eingeschlossen wurden. Die gemäß des erläuterten „diamond concept“ [59] für die Frakturheilung geforderte Stabilität ist hier schwerkraftbedingt deutlich leichter zu erreichen als bei Pseudarthrosen der unteren Extremität, die in der vorliegenden Analyse 63,6% der Fälle repräsentierten.

Von zwei der Patienten, bei denen es nicht zur knöchernen Konsolidierung der Pseudarthrose kam, liegen histologische Ergebnisse vor. Bei beiden war die Clavicula betroffen. Im einen Fall (Implantatversagen) sind dabei 1,5 Monate nach DBM-Anlagerung „Knochenmikrosequester“ beschrieben, im anderen Fall (klinisch persistierende Pseudarthrose) 20 Monate nach DBM-Anlagerung „vitaler kortikaler und spongiöser Knochen“.

Eine Erklärung für die niedrige Konsolidierungsrate könnte sein, dass die im Vergleich zu autologer Spongiosa reduzierte Osteoinduktivität von DBM [210] bei der Fusion von Wirbelsäulensegmenten ausreicht, bei größeren Defekten wie Pseudarthrosen jedoch nicht genügt. Solche Defekte stellen aufgrund von Größe, mechanischen Einwirkungen und Umgebungsfaktoren in der Behandlung größere Ansprüche an die Erfüllung der Kriterien des „diamond concept“ (vgl. Kap. 2.1.2) [2]. DBM erfüllt diese jedoch nur partiell: Sie kann die Osteokonduktivität liefern [5], ein ergänzendes Implantat auch noch die mechanische Stabilität. Die Osteogenität fehlt allerdings komplett, die Osteoinduktivität ist gegenüber autologer Spongiosa vermindert, da im Herstellungsprozess durch Demineralisierung (vgl. Kap. 2.1.1) und Sterilisierung osteoinduktive Proteine wie BMP zumindest teilweise denaturiert werden [5, 210].

Für den Einsatz des Goldstandards autologe Spongiosa sind in der Literatur weit bessere Fusionsraten beschrieben als sie mit DBM in der hier analysierten Kohorte erzielt werden konnten: So werden an der Clavicula sowohl von Bradbury et al. [211] als auch von Boehme et al. [212] Fusionsraten von nahe 100% beschrieben. Für die Tibia existieren Studien, die die Heilungsrate mit 58,3% bis 100% angeben [213; 214].

Dies scheint die oben geäußerte Hypothese zu stützen, dass Pseudarthrosen höhere Anforderungen an die im „diamond concept“ formulierten biologischen Eigenschaften des Knochenersatzmaterials stellen und sich daher an mechanisch exponierten größeren Knochendefekten akzeptable Heilungsraten mit dem Goldstandard autologe Spongiosa,

nicht aber mit DBM erzielen lassen.

Dennoch müssen aufgrund der geschilderten Limitationen der vorliegenden Studie die Fusionsraten in der vorliegenden Kohorte mit Zurückhaltung interpretiert werden. DBM kann für die Behandlung von Pseudarthrosen anhand dieser Ergebnisse daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend bewertet werden. Dafür sind weitere, prospektive Studien notwendig.

5.3 DBM pastös – Eigenschaften und Einflüsse

Auf dem Markt sind eine ganze Reihe unterschiedlicher DBM-Produkte verschiedener Hersteller verfügbar, die sich untereinander durch Details des Herstellungs- und Aufbereitungsprozesses unterscheiden und deren individuelle Eigenschaften daher auch variieren [4, 27, 111, 112]. Dies soll im Folgenden ebenso diskutiert werden wie Patientenfaktoren, die die Wirksamkeit des Knochenersatzmaterials beeinflussen können.

5.3.1 Trägermaterial

Das am UKR eingesetzte Präparat DBM pastös (DIZG/Synthes) enthält zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften als Trägermaterial Hyaluronsäure (*vgl. Kap. 3.2*).

Durch diese „Verdünnung“ wird der absolute DBM-Gehalt und damit auch das osteoinduktive Potenzial vermindert [141]. Hyaluronsäure hat jedoch keinen negativen Effekt auf die Osteoinduktivität der DBM an sich [141, 215]. Zudem gibt es experimentelle Hinweise darauf, dass Hyaluronsäure die Neubildung von Blutgefäßen in Knochendefekten fördert [140] und somit zusätzlich die Frakturheilung stimulieren könnte.

Zum Vergleich enthält das in der Studie von Kang et al. [150] eingesetzte Alternativprodukt Grafton statt Hyaluronsäure Glycerol. Wang et al. stellte in einer Studie an Ratten fest, dass DBM mit Glycerol als Kittsubstanz dosisabhängig toxisch wirkt und Nierenschäden, am ehesten infolge von Rhabdomyolyse und Myoglobinurie, verursachte [216]. Die Beobachtungen von Bostrom et al. bestätigen dies [217]. Eine niedrig dosierte Anwendung sowie erhöhte Vorsicht bei Kindern, Älteren und Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion wird daher empfohlen [216].

5.3.2 Osteologe Eigenschaften

Da es sich bei DBM nicht um ein synthetisches, sondern um ein biologisches Produkt handelt, variieren auch verschiedene Chargen desselben Produktes hinsichtlich ihrer Eigenschaften. Je nach Spenderkollektiv des autologen Knochens können so unterschiedliche Mengen an Wachstumsfaktoren, also osteoinduktiver Potenz, enthalten sein: Bae et al. zeigte dies für BMP-2 und BMP-7 und wies zudem an Ratten nach, dass der Gehalt an Wachstumsfaktoren dosisabhängig mit der dorsalen Fusionsrate korrelierte [110]. Eine Analyse von Wildemann et al. ergab, dass sich nicht nur der Gehalt beispielsweise von BMP-2 oder FGF zwischen Chargen unterscheiden kann, sondern dass zudem Wachstumsfaktoren wie IGF-1 in manchen davon enthalten sind, in anderen nicht [27]. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass in der Studie das US-Produkt DBX untersucht wurde, das im Unterschied zur deutschen DBM im Laufe der Herstellung nicht sterilisiert wird. Da Sterilisation über die Denaturierung von Proteinen auch eine Zerstörung von Wachstumsfaktoren bewirken dürfte, ist davon auszugehen, dass DBM in Deutschland noch weniger solcher Faktoren enthält. Systematische Untersuchungen dazu fehlen jedoch bislang.

Beim Vergleich der Osteoinduktivität verschiedener Produkte kommen noch der Herstellungs- und Lagerungsprozess als potentielle Variablen hinzu [112]. Die Ergebnisse mehrerer Studien an Ratten, in denen es beim Einsatz verschiedener DBM-Formulierungen zu unterschiedlichen dorsalen Fusionsraten kam, legen nahe, dass infolge dessen auch die Osteoinduktivität variiert [111, 112, 218]. Wildemann et al. zeigte, dass DBX – wie bei DBM pastös ist dabei Hyaluronsäure Trägersubstanz – signifikant mehr TGF- β 1 und FGF, jedoch weniger „platelet-derived growth factor“ (PDGF) enthält [27]. In einer weiteren Studie wurden Ratten die DBM-Produkte Osteofil und Grafton in Muskeln implantiert und nach 28 Tagen die Osteoinduktivität anhand der Knochenneubildung histologisch beurteilt. Von jeder Formulierung kamen zwei verschiedene Chargen zum Einsatz. Mit Grafton zeigte sich mehr Knochenbildung als mit Osteofil; dieser Unterschied war deutlich stärker ausgeprägt als die Unterschiede zwischen den Chargen der beiden Produkte [219], was für einen ursächlichen Einfluss des Herstellungsprozesses oder der

Zusammensetzung spricht.

