

**Aus der Orthopädischen Klinik König Ludwig Haus  
Lehrstuhl für Orthopädie der Universität Würzburg  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Maximilian Rudert**

**Verwendung eines biphasischen keramischen Knochenersatzmaterials  
in Kombination mit Fibrinkleber für die Therapie  
gutartiger Knochentumoren und tumorähnlicher Läsionen**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Stephan Reppenhagen  
aus Marne

Würzburg, Dezember 2012

Referent: Prof. Dr. med. Ulrich Nöth, MHBA

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2013

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern gewidmet

## Abkürzungsverzeichnis

a.p.	anterior-posterior
Abb.	Abbildung
BCP	Biphasisches Calciumphosphat
BMP	bone morphogenetic protein
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CdA	Calcium defizientes Apatit
CHA	carboniertes Hydroxylapatit
CRPS	complex regional pain syndrome
CT	Computertomographie
dest.	destillata
Dia	Diaphyse
Epi	Epiphyse
et al.	et altera
HA	Hydroxylapatit
I.E.	Internationale Einheit
KIE	Kallodinogenase Inaktivator Einheit
Lok.	Lokalisation
M	männlich
MBCP	Mikro- und makroporöses biphasisches Calciumphosphat
Met	Metaphyse
Min.	Minute
mod.	modifiziert
MRT	Magnetresonanztomographie
N.o.	Nicht-ossifizierend
p.o.	postoperativ
PDGF	platelet derived growth factor
PGA	Polyglycolsäure
PLA	Polylactidsäure
PMMA	Poly-Methyl-Metacrylat

PRP	platelet rich plasma
stat.	statistisch
Syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TCP	Tricalciumphosphat
Temp.	Temperatur
TGF	tissue growth factor
U	Unit
W	weiblich
WHO	World Health Organisation

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Benigne Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen	1
1.1.1 Benigne Knochentumoren	3
1.1.2 Tumorähnliche Läsionen	9
1.2 Diagnostik von Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen	13
1.2.1 Lodwick-Klassifikation	14
1.2.2 Enneking-Klassifikation gutartiger Knochentumoren	16
1.3 Knochendefekte bei der Therapie von Knochenläsionen	17
1.4 Knochenersatzmaterialien	18
1.4.1 Biologische, organische Knochenersatzmaterialien	20
1.4.2 Synthetische, organische Knochenersatzmaterialien	21
1.4.3 Synthetische, anorganische Knochenersatzmaterialien	21
1.4.4 Komposite	24
1.5 Fibrinkleber	24
1.6 Kombination von Knochenersatzmaterial und Fibrinkleber	26
1.7 Fragestellung	27
<b>Material und Methoden</b>	<b>28</b>
2.1 Patientenkollektiv	28
2.2 TricOs <sup>®</sup> Knochenersatzmaterial	29
2.2 TissuCol <sup>®</sup> Fibrinkleber	30
2.3 Applikation von TricOs <sup>®</sup> und TissuCol <sup>®</sup>	31
2.4 Operationsmethode	32
2.5 Radiologische Evaluation	33
2.5.1 Klassifikation nach Matsumine	33
2.5.2 Radiologische Verlaufsbeurteilung	34
2.6 Histologie	34
2.6.1 Movat's Pentachrom-Färbung	35
2.7 Patientenfragen zur Operationszufriedenheit	36

2.8	Statistische Auswertung	37
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
3.1	Verteilung und Lokalisation der Entitäten	38
3.2	Defektauffüllung und Resorption	38
3.2.1	Benigne Knochentumoren	40
3.2.2	Tumorähnliche Läsionen	43
3.4	Komplikationen	50
3.5	Auswertung der Patientenfragebögen	54
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>57</b>
4.1	Methodische Überlegungen und Limitierung der Studie	57
4.2	Interpretation der Ergebnisse	59
4.3	Komplikationen	62
4.4	Ausblick	63
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Benigne Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen

Primäre Knochentumoren sind mit 1% aller Tumoren selten. Hierunter sind die benignen Knochentumoren etwa dreimal häufiger als maligne [1, 2]. Den aktuellen WHO-Kriterien entsprechend wird bei benignen Läsionen zwischen knochenbildenden Tumoren, knorpelbildenden Tumoren, Riesenzelltumoren, vaskulären Tumoren, anderen benignen Tumoren und tumorähnlichen Läsionen unterschieden. Die häufigsten benignen Knochenläsionen sind das Osteochondrom, das Osteoidosteom, das Enchondrom, das Osteoklastom (Riesenzelltumor), die juvenile Knochenzyste, die aneurysmatische Knochenzyste und das nicht-ossifizierende Knochenfibrom (Tab. 1 und 2) [2, 3].

**Tab. 1:** Häufigkeitsverteilung von gutartigen Knochentumoren (mod. nach [4]).

Benigne Knochentumoren	% aller benignen Tumoren	% aller Tumoren
<b>Knochenbildende Tumoren</b>		
Osteoidosteom	10	4
Osteoblastom	3	1
<b>Knorpelbildende Tumoren</b>		
Enchondrom	23	10
Osteochondrom	48	20
Chondroblastom	5,5	2
Chondromyxoidfibrom	2	1
<b>Osteoklastom</b>	-	9
<b>Vaskuläre Tumoren</b>		
Intraossäres Hämangiom	4	2
<b>Andere Tumoren</b>		
Benignes fibröses Histiozytom	2,5	1
Intraossäres Lipom	< 1	< 1

**Tab. 2:** Inzidenz von tumorähnlichen Läsionen (mod. nach [4]).

Tumorähnliche Läsionen	Inzidenz
Juvenile Knochenzyste	3 %
Kalkaneuszyste	3 %
Aneurysmatische Knochenzyste	1 – 4 %
Nicht-ossifizierendes Fibrom	1 – 2 %
Fibröser Kortikalisdefekt	1 – 2 %
Soilitäres eosinophiles Granulom	< 1 %
Fibröse Dysplasie	k.A.
Intraössares Ganglion	k.A.

Die meisten gutartigen Läsionen bedürfen keiner weiteren Therapie oder Kontrolle. Andererseits können Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen auch zu erheblichen Destruktionen, Lokalrezidiven und zum Teil auch zur Metastasierung führen [5]. Nach Enneking können mesenchymale, benigne Knochentumoren anhand ihres Wachstumsverhaltens im Röntgenbild in drei verschiedene Stadien (inaktiv, aktiv und aggressiv) unterteilt werden [6, 7]. Knöcherner Läsionen, die durch klinische Symptome auffallen, im Verlauf an Größe zunehmen oder radiologisch nicht sicher einzuordnen sind, bedürfen einer Biopsie und histologischen Untersuchung. Nach der histologischen Diagnosestellung stellt sich die Frage nach der adäquaten Therapie. Ist eine operative Therapie indiziert, besteht diese meistens in der Durchführung einer intraläsionalen Kürettage und Auffüllung mit autologem Knochen [5]. Bei lokal aggressiven Tumoren mit Rezidivgefahr muss gelegentlich eine *en-bloc* Resektion erfolgen [5].

Zwei Drittel aller primären Knochentumoren treten in der ersten bis vierten Lebensdekade auf [8]. In Tab. 3 ist eine Übersicht über die Altersverteilung der häufigsten benignen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen dargestellt. Im Folgenden werden die häufigsten gutartigen Knochenläsionen und deren Therapieoptionen abgehandelt.

**Tab. 3:** Altersverteilung der häufigsten benignen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen (mod. nach [9]).



### 1.1.1 Benigne Knochentumoren

Benigne Knochentumoren bestehen aus einer heterogenen Gruppe von knöchernen Läsionen. Sie weisen ein autonomes, langsames, neoplastisches Wachstum auf und haben bis auf die seltene Ausnahme des Osteoklastoms und des Osteoblastoms keine Tendenz zur Metastasierung [3, 10].

#### 1.1.1.1 Knochenbildende Tumoren

##### *Osteoidosteom*

Das Osteoidosteom macht etwa 10% aller gutartigen Knochentumoren aus. Es kommt am häufigsten in der Metaphyse von Femur, Tibia und Humerus, gelegentlich auch in der Wirbelsäule vor. Patienten mit einem Osteoidosteom berichten in bis zu 70% über nächtliche Schmerzen. Typischerweise sistiert die-

ser Schmerz auf die Gabe von Acetylsalicylsäure. Eine Altershäufigkeit besteht zwischen dem 10. und 35. Lebensjahr, wobei Männer etwa viermal häufiger betroffen sind als Frauen. Kortikale Läsionen sind radiologisch oft durch einen strahlentransparenten Nidus und einer reaktiven Sklerose charakterisiert. Therapeutisch wird eine Resektion des Nidus durchgeführt. Eine Auffüllung der Knochenläsion ist in den meisten Fällen nicht erforderlich [4, 11].

### *Osteoblastom*

Das Osteoblastom macht ca. 1% der primären Knochentumoren und ca. 3% der gutartigen Knochentumoren aus. Histologisch ähnelt das Osteoblastom dem Osteoidosteom. Auch die Altersverteilung entspricht mit 10 bis 35 Jahren dem des Osteoidosteoms. Es handelt sich jedoch um eine eigene klinische Entität. Die Läsionen sind am häufigsten in der Wirbelsäule und in den langen Röhrenknochen, vor allem Femur und Tibia, lokalisiert. Das radiologische Bild ist weniger spezifisch. Es finden sich häufig expansive Osteolysen in den typischen Lokalisationen mit reaktiver Sklerose. Die Therapie besteht in einer Exkochleation und Defektauffüllung mit autologer Spongiosa [4, 11].

#### **1.1.1.2 Knorpelbildende Tumoren**

##### *Osteochondrom (kartilaginäre Exostose)*

Kartilaginäre Exostosen sind die häufigsten Knochentumoren und werden meistens bei Menschen unter 30 Jahren festgestellt. Im typischen Fall zeigt sich radiologisch ein knöcherner Auswuchs aus der äußeren Knochenoberfläche mit einer Knorpelkappe an dessen Spitze. Die Therapie besteht in der chirurgischen Abtragung der Läsionen, wenn eine klinische Symptomatik besteht [4, 11].

## *Enchondrom*

Enchondrome machen ungefähr 23% der gutartigen Knochentumoren und 10% der Knochentumoren insgesamt aus. Sie kommen in jedem Alter vor, häufig jedoch vor dem 40. Lebensjahr. Eine Geschlechterbevorzugung besteht nicht. Sie sind meistens in den zentralen Bereichen der Diaphyse der kleinen Röhrenknochen der Hände und Füße zu finden, gefolgt von Femur, Humerus, Tibia und Rippen. Oft sind die Läsionen asymptomatisch und Zufallsbefunde bei radiologischen Untersuchungen nach Traumata oder einer pathologischen Fraktur durch den Tumor. Im Röntgenbild stellen sich Enchondrome der kurzen Röhrenknochen als strahlentransparente Läsionen dar, während in den langen Röhrenknochen häufig sichtbare Verkalkungen gefunden werden können.

Die Prognose von Enchondromen ist abhängig von der Lokalisation. Enchondrome am Stammskelett und den langen Röhrenknochen können potentiell zu Chondrosarkomen entarten. So richtet sich auch die Therapie nach der Lokalisation. Enchondrome der kleinen Röhrenknochen bedürfen bei Symptombefreiheit und fehlender Frakturgefahr keiner Therapie. Besteht eine Symptomatik oder Frakturgefahr wird eine Kürettage und Auffüllung mit autologer Spongiosa durchgeführt. Bei Malignitätsverdacht sollte vorher eine Biopsie entnommen werden. Enchondrome der langen Röhrenknochen, die eine Kalzifizierung aufweisen und klinisch symptomlos sind, können zunächst beobachtet werden, wobei in jährlichen Abständen eine Röntgenkontrolle durchgeführt werden sollte. Bei klinisch symptomatischen Enchondromen im Bereich der kurzen Röhrenknochen oder Malignitätsverdacht wird nach Entnahme einer Biopsie ebenfalls eine Kürettage und Auffüllung mit autologer Spongiosa durchgeführt [4, 9].

Seltenere Erkrankungen stellen die multiplen Enchondromatosen dar, die sich meistens schon im Kindesalter manifestieren. Der Morbus Ollier zeichnet sich durch einen einseitigen Befall der Röhrenknochen und flachen Knochen aus. In bis zu 30% sind maligne Entartungen zu Chondrosarkomen möglich. Beim

Maffucci-Syndrom finden sich multiple Enchondrome gemeinsam mit multiplen kavernen Hämangiomen der Haut und inneren Organe [4, 12, 13].

### *Chondromyxoidfibrom*

Das Chondromyxoidfibrom ist mit 1% aller Knochentumoren und 2% der gutartigen Knochentumoren ein seltener Knochentumor. Es tritt am häufigsten in der zweiten bis dritten Lebensdekade auf und ist vorwiegend in der Metaphyse langer Röhrenknochen, vor allem proximale Tibia und distales Femur, zu finden. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Das charakteristische radiologische Bild zeigt eine exzentrisch gelegene strahlentransparente Läsion des Knochens mit einem sklerotischen und bogigen Rand, der die Kortikalis erodieren und vorwölben kann.

Die Behandlung besteht in der Regel aus einer operativen Ausräumung und Auffüllung mit autologer Spongiosa. Bei unvollständiger Entfernung des Tumors treten häufig Rezidive auf [4, 9, 11].

### *Chondroblastom*

Das Chondroblastom wird typischerweise in den Epiphysen der langen Röhrenknochen wie Humerus, Femur und Tibia gefunden. Es macht 2% aller primären Knochentumoren und ca. 5,5% der gutartigen Knochentumoren aus. Männer sind etwa zweimal so oft betroffen wie Frauen. Radiologisch fallen Chondroblastome durch exzentrisch gelegene epiphysäre, scharf begrenzte, strahlentransparente Läsionen auf, die einen dünnen, sklerosierenden Rand aufweisen können. Die Therapie von Chondroblastomen besteht in der operativen Ausräumung und Auffüllung des Defektes mit autologer Spongiosa [4, 9, 11].

### **1.1.1.3 Osteoklastom (Riesenzelltumor)**

Das Osteoklastom ist ein osteolytischer, fast ausschließlich epiphysär gelegener, lokal aggressiv wachsender Tumor. Etwa 9% aller benignen Knochentumoren zählen zu dieser Läsion. Das Prädilektionsalter beträgt 30 bis 40 Jahre. In ca. 50% der Fälle ist die Kniegelenksregion betroffen, prinzipiell ist aber der Befall aller Skelettanteile möglich. Dieser Tumor hat eine ausgeprägte Neigung zu Rezidiven. Die radiologischen Merkmale werden durch eine osteolytische, strahlentransparente Läsion ohne Sklerose bestimmt.

Therapeutische Optionen bestehen in der Kürettage und Auffüllung des Defektes. Radikalere Maßnahmen bestehen in der Transplantation eines Fremdknochentransplantats (Allograft) oder der Implantation einer Endoprothese. Einige Autoren empfehlen zur Vermeidung von Rezidiven die Kryochirurgie mit flüssigem Stickstoff oder eine thermische Therapie mit Poly-Methylmetacrylat (PMMA) [4, 11, 14-16]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass durch die lokale Applikation von Bisphosphonaten die Rezidivwahrscheinlichkeit gesenkt werden kann [17]. Nach Strahlentherapie können Rezidive eine maligne Entartung zeigen. Selten finden sich auch bei benignen Läsionen Fernmetastasen [4, 11].

### **1.1.1.4 Vaskuläre Tumoren**

#### *Intraossäres Hämangiom*

Das intraossäre Hämangiom besteht aus neugebildeten Blutgefäßen und macht ca. 4% der benignen Knochentumoren aus. Es handelt sich zumeist um Zufallsbefunde auf Röntgenbildern, die aus anderen Gründen angefertigt werden. Das Hämangiom ist meistens symptomlos und findet sich am häufigsten in der Brustwirbelsäule und im Schädel. Frauen sind häufiger betroffen. Im Röntgenbild sind grobe Streifungen oder multifokale kleine Lysebezirke charakteristisch, welche oft auch als Honigwabenmuster bezeichnet werden [9]. Die Prog-

nose des Hämangioms ist in der Regel gut. Bei symptomatischen Hämangiomen kann eine Sklerosierung mit hochprozentigem Alkohol erfolgen [4, 18].

#### **1.1.1.5 Andere Tumoren**

##### *Intraossäres Lipom*

Das intraossäre Lipom ist ein extrem seltener Tumor mit einer Inzidenz von 0,1% der primären Knochentumoren. Man kann es gemäß seiner Lokalisation im Knochen als intraossäre, kortikale oder parossale Läsion einteilen. Das radiologische Bild zeigt typischerweise eine strahlentransparente Läsion mit scharfer Berandung. Zentral finden sich oft Verkalkungen oder Verknöcherungen. Eine Geschlechterbevorzugung besteht nicht. Die Altersverteilung ist mit einer Inzidenz von 5 - 75 Jahren sehr breit. Meistens ist diese Läsion asymptomatisch und ein Zufallsbefund. Am häufigsten findet sich das intraossäre Lipom in der inter- und subtrochantären Region des Femurs sowie im Kalkaneus, Os ileum, in der proximalen Tibia und im Os sacrum. Das symptomlose intraossäre Lipom bedarf keiner Therapie [4, 9].

##### *Benignes fibröses Histiocytom*

Das benigne fibröse Histiocytom (Syn. Xanthofibrom) ist eine seltene Läsion des Knochens und findet sich häufig bei älteren Patienten. Die Inzidenz ist in einem Alter von 15 - 60 Jahren beschrieben. Im Röntgenbild kann die Läsion einem nicht-ossifizierenden Fibrom ähneln. Es findet sich zumeist eine scharf berandete Läsion mit Randsklerose, z. T. mit expansivem Wachstum. Am häufigsten liegen die benignen fibrösen Histiocytome in den Epi- und Diaphysen der langen Röhrenknochen, seltener in der Wirbelsäule und den Rippen. Bei symptomatischen oder grössenprogredienten Läsionen erfolgt die Resektion [4, 9].

## **1.1.2 Tumorähnliche Läsionen**

Tumorähnliche Läsionen sind selbstlimitierende, nicht-neoplastische, knöcherner Veränderungen unterschiedlicher Entität, die aufgrund ihres expansiven Wachstums zur Destruktion von Knochen führen können [4, 9].

### **1.1.2.1 Juvenile Knochenzyste**

Die juvenile Knochenzyste (Syn. Solitäre Knochenzyste) ist die häufigste tumorähnliche Läsion im Kindesalter. Etwa 3% der primären Knochenläsionen sind juvenile Knochenzysten. Das Prädilektionsalter beträgt 5 - 20 Jahre. Die Ätiologie ist unbekannt. Knochenzysten entwickeln sich meistens metaphysär, am häufigsten im Humerus oder im Femur. Knochenzysten können im Verlauf an Größe zunehmen und die Kortikalis ausdünnen. Hieraus ergibt sich eine Stabilitätsminderung, die bei entsprechender Größe eine Frakturgefahr darstellen kann. In der Regel haben die Patienten keine Beschwerden, die Zysten fallen zumeist als Zufallsbefunde oder bei Spontanfrakturen auf. Radiologisch stellen sich juvenile Knochenzysten als scharf begrenzte Osteolysen mit sklerosiertem Rand dar. Die häufigste Komplikation ist die pathologische Fraktur die in ca. 66% der Fälle vorkommt.

