

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Reuther

**Retrospektive Studie über die Ergebnisse  
nach Implantation von autolysiertem,  
Antigen-extrahiertem, allogenen  
Knochen**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät**

**der**

**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt**

**von**

**Volkmar Peter Josef Schneider**

**aus Haßfurt**

**Würzburg, Oktober 2005**

**Referent:** Priv.Doz. Dr. Dr. K. Würzler

**Korreferent:** Prof. Dr. Dr. J. Reuther

**Dekan:** Prof. Dr. G. Ertl

**Tag der mündlichen Prüfung:** 06.12.2005

**Der Promovend ist Arzt.**

Meinen Eltern, meiner Frau Nadja und meiner Tochter Lena!

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>2</b>
<b>1.1</b>	<b>Knochenaufbau</b> .....	<b>2</b>
1.1.1	Histologie .....	2
1.1.2	Osteogenese.....	6
1.1.3	Knochenheilung.....	7
<b>1.2</b>	<b>Knochenersatz</b> .....	<b>8</b>
1.2.1	Einteilung .....	8
1.2.2	Demineralisierter Knochen.....	10
1.2.3	Wachstumsfaktoren .....	12
1.2.4	Induktives Knochenwachstum.....	13
1.2.5	Allogene Knochentransplantation .....	16
1.2.6	AAA-Knochen.....	18
<b>2</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b> .....	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Herstellung von AAA-Knochen</b> .....	<b>20</b>
2.1.1	Applikationsformen .....	21
2.1.2	Extraktionsschritte .....	23
<b>2.2</b>	<b>Spenderauswahl</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3</b>	<b>Empfänger</b> .....	<b>30</b>
<b>2.4</b>	<b>Datenbank BONE 97</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5</b>	<b>Nachuntersuchungen</b> .....	<b>39</b>
<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>40</b>
<b>3.1</b>	<b>Alter</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2</b>	<b>Resuspensionen</b> .....	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Diagnosen</b> .....	<b>48</b>
<b>3.4</b>	<b>Therapieformen</b> .....	<b>54</b>
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>60</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>71</b>
<b>6</b>	<b><i>Quellen</i></b> .....	<b>72</b>
<b>7</b>	<b><i>Lebenslauf</i></b> .....	<b>83</b>

## **1 Einleitung**

### **1.1 Knochenaufbau**

#### 1.1.1 Histologie

##### 1.1.1.1 Die Knochenzelle

Die Knochenzellen lassen sich histologisch und aufgrund ihrer Funktion in Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten unterscheiden.

Osteoblasten sind mesenchymalen Ursprungs und für die Synthese der Knochengrundsubstanz und der Kollagenfasern Typ I verantwortlich. Sie besitzen als typisches Kennzeichen synthetisch aktiver Zellen ein großes raues endoplasmatisches Retikulum (Ergastoplasma), einen deutlichen Golgi-Apparat, einen polarisierten Zellkern, sowie viele zytoplasmatische Fortsätze, durch die sie miteinander in Kontakt stehen. Die zunächst epithelartig eng beieinander sitzenden Osteoblasten entfernen sich im Laufe des Knochenwachstums durch die ständige Matrixproduktion voneinander. Dadurch werden die Bedingungen für weitere Matrixproduktion nach und nach schlechter, bis die Zelle die Produktion vollständig einstellt. Die nun fast inaktive Zelle wandelt sich aufgrund des Verlustes ihrer Produktivität in einen Osteozyten um.

Osteozyten sind reife Knochenzellen und entstehen, wie oben erwähnt, aus inaktiv gewordenen Osteoblasten. Sie liegen in den so genannten Lakunen, welche aber erst in Vitro durch Austrocknen der Zelle sichtbar werden. Untereinander stehen sie über ein Netz von zytoplasmatischen Fortsätzen in Verbindung, über die sie Ionen austauschen können. Osteozyten haben die Fähigkeit Kalziumphosphat in ihrem Zytoplasma zu konzentrieren. Sie tragen somit entscheidend zur Kalziumhomöostase bei.

Osteoklasten sind mobile, azidophile, vielkernige Riesenzellen und stammen von hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks ab. Sie enthalten zahlreiche hydrolytische Enzyme, wie z.B. saure Phosphatase und

Kollagenase. Mit Hilfe dieser Enzyme bauen sie die Interzellulärsubstanz des Knochens ab und resorbieren sie. Die der Knochengrundsubstanz zugewandte Oberfläche aktiver Osteoklasten zeigt unregelmäßige Auffaltungen, die oft vielfach verzweigt sind. Dies dient der Oberflächenvergrößerung der aktiv resorbierenden Abschnitte. Zwischen den Falten und in zytoplasmatischen Vakuolen, die wahrscheinlich aus Invaginationen der Oberflächenmembran der Osteoklasten entstanden sind, werden bei aktiv resorbierenden Zellen häufig kalziumhaltige Kristalle gefunden, die im Zytoplasma enzymatisch abgebaut werden. Stimuliert werden die Osteoklasten durch das Parathormon aus der Nebenschilddrüse. Es regt ihre Vermehrung an und steigert ihre Aktivität. Demgegenüber mindert das Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse ihre Zahl und Leistungsfähigkeit.