All diese Ergebnisse sprechend dafür, dass tatsächlich ein relevanter Unterschied in den biologischen Eigenschaften zwischen den DBM-Produkten besteht und dies auch beim Einsatz als Knochenersatzmaterial berücksichtigt werden sollte. Klinische Studien, die die Effektivität der Osteoinduktion verschiedener Produkte beim Menschen vergleichen, existieren allerdings nicht.

5.3.3 Patientenfaktoren

Der komplexe Prozess der Frakturheilung (*vgl. Kap. 2.1.2*) kann von Knochenersatzmaterialien lediglich unterstützt, jedoch nicht vollkommen übernommen werden. Dies führt dazu, dass auch – teilweise beeinflussbare – Patienteneigenschaften und auf den Patienten einwirkende äußere Einflüsse sich auf das Ergebnis nach Operationen mit Knochenersatzmaterial auswirken. Zu nennen sind dabei beispielsweise die individuelle Durchblutungssituation, die bei Patienten mit Angiopathie beeinträchtigt sein kann, die Compliance hinsichtlich der postoperativen Belastungsfähigkeit zur Gewährleistung der mechanischen Stabilität, aber auch Nikotinexposition und Östrogenhaushalt.

Dass Nikotinkonsum die Knochenheilung negativ beeinflusst, ist unstrittig [220]. Beispielhaft sei eine prospektive kontrollierte Kohortenstudie von Schmitz et al. erwähnt, in der demonstriert wurde, dass die Dauer sowohl bis zur klinischen als auch bis zur radiologischen Heilung von Tibiafrakturen bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern beinahe verdoppelt ist [221].

Auch für den Mechanismus der Osteoinduktion im Speziellen scheint Rauchen ein bedeutsamer Einfluss zu sein: Zheng et al zeigten in einer Studie an Kaninchen, dass Nikotinexposition die Knochenheilung hemmt, indem die BMP-2-Expression durch Osteoblasten, also die Osteoinduktion, vermindert wird. Durch die Ischämie und Hypoxie, die das Nikotin bewirkt, wird zwar die Angiogenese stimuliert, dies kann jedoch nicht den vom Nikotin direkt ausgelösten negativen Effekt der Vasokonstriktion kompensieren [222]. In einer Untersuchung von Ziran et al. an 112 Patienten mit Frakturen und Pseudarthrosen, die mit allogenen Chips und DBM versorgt und im Mittel 32 Monate nachbeobachtet wurden, blieb in 25 Fällen eine Heilung aus. 73 % dieser Patienten hatten eine signifikante

Raucheranamnese, während sich im Gesamtkollektiv lediglich 50 % Raucher befanden [223].

Es ist also durchaus denkbar, dass auch bei den im Rahmen dieser Studie analysierten Patienten das Rauchverhalten die postoperativen Ergebnisse beeinflusste. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie konnten leider keine diesbezüglichen Daten zu den Patienten erhoben werden.

Östrogene nehmen eine entscheidende Rolle in der Steuerung des Knochenmetabolismus wahr [224].

McMillan et al. untersuchte die Bedeutung von Östrogen für die Osteoinduktivität von DBM, indem er Ratten und Mäusen DBM in die Muskulatur implantierte und zusätzlich randomisiert eine Ovariectomie bzw. eine Schein-OP durchführte. Die Hälfte der ovariectomierten Tiere erhielt anschließend Östrogen. Nach fünf und acht Wochen wurde jeweils die Hälfte der Tiere getötet und die Knochenbildung histologisch untersucht. Dabei zeigte sich insbesondere an den Mäusen, dass ovariectomierte Tiere ohne Östrogensubstitution weniger neuen Knochen bildeten als solche, die zur Scheinoperiert wurden. Unter Substitution von Östrogen nach Ovariectomie war die neu gebildete Knochenmasse jedoch statistisch nicht gegenüber scheinoperierten Tieren verringert [147]. Dies legt nahe, dass die Wirkung von DBM auch beim Menschen vom Östrogenhaushalt beeinflusst wird.

In der vorliegenden Studie waren auch Patientinnen eingeschlossen, die aufgrund ihres Alters mit großer Wahrscheinlichkeit bereits postmenopausal waren. Prinzipiell ist also denkbar, dass ein Östrogenmangel bei diesen Studienteilnehmerinnen das Outcome beeinflusst hat. Aufgrund der homogenen Altersverteilung in beiden Gruppen ist ein diesbezüglicher Unterschied zwischen den Vergleichskollektiven und somit eine Verzerrung der Studienergebnisse jedoch unwahrscheinlich. Zudem stellte Osteoporose ein Ausschlusskriterium dar – ein möglicher Östrogenmangel dürfte als bei keiner der Patientinnen von besonderer klinischer Relevanz gewesen sein.

6. Zusammenfassung

Eine der großen Herausforderungen der Unfallchirurgie stellt nach wie vor die Behandlung von Knochendefekten dar.

Für deren Heilung sind bestimmte Voraussetzungen („diamond concept“) nötig: Das Vorhandensein von zur Knochenbildung fähigen Zellen (Osteogenese), Wachstumsfaktoren, die deren Differenzierung und Proliferation stimulieren (Osteoinduktion), extrazelluläre Matrix als Leitschiene für einwandernde Zellen (Osteokonduktion) sowie mechanische Stabilität.

Überschreitet ein Knochendefekt primär eine kritische Größe, über der eine spontane Heilung nicht mehr möglich ist („critical size defect“), oder kommt es sekundär aufgrund von Patientenfaktoren (mechanische Instabilität, metabolisches Profil, Infektion) zu einer nicht ausreichenden Knochenheilung (delayed union, non-union), ist der Einsatz von Knochenersatzmaterial notwendig. Das größte Einsatzgebiet stellen Fusionsoperationen an der Wirbelsäule (Spondylodese) dar.

Als „Goldstandard“ des Knochenersatzes gilt die autologe Spongiosa. Diese ist aber nur begrenzt verfügbar und ihre Entnahme birgt das Risiko zusätzlicher Morbidität. In den letzten Jahren haben daher zunehmend allogene Knochenersatzmaterialien, zu denen auch DBM zählt, Eingang in die klinische Praxis gefunden. DBM wird durch Demineralisierung allogenen Knochens gewonnen und weist osteoinduktive sowie -konduktive Eigenschaften auf.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einsatz von DBM in der dorsalen Fusion von frischen traumatischen thorakolumbalen Wirbelkörperfrakturen sowie bei der Revision von Pseudarthrosen retrospektiv im Sinne einer Kohortenstudie analysiert.