Für die Therapie von juvenilen Knochenzysten werden in der Literatur verschiedene Möglichkeiten dargestellt. So kann eine kontinuierliche Dekompression der Zyste mit kanülierten Schrauben zum Ausheilen der Läsion führen. Häufig werden die kanülierten Schrauben jedoch durch Einwachsen von Bindegewebe okkludiert. Die Punktion und Kortisoninstillation ist eine weitere Therapiemethode, die zum Ausheilen der Läsion führen kann. Auch hier sind häufig Rezidive zu sehen. Alternativ kann eine Kürettage und Auffüllung mit autologer Spongiosa erfolgen [4, 9, 11, 19-22].

### **1.1.2.2 Kalkaneuszyste**

Kalkaneuszysten werden zu den juvenilen Knochenzysten gezählt. Etwa 11% der Knochenzysten sind im Kalkaneus zu finden. Die klinische Relevanz wird kontrovers diskutiert, da sie häufig asymptomatisch sind und lediglich als Zufallsbefunde auffallen. Pogoda *et al.* haben in einer Arbeit über Kalkaneuszysten Kriterien zur Behandlung dieser Läsionen zusammengestellt [23]. So stellen Kalkaneuszysten mit einer Größe, die 100% des intrakalkanearen Querschnitts und 30% des sagittalen Durchmessers beträgt, eine relative Operationsindikation dar. Die operative Therapie besteht auch hier in der Auffüllung mit autologer Spongiosa [4, 9].

### **1.1.2.3 Aneurysmatische Knochenzyste**

Bei der aneurysmatischen Knochenzyste handelt es sich um einen osteolytischen Knochenprozess mit mehrkammerigen blutgefüllten Hohlräumen. Je nach Literaturstelle werden aneurysmatische Knochenzysten mit einer Häufigkeit von 1 - 6% der primären Knochenläsionen angegeben. Häufig sind Kinder und Jugendliche betroffen, ca. 90% der Betroffenen sind jünger als 20 Jahre. Das typische radiologische Bild zeigt eine multizystische, exzentrische, expandierende Läsion des Knochens mit einer muschelartigen Periostreaktion. Häufigste Komplikation ist die pathologische Fraktur. Die Behandlung besteht in der operativen Entfernung. Diese kann von einer sorgfältigen Kürettage und Auffüllung mit autologer Spongiosa bis zum Einsatz von allogenen Knochen-  
transplantaten reichen. Es treten nach inkompletter Ausräumung häufig Rezidive auf [4, 9].

#### **1.1.2.4 Nicht-ossifizierendes Fibrom und fibröser Kortikalisdefekt**

Diese beiden Veränderungen sind die häufigsten fibrösen Veränderungen des Knochens und finden sich überwiegend bei Kindern und Jugendlichen. Jungen sind öfter betroffen als Mädchen. Der fibröse Kortikalisdefekt (metaphysärer fibröser Defekt) ist eine kleine, asymptomatische Veränderung, die man in der ersten bis zweiten Lebensdekade bei bis zu 30% der Normalbevölkerung finden kann. Die Läsion stellt sich radiologisch als strahlentransparent und formal elliptisch dar. Sie ist auf die Kortikalis von Röhrenknochen in der Nähe von Wachstumsfugen beschränkt und wird durch eine Sklerose abgegrenzt. Die meisten Defekte verschwinden spontan, einige wachsen weiter. Greifen sie auf die Markhöhle des Knochens über spricht man von einem nicht-ossifizierenden Fibrom [4, 9]. In einigen Fällen können bei größeren Veränderungen pathologische Frakturen entstehen. Deshalb sind Kürettage und Auffüllung mit autologer Spongiosa die Therapie der Wahl, wenn eine Läsion groß ist und sich über 50% oder mehr des Markraumes erstreckt oder klinisch symptomatisch ist.

#### **1.1.2.5 Solitäres eosinophiles Granulom (Langerhanszellhistiozytose)**

Das eosinophile Granulom wird auch als Langerhanszellhistiozytose bezeichnet und gehört zu der Gruppe der Retikuloendotheliosen. Es handelt sich nicht um einen Tumor im eigentlichen Sinne, sondern eher um eine Störung der Immunregulation ausgehend von einkernigen Zellen vom dendritischen Typ, den Langerhanszellen. Die Langerhanszellhistiozytose kann sich als Einzelläsion oder mit multiplen Veränderungen äußern und tritt vorwiegend bei Kindern zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr auf. Hauptsächlich sind Schädel, Becken, Wirbelsäule und lange Röhrenknochen betroffen. An den langen Röhrenknochen erscheint die Langerhanszellhistiozytose als destruierende, strahlentransparente Veränderung, häufig einhergehend mit einer lamellären Periostreaktion.

Der Verlauf ist größtenteils gutartig und eine spontane Regression ist möglich. Nach lokaler Kortikoidinstillation werden gute Ergebnisse beobachtet [4, 9].

#### **1.1.2.6 Fibröse Knochendysplasie (Jaffé-Lichtenstein)**

Die fibröse Dysplasie ist eine fibroossäre Veränderung unklarer Ätiologie. Sie kann einen Knochen befallen (monostotischen Form) oder mehrere Knochen (polyostotische Form). Ein oder mehrere Knochenbereiche sind durch fibröses Bindegewebe ersetzt und zeigen eine sekundäre Kortikalisarrosion. Die monostotische fibröse Dysplasie findet sich am häufigsten in Femur (insbesondere Schenkelhals), Rippen und Tibia. Häufigste Komplikation ist die pathologische Fraktur. Die polyostotische fibröse Dysplasie weist ein unterschiedliches Verteilungsmuster auf und ist im Verlauf etwas aggressiver als die monostotische Form. In über 90% wird eine Seitenbevorzugung gefunden. In absteigender Häufigkeit sind das Becken, die langen Röhrenknochen, der Schädel und die Rippen betroffen. Auch hier ist die pathologische Fraktur Ursache von Komplikationen. Die Therapie besteht in der operativen Ausräumung der Herde und Auffüllung mit autologer Spongiosa oder Knochenersatzmaterialien [4, 9].

#### **1.1.2.7 Intraossäres Ganglion**

Das intraossäre Ganglion ist eine Veränderung unbekannter Ätiologie und insgesamt selten. Es wird bevorzugt in den Gelenkenden langer Röhrenknochen in nicht gewichtsbelastenden Abschnitten gefunden. Am häufigsten wird diese Läsion bei Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 60 Jahren beobachtet. Im Röntgenbild erscheint das intraossäre Ganglion als rundes oder ovals Aufhellungsgebiet, das exzentrisch im Knochen liegt und einen Sklerosesaum aufweist. Morphologisch ähnelt es einer arthrotischen Zyste, allerdings fehlen bei diesen Patienten zumeist die arthrotischen Gelenkveränderungen. Die Thera-

pie besteht bei klinischer Symptomatik in der Exkochleation und Auffüllung mit autologer Spongiosa [4, 9].

## **1.2 Diagnostik von Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen**

Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen als Nativaufnahmen können reichhaltige Informationen liefern und oftmals anhand des radiologischen Bildes bereits eine genaue Diagnose zulassen, allerdings erbringen sie nicht in jedem Fall eine Diagnose [9]. Anhand des Röntgenbildes lassen sich Aussagen zur Topographie der Läsion, dem Rand der Läsion, dem Typ der Knochendestruktion, der Periostreaktion, zum Typ der Grundsubstanz der Läsion und dem Ausmaß des Weichteilbefalls treffen [9].

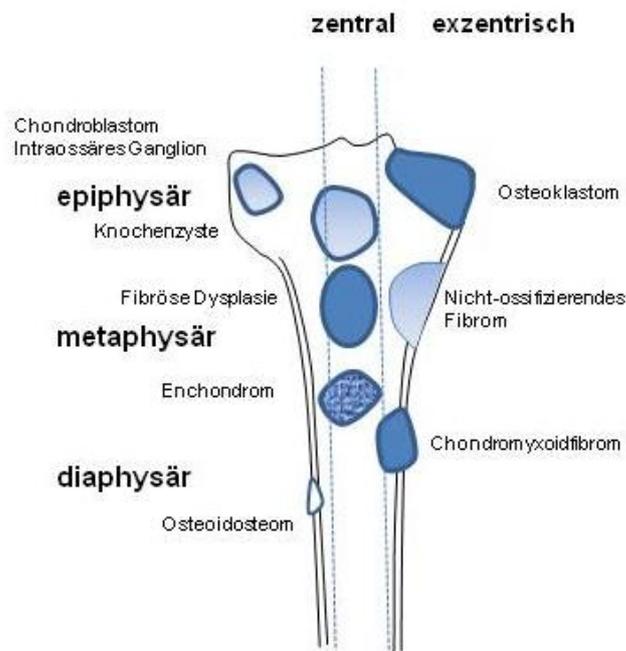
Das Alter des Patienten ist ein weiterer Faktor. Bestimmte Knochentumoren kommen nahezu ausschließlich in einer bestimmten Altersgruppe vor (vgl. Tab. 3). Einige Tumoren bevorzugen bestimmte Knochen oder eine bestimmte Lokalisation innerhalb eines Knochens. Die Lagebeziehung zur Zentralachse des Knochens lässt weitere Rückschlüsse zu (vgl. Abb. 1) [4, 9]. Die Berandung einer Knochenläsion ist ein wesentlicher Faktor zur Bestimmung der Wachstumsrate und lässt damit eine Aussage über die Dignität einer Läsion zu. Sie wird nach Lodwick klassifiziert [24, 25].

Durch den systematischen Einsatz von Mustererkennungsstandards und bei ausreichender klinischer Erfahrung können nach *Freyschmidt et al.* [4, 26] statistisch gesehen etwa 85% aller in der Praxis vorkommenden Entitäten sicher zugeordnet werden und bedürfen keiner weiteren Abklärung. Besteht ein unspezifischer Destruktionsprozess des Knochens sollte der Patient einer Biopsie zugeführt werden [4, 26].

Die Computertomographie (CT) ist in den meisten Fällen zur Diagnosestellung einer gutartigen ossären Läsion oder tumorähnlichen Läsion nicht zwingend erforderlich, kann jedoch hilfreich zur Abgrenzung zu malignen Entitäten sein. Darüber hinaus liefert sie durch die hohe Dichteauflösung die Möglichkeit Informationen über die Gewebszusammensetzung (flüssig oder solide) und seine

räumliche Ausdehnung innerhalb und außerhalb des Knochens zu erhalten. Die Verwendung von Kontrastmittel liefert darüber hinaus Informationen, die differentialdiagnostisch hilfreich sein können. So kann z.B. zwischen einer aneurysmatischen Knochenzyste und einer juvenilen Knochenzyste unterschieden werden [4].

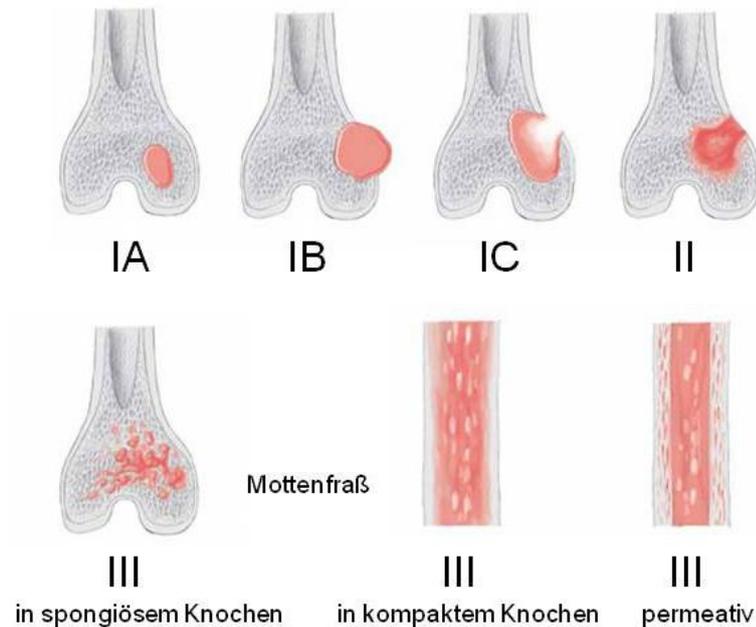
Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat für die Primärdiagnostik gutartiger Knochentumoren und tumorähnlicher Läsionen eine eher untergeordnete Rolle. Für die Interpretation der MRT ist immer das Röntgenbild erforderlich [4].



**Abb. 1:** Prädilektionsstellen von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen.

### 1.2.1 Lodwick-Klassifikation

Anhand der Lodwick-Klassifikation ist es möglich Destruktionsmuster des Knochens zu beschreiben, die sehr eng mit der Wachstumsgeschwindigkeit und der Aggressivität der zugrunde liegenden Läsion korrelieren (siehe Abb. 2) [24, 25].



**Abb. 2:** Einteilung nach der Lodwick-Klassifikation (aus [27]).

Es werden 3 Grundmuster einer Knochenzerstörung unterschieden:

- geographische Destruktion,
- mottenfraßartige Destruktion und
- permeative Destruktion.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Läsionen ist bei geographischer Destruktion am geringsten und bei permeativer am schnellsten, die mottenfraßartige Destruktion liegt in der Mitte. Die geographische Destruktion tritt überwiegend in der Spongiosa auf, während die permeative Destruktion ausschließlich in der Kompakta vorkommt. Die mottenfraßartige Destruktion kann entweder im spongiösen oder kortikalen Knochen auftreten.

Ruhende oder extrem langsam wachsende Läsionen sind gut begrenzt, bleiben auf den Knochen beschränkt und greifen nicht auf das angrenzende Weichteilgewebe über. Nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit zu, wird die Randbegren-

zung unscharf und die Destruktion der Kompakta nimmt zu, bis schließlich die natürliche Barriere zwischen dem Tumor und dem Weichteilgewebe durchbrochen ist. Benigne Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen sind in der Regel nach der Lodwick-Klassifikation als Grad IA bis IC einzuordnen. Die Grade II und III sind überwiegend bei malignen Knochentumoren zu finden [24, 25].

### 1.2.2 Enneking-Klassifikation gutartiger Knochentumoren

Das Stagingssystem nach Enneking wurde sowohl für benigne als auch für maligne Tumoren entwickelt. Die benignen Tumoren werden anhand der Randzone des Tumors im Röntgenbild in 3 Stadien eingeteilt (siehe Tab. 4) [6, 7].

**Tab. 4:** Einteilung gutartiger Knochentumoren nach Enneking [6, 7].

Stadium	Röntgen	Symptome/Verhalten	Beispiel
Inaktiv	Klar abgegrenzter Rand	Keine	Nicht-ossifizierendes Fibrom
Aktiv	Unschärfer Rand	Schmerz, Größenzunahme	Aneurysmatische Knochenzyste
Aggressiv	Unschärfer Rand	Schmerz, schnelle Größenzunahme, Kompartimentüberschreitung	Osteoklastom

Inaktive Läsionen sind gutartige, intrakapsuläre Tumoren, die während der Kindheit oder Adoleszenz wachsen und sich anschließend statisch verhalten oder von selbst ausheilen. Unter aktiven Läsionen versteht man Tumoren, deren natürliches Wachstumsverhalten nicht selbstlimitierend ist. Das progressive Wachstum dehnt sich aus und induziert in der Randumgebung des Tumors eine unregelmäßige, irreguläre Reaktion zwischen Läsion und Pseudokapsel, ohne diese jedoch zu durchdringen. Bei den aggressiven, gutartigen Läsionen führt das invasive Wachstumsverhalten zu einer Penetration der Pseudokapsel, die teilweise nicht mehr abgegrenzt werden kann. Der Tumor wächst extrakapsulär oder sogar extrakompartimentell [6, 7, 28].

### **1.3 Knochendefekte bei der Therapie von Knochenläsionen**

Bei der operativen Therapie von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen können größere Knochendefekte entstehen. Knochengewebe weist zwar die Fähigkeit zur selbständigen Regeneration auf, in vielen Fällen reicht dieser Reparaturmechanismus jedoch nicht aus. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit Technologien zu entwickeln, mit denen solche Defekte zur Ausheilung gebracht werden können. Zum Auffüllen dieser Defekte wird heute in den meisten Fällen autologer oder allogener Knochen verwendet.

Die Entnahme von autologem Knochen einerseits und die Verwendung von allogenen Knochen andererseits sind jedoch nicht selten mit Komplikationen verbunden. So werden nach Entnahme von autologer Spongiosa, je nach Literaturangabe, in bis zu 25% postoperative Komplikationen beobachtet. Am häufigsten werden persistierende postoperative Schmerzen, neurologische Symptome durch Verletzung von Hautnerven, Schwellneigungen und Infektionen angegeben [29-31]. Zudem stellt die Entnahme autologer Spongiosa für den Patienten einen zusätzlichen operativen Eingriff dar.

Der Einsatz von allogenen Knochen ist an die Verfügbarkeit einer Knochenbank gebunden und birgt das Risiko der Übertragung von Infektionen und Unverträglichkeiten. Darüber hinaus stehen viele Patienten der Verwendung von allogenen Knochen skeptisch gegenüber. Aus diesen Gründen wird immer wieder kritisch hinterfragt, ob diese Verfahren aktuell noch als Standardverfahren gelten können [32, 33].

Eine Alternative zur Verwendung von autologem oder allogenen Knochen ist der Einsatz von Knochenersatzmaterialien. Die Entwicklung und Anwendung von synthetischen Knochenersatzmaterialien mit qualitativ ähnlichen Eigenschaften wie körpereigene Spongiosa ist deshalb in den letzten Jahren zunehmend in das wissenschaftliche Interesse gerückt.

## 1.4 Knochenersatzmaterialien

Unter dem Begriff der Knochenersatzmaterialien werden im allgemeinen Implantatmaterialien verstanden, die die Knochenbildung stimulieren, den körpereigenen Knochen nur vorübergehend ersetzen und sich im Verlauf der Knochenregeneration nach und nach auflösen sollen [34]. Knochenersatzmaterialien sind als Alternative zu autologem Knochen in unterschiedlichen Formen kommerziell erhältlich und finden klinische Anwendung. Unter den Knochenersatzmaterialien können nach Rueger *et al.* vier unterschiedliche Materialkategorien unterschieden werden [32]:

- I. Biologische, organische Knochenersatzmaterialien
  - demineralisierte Knochenmatrix aus allogenen und xenogenem Knochen
  - Korallen und aus Korallen hergestellte Materialien
- II. Synthetische, organische Knochenersatzmaterialien
  - organische Polymere wie Polysaccharide, Kollagene und Fibrine und
  - synthetische Polymere wie
    - Polylactidsäure (PLA) und
    - Polyglycolsäure (PGA)
- III. Synthetische, anorganische Knochenersatzmaterialien
  - Calciumphosphate wie
    - Hydroxylapatit (HA),
    - Tricalciumphosphate (TCP),
    - biphasische Calciumphosphate (BCP)
  - Bioaktive Gläser und Glaskeramiken
- IV. Komposite (Materialkombinationen)

Diese Materialien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften. Daneben besteht die Möglichkeit auf allogene Knochentransplantate aus Knochenbanken zurückzugreifen. Hierfür bestehen jedoch strikte, gesetzliche Regelungen und das potentielle Risiko

einer Krankheitsübertragung oder immunologischen Abstoßung kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden [35-37].