### 1.1.1.2 Knochenmatrix

Die Hauptbestandteile der Knochenmatrix sind Kollagenfibrillen und Hydroxylapatitkristalle. Sie bestimmen die Härte des Knochens und stabilisieren ihn gegenüber stauchenden Einwirkungen. Des Weiteren kommen kleinere Mengen von Proteoglykanen, verschiedene Glykoproteine und weitere anorganische Ionen vor. In die vorerst nicht mineralisierte Grundsubstanz (Osteoid) wird nach Abschluss der Matrixproduktion Calciumphosphat in Form von Hydroxylapatitkristallen eingelagert.

Aufgrund der räumlichen Anordnung der Kollagenfibrillen kann man Knochen in Geflechtknochen und Lamellenknochen unterscheiden.

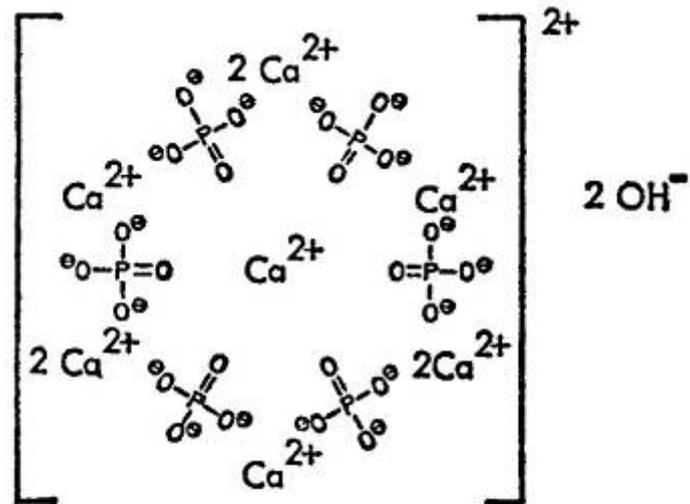
Im Geflechtknochen liegen die Kollagenfasern in Bündeln vor, welche miteinander verflochten sind. Er stellt eine Vorform des Lamellenknochens dar und kommt dementsprechend vor allem in jungem Knochen während der Entwicklung oder der Frakturheilungen vor. Durch physiologische An- und Abbaumaßnahmen aufgrund der biomechanischen Belastung wird der Geflechtknochen im Laufe der Zeit in Lamellenknochen umgewandelt. Dies wird auch als adaptiver Umbau bezeichnet.

Lamellenknochen bestehen aus annähernd gleich ausgerichteten, mineralisierten Kollagenfibrillen. Er kommt sowohl in der Spongiosa als auch in der Kompakta vor. In der Spongiosa ist er überwiegend flächig parallel zur Oberfläche der Trabekel und in der Kompakta konzentrisch um die versorgenden Blutgefäße angeordnet (sog. Haverssche Systeme).

Weitere organische Komponenten sind die nichtkollagenen Proteine. Unter ihnen stellen die Wachstumsfaktoren eine wichtige Gruppe dar. Die BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) sind morphogenetisch Glyko-proteine und kommen in nur sehr geringen Konzentrationen im Knochen vor (siehe 1.2.3.).

Die Grundlage für die Entstehung von Hydroxylapatit  $[ 3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2 ]$  wird durch Osteoblasten im Knochen gegeben. Sie besitzen die Fähigkeit, Phosphat und Calciumionen in ihren Mitochondrien zu sammeln. Von hier gelangen die Ionen in so genannte Matrixvesikel, die durch Abschnürung zu extrazellulären Matrixvesikeln werden. Diese diffundieren in die Mineralisationsfront und geben dort die Ionen ab. Durch die Anhäufung der

Ionen an den Kollagenfibrillen entstehen bei Überschreitung des Löslichkeitsproduktes Kristalisationskeime, die durch weitere Ionenzufuhr wachsen. Schließlich wandelt sich das Kalzium-phosphat in Hydroxylapatit um.



Hydroxylapatit  
 $3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$

Abbildung 1: Hydroxylapatit

### 1.1.2 Osteogenese

Man unterscheidet zwei Arten der Ossifikation: desmale und chondrale, bzw. direkte und indirekte Ossifikation.