Zwischen 2005 und 2010 wurden am UKR 61 Patienten unter Verwendung von DBM operiert. 16 davon wurden in die DBM-Kohorte Wirbelsäule eingeschlossen und 45 Patienten gegenübergestellt, bei denen im selben Zeitraum autologe Spongiosa zum Einsatz kam. Hinsichtlich grundlegender Charakteristika bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. DBM-Patienten wurden signifikant häufiger kombiniert dorsoventral versorgt, die übrigen Daten zur operativen Versorgung waren in

beiden Kohorten identisch.

Postoperativ kam es bei einer Patientin (6,3%) aus der DBM-Kohorte zu einem Implantatinfekt und einer Pseudarthrose, die revidiert werden musste. Drei Patienten (6,5%) im autologen Kontrollkollektiv litten unter lokalen Wundkomplikationen.

In einem weiteren Schritt wurde jedem DBM-Patienten der am besten passende autologe Partner zugeordnet („matched-pairs“) und an diesen Vergleichsgruppen eine Kosten-Nutzen-Analyse des DBM-Einsatzes durchgeführt. Höheren direkten Kosten durch das Knochenersatzmaterial in der DBM-Gruppe standen in der autologen Gruppe höhere indirekte Kosten durch die verlängerte OP-Zeit gegenüber. Insgesamt war die Verwendung von DBM rund 177 € teurer. Postoperative Folgekosten wurden nicht berücksichtigt.

Die DBM-Kohorte Pseudarthrosen, die sich hinsichtlich Alter, Lokalisation der Pseudarthrosen und OP-Dauer als sehr inhomogen erwies, umfasste elf Patienten. Bei vier Patienten (36,4%) kam es innerhalb von 12 Monaten zu einer komplikationslosen Fusion. Ein Implantatversagen trat bei drei Patienten auf (27,3%), bei vier Patienten (36,4%) persistierte die Pseudarthrose.

DBM erwies sich somit als gleichwertige Alternative zu autologer Spongiosa in der dorsalen Fusion traumatischer thorakolumbalen Wirbelkörperfrakturen (Evidenzlevel III). Bei vergleichbarem Nutzen fallen auch die Kosten nicht wesentlich höher aus.

Weitergehende prospektive und randomisierte Studien sind notwendig, um daraus allgemeingültige Empfehlungen ableiten zu können oder ungeklärte Fragen zu beantworten, z.B., ob es bestimmte Patientensubgruppen gibt, die besonders von einem oder anderen Verfahren profitieren oder ob sich durch die unterschiedliche Herstellung und Formulierung verschiedener DBM-Produkte auch ihre biologische Wirksamkeit beim Menschen unterscheidet.

7. Literaturverzeichnis

1. Fayaz, H. C. *et al.* The role of stem cells in fracture healing and nonunion. *Int Orthop* **35**, 1587–1597 (2011).
2. Calori, G. M., Mazza, E., Colombo, M. & Ripamonti, C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury* **42 Suppl 2**, S56–63 (2011).
3. Calori, G. M., Albisetti, W., Agus, A., Iori, S. & Tagliabue, L. Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury* **38 Suppl 2**, S11–18 (2007).
4. Drosos, G. I., Kazakos, K. I., Kouzoumpasis, P. & Verettas, D.-A. Safety and efficacy of commercially available demineralised bone matrix preparations: a critical review of clinical studies. *Injury* **38 Suppl 4**, S13–21 (2007)
5. Giannoudis, P. V., Dinopoulos, H. & Tsiridis, E. Bone substitutes: an update. *Injury* **36 Suppl 3**, S20–27 (2005).
6. v. Garrel, T. & Gotzen, L. Allogene Knochentransplantation und Knochenbanking. *Der Unfallchirurg* **101**, 713–727 (1998).
7. Boden, S. D. Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute. *Spine* **27**, S26–31 (2002).
8. Rihn, J. A., Kirkpatrick, K. & Albert, T. J. Graft options in posterolateral and posterior interbody lumbar fusion. *Spine* **35**, 1629–1639 (2010).
9. Pieske, O. *et al.* Autologous bone graft versus demineralized bone matrix in internal fixation of ununited long bones. *J Trauma Manag Outcomes* **3**, 11 (2009).
10. Blokhuis, T. J. & Arts, J. J. C. Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: definitions, facts and myths. *Injury* **42 Suppl 2**, S26–29 (2011).
11. Zimmermann, G. & Moghaddam, A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury* **42 Suppl 2**, S16–21 (2011).
12. Biswas, D. *et al.* Augmented demineralized bone matrix: a potential alternative for posterolateral lumbar spinal fusion. *Am J Orthop.* **39**, 531–538 (2010).
13. Cammisa, F. P., Jr *et al.* Two-year fusion rate equivalency between Grafton DBM gel and autograft in posterolateral spine fusion: a prospective controlled trial employing a side-by-side comparison in the same patient. *Spine* **29**, 660–666 (2004).
14. Yee, A. J. M. *et al.* Augmentation of rabbit posterolateral spondylosis using a

- novel demineralized bone matrix-hyaluronan putty. *Spine* **28**, 2435–2440 (2003).
15. Choi, Y., Oldenburg, F. P., Sage, L., Johnstone, B. & Yoo, J. U. A bridging demineralized bone implant facilitates posterolateral lumbar fusion in New Zealand white rabbits. *Spine* **32**, 36–41 (2007).
 16. Pruß, A. & von Versen, R. Einfluss europäischer Regulativa auf Qualität, Sicherheit und Verfügbarkeit allogener Zell- und Gewebetransplantate in Deutschland. *Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie* **39**, 81–87 (2007).
 17. Eastlund, T. & Strong, D. Advances in Tissue Banking. *AATB Newsletter* **23:8** 51–131 (2004).
 18. Datta, H. K., Ng, W. F., Walker, J. A., Tuck, S. P. & Varanasi, S. S. The cell biology of bone metabolism. *J. Clin. Pathol.* **61**, 577–587 (2008).
 19. Shegarfi, H. & Reikeras, O. Review article: bone transplantation and immune response. *J Orthop Surg (Hong Kong)* **17**, 206–211 (2009).
 20. Felsenberg, D. Struktur und Funktion des Knochens: Stützwerk aus Kollagen und Hydroxylapatit. *Pharmazie in unserer Zeit* **30**, 488–494 (2001).
 21. Hadjidakis, D. J. & Androulakis, I. I. Bone remodeling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1092**, 385–396 (2006).
 22. Walsh, M. C. *et al.* Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu. Rev. Immunol.* **24**, 33–63 (2006).
 23. Sims, N. A. & Gooi, J. H. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin. Cell Dev. Biol.* **19**, 444–451 (2008).
 24. Nakahama, K.-I. Cellular communications in bone homeostasis and repair. *Cell. Mol. Life Sci.* **67**, 4001–4009 (2010).
 25. Henriksen, K., Neutzsky-Wulff, A. V., Bonewald, L. F. & Karsdal, M. A. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone* **44**, 1026–1033 (2009).
 26. Honsawek, S., Powers, R. M. & Wolfenbarger, L. Extractable bone morphogenetic protein and correlation with induced new bone formation in an in vivo assay in the athymic mouse model. *Cell Tissue Bank* **6**, 13–23 (2005).
 27. Wildemann, B., Kadow-Romacker, A., Haas, N. P. & Schmidmaier, G. Quantification of various growth factors in different demineralized bone matrix preparations. *J*