Zur Beurteilung von synthetischen Knochenersatzmaterialien werden die Eigenschaften der

- Osteokonduktion
- Osteoinduktion
- Osseointegration
- Osteogenität
- Resorbierbarkeit und
- Biokompatibilität

unterschieden [35, 38, 39]. Unter Osteokonduktion versteht man die Fähigkeit eines Materials als Leitschiene für sich neu bildenden Knochen zu dienen. Diese Eigenschaft wird durch die Struktur und Oberflächenbeschaffenheit des Materials bestimmt. Osteoinduktion beschreibt die Fähigkeit, die Bildung von Knochen (z. B. auch außerhalb des Knochens) hervorzurufen. Die Eigenschaft von Knochen umwachsen zu werden und sich so in den Knochen zu integrieren wird mit der Osseointegration benannt. Von Osteogenität spricht man, wenn ein Material von sich aus durch vorhandene osteogene Zellen Knochen bilden kann. Unter Resorbierbarkeit wird die Fähigkeit des Materials im Rahmen der Knochenregeneration abgebaut und durch autologen Knochen ersetzt zu werden verstanden. Die Biokompatibilität beschreibt die Gewebeverträglichkeit eines Materials [34, 35, 38, 39].

Das ideale synthetische Knochenersatzmaterial sollte deshalb osteokonduktiv, osteoinduktiv und gleichzeitig resorbierbar und biokompatibel sein.

## **1.4.1 Biologische, organische Knochenersatzmaterialien**

### **1.4.1.1 Korallen**

Natürliche Korallen (Poriten) bestehen vornehmlich aus Calciumcarbonat. Sie enthalten zudem Anteile von Strontium, Magnesium und Fluorionen sowie eine organische Matrix. Korallen (z. B. Biocoral) wurden als Knochenersatzmaterial angewendet und zeigten sich biokompatibel und resorbierbar [40, 41]. Das Biomaterial führte zu einer kompletten Regeneration von Knochen wie durch radiologische Verlaufskontrollen über 6 Monate belegt werden konnte [40, 42]. Korallen wurden klinisch bei der Fusion von Wirbelkörpern [43] und der Kieferchirurgie erfolgreich eingesetzt [42, 44].

Einige Hersteller bereiten Korallen durch spezielle Herstellungsverfahren auf. Korallines Hydroxylapatit (z. B. Pro Osteon) wird hydrothermisch in Verbindung mit Ammoniumphosphat umgewandelt. Dadurch wird die Makroporosität des Materials beibehalten. Hochporöse Calciumphosphatkeramiken werden aus Algen hergestellt (z. B. Frios, Algipore). Es konnte gezeigt werden, dass diese Materialien langsam resorbiert und durch körpereigenen Knochen ersetzt werden können [45].

### **1.4.1.2 Allogene und xenogene Knochenersatzmaterialien**

Bovine Knochenmaterialien wurden als ungesinterte (z.B. BioOss, Oxbone, Lubbock, Laddec) oder gesinterte Materialien (z.B. Bon AP, Endobon, Osteograft) verwendet. Bei ungesinterten Materialien werden üblicherweise durch organische Lösungsmittel oder CO<sub>2</sub> Proteine entfernt. Es entsteht ein carbonisiertes Hydroxylapatit (CHA). Seine chemische Zusammensetzung und Kristallinität ist ähnlich der von Knochen [46-48]. Diese Materialien sind osteokonduktiv, jedoch wird die Resorption des Materials kontrovers diskutiert. Immunogene Reaktionen wurden bisher nicht berichtet.

Eine weitere Möglichkeit organische Bestandteile zu eliminieren ist die Sinterung. Hierbei wird das Material unter hohem Druck auf Temperaturen um 1000°C erhitzt. Abhängig von den Sinterungsbedingungen, der Sinterungstemperatur und der Dauer, ändern sich die Materialeigenschaften hinsichtlich der Mikro- und Makroporosität.

#### **1.4.2 Synthetische, organische Knochenersatzmaterialien**

Polymere finden ebenfalls eine weite Verbreitung in der Biotechnologie. Sie werden unter anderem zur Herstellung von Knochenersatzmaterialien verwendet. Hierbei werden vor allem die synthetischen, gesättigten aliphatischen Polyester Polylactidsäure (PLA) und Polyglycolsäure (PGA) verwendet. Im Vergleich zu den Calciumphosphaten zeichnen sie sich in der Verwendung als Knochenersatzmaterial allerdings durch eine geringere Biokompatibilität aus. So wurden nach Implantation materialinduzierte inflammatorische Reaktionen im umgebenden Knochen beobachtet [49, 50].

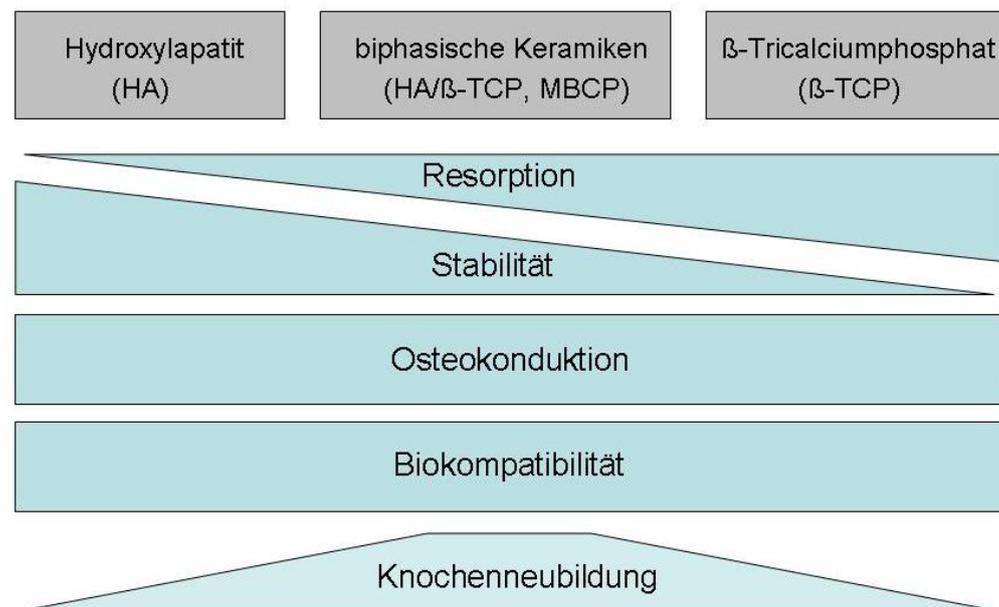
#### **1.4.3 Synthetische, anorganische Knochenersatzmaterialien**

##### **1.4.3.1 Synthetische Calciumphosphate**

Synthetische Calciumphosphate stellen heute die vielversprechendste Gruppe zur Herstellung von Knochenersatzmaterialien dar. Sie können wiederum unterschieden werden in

- Hydroxylapatit (HA),
- Tricalciumphosphat (alpha und beta-TCP),
- biphasische Calciumphosphate (z. B. HA/beta-TCP)
- ungesinterte oder calciumdefiziente Apatite (CdA).

Calciumphosphate weisen *in vitro* unterschiedliche Löslichkeiten in azidischen Pufferlösungen auf, die auch die vergleichbare Löslichkeit oder Resorbierbarkeit *in vivo* widerspiegelt. Die Löslichkeit steigt von HA über calciumdefiziente Apatite zu den TCP an ( $HA < CdA < \beta\text{-TCP} < \alpha\text{-TCP}$ ). Die mechanische Festigkeit ist für HA am höchsten und für TCP am geringsten. Alle Materialien zeichnen sich durch eine gute Biokompatibilität und gute osteokonduktive Eigenschaften aus (Abb. 3). Es gibt Hinweise in der Literatur, dass sich biphasische Keramiken im Vergleich zu HA und TCP vorteilhaft auf die Knochenneubildung auswirken [10, 35, 39, 51].



**Abb. 3:** Physikalische und biologische Eigenschaften der Calciumphosphate.

Calciumphosphate sind in vielfältigen Formen erhältlich (Abb. 4). Eine wesentliche Eigenschaft Calciumphosphat-basierter Materialien ist ihre Porosität. Die ideale Porengröße zur Förderung der Knochenneubildung liegt im Bereich der mittleren Porengröße von spongiösem Knochen (> 50 bis 500  $\mu\text{m}$ ). Die Makroporosität dieser Materialien wird durch die Verwendung sogenannter Porogene (Naphtalen, Zucker, Hydrogenperoxid u. a.) im Rahmen der Sinterung erzeugt.

Hierbei sind die Sinterungstemperatur, Druck und Dauer weitere physikalische Einflussgrößen mit der die Eigenschaften des Materials, insbesondere deren Mikroporosität bestimmt werden können.

Es konnte gezeigt werden, dass die Mikroporosität die Diffusion von Flüssigkeiten begünstigt, während die Makroporosität einen positiven Einfluss auf die Osteokonduktivität hat [10, 35, 38, 39]. Hierbei soll die durchschnittliche Porengröße von 565  $\mu\text{m}$  als ideale Größe für das Einwachsen von Knochen gelten [52]. Es weisen nur die biphasischen Calciumphosphate eine Makro- und Mikroporosität auf, die bei Temperaturen von  $< 1100^\circ\text{C}$  hergestellt werden [39]. Biphasische Keramiken unterscheiden sich weiterhin nach ihrem Verhältnis von Hydroxylapatit zu beta-Tricalciumphosphat in Abhängigkeit von den Ausgangsmaterialien [35].



**Abb. 4:** *Unterschiedliche Formen der Calciumphosphate am Beispiel TricOs<sup>®</sup> (mit freundlicher Genehmigung von Baxter, Biosurgery).*

#### **1.4.3.2 Bioaktive Glaskeramiken**

Bioaktive Glaskeramiken stellen eine weitere Gruppe von Knochenersatzmaterialien dar. Sie sind biokompatibel und osteokonduktiv und wurden klinisch zur

Therapie von Knochendefekten angewandt. Bioaktive Glaskeramiken mit einer makroporösen Struktur weisen große Oberflächen auf, die das Einwachsen von Knochen begünstigen [53].

#### **1.4.4 Komposite**

Die Kombination zweier oder sogar mehrerer Materialien wird als Komposit bezeichnet. Die Eigenschaften der einzelnen Materialien sollen dabei synergistisch zusammenwirken und im optimalen Fall zu einem Knochenersatzmaterial mit verbesserten Eigenschaften führen. Die Möglichkeiten für eine Kombination sind vielfältig. Die in der durchgeführten Studie verwendete Kombination von biphasischer Keramik und Fibrinkleber stellt ein Beispiel hierfür dar. Neuerdings werden auch Kombinationen aus künstlichen Polymeren (PLA und PGA) mit Calciumphosphaten erprobt [49, 54]. Die Kombination mit künstlichen Polymeren soll dabei die mechanische Stabilität der Calciumphosphate verbessern, ohne die biologischen Eigenschaften der Osteokonduktivität und Osseointegration zu vermindern. Die Kombination von Knochenersatzmaterialien mit rekombinanten Wachstumsfaktoren (z. B. BMP-2 und BMP-7) stellen weitere Alternativen dar und sind Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung [54].

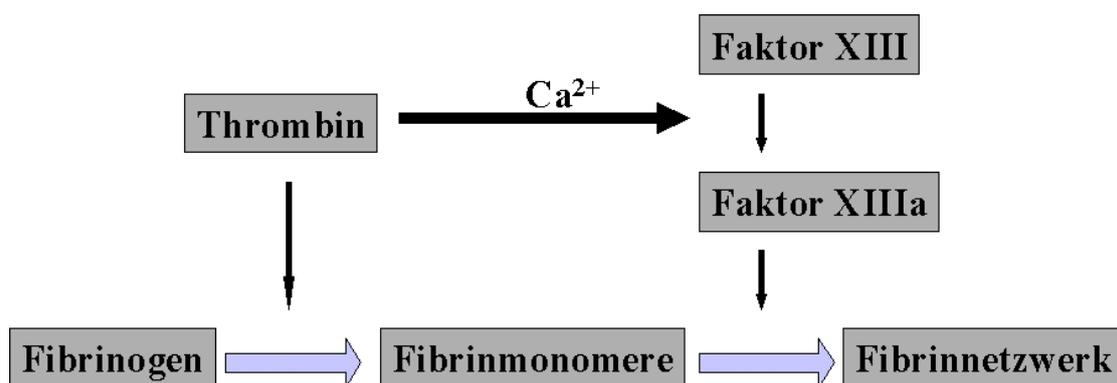
#### **1.5 Fibrinkleber**

Fibrinkleber sind biologische Klebstoffe, die synthetisch hergestellt werden können. Sie beinhalten als wesentliche Faktoren Fibrinogen, Plasmaproteine und Faktor XIII sowie Thrombin, Calciumchlorid und Aprotinin. Durch das Aufeinandertreffen von Fibrinogen und Thrombin wird der letzte Schritt der Gerinnungskaskade aktiviert und Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt, wodurch sich ein Fibrinnetzwerk ausbildet, das für die Klebewirkung verantwortlich ist.

Die Umwandlung von Fibrinogen zur Fibrin ist in Abb. 5 schematisch dargestellt. Fibrinogen ist ein Plasmaprotein, welches aus zwei Armen mit jeweils

drei Polypeptidketten besteht, die über eine Disulfidbrücke zusammengehalten werden. Die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin wird durch Thrombin katalysiert. Es entstehen Fibrinmonomere, die sich zunächst zusammen lagern. Faktor XIII, der von freien Kalziumionen zu aktiviertem Faktor XIII umgewandelt wird, führt dann zu einer Quervernetzung der Fibrinmonomere und so zu einem Fibringerüst mit mechanischer Stabilität und mit Widerstandsfähigkeit gegenüber fibrinolytischem Abbau. Die Struktur des Polymers ist dabei primär von der durch Thrombin verursachten Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin abhängig. Die Anwesenheit anderer Proteine wie Faktor XIII, Fibronectin und Plasminogen haben zwar Einfluss auf die biomechanischen und biologischen Eigenschaften, aber nur einen geringen Effekt auf die physische Struktur des Fibrinpolymers [55].

Die hauptsächliche Funktion von Fibrin in der Blutgerinnung und Wundheilung ist die schnelle Kontrolle von Blutungen. In der Wundheilung übernimmt das Fibrinpolymer auch die Rolle einer temporären Matrix für die Einleitung und Unterstützung der Wundheilung und der Angiogenese. Diese biologischen Eigenschaften macht man sich bei der Kombination von Fibrin mit Biomaterialien zunutze.



**Abb. 5:** Schematische Darstellung der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin.

## 1.6 Kombination von Knochenersatzmaterial und Fibrinkleber

Verschiedene Knochenersatzmaterialien wie Korallen, bioaktive Glaskeramiken und synthetische Calciumphosphate wurden in Kombination mit Fibrinkleber angewandt. Grundlage der Versuche war, die einzelnen biologischen Eigenschaften der Knochenersatzstoffe einerseits und des Fibrinklebers andererseits zu verbinden. In einigen Untersuchungen wurde hierbei ein positiver Effekt auf die Knochenneubildung gefunden, in anderen Untersuchungen konnte wiederum kein Nachweis eines positiven Effektes auf die Osseointegration geführt werden [35]. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination mit Fibrinkleber die Osteogenität von keramischen Knochenersatzmaterialien hinsichtlich der Osseointegration und der Knochenneubildung verbessert [38, 39]. Diese positiven Eigenschaften der verbesserten Osseointegration und der Knochenneubildung sind dabei abhängig von der verwendeten Thrombinkonzentration. Die ideale Konzentration wurde von LeNihouannen *et al.* bei 4 U Thrombin/ml beobachtet [56].

Vor- und Nachteile der Verwendung von autologem Knochen und dem Komposit aus Knochenersatzmaterial mit Fibrinkleber sind in Tab. 5 zusammengefasst.

**Tab. 5:** Vor- und Nachteile von autologem Knochen und Knochenersatzmaterial/Fibrinkleber.

Autologer Knochen	Knochenersatzmaterial/Fibrinkleber
<b>Vorteile</b>	
Autologes Material	Kein Komplikationsrisiko an der Entnahmestelle
Keine Übertragung von Erkrankungen	Osteokonduktiv und osteoinduktiv (Fibrin-Matrix)
Osteogen, osteoinduktiv, osteokonduktiv	Unbegrenzte Verfügbarkeit
	Keine zusätzliche Operationszeit
<b>Nachteile</b>	
Komplikationsrisiko an der Entnahmestelle (z. B. Infektion)	Übertragung von Erkrankungen theoretisch möglich, (Fibrinkleber)
Begrenzte Verfügbarkeit	Zusätzliche Kosten
Zusätzliche Operationszeit	

## 1.7 Fragestellung

Bei der operativen Therapie von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen treten oft größere Defekte auf, die durch ein geeignetes Material aufgefüllt werden müssen, um den Defekt zur Ausheilung zu bringen. Die Verwendung autologer Spongiosa gilt dabei zur Zeit als Goldstandard, obwohl die Entnahme autologer Spongiosa mit einer nicht unerheblichen Komplikationsrate einhergeht. Darüber hinaus ist die Menge an autologem Knochen, die von einem Patienten erhalten werden kann, limitiert.

Synthetische Knochenersatzmaterialien bieten eine Alternative zur Verwendung autologer Spongiosa. Sie haben den Vorteil der fehlenden Entnahmemorbidity und sind unlimitiert verfügbar. Aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung können die biologischen Eigenschaften dieser Materialien erheblich variieren. So unterscheiden sich das Resorptionsverhalten und die Osseointegration, bzw. Osteokonduktion in Abhängigkeit des verwendeten Materials. Durch Kombination von synthetischen Knochenersatzmaterialien mit Fibrinkleber entsteht ein Komposit mit verbesserten biologischen Eigenschaften im Hinblick auf die Osseointegration und Knochenneubildung. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob das neue Knochenersatzmaterial TricOs® (60% HA und 40% TCP, Fa. Baxter) in Kombination mit verdünntem Fibrinkleber (TissuCol®, Fa. Baxter) erfolgreich und komplikationsarm für die Therapie von Knochendefekten bei benignen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen verwendet werden kann.

Hierfür wurde eine prospektive klinische Studie mit 51 Patienten im Zeitraum von 2005 bis 2007 in der Orthopädischen Klinik König Ludwig Haus in Würzburg durchgeführt. Zur Beurteilung der Defektauffüllung erfolgten radiologische Verlaufskontrollen. Das Resorptionsverhalten wurde anhand der Klassifikation nach Matsumine über einen Zeitraum bis zu 56 Monaten radiologisch untersucht. Um die Knochenneubildung zu beurteilen erfolgte bei Patienten mit Revisionseingriffen eine histologische Aufarbeitung (Movat's Pentachrome-Färbung und Polarisationsmikroskopie).

Weiterhin wurde die Patientenzufriedenheit nach einem Jahr anhand eines selbst entworfenen Fragebogens erfasst.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2005 bis 2007 wurden insgesamt 51 Patienten mit gutartigen Knochentumoren oder tumorähnlichen Läsionen in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus unter Verwendung von TricOs<sup>®</sup> Knochenersatzmaterial (Hersteller Biomatlante, Vigneux de Bretagne, Frankreich, Vertrieb Baxter Healthcare, Wallisellen, Schweiz) und verdünntem TissuCol<sup>®</sup> (Baxter BioScience, Wien, Österreich) Fibrinkleber behandelt. Die Knochenläsionen waren an unterschiedlichen anatomischen Orten lokalisiert (Tab. 6). Die Größe der Defekte reichte von 2 bis 35 cm<sup>3</sup> (Mittelwert 12,1 cm<sup>3</sup>). Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 1 bis 56 Monate. Alle Läsionen wurden nach der Enneking Klassifikation als Stadium II oder III klassifiziert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt (Bearbeitungsnummer 134/06).