#### 1.1.2.1 Desmale Ossifikation

Bei der desmalen Ossifikation (Osteogenesis membranacea) bildet sich im Mesenchym am künftigen Ossifikationszentrum ein dichter Kapillarplexus. Mesenchymzellen innerhalb des Plexus differenzieren sich zu Osteoblasten, die untereinander über Gap junctions in Verbindung stehen. Die Osteoblasten lagern in ihrer Peripherie Osteoid ab, welches mineralisiert und so die Zellen einbaut. Durch die Abnahme der Syntheseaktivität wandeln sich die Zellen schließlich in Osteozyten um (siehe oben). Der so entstandene Knochen ist von zahlreichen weiteren Osteoblasten umgeben, welche weiteres Knochengewebe anlagern. Durch dieses so genannte appositionelle Wachstum gewinnt das Knochenstück an Größe, bis es sich mit den angrenzenden Knochenstücken zur primären Spongiosa vereinigt. Hieraus entsteht durch weiteres Wachstum die Kompakta, welche durch An- und Abbauvorgänge dann schließlich die endgültige Form erhält.

#### 1.1.2.2 Chondrale Ossifikation

Über die chondrale Ossifikation (Osteogenesis cartilaginea) entstehen die meisten Knochen im Körper. Hierbei differenzieren sich in Mesenchymverdichtungen zunächst Chondroblasten, welche das knorpelige Grundgerüst des entstehenden Knochens aufbauen. An dessen Außenseite bildet sich das Perichondrium. Hierin differenzieren sich in halber Höhe der künftigen Diaphyse Osteoblasten aus, welche ähnlich der desmalen Ossifikation eine Knochenmanschette anlegen, die sich nach proximal und distal ausbreitet. Im Bereich der Knochen-manschette wandeln sich Knorpelzellen in hypertrophe Chondrozyten um, welche die Mineralisation der

umliegenden Knorpelmatrix veranlassen. Mit Hilfe von Osteoklasten dringen von außen Blutgefäße ein, mit denen Osteoprogenitorzellen einwandern. Diese differenzieren sich zu Osteoblasten, welche im Laufe der Zeit im Zusammenspiel mit Osteoklasten, Chondroblasten und Chondroklasten die endgültige Struktur des Knochens erstellen.

### 1.1.3 Knochenheilung

Die Knochenheilung nach einer Fraktur lässt sich in primäre und sekundäre Heilung einteilen.

Bei Vorliegen einer fissuralen oder unvollständigen Fraktur oder wenn es gelingt die Fraktarenden mittels operativer Osteosynthese optimal zu adaptieren, kommt es zur primären Frakturheilung, welche ohne Kallusbildung stattfindet. Im Frakturspalt entsteht ein fibroblasten- und kapillarreiches Granulationsgewebe mit Osteoblasten, die primär Faserknochen und durch adaptiven Umbau lamellären Knochen bilden, ohne dass es zur Ausbildung enostaler oder periostaler Kallusformationen kommt.

In der Regel findet jedoch die sekundäre Frakturheilung statt. Hierbei kommt es zunächst zu einer Frakturhämatombildung zwischen den Fraktarenden, welches in Granulationsgewebe und unspezifisches Fasergewebe umgewandelt wird, dem so genannten provisorischen Faser- oder Füllkallus. Ist die Fraktur stabil genug können sich Fibroblasten zu Osteoblasten umwandeln und unreifen Geflechtknochenkallus (primärer Knochenkallus) bilden. Dieser wird dann durch Umbauvorgänge in den lamellären Knochen (sekundärer Knochenkallus) umgebaut.

## 1.2 Knochenersatz

### 1.2.1 Einteilung

Zunächst unterscheidet man bei dem Ersatz von Geweben zwischen dem Transplantat, welches aus vitalem Gewebe desselben Individuums besteht, und dem Implantat, als welches jegliche Art von devitalem Gewebe und alloplastische Materialien bezeichnet werden.

Die modernen Möglichkeiten zur Auffüllung von Knochendefekten und Knochenersatz lassen sich wie folgt aufteilen:

- autogener Knochen : vom gleichen Individuum stammend.
- allogener Knochen : von einem anderen Individuum der gleichen Spezies stammend.
- xenogener Knochen : von einem Individuum einer anderen Spezies stammend.
- alloplastischer Knochenersatz : synthetischen Ursprungs.
- Materialkombinationen

Im Gegensatz zum autogenen Knochentransplantat, welches die Integration und Osteogenese hauptsächlich durch körpereigene Osteoblasten und Osteoprogenitorzellen erreicht, erzielen dies die Implantate durch Osteokonduktion und Osteoinduktion.

Bei der Osteokonduktion übernimmt das eingebrachte Implantat die Funktion einer Leitschiene für die körpereigene Rekonstruktion des Knochendefektes. Es kommt zu einer vom ossären Lagergewebe ausgehenden Knochenneubildung in das eingebrachte Implantat, wobei das Implantatmaterial langsam resorbiert („schleichender Ersatz“) oder osteointegriert werden kann (*Heisterkamp 2003*).