- Biomed Mater Res A* **81**, 437–442 (2007).
28. Minguell, J. J., Erices, A. & Conget, P. Mesenchymal stem cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* **226**, 507–520 (2001).
 29. Otto, F. *et al.* Cbfa1, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* **89**, 765–771 (1997).
 30. Nakashima, K. *et al.* The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* **108**, 17–29 (2002).
 31. Komori, T. Signaling networks in RUNX2-dependent bone development. *J. Cell. Biochem.* **112**, 750–755 (2011).
 32. Samartzis, D., Khanna, N., Shen, F. H. & An, H. S. Update on bone morphogenetic proteins and their application in spine surgery. *J. Am. Coll. Surg.* **200**, 236–248 (2005).
 33. Chen, D., Zhao, M. & Mundy, G. R. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* **22**, 233–241 (2004).
 34. Matsubara, T. *et al.* BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* **283**, 29119–29125 (2008).
 35. Kim, H.-J. *et al.* The protein kinase C pathway plays a central role in the fibroblast growth factor-stimulated expression and transactivation activity of Runx2. *J. Biol. Chem.* **278**, 319–326 (2003).
 36. Kim, B.-G. *et al.* Runx2 phosphorylation induced by fibroblast growth factor-2/protein kinase C pathways. *Proteomics* **6**, 1166–1174 (2006).
 37. Park, O.-J., Kim, H.-J., Woo, K.-M., Baek, J.-H. & Ryoo, H.-M. FGF2-activated ERK mitogen-activated protein kinase enhances Runx2 acetylation and stabilization. *J. Biol. Chem.* **285**, 3568–3574 (2010).
 38. Celil, A. B., Hollinger, J. O. & Campbell, P. G. Osx transcriptional regulation is mediated by additional pathways to BMP2/Smad signaling. *J. Cell. Biochem.* **95**, 518–528 (2005).
 39. Behrens, J. *et al.* Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* **382**, 638–642 (1996).
 40. St-Jacques, B., Hammerschmidt, M. & McMahon, A. P. Indian hedgehog signaling regulates proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone

- formation. *Genes Dev.* **13**, 2072–2086 (1999).
41. Neumann, E. & Schett, G. Knochenstoffwechsel. *Zeitschrift für Rheumatologie* **66**, 286–289 (2007).
 42. Hofmann, A. *et al.* Osteoblasten. *Der Orthopäde* **38**, 1009–1019 (2009).
 43. Yao, G.-Q., Sun, B. H., Weir, E. C. & Insogna, K. L. A role for cell-surface CSF-1 in osteoblast-mediated osteoclastogenesis. *Calcif. Tissue Int.* **70**, 339–346 (2002).
 44. Kong, Y. Y., Boyle, W. J. & Penninger, J. M. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol. Today* **21**, 495–502 (2000).
 45. Lacey, D. L. *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* **93**, 165–176 (1998).
 46. Simonet, W. S. *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* **89**, 309–319 (1997).
 47. Hofbauer, L. C. & Schoppet, M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* **292**, 490–495 (2004).
 48. Teitelbaum, S. L. Bone resorption by osteoclasts. *Science* **289**, 1504–1508 (2000).
 49. Tsuboi, M. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *J. Lab. Clin. Med.* **134**, 222–231 (1999).
 50. Chen, S. *et al.* Suppression of tumor necrosis factor-mediated apoptosis by nuclear factor kappaB-independent bone morphogenetic protein/Smad signaling. *J. Biol. Chem.* **276**, 39259–39263 (2001).
 51. Kloen, P., Lauzier, D. & Hamdy, R. C. Co-expression of BMPs and BMP-inhibitors in human fractures and non-unions. *Bone* **51**, 59–68 (2012).
 52. Agholme, F. & Aspenberg, P. Wnt signaling and orthopedics, an overview. *Acta Orthop* **82**, 125–130 (2011).
 53. Kawaguchi, H. *et al.* A local application of recombinant human fibroblast growth factor 2 for tibial shaft fractures: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* **25**, 2735–2743 (2010).
 54. Sandhu, H. S., Khan, S. N., Suh, D. Y. & Boden, S. D. Demineralized bone matrix, bone morphogenetic proteins, and animal models of spine fusion: an overview. *Eur Spine J* **10 Suppl 2**, S122–131 (2001).

55. Dimitriou, R., Tsiridis, E. & Giannoudis, P. V. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury* **36**, 1392–1404 (2005).
56. Tsiridis, E., Upadhyay, N. & Giannoudis, P. Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules? *Injury* **38 Suppl 1**, S11–25 (2007).
57. Harwood, P. J., Newman, J. B. & Michael, A. L. R. (ii) An update on fracture healing and non-union. *Orthopaedics and Trauma* **24**, 9–23 (2010).
58. Urist, M. R. & Strates, B. S. The classic: Bone morphogenetic protein. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **467**, 3051–3062 (2009).
59. Giannoudis, P. V., Einhorn, T. A. & Marsh, D. Fracture healing: the diamond concept. *Injury* **38 Suppl 4**, S3–6 (2007).
60. Ilan, D. I. & Ladd, A. L. Bone graft substitutes. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery* **9**, 151–160 (2002).
61. De Long, W. G., Jr *et al.* Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis. *J Bone Joint Surg Am* **89**, 649–658 (2007).
62. Panagiotis, M. Classification of non-union. *Injury* **36 Suppl 4**, S30–37 (2005).
63. Gonschorek, O., Mückley, T., Trapp, O. & Josten, C. Pseudarthrosen an Femur und Tibia. *Trauma und Berufskrankheit* **7**, 258–265 (2005).
64. Runkel, M. & Rommens, P. M. Pseudarthrosen. *Der Unfallchirurg* **103**, 51–63 (2000).
65. Fernandez, D. L., Ring, D. & Jupiter, J. B. Surgical management of delayed union and nonunion of distal radius fractures. *J Hand Surg Am* **26**, 201–209 (2001).
66. Giannoudis, P. V., Einhorn, T. A., Schmidmaier, G. & Marsh, D. The diamond concept--open questions. *Injury* **39 Suppl 2**, S5–8 (2008).
67. Meiners, J., Gerlach, U., Mägerlein, S., Jürgens, C. & Faschingbauer, M. Pseudarthrosen. *Der Chirurg* **80**, 979–986 (2009).
68. Terada, M. *et al.* Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* **22**, 17–23 (1998).
69. Rachner, T. D., Khosla, S. & Hofbauer, L. C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* **377**, 1276–1287 (2011).
70. Yoon, V., Maalouf, N. M. & Sakhaee, K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National*