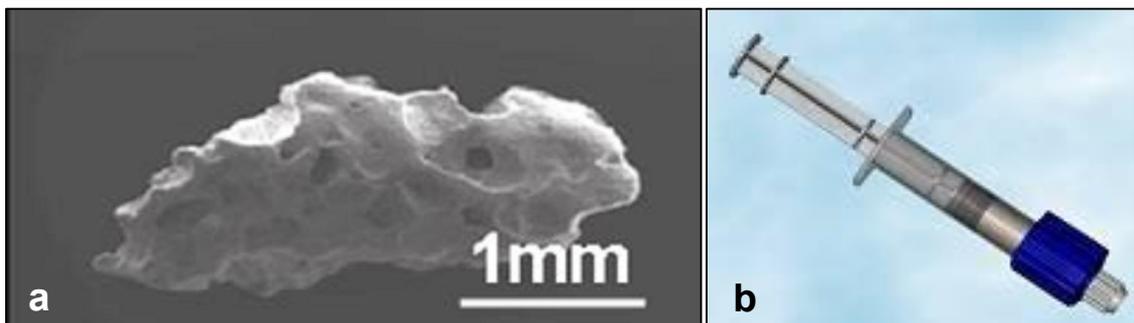
**Tab. 6:** Entitäten, Lokalisation und Größe der Entitäten

Entität	Tibia	Fib.	Fem.	Hum.	Skap.	Kalk.	Sonst.	Gesamt	Größe (cm <sup>3</sup> )
Osteoklastom	1	0	0	0	0	0	0	1	10,5 ± 0,0
Chondroblastom	1	0	0	1	0	0	0	2	17,5 ± 3,5
Enchondrom	3	0	3	4	0	0	0	10	13,1 ± 5,2
Chondromyxoidfibrom	0	0	0	0	0	1	0	1	10,5 ± 0,0
Solitäre Knochenzyste	2	0	2	2	1	0	1	8	9,0 ± 5,5
Kalkaneuszyste	0	0	0	0	0	9	0	9	12,1 ± 2,9
Fibröse Dysplasie	0	0	2	1	0	0	0	3	18,7 ± 12,9
Fibr. met. Defekt	1	0	0	1	0	0	0	2	2,0 ± 0,0
N.-o. Fibrom	3	1	2	0	0	0	0	7	9,0 ± 2,5
Aneurysmat. Zyste	0	1	1	0	0	0	1	3	14,0 ± 9,9
Sonstige	3	0	1	0	1	0	0	5	11,7 ± 6,3
<b>Gesamt</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>51</b>	<b>12,1 ± 6,8</b>

(Fib. = Fibula, Fem. = Femur, Hum. = Humerus, Skap. = Skapula, Kalk. = Kalkaneus, Sonst = Sonstige).

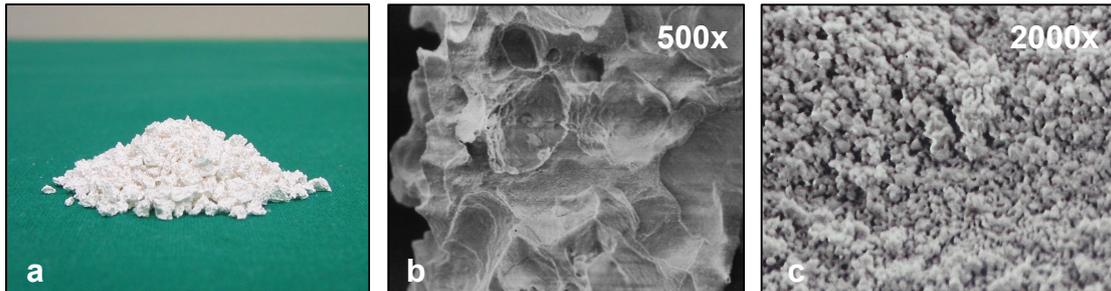
## 2.2 TricOs<sup>®</sup> Knochenersatzmaterial

TricOs<sup>®</sup> (Baxter, BioSurgery, Wien, Österreich) ist eine biphasische Keramik bestehend aus Hydroxylapatit (HA) und beta-Tricalciumphosphat (beta-TCP) in einem Verhältnis von 60:40%. Das Material wird als Granulat mit ca. 1 bis 2 mm großen Granula hergestellt, wobei auch andere Formen und Größen in der Herstellung möglich sind. Jede Applikatorspritze enthält 3,5 cm<sup>3</sup> TricOs<sup>®</sup> Granula (Abb. 6).



**Abb. 6:** TricOs<sup>®</sup> Granulum (a), Applikationsspritze mit 3,5 m<sup>3</sup> Granulat (b).

Die Granula weisen eine Makroporosität von 300 bis 600 µm und eine Mikroporosität von 10 µm auf. Die Gesamtporosität beträgt 70 bis 80% (Abb. 7). Biphasische Keramiken werden durch Sinterung von synthetischen oder biologischen Calcium-defizienten Apatiten (CdA) bei Temperaturen von über 700°C hergestellt. Dabei unterscheiden sich biphasische Keramiken in ihrer Mikro- und Makroporosität je nach Herstellungsverfahren. Nur die biphasische Keramiken weisen eine Mikro- und Makroporosität auf, die bei Temperaturen von unter 1100°C hergestellt werden [35, 39].



**Abb. 7:** TricOs® Granulat nach Entfernung aus der Applikatorspritze (a), Elektronenmikroskopische Darstellung der Oberfläche von TricOs® bei einer Vergrößerung x 500 (b) und x 2000 (c).

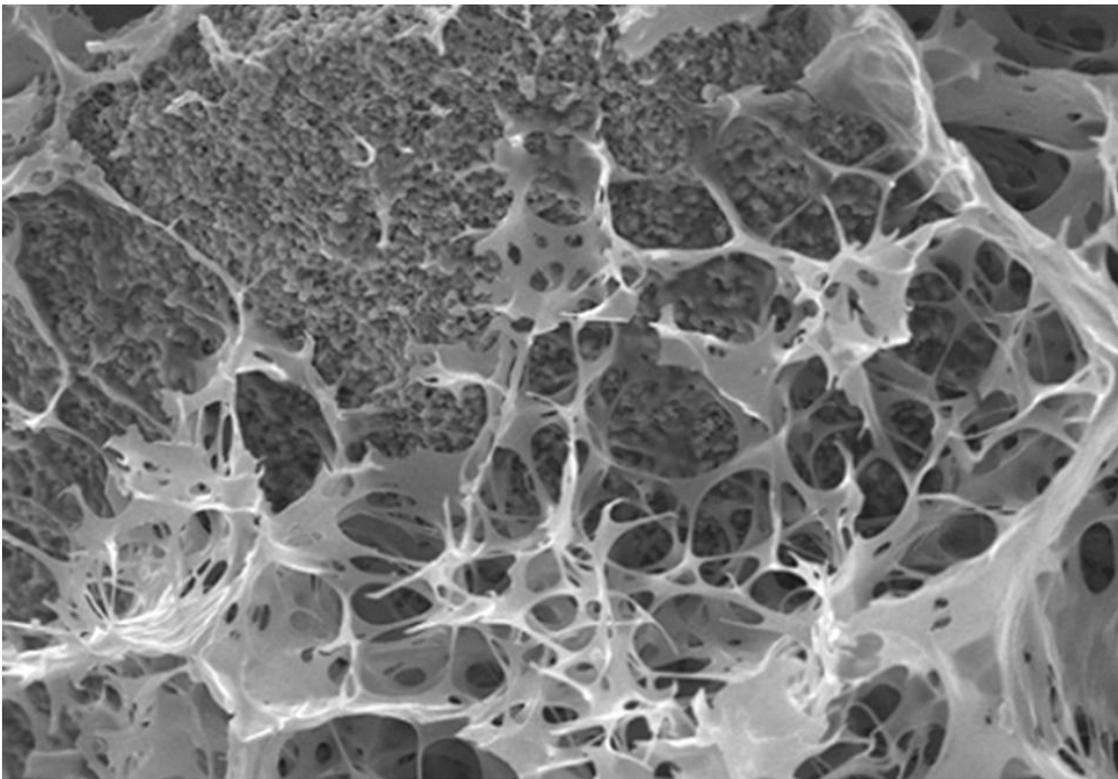
## 2.2 TissuCol® Fibrinkleber

TissuCol Duo S® (Baxter, BioSurgery, Wien, Österreich) ist ein biologischer Zweikomponentenkleber bestehend aus zwei tiefgefrorenen Lösungen in Fertigspritzen. Die eine Fertigspritze enthält 1 ml Kleberproteinlösung, die insgesamt eine Humanplasmaproteinfraktion von 80 bis 120 mg/ml enthält. Hiervon sind zwischen 70 und 110 mg/ml humanes Fibrinogen und 2 bis 9 mg Fibronectin. Es sind 10 bis 50 Einheiten Faktor XIII enthalten (eine Einheit entspricht derjenigen Aktivität, die in 1 ml frischem Normalplasma enthalten ist) und 3000 KIE (Kallodinogenase-Inaktivator-Einheiten) bovines Aprotinin. Weitere Bestandteile sind Natriumcitrat, Natriumchlorid, Glycin, Humanalbumin, Plasminogen, Heparin, Triton, Creatin und H<sub>2</sub>O. In der zweiten Spritze sind 500 I.E. Thrombin und 5,88 mg Calciumchlorid enthalten. Weitere Bestandteile sind Natriumchlorid, Glycin, Humanalbumin und H<sub>2</sub>O.

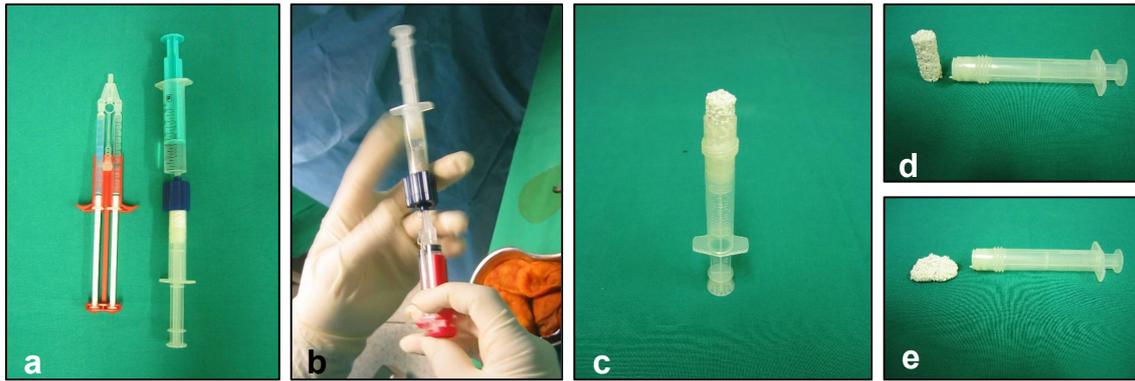
Werden die beiden Komponenten miteinander vermengt, wird das Fibrinogen durch das Thrombin in Fibrinmonomere gespalten und bildet dabei ein Fibringerinsel. Die Calciumchlorid-Ionen werden dabei als Cofaktoren für die enzymatische Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin benötigt. Die Fibrinmonomere polymerisieren dann zu instabilen, löslichen Fibrinpolymeren, die ein dreidimensionales Netzwerk ausbilden. Die vorzeitige Auflösung dieser Fibrinmatrix wird durch Aprotinin verhindert [35].

### 2.3 Applikation von TricOs® und TissuCol®

TricOs® wird zunächst mit sterilem *Aqua dest.* befeuchtet. Hierfür wird 1 ml *Aqua dest.* in die Applikatorspritze gegeben. Die aufgetaute Thrombinlösung des TissuCol® wird in einer 20 µmol Calciumchloridlösung (Zentralapotheke St. Vinzenz, Limburg) 1:100 verdünnt. Es entsteht eine Thrombinlösung mit 5 IE Thrombin/ml. Kurz vor der Anwendung des Knochenersatzmaterials wird das TissuCol® in die Applikatorspritze gegeben. Durch die Polymerisation des Fibrinogens zu Fibrin entsteht eine Fibrinmatrix, welche die Granula aneinanderhaften lässt (Abb. 8). Es resultiert eine formbare Masse, die in den Defekt eingebracht werden kann (Abb. 9).



**Abb. 8:** Fibrinnetzwerk auf der Oberfläche von TricOs® bei 1000facher Vergrößerung [35] (mit freundlicher Genehmigung).



**Abb. 9:** Applikation von TricOs®. Verdünnter Fibrinkleber und Applikatorspritze (a) werden zusammengegeben (b). Nach 2 Minuten ist es zur Polymerisation des Fibrinnetzwerks gekommen (c). Das Material ist formbar (d, e) und kann einfach in einen Defekt eingebracht werden.

In Tabelle 7 sind die Eigenschaften der einzelnen Komponenten des Knochenersatzstoffes TricOs® und des Fibrinklebers TissuCol® zusammengefasst.

**Tab. 7:** Eigenschaften der einzelnen Komponenten des Knochenersatzstoffes TricOs® und des Fibrinklebers TissuCol®.

Hydroxylapatit/ $\beta$ -Tricalciumphosphat	Fibrinkleber
Anorganisches resorbierbares Gerüst	Physiologische Matrix
60% Hydroxylapatit und 40% $\beta$ -Tricalciumphosphat	Thombin 5 IU/ml, Fibrinogen 100 mg/ml, Faktor XIII, Fibronektin, Wachstumsfaktoren
Quelle von Calcium- und Phosphationen	Ausschüttung von bioaktiven Proteinen und Wachstumsfaktoren
Durchschnittliche Porosität ca. 75% Makroporosität: 300-600 $\mu$ m Mikroporosität: < 10 $\mu$ m	Fibrinstruktur, welche die Migration und Proliferation von Zellen optimiert
Osteokonduktive Eigenschaften	Wundheilung und osteoinduktive Eigenschaften

## 2.4 Operationsmethode

In allen Fällen wurde der kortikale Knochen gefenstert und eine intraläsionale Kürettage durchgeführt. Eine Biopsie zur histologischen Untersuchung wurde in

jedem Fall entnommen. Anschließend wurde der Defekt vollständig mit Knochenersatzmaterial aufgefüllt. Wenn möglich wurde der kortikale Knochendeckel zum Verschluss der Läsion wieder aufgebracht. In den Fällen, in denen ein kortikaler Knochendefekt bestand, wurde das Knochenersatzmaterial zur Füllung des kortikalen Defektes verwendet. Das Material wurde nicht verwendet, wenn eine Verbindung zu einem Gelenk bestand. Bei fünf Patienten war zusätzlich die Verwendung autologer Spongiosa aus dem Beckenkamm erforderlich.

## **2.5 Radiologische Evaluation**

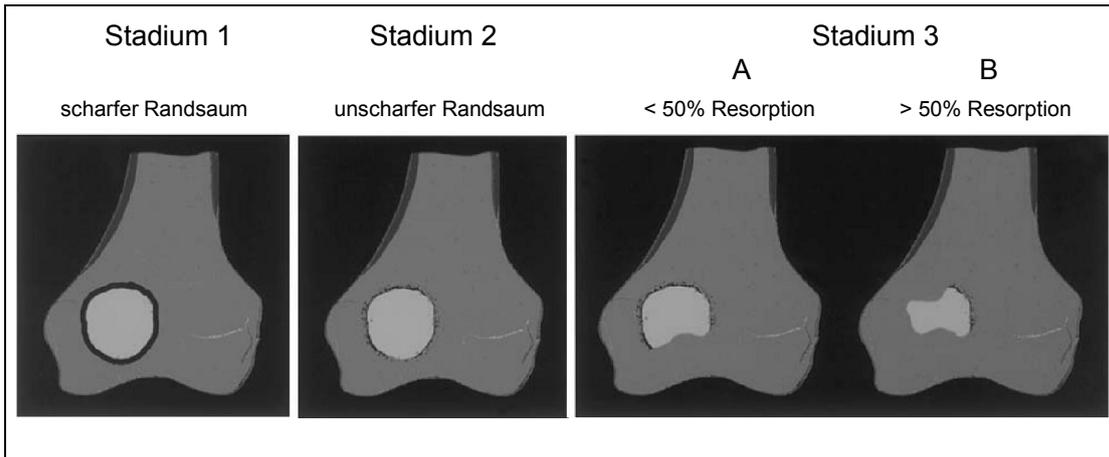
### **2.5.1 Klassifikation nach Matsumine**

Die Beurteilung der radiologischen Resorption des Knochenersatzmaterials erfolgte nach der Klassifikation von Matsumine *et al.* [57]. Es werden drei Stadien unterschieden:

- Stadium 1: es besteht ein sklerotischer Randsaum mit scharfer Abgrenzung
- Stadium 2: es besteht ein Randsaum mit unscharfer Abgrenzung
- Stadium 3: es zeigt sich eine zunehmende Resorption des Randsaums.

Stadium 3 wird weiter unterteilt in:

- Stadium 3A: mit weniger als 50% Resorption des Randsaums
- Stadium 3B: mit mehr als 50% Resorption des Randsaums (Abb. 10) [57].



**Abb. 10:** Klassifikation nach Matsumine et al. (2004) [57]. Erläuterungen siehe Text.

### 2.5.2 Radiologische Verlaufsbeurteilung

Die Röntgendiagnostik erfolgte zu den Zeitpunkten der regulären Nachuntersuchung nach 6 Wochen, sowie 3, 6 und 12 Monaten. Bei gutartigen Tumoren und soweit aus klinischen Gründen erforderlich erfolgte im Verlauf eine jährliche Kontrolle. Zusätzlich wurde nach 12 Monaten eine hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Computertomographie (CT) durchgeführt, um das Auftreten eines Rezidivs zu beurteilen. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden die Röntgenbilder ausgewertet. Bei fraglicher knöcherner Konsolidierung oder zur besseren Beurteilung der Osseointegration des Knochenersatzmaterials wurde eine CT durchgeführt. Anhand der radiologischen Untersuchungen wurden die Resorption des Knochenersatzmaterials und das Ausmaß der Auffüllung des ehemaligen Defektes beurteilt.

## 2.6 Histologie

Die histologische Untersuchung des Materials erfolgte am Institut Inserm CIC-IT Biomaterials, CHU Bordeaux, Hopital Xavier Arnoz, Bordeaux, Frankreich. Nach Fixation mit 4% Paraformaldehyd wurde das Präparat in einer Ethanolreihe dehydriert und in Glycol-PMMA eingebettet. Es wurden Schnitte

mit 30 µm Dicke mit Hilfe einer Diamantsäge (Leitz, Wetzlar, Deutschland) und eines Mikrotoms (Reichert-Jung 2050, Supercut, Cambridge Instruments, Österreich) angefertigt. Es erfolgte eine Movat's Pentachrome Färbung von 10 µm dicken Schnitten und die Beurteilung im Polarisations-Lichtmikroskop.

### 2.6.1 Movat's Pentachrom-Färbung

Mit dieser Färbung ist eine Unterscheidung von mineralisiertem und unmineralisiertem Knochen, sowie die Darstellung von Knochenersatzmaterial möglich. Mineralisierter Knochen wird dabei gelb/grün und nicht mineralisierter Knochen rot dargestellt.