Bei der Osteoinduktion wird diese Rekonstruktion noch zusätzlich durch Biochemikalien gefördert. Hierauf wird in Kapitel 1.2.4. am Beispiel der induktiven Knochenheilung durch BMP noch genauer eingegangen.

Allen gemeinsam ist das Bestreben, dem Zustand des „idealen

Knochenersatzes“ möglichst nahe zu kommen, dessen Kriterien von Garrel 1998 (*Garrel, Gotzen 1998*) wie folgt formuliert wurden:

- Keine immunologischen Abstoßungsreaktionen
- Frei von toxischen oder mutagenen Nebenwirkungen
- Sterilität
- Vollständiger knöcherner Ein- und Umbau
- Hohe biologische Potenz:
  - osteogenetische Wirkung durch zelluläre Knochenbildung
  - osteoinduktive Wirkung durch Freisetzung von Knochenwachstumsfaktoren
  - osteokonduktive Wirkung durch Leitschieneffekte
- Festigkeit entsprechend den jeweiligen Erfordernissen
- Keine Mengen- und Lagerungsprobleme
- Freie Auswahl in Form und Größe
- Einfache Bearbeitbarkeit
- Niedrige Kosten

Doch nicht nur die Art des verwendeten Materials sondern auch das Implantatlager ist für den Erfolg der Transplantation entscheidend. Aufgrund der Durchblutung, der Keimfreiheit und der biomechanischen Eigenschaften lässt sich folgende Einteilung treffen (*Jepsen, Terheyden 2001*):

- ersatzstarke Implantatlager
- ersatzschwache Implantatlager
- ersatzunfähige Implantatlager

Die wichtigste Voraussetzung für ein problemloses Einheilen ist eine gute Durchblutung des angrenzenden Gewebes. Hierdurch ergeben sich, speziell bei knöchernen Rekonstruktionen an Tumorpatienten, Probleme, welche in einem Zweiteingriff in einem voroperierten und bestrahlten Gebiet Ersatzmaterialien

eingesetzt bekommen sollen. Die Durchblutungsbedingungen lassen sich durch Knochen und Weichteildebridment und durch zusätzliche Weichteilrekonstruktionen verbessern.

Unter biomechanischen Eigenschaften im Bezug auf das Implantatlager versteht man in erster Linie die Möglichkeiten zur sicheren Fixation des Implantates. Dies kann durch Plattenosteosynthese und/oder Verkeilung geschehen. Voraussetzung hierfür ist also stabiler Knochen in Angrenzung an das Implantat. Wenn die Defektauffüllung erst in einem Zweiteingriff erfolgen soll, ist dies im Bezug auf mögliche Atrophie im Ersteingriff zu beachten.

### 1.2.2 Demineralisierter Knochen

Schon 1889 berichtet Senn über die erfolgreiche Anwendung von demineralisiertem Knochen in der rekonstruktiven Knochenchirurgie (*Senn 1889*). Man ging allerdings damals davon aus, dass die Knochenregeneration allein von der Peripherie ausgehe.

Im Jahr 1965 entdeckte Marshall Urist (*Urist 1965*), dass das Einbringen von demineralisiertem Knochen in die Muskulatur von Mäusen eine heterotrophe Ossikelbildung durch Umwandlung pluripotenter Mesenchymzellen im Muskelgewebe induziert.

Durch Experimente konnte er zeigen, dass hierfür ein oder mehrere Eiweißmoleküle aus der Knochenmatrix verantwortlich sind. Er nannte diese Moleküle erst Bone Induction Principle (BIP) (*Urist 1965; Urist et al. 1967*) und in einer späteren Veröffentlichung mit Strates schließlich Bone Morphogenetic Protein (BMP) (*Urist et al. 1968*).

Er erkannte auch, dass diese Knocheninduktion nur nach vorheriger Demineralisierung des Spenderknochens möglich ist. Die BMPs sind physiologischer Weise in Knochengewebe vorhanden und können erst nach Demineralisierung des Knochens in das Gewebe des Implantatlagers diffundieren. Die Gefahr beim Demineralisierungsvorgang ist, dass die BMPs durch das angewendete Verfahren geschädigt werden könnten. Urist

entwickelte hierfür ein Verfahren, welches auf der Demineralisierung mit 0,5 mol/l oder 0,6 mol/l HCL basiert und noch heute die Grundlage aller gängigen Verfahren zur Gewinnung von demineralisiertem Knochen ist.

1992 zeigte Denner et al. in tierexperimentellen Studien, welchen Einfluss die Art und Konzentration der verwendeten Säure auf die Osteoinduktion hat (*Denner et al. 1992*). Hierbei zeigte sich 0,6 mol/l HCL als am geeignetsten.