- Osteoporosis Foundation of the USA* (2012). doi:10.1007/s00198-012-1940-y
71. Guerado, E. & Fuerstenberg, C. H. What bone graft substitutes should we use in post-traumatic spinal fusion? *Injury* **42 Suppl 2**, S64–71 (2011).
 72. Schieker, M. & Mutschler, W. Die Überbrückung von posttraumatischen Knochendefekten. *Der Unfallchirurg* **109**, 715–732 (2006).
 73. Friedlaender, G. E. Bone allografts: the biological consequences of immunological events. *J Bone Joint Surg Am* **73**, 1119–1122 (1991).
 74. Tressler, M. A. *et al.* Bone morphogenetic protein-2 compared to autologous iliac crest bone graft in the treatment of long bone nonunion. *Orthopedics* **34**, e877–884 (2011).
 75. Hoffmann, M. F., Jones, C. B. & Sietsema, D. L. Recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in posterolateral lumbar spine fusion: complications in the elderly. *J Orthop Surg Res* **8**, 1 (2013).
 76. Karageorgiou, V. & Kaplan, D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* **26**, 5474–5491 (2005).
 77. Klein, M. O., Götz, H., Duschner, H. & Wagner, W. Anforderungen an moderne Knochenersatzmaterialien. *Der MKG-Chirurg* **3**, 274–281 (2010).
 78. Rose, F. R. *et al.* In vitro assessment of cell penetration into porous hydroxyapatite scaffolds with a central aligned channel. *Biomaterials* **25**, 5507–5514 (2004).
 79. Tsuruga, E., Takita, H., Itoh, H., Wakisaka, Y. & Kuboki, Y. Pore size of porous hydroxyapatite as the cell-substratum controls BMP-induced osteogenesis. *J. Biochem.* **121**, 317–324 (1997).
 80. Lim, H.-C. *et al.* Osteoconductive effects of calcium phosphate glass cement grafts in rabbit calvarial defects. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **95**, 47–52 (2010).
 81. Schilling, A. F. *et al.* Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts. *Biomaterials* **25**, 3963–3972 (2004).
 82. Synthes GmbH. chronOs. Knochenersatzmaterial. Osteokonduktiv, resorbierbar, synthetisch. at <http://www.synthes.com/MediaBin/International%20DATA/016.000.305.pdf>
 83. Bouaicha, S. *et al.* Histological remodelling of demineralised bone matrix allograft in posterolateral fusion of the spine--an ex vivo study. *BMC Surg* **13**, 58 (2013).

84. Bauer, T. W. & Muschler, G. F. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 10–27 (2000).
85. Bösebeck, D. rer nat H. & Büchner, D. phil nat H. in *Fortbildung Osteologie* 109–115 (Springer Berlin Heidelberg, 2010). at http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-05385-6_25
86. Mauffrey, C., Madsen, M., Bowles, R. J. & Seligson, D. Bone graft harvest site options in orthopaedic trauma: a prospective in vivo quantification study. *Injury* **43**, 323–326 (2012).
87. Dimitriou, R., Mataliotakis, G. I., Angoules, A. G., Kanakaris, N. K. & Giannoudis, P. V. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. *Injury* **42 Suppl 2**, S3–15 (2011).
88. Myeroff, C. & Archdeacon, M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am* **93**, 2227–2236 (2011).
89. Sen, M. K. & Miclau, T. Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? *Injury* **38 Suppl 1**, S75–80 (2007).
90. Jäger, M., Westhoff, B., Wild, A. & Krauspe, R. Knochenspanentnahme am Becken. *Der Orthopäde* **34**, 976–994 (2005).
91. Banwart, J. C., Asher, M. A. & Hassanein, R. S. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine* **20**, 1055–1060 (1995).
92. Kurz, L. T., Garfin, S. R. & Booth, R. E., Jr. Harvesting autogenous iliac bone grafts. A review of complications and techniques. *Spine* **14**, 1324–1331 (1989).
93. Russell, J. L. & Block, J. E. Surgical harvesting of bone graft from the ilium: point of view. *Med. Hypotheses* **55**, 474–479 (2000).
94. Robertson, P. A. & Wray, A. C. Natural history of posterior iliac crest bone graft donation for spinal surgery: a prospective analysis of morbidity. *Spine* **26**, 1473–1476 (2001).
95. Silber, J. S. *et al.* Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion. *Spine* **28**, 134–139 (2003).
96. Sasso, R. C., LeHuec, J. C. & Shaffrey, C. Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar interbody fusion: a prospective patient satisfaction outcome assessment. *J Spinal Disord Tech* **18 Suppl**, S77–81 (2005).
97. Arrington, E. D., Smith, W. J., Chambers, H. G., Bucknell, A. L. & Davino, N. A.

- Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 300–309 (1996).
98. Jung, S., Wernerus, D. & Reichel, H. Zulassung einer klinikeigenen Knochenbank. *Der Orthopäde* **41**, 217–224 (2012).
99. Pruß, A. & Katthagen, B.-D. Muskuloskelettale Gewebebanken. *Der Orthopäde* **37**, 749–755 (2008).
100. Mikhael, M. M., Huddleston, P. M. & Nassr, A. Postoperative culture positive surgical site infections after the use of irradiated allograft, nonirradiated allograft, or autograft for spinal fusion. *Spine* **34**, 2466–2468 (2009).
101. Pruss, A. *et al.* Validation of the sterilization procedure of allogeneic avital bone transplants using peracetic acid-ethanol. *Biologicals* **29**, 59–66 (2001).
102. Pruss, A. *et al.* Validation of the 'Marburg bone bank system' for thermoinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi, and spores. *Biologicals* **31**, 287–294 (2003).
103. Kuner, E. H., Schlickewei, W., Huber-Lang, M., Schaefer, D. J. & Laubenberger, J. The use of autoclaved cancellous bone. *Der Unfallchirurg* **101**, 870–876 (1998).
104. Bundesärztekammer. Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. *Deutsches Ärzteblatt* **Jg. 98**, A1011–A1016 (2001).
105. Gamradt, S. C. & Lieberman, J. R. Bone graft for revision hip arthroplasty: biology and future applications. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 183–194 (2003). doi:10.1097/01.blo.0000096814.78689.77
106. Kinney, R. C., Ziran, B. H., Hirshorn, K., Schlatterer, D. & Ganey, T. Demineralized bone matrix for fracture healing: fact or fiction? *J Orthop Trauma* **24 Suppl 1**, S52–55 (2010).
107. Albert, A., Leemrijse, T., Druetz, V., Delloye, C. & Cornu, O. Are bone autografts still necessary in 2006? A three-year retrospective study of bone grafting. *Acta Orthop Belg* **72**, 734–740 (2006).
108. Finkemeier, C. G. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am* **84-A**, 454–464 (2002).
109. Urist, M. R. The classic: a morphogenetic matrix for differentiation of bone tissue. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **467**, 3068–3070 (2009).
110. Bae, H. *et al.* Variability across ten production lots of a single demineralized bone