Durchführung:

1. a) Entparaffinieren in Xylol (2 x 10 Min.)  
b) absteigende Alkoholreihe  
(100-96-80-70%iger Alkohol) (2 Min.)  
c) Aqua dest. (2 Min.)
2. Alcianblaulösung (1%)  
(8GX, Fa. Sigma-Aldrich,  
Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) (10 Min.)
3. Abspülen unter Leitungswasser (5 Min.)
4. Alkalischer Alkohol  
(10 ml 25% Ammoniak, Merk, Darmstadt, Deutschland)  
auf 180 ml 96% Alkohol) (60 Min.)
5. Wässern in Leitungswasser (10 Min.)
6. Waschen in Aqua dest.
7. Weigerts Eisenhaematoxylin  
(Eisenhaematoxylin A und B (1:1), Waldeck GmbH,  
Dicision Chroma<sup>®</sup>, Münster, Deutschland) (10 Min.)
8. Waschen in Aqua dest.

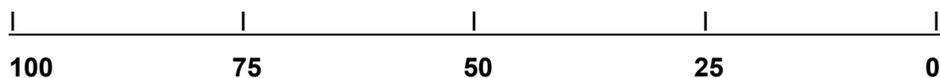
- |     |  |              |
|-----|--|--------------|
| 9.  | Wässern in Leitungswasser  | (15 Min.)    |
| 10. | Brillant Crocein-Säurefuchsin<br>(Brillantcrocein R, Waldeck GmbH,<br>Dicision Chroma <sup>®</sup> , Münster, Deutschland) | (10 Min.)    |
| 11. | Waschen in 0,5% Essigsäure   |              |
| 12. | 5% Phosphormolybdänsäure<br>(Sieigma Aldrich, Seelze, Deutschland)   | (15 Min.)    |
| 13. | 3 x 100% Ethanol   | (5 Min.)     |
| 14. | Saffron du Gatinais (Waldeck GmbH, Dicision Chroma <sup>®</sup> ,<br>Münster, Deutschland) in 100% Ethanol                 | (60 Min.)    |
| 15. | 3 x 100% Ethanol   | (3 Min.)     |
| 16. | Entfetten in Xylol   | (2 x 5 Min.) |

## 2.7 Patientenfragen zur Operationszufriedenheit

Die Patienten wurden gebeten 12 Monate postoperativ die Zufriedenheit mit der durchgeführten Operation zu beurteilen. Hierfür wurde ein selbst entwickelter Fragebogen mit insgesamt 5 Fragen verwendet:

1. Wie zufrieden sind sie mit der Operation die bei Ihnen durchgeführt wurde? Markieren Sie Ihre Zufriedenheit an der Skala.

Sehr zufrieden      zufrieden      mäßig zufrieden      unzufrieden



2. Haben sie im Operationsbereich noch Beschwerden?

Ja      Nein      Gelegentlich      Weiß nicht

3. Hatten Sie vor der Operation Beschwerden im Operationsgebiet?

Ja                      Nein                      Gelegentlich                      Weiß nicht

4. Wie beurteilen sie das Ergebnis der Operation im Vergleich zu vorher?

Besser                      Gleich                      Schlechter                      Weiß nicht

5. Würden Sie diese Operation wieder durchführen lassen?

Ja                                      Nein                                      Weiß nicht

## **2.8                      Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS für Windows, Version 19.0.0, der Firma SPSS Inc. (München, Deutschland) und Microsoft Excel, Version 2008, der Firma Microsoft Corporation (Seattle, U.S.A.). Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests und des Shapiro-Wilk-Testes wurden die Daten auf Normalverteilung bzw. deren Abweichung von der Normalverteilung geprüft. Es erfolgte eine univariate Varianzanalyse anhand des Mann-Whitney U-Tests. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Verteilung und Lokalisation der Entitäten**

Anhand der histopathologischen Untersuchung der intraoperativ entnommenen Biopsien wurde die Diagnose gesichert. Die einzelnen Entitäten und deren Lokalisation sind in Tab. 6 aufgeführt. In der Gruppe der benignen Knochentumoren fanden sich ein Osteoklastom, zwei Chondroblastome, zehn Enchondrome und ein Chondromyxoidfibrom. Bei den tumorähnlichen Läsionen wurden acht solitäre Zysten, neun Kalkaneuszysten, drei Fibröse Dysplasien, zwei fibröse metaphysäre Defekte, sieben nicht-ossifizierende Fibrome, drei aneurysmatische Knochenzysten festgestellt und fünf Entitäten, die als Sonstige zusammengefasst wurden (ein intraossäres Lipom, eine Osteonekrose, ein Knochenabszess, ein intraossäres Ganglion und ein Enostom).

#### **3.2 Defektauffüllung und Resorption**

Bei 50 von 51 Patienten (98%) zeigte sich eine komplette Defektfüllung zum Zeitpunkt der radiologischen Abschlusskontrolle. In 17 Fällen bestand ein sklerotischer Randsaum (Stadium 1 nach Matsumine), in 28 Fällen zeigte sich ein unscharfer Randsaum (Stadium 2 nach Matsumine) und in sechs Fällen eine teilweise Resorption des Randsaums von weniger als 50% (Stadium 3A nach Matsumine). In allen Fällen war eine Abnahme der Strahlentransparenz nachweisbar.

Nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 56 Monaten zeigte sich in allen Fällen radiologisch keine komplette Resorption des Knochenersatzmaterials. Es bestanden keine postoperativen Frakturen oder eine Beeinträchtigung des Längenwachstums der Röhrenknochen. Bei den klinischen und radiologischen Nachuntersuchungen fanden sich keine inflammatorischen Gewebereaktionen oder Osteolysen.

In den kernspintomographischen Untersuchungen stellen sich die mit Knochenersatzmaterial aufgefüllten Läsionen in den T1- und T2-gewichteten Aufnahmen signalarm dar.

**Tab. 8:** Radiologisches Resorptionsstadium bei der letzten Untersuchung in Bezug auf Geschlecht, Alter, Größe der Läsion, Knochen, Verwendung autologer Spongiosa, Lokalisation und Nachbeobachtung

	Stadium der Resorption nach Matsumine et al. [57]					
	n	1	2	3A	3B	p-Wert
<b>Eigenschaften</b>	51	17	28	6	0	
<b>Geschlecht</b>						
W	28	9	16	3	0	
M	23	7	13	3	0	0,831
<b>Alter (Jahre)</b>						
< 20	22	5	13	4	0	
> 20	29	11	16	2	0	0,147
<b>Größe</b>						
≤ 10,5 cm <sup>3</sup>	33	8	19	6	0	
> 10,5 cm <sup>3</sup>	18	8	10	0	0	0,045*
<b>Knochen</b>						
Röhrenknochen	37	9	23	5	0	
Andere	14	7	6	1	0	0,095
<b>Autologer Knochen</b>						
Ja	5	3	1	1	0	
Nein	46	13	28	5	0	0,371
<b>Lokalisation</b>						
Diaphyse	5	0	5	0	0	
Metaphyse	29	8	16	5	0	
Metaphyse/Epiphyse	3	1	2	0	0	
Kalcaneus	10	6	4	0	0	
Andere	4	1	2	1	0	0,803
<b>Nachbeobachtung</b>						
< 24 Monate	26	7	17	2	0	
> 24 Monate	25	9	12	4	0	0,957

(\*  $p < 0,05$  = stat. signifikant).

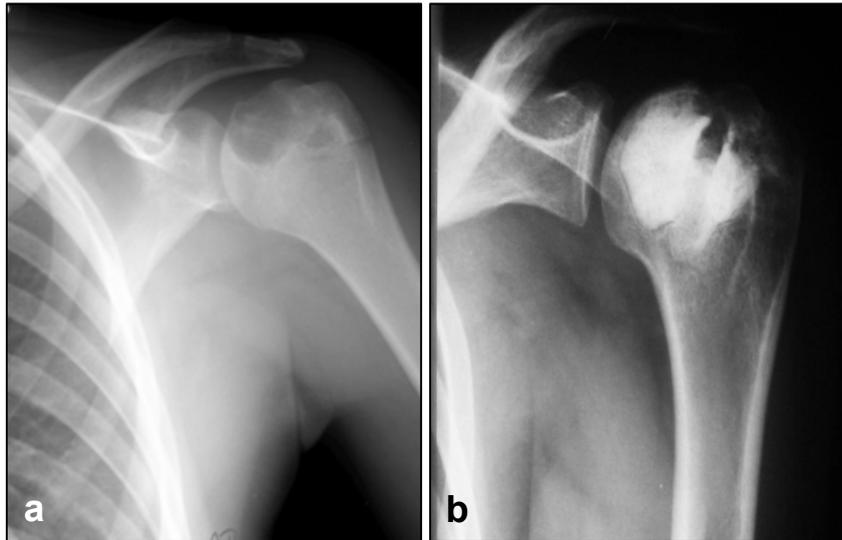
### **3.2.1 Benigne Knochentumoren**

Es wurden insgesamt 14 benigne Knochentumoren behandelt. In allen Fällen wurde eine komplette Defektauffüllung beobachtet. Das Resorptionsstadium 1 wurde in fünf Fällen, Stadium 2 in 8 Fällen und Stadium 3 in einem Fall beobachtet. Im Zeitraum der Nachbeobachtung traten keine Rezidive auf. Im Folgenden sind exemplarisch einzelne Kasuistiken dargestellt.

#### **3.2.1.1 Chondroblastom**

Bei einer 18 Jahre alten, weiblichen Patientin wurde ein histologisch gesichertes Chondroblastom diagnostiziert (Abb. 11a). Nach einer offenen Ausräumung und Kürettage erfolgte die Auffüllung mit Spongiosa aus dem Beckenkamm. Nach 1,5 Jahren kam es zu einem Rezidiv. Nach Sicherung der histologischen Diagnose erfolgt erneut eine offene Ausräumung und eine Auffüllung mit einer Palacoszementplombe (Abb. 11b). Bei der Revision nach einem halben Jahr wurde die Palacosplombe entfernt und der Defekt mit Spongiosa und TricOs<sup>®</sup> im Verhältnis 1:5 (14 cm<sup>3</sup> TricOs<sup>®</sup> aufgefüllt).

Postoperativ erfolgte für sechs Wochen eine passive und anschließend aktiv freie Beübung. Die letzte Röntgenkontrolle erfolgte zwölf Monate postoperativ. Die Patientin ist beschwerdefrei und 48 Monate postoperativ ohne Rezidiv (Abb. 12). Das Resorptionsstadium wurde als Stadium 2 beurteilt.



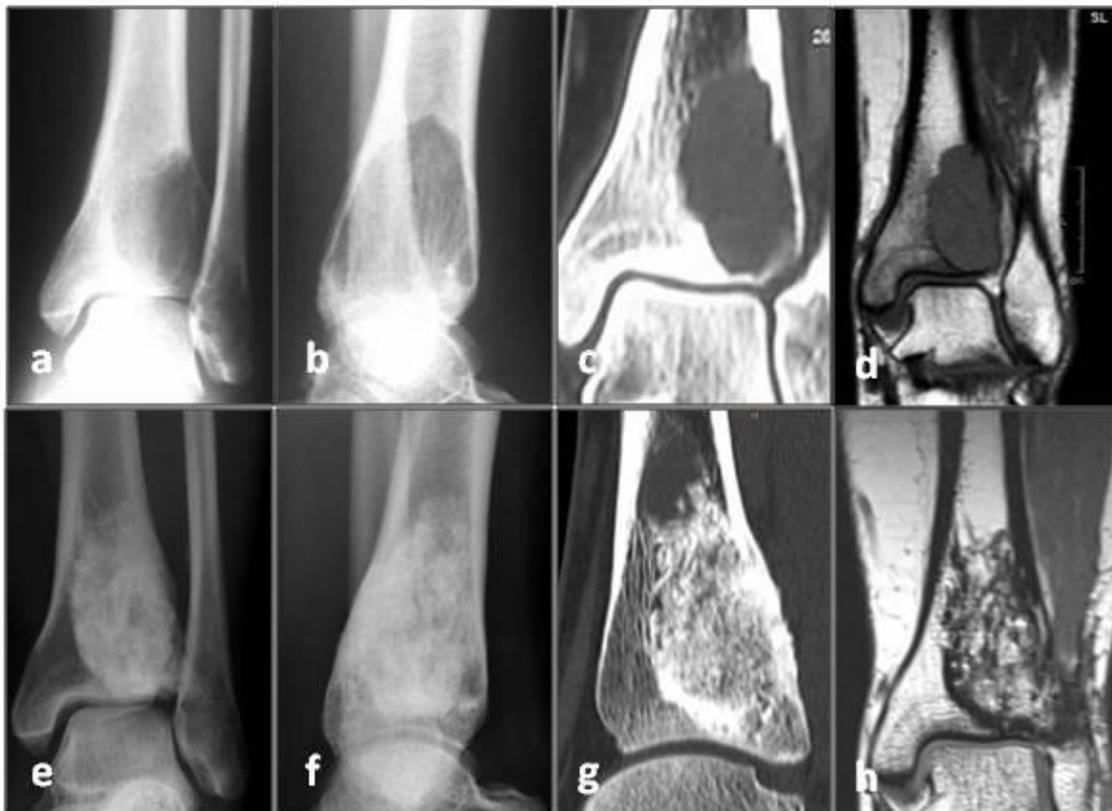
**Abb. 11:** (a) Präoperatives Röntgenbild Schulter a.p. mit Chondroblastom, (b) nach Ausräumung und Auffüllung mit Palacosplombe.



**Abb. 12:** Postoperativer radiologischer Verlauf, (a) Röntgenbild Schulter a.p. postoperativ, (b) 12 Monate postoperativ, (c) 24 Monate postoperativ, (d) Schulter axial 47 Monate postoperativ.

### 3.2.1.2 Osteoklastom

Dieser Fall zeigt eine 24-jährige Patientin mit einem Osteoklastom der distalen Tibia. Die Patientin beklagte Schmerzen bei Belastung. Aufgrund der gelenknahen Lokalisation wurde hier keine Palacosplombe verwendet, stattdessen erfolgte die Auffüllung mit Knochenersatzmaterial und Spongiosa in einem Mischungsverhältnis von 1:5 nach intraläsionaler Kürettage. Der Defekt hatte eine Größe von 10,5 cm<sup>3</sup>.



**Abb. 13:** Osteoklastom der distalen Tibia, (a,b) Röntgen oberes Sprunggelenk in 2 Ebenen, (c) CT in koronarer Schichtung, (d) MRT T1-Kontrast in koronarer Schichtung, (e, f) Röntgen oberes Sprunggelenk in 2 Ebenen 53 Monate postoperativ, (g) CT in sagittaler Schichtung 18 Monate postoperativ, (h) MRT T1-Kontrast in koronarer Schichtung 53 Monate postoperativ.

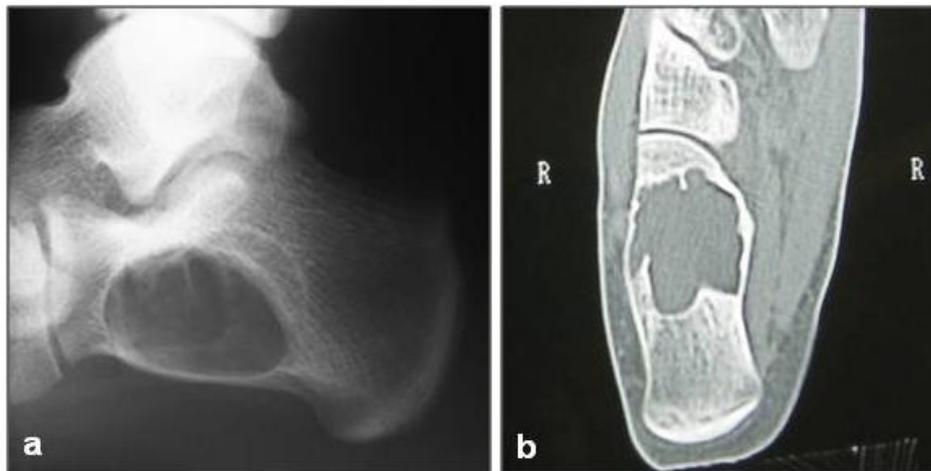
Das Knochenersatzmaterial war radiologisch auch nach bis zu 53 Monaten p.o. noch sichtbar (Abb. 13 e und f). Zum Ausschluss eines Rezidivs wurde 18 Monate p.o. eine CT (Abb. 13g) und ein MRT (Abb. 13h) durchgeführt. Hier zeigte sich die Läsion vollständig gefüllt mit einer Binnenstruktur, die der Spongiosa ähnelt. Im Randbereich stellte sich eine Sklerose dar. Nach 53 Monaten konnte durch die MRT ein Rezidiv ausgeschlossen werden. Im Bereich der Sklerose zeigte sich eine signalarme Zone. Das Resorptionsstadium wurde als Stadium 2 beurteilt.

### **3.2.2 Tumorähnliche Läsionen**

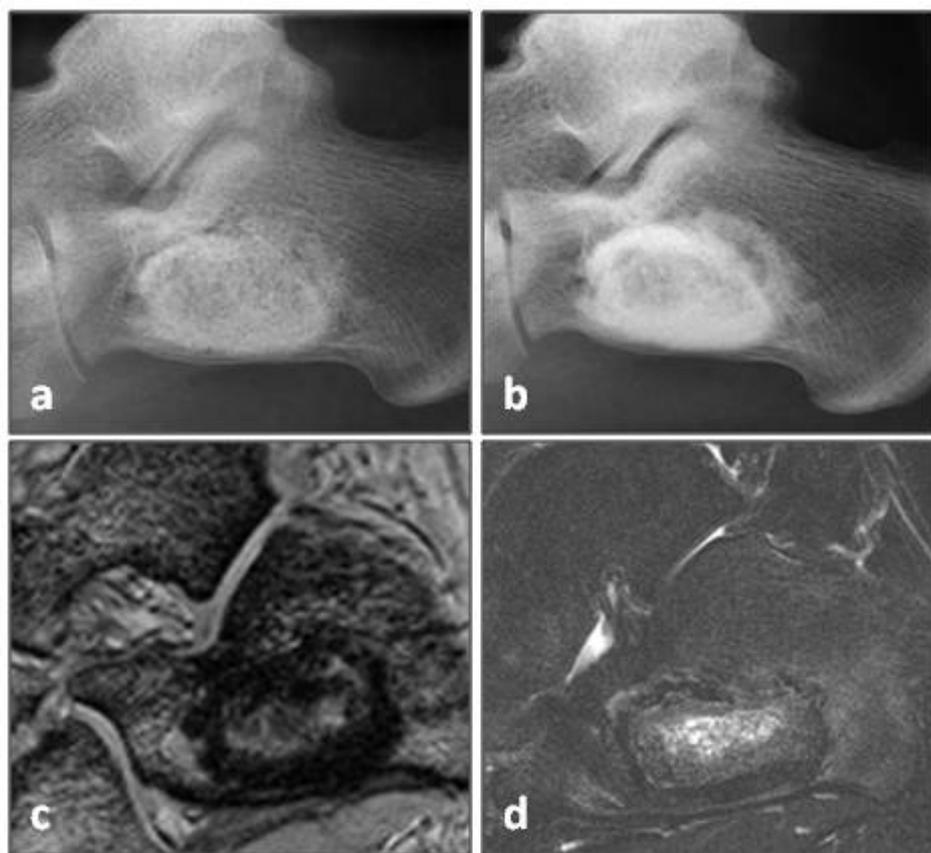
Es wurden insgesamt 37 tumorähnliche Läsionen behandelt. In 36 von 37 Fällen (97%) wurde eine komplette Defektauffüllung beobachtet. Das Resorptionsstadium 1 wurde in 12 Fällen, Stadium 2 in 20 Fällen und Stadium 3 in 5 Fällen beobachtet. Im Folgenden sind exemplarisch einzelne Kasuistiken dargestellt.