Auch das Verfahren zur Gewinnung von AAA-Knochen an der Universitätsklinik Würzburg, welches der vorliegenden Studie zugrunde liegt, basiert auf diesen Erkenntnissen (siehe 2.1.).

### 1.2.3 Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren sind Polypeptide, die in spezialisierten Geweben gebildet werden und hier als lokale Regulatoren auf die umgebenden Zellen wirken (parakrine Wirkung). Ihre Funktion besteht u. a. in der Regulation von Chondro- und Osteogenese während der Embryonalentwicklung (*Bani-Yaghoub et al 2000; Shi et al 2000; De Luca et al 2001*) und der Knochenregeneration, sowie in der Beteiligung an Steuerungsvorgängen bei der Organogenese (*Urist 1994; Wozney, Rosen 1998; Schuldiner et al 2000*).

Die BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) sind eine Untergruppe der TGF- $\beta$ -Proteine (Transforming-Growth-Factor  $\beta$ ). Diese Proteinfamilie besteht aus ca. 40 unterschiedlichen Mitgliedern, welche an verschiedenen Stellen in die Entwicklung eines Organismus steuernd eingreifen. Zurzeit sind innerhalb dieser Gruppe 14 BMPs bekannt, welche sich bei den Wirbeltieren hauptsächlich für die Induktion des Knorpel- und Knochenwachstums verantwortlich zeigen.

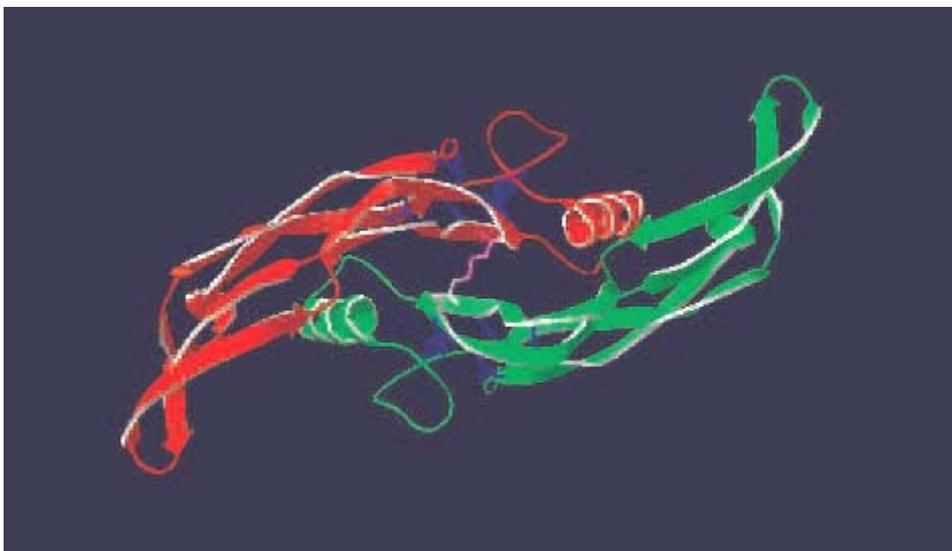


Abbildung 2: Struktur von BMP-2 nach *Würzler 2002*

#### 1.2.4 Induktives Knochenwachstum

Im Implantatlager lösen BMPs in geringen Konzentrationen einen chemotaktischen Effekt auf pluripotente mesenchymale Zellen aus, welche dadurch entgegen des Konzentrationsgradienten zum Implantat geleitet werden. Hier bewirkt die hohe Konzentration der BMPs eine Differenzierung der Mesenchymzellen in knochenbildende Vorläuferzellen. Diese bewirken im weiteren Verlauf eine Knochenneubildung im Sinne einer chondralen Ossifikation. Die unterschiedliche Wirkungsweise in Abhängigkeit von der Konzentration wird als pleiotropher Effekt der BMPs bezeichnet (*Cunningham, Paralkar, Reddi 1992*).

Wie von Reddi 1981 beschrieben läuft die induzierte Osteogenese nach folgender Kaskade ab (*Reddi 1981*):

1. Chemotaxis
2. Mitose mesenchymaler Zellen
3. Differenzierung von Chondrozyten
4. Hypertrophie und Kalzifikation der Knorpelmatrix
5. Angiogenese und Gefäßinvasion
6. Differenzierung von Knochen
7. Synthese und Mineralisation von extrazellulärer Matrix
8. Knochenumbau
9. Differenzierung von blutbildendem Knochenmark
10. Funktionelle Adaptation des Knochens

Die BMPs binden an spezifischen Typ-I- und Typ-II-Serin/Threonin-Kinase-Rezeptoren an der Oberfläche der Zielzellen. Diese bilden dann transmembranöse heterodimere Komplexe an der Zelloberfläche. Hierbei reichen schon 2-3 Rezeptorbindungen für die Auslösung eines chemotaktischen Reizes aus. Eine Zunahme der Bindungszahl führt zur Proliferation und Differenzierung der Zielzelle (*Kübler 1997*).