- matrix product. *J Bone Joint Surg Am* **92**, 427–435 (2010).
111. Peterson, B., Whang, P. G., Iglesias, R., Wang, J. C. & Lieberman, J. R. Osteoinductivity of commercially available demineralized bone matrix. Preparations in a spine fusion model. *J Bone Joint Surg Am* **86-A**, 2243–2250 (2004).
112. Wang, J. C. *et al.* A comparison of commercially available demineralized bone matrix for spinal fusion. *Eur Spine J* **16**, 1233–1240 (2007).
113. Traianedes, K. *et al.* Donor age and gender effects on osteoinductivity of demineralized bone matrix. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **70**, 21–29 (2004).
114. Scarborough, N. L., White, E. M., Hughes, J. V., Manrique, A. J. & Poser, J. W. Allograft safety: viral inactivation with bone demineralization. *Contemp Orthop* **31**, 257–261 (1995).
115. Hansen, A. *et al.* Demineralized Bone Matrix-stimulated Bone Regeneration in Rats Enhanced by an Angiogenic Dipeptide Derivate. *Cell Tissue Bank* **2**, 69–75 (2001).
116. Qiu, Q.-Q. & Connor, J. Effects of gamma-irradiation, storage and hydration on osteoinductivity of DBM and DBM/AM composite. *J Biomed Mater Res A* **87**, 373–379 (2008).
117. Han, B., Yang, Z. & Nimni, M. Effects of gamma irradiation on osteoinduction associated with demineralized bone matrix. *J. Orthop. Res.* **26**, 75–82 (2008).
118. Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union. Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. *Amtsblatt der Europäischen Union* L102/48–L102/58 (2004).
119. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz). (2007).
120. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG). (2009). at <<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/tpg/gesamt.pdf>>
121. Bühren, V. Verletzungen der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Der Chirurg* **72**, 865–879 (2001).
122. Maier, B., Ploss, C. & Marzi, I. Verletzungen der thorakolumbalen Wirbelsäule. *Der Orthopäde* **39**, 247–255 (2010).
123. Rieger, M. *et al.* Akutdiagnostik des Wirbelsäulentraumas. *Der Radiologe* **46**, 527–

- 543 (2006).
124. Magerl, F., Aebi, M., Gertzbein, S. D., Harms, J. & Nazarian, S. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J* **3**, 184–201 (1994).
125. Aebi, M. Classification of thoracolumbar fractures and dislocations. *Eur Spine J* **19 Suppl 1**, S2–7 (2010).
126. Eggers, C. & Stahlenbrecher, A. Verletzungen der BWS und LWS. *Der Unfallchirurg* **101**, 779–790 (1998).
127. Heyde, C. E., Ertel, W. & Kayser, R. Die Versorgung von Wirbelsäulenverletzungen beim Polytrauma. *Der Orthopäde* **34**, 889–905 (2005).
128. Müller, C. W., Hüfner, T., Gössling, T. & Krettek, C. Traumatologie der Wirbelsäule. *Der Chirurg* **79**, 918–926 (2008).
129. Verheyden, A. P. *et al.* Therapieempfehlungen zur Versorgung von Verletzungen der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Der Unfallchirurg* **114**, 9–16 (2011).
130. Gonschorek, O. *et al.* Rekonstruktion der ventralen Säule nach thorakolumbalen Wirbelsäulenverletzungen. *Der Unfallchirurg* **114**, 26–34 (2011).
131. McCormack, T., Karaikovic, E. & Gaines, R. W. The load sharing classification of spine fractures. *Spine* **19**, 1741–1744 (1994).
132. Parker, J. W., Lane, J. R., Karaikovic, E. E. & Gaines, R. W. Successful short-segment instrumentation and fusion for thoracolumbar spine fractures: a consecutive 4 1/2-year series. *Spine* **25**, 1157–1170 (2000).
133. Weber, B. & Cech, O. *Pseudarthrosen*. (Hans Huber, 1973).
134. Hierholzer, C., Sama, D., Toro, J. B., Peterson, M. & Helfet, D. L. Plate fixation of ununited humeral shaft fractures: effect of type of bone graft on healing. *J Bone Joint Surg Am* **88**, 1442–1447 (2006).
135. Steinhausen, E., Glombitza, M., Böhm, H.-J., Hax, P.-M. & Rixen, D. [Non-unions. From diagnosis to healing]. *Unfallchirurg* **116**, 633–647; quiz 648–649 (2013).
136. Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz. Gebrauchs- und Fachinformation Demineralisierte Human-Knochenmatrix. (2009). at <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/3003750-palde-20090204.pdf>
137. Urist, M. R. Bone: formation by autoinduction. *Science* **150**, 893–899 (1965).
138. Reddi, A. H. & Huggins, C. Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **69**, 1601–1605 (1972).

139. Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz. Datenblatt 'gebrauchsfertige' DBM. at
<http://www.crosstec.eu/files/9613/6817/5621/DIZG_7_Datenblatt_DBMxpress_WEB.pdf>
140. Raines, A. L. *et al.* Hyaluronic acid stimulates neovascularization during the regeneration of bone marrow after ablation. *J Biomed Mater Res A* **96**, 575–583 (2011).
141. Boyan, B. D. *et al.* Osteoinductive ability of human allograft formulations. *J. Periodontol.* **77**, 1555–1563 (2006).
142. Gentili, C. & Cancedda, R. Cartilage and bone extracellular matrix. *Curr. Pharm. Des.* **15**, 1334–1348 (2009).
143. Frankel, H. L. *et al.* The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* **7**, 179–192 (1969).
144. Stavar, A. Retrospektive Kohortenstudie in Bezug auf Knochendefekte und deren Therapie. (2011).
145. Whitesides, T. E., Jr. Traumatic kyphosis of the thoracolumbar spine. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 78–92 (1977).
146. Rüter, A., Trentz, O. & Wagner, M. *Unfallchirurgie*. (Elsevier GmbH (Urban & Fischer Verlag), 2004).
147. McMillan, J. *et al.* Osteoinductivity of demineralized bone matrix in immunocompromised mice and rats is decreased by ovariectomy and restored by estrogen replacement. *Bone* **40**, 111–121 (2007).
148. Bord, S., Ireland, D. C., Beavan, S. R. & Compston, J. E. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* **32**, 136–141 (2003).
149. Almeida, M. Aging mechanisms in bone. *Bonekey Rep* **1**, (2012).
150. Kang, J. *et al.* Grafton and local bone have comparable outcomes to iliac crest bone in instrumented single-level lumbar fusions. *Spine* **37**, 1083–1091 (2012).
151. Vaccaro, A. R., Stubbs, H. A. & Block, J. E. Demineralized bone matrix composite grafting for posterolateral spinal fusion. *Orthopedics* **30**, 567–570 (2007).
152. Hoffmann, M. F., Jones, C. B. & Sietsema, D. L. Adjuncts in posterior lumbar spine

- fusion: comparison of complications and efficacy. *Arch Orthop Trauma Surg* **132**, 1105–1110 (2012).
153. Wang, Y. *et al.* Outcome of posterolateral fusion versus circumferential fusion with cage for lumbar stenosis and low degree lumbar spondylolisthesis. *Chin. Med. Sci. J.* **21**, 41–47 (2006).
154. Betz, R. R., Lavelle, W. F., Mulcahey, M. J. & Samdani, A. F. Histology of a fusion mass augmented with demineralized bone matrix for congenital scoliosis. *J Pediatr Orthop B* **20**, 37–40 (2011).
155. Schulte, F. A. *et al.* Local mechanical stimuli regulate bone formation and resorption in mice at the tissue level. *PLoS ONE* **8**, e62172 (2013).
156. Neen, D. *et al.* Healos and bone marrow aspirate used for lumbar spine fusion: a case controlled study comparing healos with autograft. *Spine* **31**, E636–640 (2006).
157. Wang, H. *et al.* Epidemiology of traumatic spinal fractures: experience from medical university–affiliated hospitals in Chongqing, China, 2001–2010. *Journal of Neurosurgery: Spine* **17**, 459–468 (2012).
158. Reinhold, M. *et al.* Operative Behandlung traumatischer Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Der Unfallchirurg* **112**, 33–45 (2008).
159. Reinhold, M. *et al.* Operative treatment of 733 patients with acute thoracolumbar spinal injuries: comprehensive results from the second, prospective, internet-based multicenter study of the Spine Study Group of the German Association of Trauma Surgery. *Eur Spine J* **19**, 1657–1676 (2010).
160. Knop, C. *et al.* Operative Behandlung von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs. *Unfallchirurg* **102**, 924–935 (1999).
161. Reinhold, D. M. *et al.* Operative Behandlung traumatischer Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Unfallchirurg* **112**, 149–167 (2009).
162. Knop, C. *et al.* Operative Behandlung von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs Teil 2: Operation und röntgenologische Befunde. *Unfallchirurg* **103**, 1032–1047 (2000).
163. Dodds, R. A. *et al.* Biomechanical and Radiographic Comparison of Demineralized Bone Matrix, and a Coralline Hydroxyapatite in a Rabbit Spinal Fusion Model. *J Biomater Appl* **25**, 195–215 (2010).