#### **3.2.2.1 Juvenile Knochenzysten**

Bei dem 16-jährigen, männlichen Patienten war eine Knochenzyste am Kalkaneus als Zufallsbefund nach einem Distorsionstrauma aufgefallen. Er hatte subjektiv weder Schmerzen noch sonstige Beschwerden. Durch die histologische Untersuchung wurde die Diagnose einer solitären Knochenzyste des Kalkaneus bestätigt. Da aufgrund der Größe der Zyste ein erhöhtes Risiko einer Fraktur bestand, erfolgte eine operative intraläsionale Kürettage und eine Auffüllung mit 14 cm<sup>3</sup> TricOs<sup>®</sup>. Nachdem postoperativ sechs Wochen entlastet wurde, erfolgte sukzessiv der Übergang zur Vollbelastung. Der Patient war zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung nach 54 Monaten beschwerdefrei. Radiologisch bestand im Verlauf der Nachbeobachtung eine Abnahme der Strahlentransparenz. Bei der letzten radiologischen Kontrolle nach 54 Monaten bestand ein Stadium 2 nach Matsumine.



**Abb. 14:** Präoperative Diagnostik Kalkaneuszyste (a) Röntgenbild seitlich, (b) CT axial.



**Abb. 15:** Postoperativer radiologischer Verlauf, (a) Röntgenbild seitlich postoperativ, (b) Röntgenbild seitlich 54 Monate postoperativ, (c und d) hochauflösendes MRT in sagittaler Schichtung T1-Kontrast (c) und T2-Kontrast (d).

Postoperativ wurde nach 12 Monaten eine hochauflösende Kernspintomographie durchgeführt. In der T1-Wichtung war analog zum seitlichen Röntgenbild ein signalarmer Randbereich der Zyste zu erkennen. In der T2-Wichtung zeigte sich zentral eine Signalintensität (Abb. 15c und d). Das Knochenersatzmaterial war radiologisch nach 54 Monaten noch nachweisbar (Abb. 15b). Die Zunahme der Sklerose im Randbereich kann durch einen Summationseffekt von noch vorhandenem Knochenersatzmaterial und neu gebildetem Knochen erklärt werden. Diese Annahme wird durch die T1-Wichtung im MRT gestützt, in der sich ein signalarmes Muster, ähnlich des Signals von kompaktem Knochen zeigte. Abbildung 16 zeigt eine 38-jährige Frau mit einer zystischen Raumforderung am medialen Malleolus, die durch Kürettage und Auffüllung mit Knochenersatzmaterial behandelt wurde.



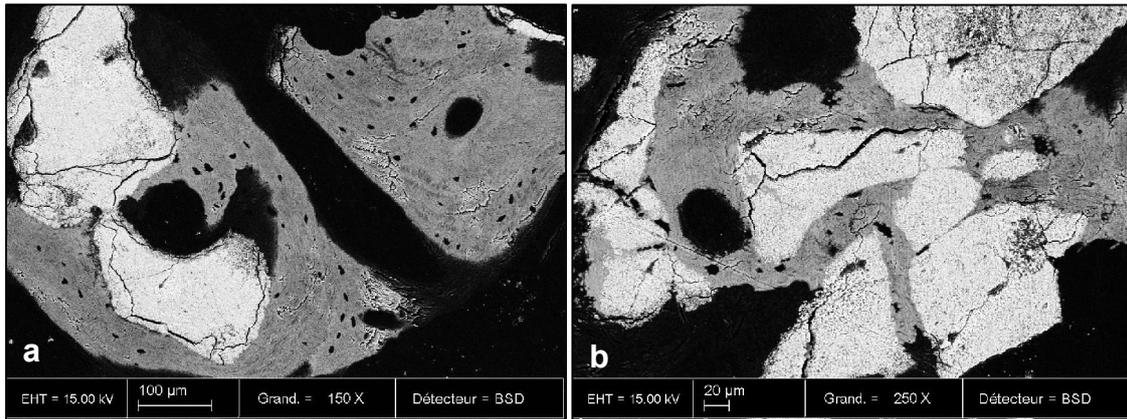
**Abb. 16:** zystische Raumforderung Malleolus medialis, (a) präoperatives Röntgenbild oberes Sprunggelenk a.p., (b und c) Röntgen oberes Sprunggelenk 12 Monate postoperativ in 2 Ebenen, (d und e) Röntgen oberes Sprunggelenk 32 Monate postoperativ in 2 Ebenen.

Die Patientin war zunächst beschwerdefrei. Nach 32 Monaten fiel bei der radiologischen Kontrolle ein Rezidiv der zystischen Läsion auf. In der CT war deutlich zu sehen, dass eine Verbindung zum oberen Sprunggelenk bestand. Im Randbereich der Zyste bestand eine Sklerose (Abb. 17).

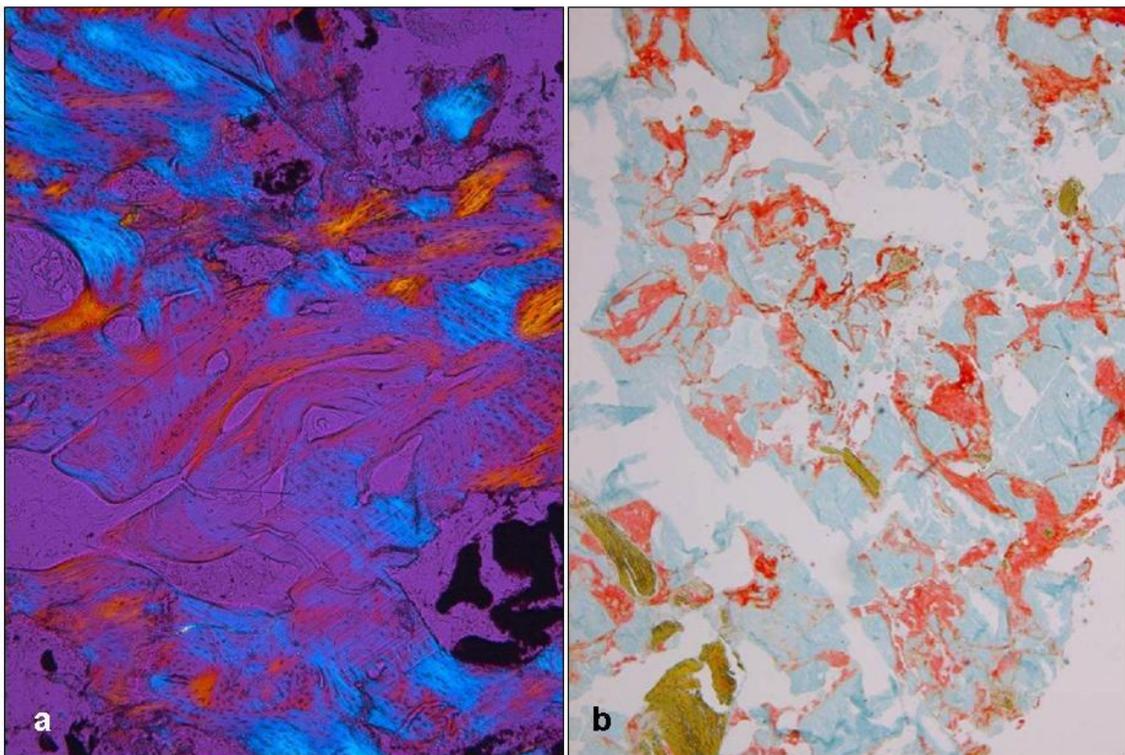


**Abb. 17:** CT oberes Sprunggelenk in (a) koronarer Schichtung und (b) sagittaler Schichtung 32 Monate postoperativ. Die Gelenkverbindung ist deutlich sichtbar.

In diesem Fall war eine operative Revision erforderlich, bei der eine histologische Probe entnommen werden konnte. Intraoperativ war auch nach 32 Monaten noch weißes Knochenersatzmaterial sichtbar, das eine feste Verbindung zum umliegenden Knochen zeigte. Bei der Auswertung der Proben im Elektronenmikroskop konnte verbliebenes Knochenersatzmaterial gefunden werden. Auf der Oberfläche des Materials zeigte sich Knochenneubildung und nicht mineralisierter Knochen (Abb. 18).



**Abb. 18:** Die Elektronenmikroskopie des histologischen Präparates zeigte Reste des Knochenersatzmaterials (weiß) und Knochenneubildung (grau und schwarz) direkt auf der Oberfläche des Materials.



**Abb. 19:** Polarisationsmikroskopie (a) und Movat's Pentachrom-Färbung (b). Mineralisierter Knochen (grün), Osteoid (rot), noch vorhandenes Knochenersatzmaterial (hellblau) dar.

In der Polarisations-Lichtmikroskopie (Abb. 19a) zeigte sich vorhandenes Knochenersatzmaterial (schwarz) mit Knochenneubildung. In der Lichtmikroskopie nach Movat's Pentachromfärbung (Abb. 19b) fand sich relativ wenig Knochenneubildung (grün) und mäßig viel unmineralisierter Knochen (rot). Das Knochenersatzmaterial ist hellblau dargestellt. Es finden sich einige Osteoklasten auf der Oberfläche des Materials.

Nach Auffüllung des Defektes mit autologer Spongiosa vom Beckenkamm kam es zu einer Ausheilung des Defektes (Abb. 20).



**Abb. 20:** Röntgenbilder oberes Sprunggelenk in 2 Ebenen 12 Monate nach Auffüllung mit autologer Spongiosa aus dem Beckenkamm. Der Defekt ist vollständig ausgeheilt.

Bei einer 47-jährigen Patientin bestand eine Knochenzyste des Glenoids (Abb. 21a). Es erfolgte die operative Ausräumung und Auffüllung mit 7 cm<sup>3</sup> Knochenersatzmaterial (Abb. 21b). Nach 48 Monaten zeigte sich radiologisch eine kom-

plette Auffüllung des Defektes mit teilweiser Resorption des Knochenersatzmaterials (Abb. 21c und d). Die Resorption wurde als Stadium 3A klassifiziert.

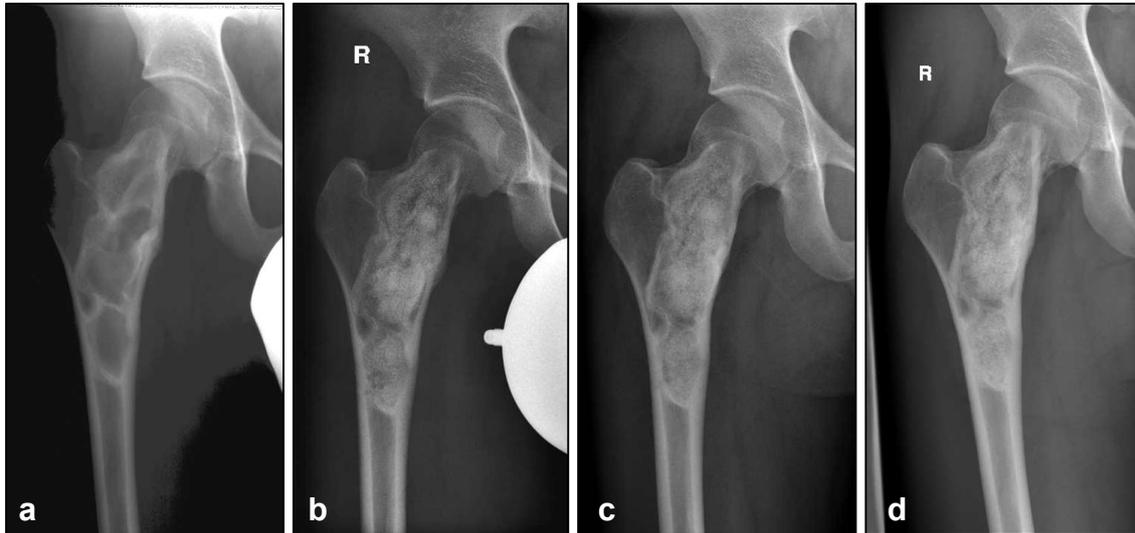


**Abb. 21:** Knochenzyste Glenoid. (a) Röntgenbild Schulter a.p. präoperativ, (b) Röntgenbild Schulter a.p. postoperativ, (c) Röntgenbild Schulter a.p. und (d) CT Schulter in axialer Schichtung 48 Monate postoperativ.

### 3.2.2.2 Fibröse Knochendysplasie

Bei dem männlichen Patient im Alter von 20 Jahren war seit längerem eine symptomatische fibröse Knochendysplasie am rechten Oberschenkel mit typischen lytischen und sklerotischen Herden bekannt (Abb. 22a). Aufgrund der Größe des Defektes und zur Vermeidung von Komplikationen erfolgte die operative Ausräumung und eine Auffüllung mit insgesamt 35 cm<sup>3</sup> TricOs<sup>®</sup> (Abb. 22b). Der Patient entlastete sechs Wochen nach der Operation. An-

schließlich erfolgte ein langsamer Übergang zur Vollbelastung. Der Patient war 12 Monate postoperativ beschwerdefrei. Nach 12 Monaten zeigte sich eine abnehmende Strahlentransparenz im mit Knochenersatzmaterial aufgefüllten Bereich (Abb. 22d). Die Resorption wurde als Stadium 2 klassifiziert.



**Abb. 22:** Fibröse Dysplasie proximales Femur. (a) präoperativ, (b) 6 Wochen postoperativ, (c) 3 Monate postoperativ, (d) 12 Monate postoperativ.

### 3.4 Komplikationen

Im Zeitraum der Nachbeobachtung wurden keine Rezidive von gutartigen Knochentumoren beobachtet. Bei einer Patientin entwickelte sich nach der Therapie einer Solitären Knochenzyste ein intraossäres Ganglion an der distalen Tibia. In diesem Fall war eine operative Revision nach 37 Monaten erforderlich. Es wurde eine Auffüllung mit autologer Spongiosa vom Beckenkamm durchgeführt, die zur Ausheilung des Defektes führte. Das transplantierte Knochenersatzmaterial war in diesem Fall makroskopisch noch sichtbar und in festem Kontakt zum Knochen im Randbereich der Läsion. In der Biopsie zeigte sich histologisch trotz des Therapieversagens Osteoidbildung und Knochenneubildung mit Havers'schen Kanälen. Es bestanden keine inflammatorischen Reaktionen. Anteile des Knochenersatzmaterials waren nachweisbar.

Weitere Komplikationen wurden bei fünf Patienten beobachtet. Eine Patientin wurde nach Ausräumung eines Enchondroms mit einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) diagnostiziert. Eine Patientin, bei der zusätzlich autologe Spongiosa vom Beckenkamm verwendet wurde, berichtete über persistierende Schmerzen am Beckenkamm. Eine Patientin mit einer aneurysmatischen Knochenzyste der proximalen Fibula hatte postoperativ eine temporäre Parese des *Nervus peroneus*. Bei einem Patienten wurde eine Wundheilungsstörung beobachtet und ein weiterer Patient beklagte Schmerzen im Bereich der Operationsnarbe infolge einer Verwachsung des *Pes anserinus*.

In Tab. 9 ist das gesamte Patientenkollektiv mit Angabe des Resorptionsstadiums nach Matsumine und den aufgetretenen Komplikationen zusammengefasst.

**Tab. 9: Patientenkollektiv**

n	Alter (Jahre)	m/w	Knochen	Lok.	Diagnose	Größe (cm³)	Autol. Knochen	Komplikationen	Kontrolle (Monate)	Resorptions-Stadium
1	23	W	Tibia	Met/Epi	Osteoklastom	10,5	Ja	Keine	56	2
2	14	M	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	14,0	Nein	keine	54	2
3	52	W	Femur	Met	Enchondrom	10,5	Ja	Schmerzen Entnahmestelle	36	3A
4	16	W	Humerus	Met/Epi	Chondroblastom	14,0	Nein	Keine	47	2
5	38	W	Tibia	Met	Solitäre Zyste	7,0	Nein	Intraossäres Ganglion, Revision	48	2
6	20	M	Tibia	Met	Abszess, Salmonella spec.	10,5	Nein	keine	48	2
7	16	M	Tibia	Met	N.-o. Fibrom	10,5	Nein	Adhäsion Pes anserinus	36	3A
8	43	W	Humerus	Met	Enchondrom	17,5	Nein	CRPS I	6	1
9	46	W	Scapula		Solitäre Zyste	10,5	Nein	keine	48	3A
10	19	M	Femur	Dia	Fibröse Dysplasie	35,0	Nein	keine	10	2
11	26	M	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	14,0	Nein	keine	48	1
12	68	W	Femur	Met	Enchondrom	10,5	Nein	keine	17	1
13	12	M	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	10,5	Nein	keine	17	2
14	39	W	Femur	Met	Solitäre Zyste	7,0	Nein	keine	16	1
15	9	M	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	10,5	Nein	keine	1	1
16	50	M	Tibia	Met	Solitäre Zyste	7,0	Nein	keine	26	2
17	43	W	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	14,0	Ja	Keine	25	1
18	30	M	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	10,5	Nein	keine	23	1
19	30	M	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	10,5	Nein	Keine	22	2
20	11	W	Kalkaneus		Chondromyxoidfibrom	10,5	Nein	Keine	24	1
21	13	W	Tibia	Met	N.-o. Fibrom	7,0	Nein	Keine	22	3A
22	16	M	Tibia	Met	Fibröser Kortikalisdefekt	2,0	Nein	Keine	12	3A
24	57	M	Femur	Met	Fibröse Dysplasie	17,5	Nein	Keine	25	2
25	57	M	Scapula		Solitäre Zyste	2,0	Nein	Keine	1	1
26	41	W	Humerus	Met	Enchondrom	21,0	Nein	Keine	37	2

27	14	W	Fibula	Met	Aneurysmatische Zyste	7,0	Nein	Temp. Peroneusparese	12	2
28	16	M	Tibia	Met	Enchondrom	7,0	Nein	keine	13	2
29	35	M	Tibia	Met	Intraossäres Ganglion	17,5	Nein	Wundheilung	17	2
30	58	M	Femur	Met	Solitäre Zyste	17,5	Nein	Keine	35	1
31	26	W	Humerus	Dia	Fibröse Dysplasie	3,5	Nein	Keine	30	2
32	15	M	Tibia	Met	N.-o. Fibrom	10,5	Nein	Keine	29	3A
33	47	W	Humerus	Met	Enostom	10,5	Nein	Keine	25	1
34	9	W	Kalkaneus		Kalkaneuszyste	17,5	Nein	Keine	25	1
35	26	W	Tibia	Dia	Enchondrom	14,0	Nein	Keine	2	2
36	55	W	Os cuneiforme		Solitäre Zyste	3,5	Nein	Keine	4	2
37	14	W	Femur	Met	N.-o. Fibrom	10,5	Nein	Keine	15	2
38	18	W	Becken	Os pubis	Aneurysmatische Zyste	28,0	Nein	Keine	28	2
39	13	M	Fibula	Met	N.-o. Fibrom	10,5	Nein	Keine	13	2
40	11	M	Femur	Dia	Aneurysmatische Zyste	7,0	Nein	Keine	13	2
41	8	W	Femur	Met	N.o. Fibrom	3,5	Nein	Keine	12	2
42	56	W	Tibia	Met	Osteonekrose	7,0	Ja	Keine	24	1
43	48	W	Femur	Met	Enchondrom	5,0	Nein	Keine	12	2
44	15	W	Humerus	Met	Fibröser Kortikalisdefekt	2,0	Nein	Keine	6	2
45	54	M	Humerus	Met	Solitäre Zyste	17,5	Nein	Keine	12	2
46	44	M	Humerus	Met	Enchondrom	21,0	Nein	Keine	13	1
47	21	W	Tibia	Dia	Enchondrom	10,5	Nein	Keine	7	2
48	48	W	Femur	Met	Enchondrom	14,0	Nein	Keine	27	2
49	16	M	Tibia	Met/Epi	Chondroblastom	21,0	Ja	Keine	24	1
50	13	W	Femur	Met	Lipom	24,0	Nein	Keine	26	1
51	11	M	Tibia	Met	N.-o. Fibrom	10,5	Nein	Keine	26	2

Met (Metaphyse), Epi (Epiphyse), Dia (Diaphyse), M (männlich), W (weiblich), Lok. (Lokalisation), N.-o. (Nicht-ossifizierendes)

### 3.5 Auswertung der Patientenfragebögen

Der Fragebogen wurde 12 Monate postoperativ von insgesamt 42 Patienten (82,4%) ausgefüllt. Der durchschnittlich eingetragene Wert zur Beurteilung der Zufriedenheit auf der visuellen Analogskala betrug 89,9. Insgesamt waren 32 Patienten (76,2%) mit der durchgeführten Operation sehr zufrieden, neun Patienten (21,4%) waren zufrieden und ein Patient (2,4%) war unzufrieden (Abb. 23).