Das Ausmaß der induzierten Knochenbildung wird maßgeblich durch die perivaskulär lokalisierten, mesenchymalen Zielzellen der BMPs im Implantatlager beeinflusst, deren Anzahl von der Spezies, dem Lebensalter und insbesondere von der Vaskularisation abhängig ist. Während diese Parameter bereits vorgegeben sind, kann der Umfang der Knochenbildung jedoch noch durch die Kopplung an geeignete Trägermaterialien sowie durch die Bindung der BMPs an die extrazelluläre Matrix beeinflusst werden (*Kübler et al. 2000*).

Neben den BMPs wurden in der Zwischenzeit noch andere Wachstumsfaktoren isoliert. (Tabelle 1.1) Allerdings führt keiner dieser Wachstumsfaktoren alleine zu einer Induktion von Knochenwachstum. Man geht jedoch davon aus, dass die einzelnen Faktoren in Kombination mit demineralisiertem Knochen eine Beschleunigung des Knochenwachstums hervorrufen können. Dies geht aus verschiedenen Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* mit den Faktoren hervor (*Kübler 1997; Kawamura, Urist 1988*).

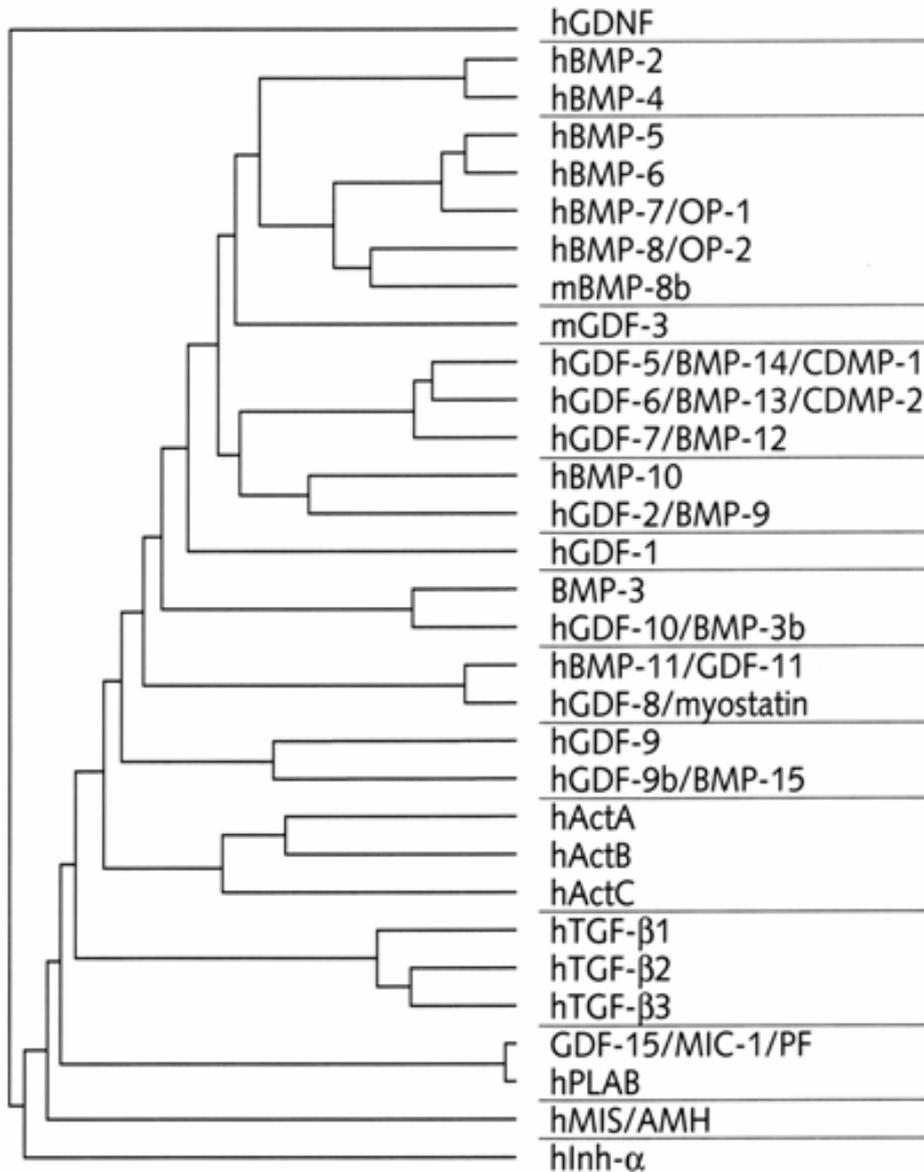


Tabelle 1: nach Würzler 2005

1999 gelang es erstmals einem Team um Kübler, durch die gezielte Mutation der Amino-säuresequenz ein BMP-Analog mit osteoinduktiven Eigenschaften durch Expression in E.-coli-Bakterien künstlich herzustellen (*Kübler, Würzler et al. 1999*). Durch alleinige Injektion des BMP-2-Analogs in die Muskulatur von Mäusen konnte die Bildung von Ossikeln mit funktionell aktivem Knochenmark induziert werden.