164. Morone, M. A. & Boden, S. D. Experimental posterolateral lumbar spinal fusion with a demineralized bone matrix gel. *Spine* **23**, 159–167 (1998).
165. Frenkel, S. R., Moskovich, R., Spivak, J., Zhang, Z. H. & Prewett, A. B. Demineralized bone matrix. Enhancement of spinal fusion. *Spine* **18**, 1634–1639 (1993).
166. Qiu, Q.-Q. *et al.* Evaluation of DBM/AM composite as a graft substitute for posterolateral lumbar fusion. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **82**, 239–245 (2007).
167. Fujishiro, T. *et al.* Histological evaluation of an impacted bone graft substitute composed of a combination of mineralized and demineralized allograft in a sheep vertebral bone defect. *J Biomed Mater Res A* **82**, 538–544 (2007).
168. Urrutia, J. *et al.* Autograft versus allograft with or without demineralized bone matrix in posterolateral lumbar fusion in rabbits. Laboratory investigation. *J Neurosurg Spine* **9**, 84–89 (2008).
169. Biswas, D. *et al.* Augmented demineralized bone matrix: a potential alternative for posterolateral lumbar spinal fusion. *Am J. Orthop.* **39**, 531–538 (2010).
170. Schizas, C., Triantafyllopoulos, D., Kosmopoulos, V., Tzinieris, N. & Stafylas, K. Posterolateral lumbar spine fusion using a novel demineralized bone matrix: a controlled case pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg* **128**, 621–625 (2008).
171. Sassard, W. R. *et al.* Augmenting local bone with Grafton demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest. *Orthopedics* **23**, 1059–1064; discussion 1064–1065 (2000).
172. Price, C. T., Connolly, J. F., Carantzas, A. C. & Ilyas, I. Comparison of bone grafts for posterior spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* **28**, 793–798 (2003).
173. Girardi, F. P. & Cammisa, F. P., Jr. The effect of bone graft extenders to enhance the performance of iliac crest bone grafts in instrumented lumbar spine fusion. *Orthopedics* **26**, s545–548 (2003).
174. Jorgenson, S. S., Lowe, T. G., France, J. & Sabin, J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine* **19**, 2048–2053 (1994).
175. Block, J. E. Potential effectiveness of novel bone graft substitute materials. *Spine*

- 20**, 2261–2262 (1995).
176. Balling, H., Heintel, T. M., Meffert, R., Blattert, T. R. & Weckbach, A. gms | Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2012) | Die ventrale monosegmentale Spondylodese an der thorakolumbalen Wirbelsäule durch demineralisierte Knochenmatrix (DBM pastös) ist eine erfolgreiche Alternative zum autogenen Beckenkammspan – eine prospektiv randomisierte klinische Studie. in (2012). at <<http://www.egms.de/static/de/meetings/dkou2012/12dkou024.shtml>>
177. Aghdasi, B., Montgomery, S. R., Daubs, M. D. & Wang, J. C. A review of demineralized bone matrices for spinal fusion: the evidence for efficacy. *Surgeon* **11**, 39–48 (2013).
178. Høy, K. *et al.* Transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) versus posterolateral instrumented fusion (PLF) in degenerative lumbar disorders: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Spine J* (2013). doi:10.1007/s00586-013-2760-2
179. Barbanti Brodano, G. *et al.* Fueling the debate: Are outcomes better after posterior lumbar interbody fusion (PLIF) or after posterolateral fusion (PLF) in adult patients with low-grade adult isthmic spondylolisthesis? *Evid Based Spine Care J* **1**, 29–34 (2010).
180. Suda, K. *et al.* Radiological Risk Factors of Pseudoarthrosis and/or Instrument Breakage After PLF With the Pedicle Screw System in Isthmic Spondylolisthesis. *Journal of Spinal Disorders & Techniques* **19**, 541–546 (2006).
181. Wenger, M., Sapio, N. & Markwalder, T.-M. Long-term outcome in 132 consecutive patients after posterior internal fixation and fusion for Grade I and II isthmic spondylolisthesis. *J Neurosurg Spine* **2**, 289–297 (2005).
182. Kim, K.-T., Lee, S.-H., Lee, Y.-H., Bae, S.-C. & Suk, K.-S. Clinical Outcomes of 3 Fusion Methods Through the Posterior Approach in the Lumbar Spine. *Spine* **31**, 1351–1357 (2006).
183. Glassman, S. D. *et al.* Posterolateral lumbar spine fusion with INFUSE bone graft. *Spine J* **7**, 44–49 (2007).
184. Epstein, N. E. Beta tricalcium phosphate: observation of use in 100 posterolateral lumbar instrumented fusions. *Spine J* **9**, 630–638 (2009).
185. Lutz, J. A., Otten, P. & Maestretti, G. Late infections after dynamic stabilization of the lumbar spine with Dynesys. *European Spine Journal* **21**, 2573–2579 (2012).

-
186. Gaine, W. J., Andrew, S. M., Chadwick, P., Cooke, E. & Williamson, J. B. Late operative site pain with isola posterior instrumentation requiring implant removal: infection or metal reaction? *Spine* **26**, 583–587 (2001).
187. Clark, C. E. & Shufflebarger, H. L. Late-developing infection in instrumented idiopathic scoliosis. *Spine* **24**, 1909–1912 (1999).
188. Heggeness, M. H., Esses, S. I., Errico, T. & Yuan, H. A. Late infection of spinal instrumentation by hematogenous seeding. *Spine* **18**, 492–496 (1993).
189. Gerometta, A., Olaverri, J. C. R. & Bitan, F. Infections in spinal instrumentation. *Int Orthop* **36**, 457–464 (2012).
190. Richards, B. S. Delayed infections following posterior spinal instrumentation for the treatment of idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* **77**, 524–529 (1995).
191. Soultanis, K., Mantelos, G., Pagiatakis, A. & Soucacos, P. N. Late infection in patients with scoliosis treated with spinal instrumentation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 116–123 (2003). doi:10.1097/01.blo.0000068357.47147.10
192. Desai, A. *et al.* Variation in Outcomes Across Centers After Surgery for Lumbar Stenosis and Degenerative Spondylolisthesis in the Spine Patient Outcomes Research Trial. *Spine* **38**, 678–691 (2013).
193. Walid, M. S. *et al.* The Role of Drains in Lumbar Spine Fusion. *World Neurosurgery* **77**, 564–568 (2012).
194. Gruskay, J., Kepler, C., Smith, J., Radcliff, K. & Vaccaro, A. Is Surgical Case Order Associated With Increased Infection Rate After Spine Surgery? *Spine* **37**, 1170–1174 (2012).
195. 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. *J Bone Joint Surg Am* **84**, 716–720 (2002).
196. Skaggs, D. L., Samuelson, M. A., Hale, J. M., Kay, R. M. & Tolo, V. T. Complications of posterior iliac crest bone grafting in spine surgery in children. *Spine* **25**, 2400–2402 (2000).
197. Schnee, C. L., Freese, A., Weil, R. J. & Marcotte, P. J. Analysis of Harvest Morbidity and Radiographic Outcome Using Autograft for Anterior Cervical Fusion. *Spine October 1, 1997* **22**, 2222–2227 (1997).
198. Howard, J. M., Glassman, S. D. & Carreon, L. Y. Posterior iliac crest pain after