Abb. 23: Beurteilung der Operationszufriedenheit der Patienten.

Postoperative Beschwerden im Operationsgebiet wurden von drei Patienten angegeben (7,1%), 26 Patienten (61,9%) hatten keine Beschwerden, 13 Patienten (31,0%) gaben gelegentliche Beschwerden an (Abb. 24).

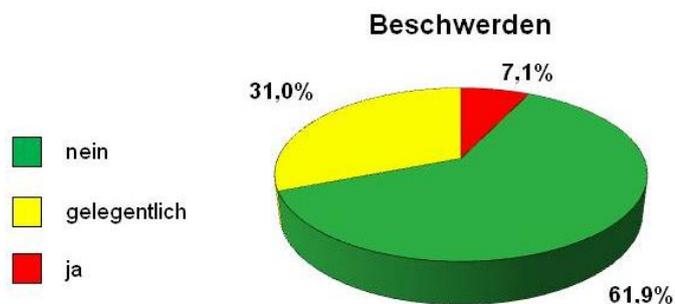
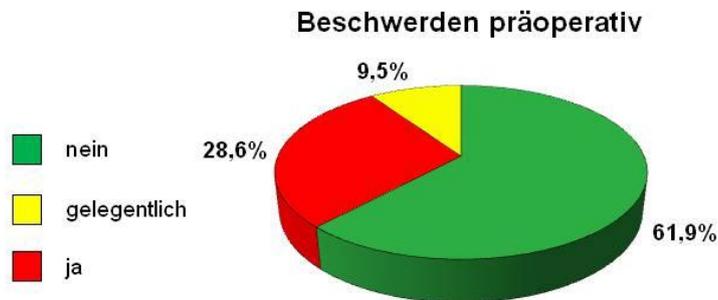


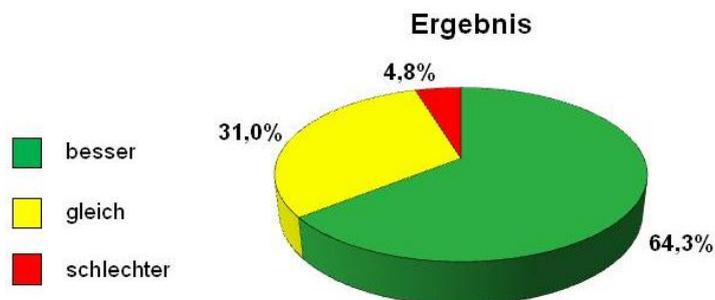
Abb. 24: Postoperative Beschwerden im Operationsgebiet.

Insgesamt 26 Patienten (61,9%) gaben an, präoperativ Beschwerden gehabt zu haben, 12 Patienten (28,6%) hatten keine Beschwerden und vier Patienten (9,5%) beklagten präoperativ gelegentliche Beschwerden (Abb. 25).



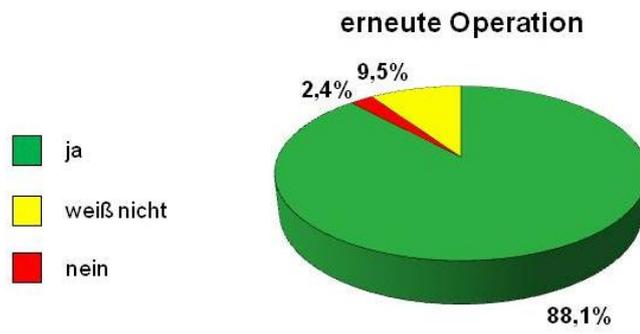
**Abb. 25:** Präoperative Beschwerden im Operationsgebiet.

Das postoperative Ergebnis wurde von 27 Patienten (64,3%) als besser, 13 Patienten (31,0%) als gleich und von zwei Patienten (4,8%) als schlechter im Vergleich zu präoperativ beurteilt (Abb. 26).



**Abb. 26:** Beurteilung des postoperativen Ergebnisses.

Insgesamt 37 Patienten (88,1%) würden die Operation in dieser Weise wieder durchführen lassen, ein Patient (2,4%) hätte sich dagegen entschieden, vier Patienten (9,5%) waren sich nicht sicher, ob sie die Operation in gleicher Weise wieder durchführen lassen würden (Abb. 27).



**Abb. 27:** Beurteilung hinsichtlich einer erneuten Operation bei gleicher Symptomatik.

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodische Überlegungen und Limitierung der Studie

Synthetische Biomaterialien als Knochenersatzmaterial stellen für die Therapie von Knochendefekten eine vielversprechende Alternative dar. Das ideale Knochenersatzmaterial sollte biokompatibel, osteoinduktiv, osteokonduktiv und im Verlauf der Knochenneubildung komplett resorbierbar sein. Weiterhin sollte das Material zumindest eine initiale mechanische Stabilität aufweisen. Hierfür ist ein gut balanciertes Gleichgewicht zwischen Resorption und Knochenneubildung erforderlich. Die beschriebenen Eigenschaften des Knochenersatzmaterials müssen sich zudem an unterschiedliche Anforderungen bezüglich der Größe der Knochenläsion, der Lokalisation und der Art der Läsion anpassen.

Synthetische Knochenersatzmaterialien wie Calciumphosphatkeramiken haben in unterschiedlichen klinischen Applikationen gute Ergebnisse gezeigt [38, 57-62]. Über die Verwendung von keramischen Knochenersatzmaterialien in der Therapie von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen gibt es in der Literatur jedoch nur eine geringe Anzahl von Studien und Anwendungsbeobachtungen über längere Zeiträume [30, 57, 59, 60, 63]. Hierbei kamen überwiegend synthetische Hydroxylapatite zur Anwendung. Die komplikationsarme Anwendung für diese Indikationen ist zwar belegt, dennoch konnte in den beobachteten Zeiträumen keine komplette Resorption des Knochenersatzmaterials nachgewiesen werden [30, 57, 59, 60, 63]. Für die Kombination von Calciumphosphatkeramiken mit Fibrinkleber wurde eine verbesserte Osseointegration und Knochenneubildung nachgewiesen [38, 56, 64]. Unklar ist, inwiefern die Kombination dieser Materialien auch zu einer verbesserten Resorption des Knochenersatzmaterials, vor allem bei klinischer Anwendung zur Therapie von Knochendefekten führt.

Durch die Kombination der zwei Biomaterialien entsteht ein formbares Komposit-Material, das die biochemischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten verbindet. Durch seine chemische Zusammensetzung aus HA and  $\beta$ -TCP und seiner makro- und mikroporösen Struktur stellt TricOs<sup>®</sup> ein vielversprechendes Biomaterial für die Anwendung als Knochenersatzmaterial dar.

Die Makroporen bewirken eine Osteokonduktion durch ein gutes Einwachsen von Knochen durch Invasion, Proliferation und Differenzierung von osteogenen Progenitorzellen. Die proliferierenden Zellen, unterstützt durch Makrophagen, resorbieren allmählich das keramische Material und ersetzen es durch neu gebildeten mineralisierten Knochen [65].

Biphasische Knochenersatzmaterialien wurden in verschiedenen klinischen Studien, überwiegend in der Kiefer- und Dentalchirurgie, angewendet und untersucht [38, 58]. Es konnte nachgewiesen werden, dass Calciumphosphate mit mikroporöser Struktur die Knocheninduktion bei ektopter Implantation in der Muskulatur von Großtieren fördern können [39, 66].

Calciumphosphatkeramiken besitzen aufgrund ihrer porösen Oberflächen die Eigenschaft, Proteine wie z. B. zirkulierende „bone morphogenetic proteins“ (BMPs) absorbieren zu können, worauf möglicherweise ihre osteoinduktiven Eigenschaften zurückzuführen sind [67]. Diese osteoinduktiven Eigenschaften sind jedoch nicht vergleichbar mit denen von potenten, das Knochenwachstum fördernden Proteinen, wie z. B. BMP-2 oder BMP-7 und anderer Wachstumsfaktoren. Die osteoinduktive Wirkung der Calciumphosphatkeramiken muss deshalb immer von lokalen, bereitgestellten osteoinduktiven Mediatoren, wie BMP, *tissue growth factor* (TGF) und *platelet derived growth factor* (PDGF), die von den hämatopoetischen Zellen und Stammzellen des umgebenden Knochens sezerniert werden, unterstützt werden [60].

Die Kombination einer biphasischen Keramik und Fibrinkleber als Komposit stellt einen neuen Anwendungsbereich in der Therapie von benignen Knochenläsionen und tumorähnlichen Läsionen dar. Dabei konnten die positiven Effekte auf die Osteokonduktion und Knochenneubildung bereits belegt werden [68]. Fibrin fungiert dabei als bioaktive Matrix, die ein Einwachsen von Stammzellen begünstigt und zusätzlich Wachstumsfaktoren und hämatopoetische Proteine enthält, die in der Wundheilung und Angiogenese involviert sind.

Die vorliegende prospektive klinische Studie beschreibt die Ergebnisse der Verwendung eines keramischen Knochenersatzmaterials mit Fibrinkleber zur Defektauffüllung von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsio-

nen. Um gezielt die Zufriedenheit der Patienten mit der durchgeführten Operation zu erfassen, wurde ein eigener Fragebogen entwickelt und nicht auf einen standardisierten Fragebogen zurückgegriffen. Durch das Studiendesign ergeben sich einige Schwachpunkte, die die Aussagekraft der Studie limitieren. Es wurde aus methodischen und ethischen Gründen keine Kontrollgruppe geführt, so dass die Ergebnisse lediglich im Zusammenhang der bestehenden Literatur diskutiert werden können. Eine bessere Vergleichbarkeit der Studie wäre durch ein randomisiertes Design mit einer Kontrollgruppe in der zum Vergleich autologe Spongiosa zur Auffüllung der Knochendefekte verwendet wird gegeben.

Die Anzahl der Patienten ist mit 51 gering. Gutartige Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen, die einer operativen Therapie bedürfen sind generell keine häufigen Erkrankungen, die Mehrzahl dieser Läsionen bedarf keiner operativen Therapie. Die Anzahl der Patienten ist jedoch vergleichbar mit anderen in ähnlicher Weise durchgeführter Studien [57, 59, 60, 62].

Die Auswertung der Röntgenbilder erfolge nach der Klassifikation von Matsumine *et al.*) [57]. Es handelt sich dabei um eine subjektive Interpretation der Resorption und unterliegt somit einer subjektiven Verzerrung. Eine objektivierte Analyse der Resorption des Knochenersatzmaterials war in dieser Studie nicht möglich.

Die Möglichkeit eine Gewebeprobe zur histologischen Aufarbeitung zu erhalten ergab sich in unserem Patientenkollektiv nur in einem Fall. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung sind nur anhand eines Therapieversagers möglich gewesen. Zum einen spricht die Notwendigkeit nur einer einzigen Revision für die komplikationsarme Verwendung des Knochenersatzmaterials, zum anderen müssen die Ergebnisse auch in diesem Kontext gesehen werden.

## **4.2 Interpretation der Ergebnisse**

Im Gegensatz zu der Untersuchung von Uchida *et al.* wurden in der vorliegenden Studie keine radiologischen Aufhellungen im Randbereich der eingebrach-

ten Keramik beobachtet. In der Untersuchung von Uchida *et al.* wurde ebenfalls eine biphasische Keramik verwendet, die zu 70% aus HA und 30% aus beta-TCP bestand. In dieser Studie konnten vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Osseointegration und abnehmende Strahlentransparenz als Folge der Knochenneubildung um das implantierte Knochenersatzmaterial beobachtet werden [61].

Schindler *et al.* verwendeten in ihrer Studie ein Knochenersatzmaterial aus 65% HA und 35% Calciumsulphathemihydrat in Kombination mit autologem, venösem Blut bei 13 Patienten mit Defekten bei Osteoklastom oder aneurysmatischen Knochenzysten. In dieser Untersuchung wurde ebenfalls eine radiologische Aufhellung im Randbereich des Knochenersatzmaterials beobachtet und als ein Zeichen der Resorption des Knochenersatzmaterials interpretiert [60]. Das Fehlen einer solchen Resorptionszone in den behandelten Defekten der vorliegenden Studie könnte auf einer verbesserten Osteointegration und Knochenneubildung, hervorgerufen durch die verbesserten Eigenschaften des verwendeten Materials, zurückgeführt werden und als Hinweis auf ein verbessertes Gleichgewicht zwischen Resorption und Knochenneubildung gewertet werden. Das Auftreten der radiologisch nachgewiesenen, sklerotischen Randsäume bei einigen Patienten sowie die Abnahme der Strahlentransparenz im Verlauf wurde als Summationseffekt aus Knochenneubildung und noch vorhandenem Knochenersatzmaterial interpretiert. Analog zeigte sich auch in den T1- und T2-gewichteten kernspintomographischen Aufnahmen ein hypodenser Randbereich, ähnlich wie bei kompaktem Knochen.

Eine Beeinträchtigung des Längenwachstums von Röhrenknochen wurde in dieser Studie nicht beobachtet. Es fanden sich keine Rezidive von gutartigen Knochentumoren im Beobachtungszeitraum von bis zu 56 Monaten. Die histologische Untersuchung zeigte sogar in dem Fall eines Therapieversagens Osteoidbildung und Knochenneubildung mit Havers'schen Kanälen. Es wurden keine Anzeichen von Entzündungen oder Abstoßungsreaktionen beobachtet. Anteile des Knochenersatzmaterials waren makroskopisch noch sichtbar.

Calciumphosphatkeramiken sind biokompatibel und zeigen osteoinduktive Eigenschaften. Sie sind mechanisch stabil und spröde mit geringer Zugbelast-

barkeit, hoher Druckbelastbarkeit und hoher Abriebfestigkeit. Als Granulat ist die Anwendbarkeit für instabile segmentale Knochendefekte ohne eine sekundäre osteosynthetische Stabilisierung nicht möglich [61]. Hirata *et al.* berichteten über 53 Patienten mit gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen. Die Therapie erfolgte durch Kürettage und Auffüllung des Defektes mit beta-TCP. Radiologisch wurde eine komplette Resorption des Materials in 20 Fällen mit einer mittleren Defektgröße von 9 cm<sup>3</sup> nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12,7 Monaten beobachtet. Eine inkomplette Resorption wurde in 30 Fällen beobachtet [62]. Die Verwendung von beta-TCP stellt somit eine weitere Alternative zur Behandlung von Knochendefekten dar. Beta-TCP unterliegt jedoch einer schnelleren Resorption als biphasische Calciumphosphate. Eine zu schnelle Resorption könnte das Gleichgewicht zwischen Resorption und Knochenneubildung ungünstig beeinflussen. Insbesondere bei größeren Knochenläsionen ist deshalb eine ausreichende primäre Stabilität und gut balancierte Resorption des Biomaterials von Vorteil. Galois *et al.* kommen in ihrer Arbeit mit 110 Patienten bei denen reines beta-TCP zur Auffüllung von Knochendefekten verwendet wurde zu dem Schluss, dass die Verwendung von beta-TCP eine Alternative für kleine und mittelgroße Defekte darstellt [69]. Die zusätzliche Verwendung von autologer Spongiosa zeigte keinen Einfluss auf die Osseointegration des verwendeten Biomaterials [70].

Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 56 Monaten sind die klinischen und radiologischen Ergebnisse nach Anwendung der biphasischen Keramik mit Fibrinkleber als positiv zu bewerten. Calciumphosphatkeramiken werden erfolgreich in der Therapie von solitären Knochenzysten angewandt. Altermatt *et al.* berichteten über 18 Patienten mit solitärer Knochenzyste des Humerus, Femur und Kalkaneus. Ein Rezidiv wurde bei zwei Patienten beobachtet [19].

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 17 Knochenzysten behandelt und bis zu 48 Monate nachbeobachtet. In einem Fall wurde ein intraossäres Ganglion im Verlauf festgestellt. Die Verwendung von Calciumphosphatkeramiken stellt möglicherweise einen Vorteil in der Therapie von solitären Knochenzysten im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven dar [63].

### 4.3 Komplikationen

In der durchgeführten Studie wurden keine postoperativen Frakturen beobachtet, was auf das zurückhaltende postoperative Nachbehandlungsregime mit mindestens sechswöchiger Entlastung zurückgeführt werden kann. Eine zusätzliche Osteosynthese wurde nur bei Patienten mit einer aneurysmatischen Knochenzyste durchgeführt [63].

Es wurden keine Nebenwirkungen oder biologischen Komplikationen beobachtet. In einem Fall musste nach Ausräumung einer Knochenzyste der distalen Tibia nach einem Zeitraum von 30 Monaten eine operative Revision durchgeführt werden. In der vor der Revision durchgeführten CT-Untersuchung zeigte sich bereits eine Verbindung der Zyste zum oberen Sprunggelenk, die zu einem intraossären Ganglion mit zunehmender Größe geführt hatte. Makroskopisch war das Knochenersatzmaterial in diesem Fall im Randbereich noch sichtbar. Dennoch konnte in der histologischen Aufarbeitung trotz des Therapieversagens auf und im Knochenersatzmaterial neu gebildeter Knochen nachgewiesen werden. Das Therapieversagen ist dadurch erklärt, dass bei Druckzunahme im Gelenk durch Belastung ein ständiger Fluss von Synovialflüssigkeit vom Gelenk in das intraossäre Ganglion die Knochenneubildung negativ beeinflusst hat.

Die beobachtete Komplikationsrate von 11,6% entspricht den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten des Auftretens von Komplikationen bei operativen Eingriffen [29, 30, 71]. Die Revisionsrate von 2% (1/51) ist als gering anzusehen und belegt damit die Sicherheit des verwendeten Verfahrens.

Auch wenn solitäre Knochenzysten als benigne Knochenläsionen gelten, können nicht selten pathologische Frakturen und Deformitäten des Knochenwachstums beobachtet werden [20]. Die Ätiologie dieser Läsionen ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Minimalinvasive Therapiemethoden, wie z. B. Steroidinjektionen sind eine Möglichkeit der Therapie, allerdings werden häufig Rezidive beobachtet und in vielen Fällen sind mehrfache Injektionen mit Cortison erforderlich [20, 22]. Operative Maßnahmen wie Kürettage und Auffüllung mit

autologem Knochen sind effektiver, jedoch besteht das Risiko von Komplikationen an der Entnahmestelle des autologen Knochens. Zudem werden auch nach Auffüllung mit autologem Knochen Rezidive beobachtet [22].