### 1.2.5 Allogene Knochen transplantation

Sir William Macewen berichtete erstmals 1879 über die erfolgreiche Verpflanzung von Fremdknochen. (*Macewen 1879*). Lexer berichtete 1908 über die erfolgreiche Transplantation eines ganzen Kniegelenks (*Lexer 1908*).

In dieser Zeit blieb die allogene Knochen transplantation vorerst auf Einzelfälle beschränkt. Ein limitierender Faktor war die fehlende Möglichkeit der Lagerung von Transplantaten, weshalb man sich auf frisch entnommenen, meist aus Amputaten gewonnenen Knochen beschränken musste. Erst in den 40er Jahren wurde durch die Einführung der systematischen Kryokonservierung durch Inclan, Bush, Carber und Wilson eine vermehrte Nutzung des allogene Knochen transplantats möglich (*Inclan 1942; Bush, Carber 1948; Wilson 1951*)

Dabei verwendete Bush erstmals Tiefkühlgeräte, die eine Transplantatlagerung über Monate bei Temperaturen um minus 25 °C ermöglichten. Er prägte auch den Begriff des „bone banking“, der sämtliche Schritte von der Transplantatgewinnung bis zur Transplantatfreigabe beinhaltet.

Nach dem Gesetz muss ein allogenes Knochen transplantat in Deutschland als Arzneimittel zugelassen sein. Wird allerdings der Knochen Abteilungsintern entnommen und verarbeitet, entfällt diese Zulassungspflicht. Aus diesem Grund führen viele der großen Zentren in Deutschland eigene Knochenbanken. Die Handhabung der Implantate ist seit 1990 durch die „Richtlinien zur Führung einer Knochenbank“ von der Bundesärztekammer geregelt worden, welche 1996 und 2001 durch Novellen noch spezifiziert wurden (*Bettin et al. 2001*). „Allogene Knochen explantate sind in Deutschland Arzneimittel im Sinne des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG). Das Transplantationsgesetz (TPG) vom 1. Dezember 1997 belässt Knochen explantate eindeutig im Geltungsbereich des AMG. **Für klinisch tätige Ärzte ist von Bedeutung, dass gemäß § 80 AMG Transplantate, die in Verantwortung eines Arztes gewonnen werden und in Verantwortung dieses Arztes transplantiert werden, nicht den Regelungen des AMG unterliegen.** Dies bedeutet, dass eine Knochenbank an einem Krankenhaus betrieben werden kann, wenn sichergestellt ist, dass die Entnahme und

Transplantation in der fachlichen Verantwortung desselben Arztes vorgenommen wird. Dabei dürfen keine Knochenexplantate von einer Abteilung in eine andere verbracht werden, es sei denn, die fachliche Verantwortung innerhalb des Krankenhauses ist entsprechend geregelt.

Wechselt die Verantwortlichkeit zwischen dem entnehmenden und dem transplantierenden Arzt, besteht also keine Personenidentität mehr, gelten alle Regelungen des AMG. In diesem Fall werden eine Zulassung durch die zuständige Bundesbehörde und eine Herstellungserlaubnis der zuständigen Überwachungsbehörde erforderlich.“

### 1.2.6 AAA-Knochen

Der AAA-Knochen (autolysierter, Antigen extrahierter, allogener Knochen) nimmt unter den demineralisierten Knochenimplantaten eine Sonderstellung ein. Er wird zur Verminderung der Antigenität zusätzlich zur Demineralisierung noch teilweise deproteinisiert.

Bei der Herstellung von AAA-Knochen wird der Spenderknochen neben der Demineralisierung mit HCL noch mit einem neutralen Phosphatpuffer behandelt. Dies führt zur Aktivierung von endogenen Knochenenzymen, welche eine Autodigestion von zellulären Bestandteilen des Spenderknochens hervorrufen (Autolyse). Während dieser Behandlung müssen endogene Prothetasen, welche die BMPs abbauen können (BMPasen), durch Enzyminhibitoren gehemmt werden (*Urist et al 1973*).