- posterolateral fusion with or without iliac crest graft harvest. *Spine J* **11**, 534–537 (2011).
199. Reinhold, D. M. *et al.* Operative Behandlung traumatischer Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Unfallchirurg* **112**, 294–316 (2009).
200. Knop, C. *et al.* Operative Behandlung von Verletzungen des thorako-lumbalen Übergangs – Teil 3: Nachuntersuchung Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft ‘Wirbelsäule’ der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* **104**, 583–600 (2001).
201. Stevenson, S., Shaffer, J. W. & Goldberg, V. M. The humoral response to vascular and nonvascular allografts of bone. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 86–95 (1996).
202. Halloran, P. F., Lee, E. H., Ziv, I., Langer, F. & Gross, A. E. Orthotopic bone transplantation in mice. II. Studies of the alloantibody response. *Transplantation* **27**, 420–426 (1979).
203. Sun, L., Hu, Y., Ning, Z. & Liang, Z. The correlation between immune rejection and osteoinduction of allogeneic bone grafting. *Chin. Med. J.* **111**, 818–822 (1998).
204. Synthes Inc. DBX Demineralized Bone Matrix. The natural solution for bone grafting needs. (2005). at <http://www.synthes.com/MediaBin/US%20DATA/Product%20Support%20Materials/Brochures/SUBRODBXJ3261F.pdf>
205. Kappe, T., Cakir, B., Mattes, T., Reichel, H. & Flören, M. Infections after bone allograft surgery: a prospective study by a hospital bone bank using frozen femoral heads from living donors. *Cell Tissue Bank* **11**, 253–259 (2010).
206. Carreon, L. Y. *et al.* RhBMP-2 versus iliac crest bone graft for lumbar spine fusion in patients over 60 years of age: a cost-utility study. *Spine* **34**, 238–243 (2009).
207. Indrakanti, S. S. *et al.* Value-based care in the management of spinal disorders: a systematic review of cost-utility analysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **470**, 1106–1123 (2012).
208. Tzioupis, C. & Giannoudis, P. V. Prevalence of long-bone non-unions. *Injury* **38 Suppl 2**, S3–9 (2007).
209. Marti, R., Raaymakers, E. L., Nolte, P. & Besselaar, P. P. [Pseudarthrosis of the proximal femur]. *Orthopade* **25**, 454–462 (1996).
210. Osteogenic Protein-1 for Long Bone Nonunion. *Ont Health Technol Assess Ser* **5**, 1–57 (2005).

211. Bradbury, N., Hutchinson, J., Hahn, D. & Colton, C. L. Clavicular nonunion. 31/32 healed after plate fixation and bone grafting. *Acta Orthop Scand* **67**, 367–370 (1996).
212. Boehme, D. *et al.* Non-union of fractures of the mid-shaft of the clavicle. Treatment with a modified Hagie intramedullary pin and autogenous bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* **73**, 1219–1226 (1991).
213. Kanakaris, N. K., Paliobeis, C., Nlanidakis, N. & Giannoudis, P. V. Biological enhancement of tibial diaphyseal aseptic non-unions: the efficacy of autologous bone grafting, BMPs and reaming by-products. *Injury* **38 Suppl 2**, S65–75 (2007).
214. Zimmermann, G., Wagner, C., Schmeckenbecher, K., Wentzensen, A. & Moghaddam, A. Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft. *Injury* **40 Suppl 3**, S50–53 (2009).
215. Gertzman, A. A. & Hae Sunwoo, M. A Pilot Study Evaluating Sodium Hyaluronate as a Carrier For Freeze-dried Demineralized Bone Powder. *Cell Tissue Bank* **2**, 87–94 (2001).
216. Wang, J. C. *et al.* Dose-dependent toxicity of a commercially available demineralized bone matrix material. *Spine* **26**, 1429–1435; discussion 1435–1436 (2001).
217. Bostrom, M. P. *et al.* An unexpected outcome during testing of commercially available demineralized bone graft materials: how safe are the nonallograft components? *Spine* **26**, 1425–1428 (2001).
218. Lee, Y.-P. *et al.* The Efficacy of Different Commercially Available Demineralized Bone Matrix Substances in an Athymic Rat Model. *Journal of Spinal Disorders* **18**, 439–444 (2005).
219. Takikawa, S., Bauer, T. W., Kambic, H. & Togawa, D. Comparative evaluation of the osteoinductivity of two formulations of human demineralized bone matrix. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **65A**, 37–42 (2003).
220. Patel, R. A., Wilson, R. F., Patel, P. A. & Palmer, R. M. The effect of smoking on bone healing. *Bone Joint Res* **2**, 102–111 (2013).
221. Schmitz, M. A., Finnegan, M., Natarajan, R. & Champine, J. Effect of smoking on tibial shaft fracture healing. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 184–200 (1999).
222. Zheng, L. W., Ma, L. & Cheung, L. K. Changes in blood perfusion and bone healing

- induced by nicotine during distraction osteogenesis. *Bone* **43**, 355–361 (2008).
223. Ziran, B. H., Hendi, P., Smith, W. R., Westerheide, K. & Agudelo, J. F. Osseous healing with a composite of allograft and demineralized bone matrix: adverse effects of smoking. *Am J. Orthop.* **36**, 207–209 (2007).
224. Khosla, S., Oursler, M. J. & Monroe, D. G. Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **23**, 576–581 (2012).

8. Anhang

8.1 Danksagung

Zum Gelingen meiner Dissertation haben viele Personen beigetragen, bei denen ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken möchte:

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. Nerlich, der mir als Direktor der Klinik für Unfallchirurgie die Möglichkeit zur Erstellung dieser Dissertation gegeben hat und zudem als „Doktorvater“ großen Anteil am Gelingen der Arbeit hatte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Florian Baumann, der meine Dissertation angeregt, betreut und begleitet hat und mich dabei bei Fragen und Problemen jederzeit unterstützt hat.

Zudem danke ich meinen Eltern für deren Unterstützung und die Ermöglichung meines Studiums sowie meinem Mann Sebastian, der immer hinter mir stand.

8.2 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Mirjam Zundler