In der Literatur werden trotz der weit verbreiteten Nutzung keine Nebenwirkungen oder Komplikationen nach der Anwendung von Fibrinkleber berichtet. Dennoch muss bedacht werden, dass Fibrinkleber humane Plasmaproteine und humanes Thrombin sowie bovines Aprotinin enthält. Es besteht deshalb ein nicht mit gänzlicher Sicherheit auszuschließendes Risiko von Krankheitsübertragungen durch deren Anwendung, wenn auch keine Fälle einer Krankheitsübertragung in der Literatur bisher beschrieben sind.

#### **4.4      Ausblick**

Komposite aus keramischem Knochenersatzmaterial und Fibrinkleber wurden bereits in vielfachen klinischen Anwendungen untersucht. Die Kombination von keramischem Knochenersatzmaterial und Fibrinkleber führt durch die Entstehung eines formbaren Materials zu einer verbesserten Handhabung des Knochenersatzmaterials und darüber hinaus zu einer Verbesserung der biologischen Eigenschaften. Dennoch birgt die Verwendung des humanen Fibrinklebers das potentielle Risiko einer Krankheitsübertragung.

Die Anwendung von autologem „*platelet rich plasma*“ (PRP) könnte das potentielle Risiko der Krankheitsübertragung durch die Verwendung der humanen Fibrinmatrix eliminieren und dennoch eine Thrombinmatrix und Wachstumsfaktoren liefern. Die Konzentration von Wachstumsfaktoren und die Konzentration von Thrombin, welche möglicherweise entscheidende Einflussgrößen für das Therapieergebnis darstellen, sind jedoch bei Verwendung von autologem PRP nicht oder nur gering steuerbar. Eine weitere Alternative zur Verbesserung der Osseointegration und Knochenneubildung stellt die Anwendung von Knochenersatzmaterialien mit Knochenmarkspirat, Wachstumsfaktoren oder *ex vivo* expandierter, osteogener Stammzellen dar [72, 73].

Wachstumsfaktoren wie BMPs kommt eine wichtige Funktion in der Stimulation von Osteoblasten zur Knochenbildung zu. Calciumphosphatkeramiken eignen sich in dieser Hinsicht auch als Trägermaterial für die Applikation dieser Wachstumsfaktoren [72, 73].

Zur Zeit existiert noch kein Knochenersatzmaterial welches die geforderten Eigenschaften (Osteoinduktion, Osteokonduktion, Resorbierbarkeit und Biokompatibilität) in idealer Weise verknüpft. Die Kombination unterschiedlicher Biomaterialien ermöglicht jedoch die Entwicklung neuer Produkte mit verbesserten biologischen und biomechanischen Eigenschaften.

## 5 Zusammenfassung

Knochendefekte, die in der Behandlung von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen entstehen, stellen weiter ein klinisches Problem mit limitierten Therapieoptionen dar. In der Regel werden diese Defekte mit autologem Knochen aufgefüllt. Die Gewinnung von autologem Knochen, z. B. vom Beckenkamm ist jedoch quantitativ limitiert und häufig mit Komplikationen wie Schmerz, Gefühlsstörung oder lokaler Infektion verbunden. Aus diesem Grund wird versucht, synthetische Knochenersatzmaterialien mit ähnlichen Eigenschaften, wie denen des autologen Knochens, zu entwickeln.

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde die Anwendung einer biphasischen Keramik aus 60% Hydroxylapatit und 40% beta-Tricalciumphosphat in Verbindung mit verdünntem Fibrinkleber für die Therapie von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen bei 51 Patienten untersucht.

Hierfür wurden die Röntgenbilder analysiert und das Resorptionsverhalten beurteilt. Eine komplette Resorption wurde anhand der radiologischen Verläufe in keinem Fall beobachtet. Die günstigsten Voraussetzungen für eine Resorption wurde bei kleinen Defekten ( $< 10,5 \text{ cm}^3$ ) beobachtet ( $p < 0,05$ ). Die übrigen Einflussgrößen zeigten nach einer Nachuntersuchungszeit von bis zu 56 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der histologischen Untersuchung eines Präparates bei einer Revision wurde Knochenneubildung auf dem Knochenersatzmaterial nachgewiesen. In diesem Fall war das Knochenersatzmaterial noch nachweisbar.

Die Verwendung des Materials ist klinisch einfach und sicher. Die aufgetretenen Komplikationen entsprechen in ihrer Häufigkeit den zu erwartenden postoperativen Komplikationen und sind mit den Angaben der Literatur vergleichbar. Es wurden keine postoperativen Frakturen oder Beeinträchtigung des Längenwachstums von Röhrenknochen beobachtet. In einem Fall musste aufgrund eines intraossären Ganglions eine operative Revision erfolgen. In der histologischen Aufarbeitung dieser Biopsie konnte Knochenneubildung und Osseointegration sowie eine partielle Resorption des Knochenersatzmaterials nachgewiesen werden.

Die Verwendung des Knochenersatzmaterials wird von den Patienten überwiegend als positiv beurteilt.

Zusammenfassend ist das verwendete Knochenersatzmaterial TricOs® eine einfach und sicher anzuwendende Alternative zu autologem Knochen in der Therapie von gutartigen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Dahlin DC. Bone tumors. 3rd edition ed: Thomas, Springfield; 1978.
2. Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1995;75(5):1208-14.
3. Windhager R, Kastner N, Leithner A. Benigne Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2006;154:20-31.
4. Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G. Knochentumoren - Klinik, Radiologie, Pathologie. 1998;2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
5. Dürr HR. Osteom, Chondrom, Exostosen und Co. - Gutartige Knochentumoren - nicht immer ungefährlich. *Orthopädie und Rheuma*. 2005;2:46-52.
6. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res*. 1986(204):9-24.
7. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1980;62(6):1027-30.
8. Woertler K. Benign bone tumors and tumor-like lesions: value of cross-sectional imaging. *Eur Radiol*. 2003;13(8):1820-35.
9. Greenspan A, Remagen W. Knochentumoren - Differentialdiagnose in Radiologie und Pathologie. 2. Auflage ed. Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag 2000.
10. Daculsi G. Biphasic calcium phosphate concept applied to artificial bone, implant coating and injectable bone substitute. *Biomaterials*. 1998;19(16):1473-8.
11. Schaser KD, Bail HJ, Haas NP, Melcher I. [Treatment concepts of benign bone tumors and tumor-like bone lesions]. *Chirurg*. 2002;73(12):1181-90.
12. Levy JC, Temple HT, Mollabashy A, Sanders J, Kransdorf M. The causes of pain in benign solitary enchondromas of the proximal humerus. *Clin Orthop Relat Res*. 2005(431):181-6.
13. Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary benign enchondroma of bone. *Archives of Surgery*. 1943;46:480-93.

14. Olivera P, Perez E, Ortega A, Terual R, Gomes C, Moreno LF, et al. Estrogen receptor expression in giant cell tumors of the bone. *Hum Pathol*. 2002;33(2):165-9.
15. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT, Gibbs CP, Mendenhall NP. Giant cell tumor of bone. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(1):96-9.
16. Becker WT, Dohle J, Bernd L, Braun A, Cserhati M, Enderle A, et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(5):1060-7.
17. Tse LF, Wong KC, Kumta SM, Huang L, Chow TC, Griffith JF. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study. *Bone*. 2008;42(1):68-73.
18. Heiss JD, Doppman JL, Oldfield EH. Brief report: relief of spinal cord compression from vertebral hemangioma by intralesional injection of absolute ethanol. *N Engl J Med*. 1994;331(8):508-11.
19. Altermatt S, Schwobel M, Pochon JP. Operative treatment of solitary bone cysts with tricalcium phosphate ceramic. A 1 to 7 year follow-up. *Eur J Pediatr Surg*. 1992;2(3):180-2.
20. Cho HS, Oh JH, Kim HS, Kang HG, Lee SH. Unicameral bone cysts: a comparison of injection of steroid and grafting with autologous bone marrow. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(2):222-6.
21. Saraph V, Zwick EB, Maizen C, Schneider F, Linhart WE. Treatment of unicameral calcaneal bone cysts in children: review of literature and results using a cannulated screw for continuous decompression of the cyst. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(5):568-73.
22. Wilkins RM. Unicameral bone cysts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8(4):217-24.
23. Pogoda P, Priemel M, Linhart W, Stork A, Adam G, Windolf J, et al. Clinical relevance of calcaneal bone cysts: a study of 50 cysts in 47 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2004(424):202-10.
24. Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, Virtama P, Smeltzer FM, Dittrich F. Estimating rate of growth in bone lesions: observer performance and error. *Radiology*. 1980;134(3):585-90.
25. Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, Virtama P, Dittrich F. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology*. 1980;134(3):577-83.

26. Freyschmidt J. Standards und diagnostische Strategien bei der Diagnostik von knochengeschwülsten und geschwulstähnlichen Läsionen. *Radiologe*. 1998;38(4):287-300.
27. Claes L, Kirschner P, Perka C, Rudert M. *AE-Manual der Endoprothetik: Hüfte und Hüftrevision*. Heidelberg, Dordrecht, London, New York: Springer-Verlag 2011.
28. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: enneking classification: benign and malignant tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*.468(7):2000-2.
29. Jager M, Westhoff B, Wild A, Krauspe R. [Bone harvesting from the iliac crest]. *Orthopade*. 2005;34(10):976-82, 84, 86-90, 92-4.
30. 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*. 2002;84-A(5):716-20.
31. Dutting A, Thomas W, Lorenz H, Holst A. [Complications following autologous bone transplantation at the site of removal]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1988;126(1):44-7.
32. Rueger JM. [Bone substitution materials. Current status and prospects]. *Orthopade*. 1998;27(2):72-9.
33. Stutzle H, Hallfeldt K, Mandelkow H, Kessler S, Schweiberer L. [Bone regeneration stimulated by bone substitute materials]. *Orthopade*. 1998;27(2):118-25.
34. Soldner E, Herr G. Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma und Berufkrankheiten*. 2001;3:256-69.
35. Le Guehennec L, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. *Eur Cell Mater*. 2004;8:1-10.
36. Farrington M, Matthews I, Jestice HK, Scott MA, Marcus RE, Hunt C, et al. Bacterial contamination of autologous bone marrow during processing. *J Hosp Infect*. 1996;34(3):230-3.
37. Marthy S, Richter M. Human immunodeficiency virus activity in rib allografts. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(4):474-6.
38. Bagot d'Arc M, Daculsi G, Emam N. Biphasic ceramics and fibrin sealant for bone reconstruction in ear surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(9):711-20.

39. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Mater Sci Mater Med.* 2003;14(3):195-200.
40. Guillemin G, Patat JL, Fournie J, Chetail M. The use of coral as a bone graft substitute. *J Biomed Mater Res.* 1987;21(5):557-67.
41. Richard M, Aguado E, Cottrel M, Daculsi G. Ultrastructural and electron diffraction of the bone-ceramic interfacial zone in coral and biphasic CaP implants. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(5):437-42.
42. Roux FX, Brasnu D, Loty B, George B, Guillemin G. Madreporic coral: a new bone graft substitute for cranial surgery. *J Neurosurg.* 1988;69(4):510-3.
43. Cunin G, Boissonnet H, Petite H, Blanchat C, Guillemin G. Experimental vertebroplasty using osteoconductive granular material. *Spine.* 2000;25(9):1070-6.
44. Yukna RA. Clinical evaluation of coralline calcium carbonate as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. *J Periodontol.* 1994;65(2):177-85.
45. Schopper C, Moser D, Wanschitz F, Watzinger F, Lagogiannis G, Spassova E, et al. Histomorphologic findings on human bone samples six months after bone augmentation of the maxillary sinus with Algipore. *J Long Term Eff Med Implants.* 1999;9(3):203-13.
46. Thaller SR, Hoyt J, Borjeson K, Dart A, Tesluk H. Polyglyconate plates and screws to stabilize zygomatic osteotomies in a rabbit model. *J Craniofac Surg.* 1993;4(4):228-33.
47. Merckx MA, Maltha JC, Freihofer HP, Kuijpers-Jagtman AM. Incorporation of particulated bone implants in the facial skeleton. *Biomaterials.* 1999;20(21):2029-35.
48. Merckx MA, Maltha JC, Freihofer HP, Kuijpers-Jagtman AM. Incorporation of three types of bone block implants in the facial skeleton. *Biomaterials.* 1999;20(7):639-45.
49. Linhart W, Peters F, Lehmann W, Schwarz K, Schilling AF, Amling M, et al. Biologically and chemically optimized composites of carbonated apatite and polyglycolide as bone substitution materials. *J Biomed Mater Res.* 2001;54(2):162-71.
50. Liu X, Ma PX. Polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Ann Biomed Eng.* 2004;32(3):477-86.
51. Bagot D'Arc M, Daculsi G. Micro macroporous biphasic ceramics and fibrin sealant as a moldable material for bone reconstruction in

- chronic otitis media surgery. A 15 years experience. *J Mater Sci Mater Med.* 2003;14(3):229-33.
52. Gauthier O, Bouler JM, Aguado E, Pilet P, Daculsi G. Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: influence of macropore diameter and macroporosity percentage on bone ingrowth. *Biomaterials.* 1998;19(1-3):133-9.
  53. Vogel M, Voigt C, Gross UM, Muller-Mai CM. In vivo comparison of bioactive glass particles in rabbits. *Biomaterials.* 2001;22(4):357-62.
  54. Rueger JM, Hägele J, Lehmann W, Rücker A, Schlickewei C. Knochenaufbau - Knochenersatz. *Up2date.* 2010;5:315-32.
  55. Helgerson SL, Seelich T, DiOrio JP, Tawil B, Bittner K, Spaethe R. Fibrin. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering.* 2004:603 - 10.
  56. Le Nihouannen D, Saffarzadeh A, Aguado E, Goyenvallée E, Gauthier O, Moreau F, et al. Osteogenic properties of calcium phosphate ceramics and fibrin glue based composites. *J Mater Sci Mater Med.* 2007;18(2):225-35.
  57. Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K, Araki N, Seto M, Yoshikawa H, et al. Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumour surgery. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(5):719-25.
  58. Cavagna R, Daculsi G, Bouler JM. Macroporous calcium phosphate ceramic: a prospective study of 106 cases in lumbar spinal fusion. *J Long Term Eff Med Implants.* 1999;9(4):403-12.
  59. Yamamoto T, Onga T, Marui T, Mizuno K. Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours. Clinical results. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(8):1117-20.
  60. Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW, Blunn GW. Composite ceramic bone graft substitute in the treatment of locally aggressive benign bone tumours. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2008;16(1):66-74.
  61. Uchida A, Araki N, Shinto Y, Yoshikawa H, Kurisaki E, Ono K. The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumour surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72(2):298-302.
  62. Hirata M, Murata H, Takeshita H, Sakabe T, Tsuji Y, Kubo T. Use of purified beta-tricalcium phosphate for filling defects after curettage of benign bone tumours. *Int Orthop.* 2006;30(6):510-3.
  63. Reppenhagen S, Reichert JC, Rackwitz L, Rudert M, Raab P, Daculsi G, et al. Biphasic bone substitute and fibrin sealant for treatment of

benign bone tumours and tumour-like lesions. *Int Orthop.* 2012;36(1):139-48, Epub 2011 May 28.

64. Peru L, Daculsi G. Synthetic calcium phosphates: models for biological crystals? *Clin Mater.* 1994;15(4):267-72.
65. Daculsi G, Bagot d'Arc M, Corlieu P, Gersdorff M. Macroporous biphasic calcium phosphate efficiency in mastoid cavity obliteration: experimental and clinical findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101(8):669-74.
66. Yuan H, De Bruijn JD, Zhang X, Van Blitterswijk CA, De Groot K. Use of an osteoinductive biomaterial as a bone morphogenetic protein carrier. *J Mater Sci Mater Med.* 2001;12(9):761-6.
67. Paul W, Sharma CP. Ceramic drug delivery: a perspective. *J Biomater Appl.* 2003;17(4):253-64.
68. Le Guehennec L, Goyenvallé E, Aguado E, Pilet P, Bagot D'Arc M, Bilban M, et al. MBCP biphasic calcium phosphate granules and tisucol fibrin sealant in rabbit femoral defects: the effect of fibrin on bone ingrowth. *J Mater Sci Mater Med.* 2005;16(1):29-35.
69. Galois L, Mainard D, Delagoutte JP. Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. *Int Orthop.* 2002;26(2):109-15.
70. Ogose A, Hotta T, Kawashima H, Kondo N, Gu W, Kamura T, et al. Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone substitutes after excision of bone tumors. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005;72(1):94-101.
71. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma.* 1989;3(3):192-5.
72. Arinzech TL. Mesenchymal stem cells for bone repair: preclinical studies and potential orthopedic applications. *Foot Ankle Clin.* 2005;10(4):651-65, viii.
73. El-Adl G, Mostafa MF, Enan A, Ashraf M. Biphasic ceramic bone substitute mixed with autogenous bone marrow in the treatment of cavitary benign bone lesions. *Acta Orthop Belg.* 2009;75(1):110-8.

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Rudert für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertationsarbeit durchführen zu können. In gleicher Weise sei auch Herrn Prof. Dr. med. J. Eulert gedankt, unter dessen Führung diese Arbeit begonnen wurde.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Nöth für die hervorragende wissenschaftliche und menschliche Betreuung. Er stand mir während dieser Arbeit immer mit großem Engagement und fachlicher Kompetenz verlässlich zur Seite.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. G. Daculsi für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung sowie für das verwendete Bildmaterial danken.

Bei Herrn Prof. Dr. med. P. Raab möchte ich mich für seine Unterstützung ebenfalls herzlich bedanken. Herrn Dr. Dr. med. J. Reichert sei für die kritische Durchsicht der Arbeit herzlich gedankt.

Nicht zuletzt sei Herrn Prof. Dr. rer. nat. J. Groll für die Übernahme des Koreferates gedankt.

Meine ganz besondere Dankbarkeit gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und die Promotion ermöglicht haben.

## **Persönliche Daten**

Name: Stephan Reppenhagen  
Geburtsdatum: 06.05.1975  
Geburtsort: Marne  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

## **Schulbildung**

1981 – 1985 Grundsschule Brunsbüttel  
1985 – 1991 Gymnasium Brunsbüttel  
1991 – 1992 Hendersonville High School, USA  
1992 – 1995 Gymnasium Brunsbüttel  
1995 Hochschulreifezeugnis

## **Zivildienst**

10/1995 – 11/1996 Rettungsdienst, Deutsches Rotes Kreuz

## **Hochschulausbildung**

11/1996 – 5/2003 Medizinstudium in Würzburg  
9/1998 Ärztliche Vorprüfung  
8/2000 1. Staatsexamen  
3/2002 2. Staatsexamen  
5/2003 3. Staatsexamen

## **Medizinisches Praktisches Jahr**

4/2002 – 7/2002	1. Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin, University of Rochester, N.Y., USA
7/2002 – 12/2002	2. Tertial des Praktischen Jahres, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg
12/2002 – 3/2003	3. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie Universitätsklinik Würzburg

## **Beruf**

10/2003 – 09/2004	Arzt im Praktikum Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg
10/2004 – 12/2006	Assistenzarzt, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg
01/2007 – 03/2009	Assistenzarzt Chirurgie Krankenhaus Rothenburg ob der Tauber
04/2009 – 6/2010	Assistenzarzt Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg
seit 7/2010	Facharzt Orthopädie und Unfallchirurgie Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg

Würzburg, den 17.12.2012