Dieser Vorgang und die anschließenden Extraktionsschritte zur Entfernung der autolysierten Zellbestandteile führen zu einer Abnahme der zellgebundenen Antigenität des Knochens (*Urist 1975; Urist 1989*). Es werden also durch das spezielle Herstellungsverfahren sowohl die zellgebundene Alloantigenität extrahiert als auch die osteoinduktiven Matrixproteine konserviert.

Schritt	Effekt
Demineralisation mit HCl	Auflösung der kortikalen Struktur und Erleichterung der Diffusion von Morphogenen Extraktion säurelöslicher Matrixproteine (BSP, OP, ONC, OC, Thrombospondin)
Inkubation in Phosphatpuffer (pH 7,4) unter Zusatz von NEM und NaN <sub>3</sub>	Autolytische Zersetzung der zellulären Knochenbestandteile Inhibition des enzymatischen Abbaus von Morphogenen
Extraktion mit LiCl, CaCl <sub>2</sub> und NaN <sub>3</sub>	Extraktion von Proteoglykanen und Protein-Polysacchariden (Biglykan, Decorin, Fibromodulin) Schrumpfung von Kollagenfibrillen Enzyminhibition
Extraktion mittels Chloroform-Methanol (1:1)	Extraktion von lipophilen Bestandteilen (Zellmembranlipoproteine) Enzyminhibition
Evaporisation und Spülen mit sterilem Aqua dest.	Entfernung der leichtflüchtigen Agenzien Abschließende Reinigung
Tiefrieren (-80 °C) und Lyophilisation	Erlaubt Lagerung des Knochens bei Raumtemperatur

Tabelle 2: nach Würzler, Kübler, Reuther 2000

Kübler konnte 1993 in seinen Versuchen mit AAA Knochen zeigen, dass dieser sowohl in heterotropen Implantatlagern in vivo als auch in Gewebekulturen induktive Eigenschaften besitzt (Kübler et al 1993).

Der AAA-Knochen besitzt sowohl osteokonduktive als auch osteoinduktive Eigenschaften wobei die Gefahr der Abstoßung durch die weitgehende Eliminierung der Antigenität gering gehalten wird.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Herstellung von AAA-Knochen**

Als Grundlage für die Herstellung der humanen AAA-Knochenimplantate aus Knochen von Multiorganspendern im AAA-Knochenlabor der Universitätsklinik Würzburg dient das Verfahren nach Urist.

Der tiefgefrorene Knochen wird zunächst bei Raumtemperatur in destilliertem Wasser, dem als Enzyminhibitor 2mmol/l NaN<sub>3</sub> zum Schutz der osteoinduktiven Matrixproteine beigefügt ist, aufgetaut. Dann erfolgt ein sorgfältiges Entfernen des adherenten Weichgewebes. Die Knochenmarksanteile werden mit einer Wasserstrahlpumpe ausgewaschen. Bei Röhrenknochen wird die Spongiosa mechanisch entfernt. Anschließend wird der Knochen gemäß der geplanten Applikationsformen zerkleinert.

### 2.1.1 Applikationsformen

Die Applikationsform wird schon durch die ersten Schritte der Extraktion durch die Formgebung und Demineralisation festgelegt.

#### 2.1.1.1 AAA-Knochenpulver

Das hier verwendete AAA-Knochenpulver (-Granulat) besteht aus zermahlenem Knochen der Korngrößen 1800 $\mu\text{m}$ , 800 $\mu\text{m}$  und 500 $\mu\text{m}$ .

Zur Herstellung werden zunächst die Schaftanteile großer Röhrenknochen in ca. 3cm große Zylinder zersägt. Diese werden dann durch Behandlung mit flüssigem Stickstoff bei  $-196^{\circ}\text{C}$  versprödet. Dann wird der Knochen in einer Knochenmühle in maximal 2mm Durchmesser große Partikel zerkleinert. Anschließend erfolgt eine erneute Behandlung mit flüssigem Stickstoff bei minus  $196^{\circ}\text{C}$  und eine weitere Zerkleinerung in einer Zentrifugationsmühle auf die erwünschte Größe.

Zur besseren Handhabung wird das Pulver nach der Herstellung in sterile Einmalspritzen von 1ml, 2ml und 5ml Volumen gefüllt und steril verpackt.

Vor der Implantation wird das Pulver in der Regel mit einer Lösung eines Antibiotikums vermengt.

#### 2.1.1.2 AAA-Knochenchips

Die AAA-Knochenchips können weiter unterteilt werden in:

##### 2.1.1.2.1 Vollständig demineralisierte Chips

Die Vollständigkeit der Demineralisierung lässt sich durch geringe Stärke und/oder längeren Demineralisationsvorgang regulieren.

Die so erhaltenen Chips lassen sich nach einer Resuspension von ca. 10 min biegen und mit dem Skalpell schneiden, so dass sie vor allem bei der Rekonstruktion von gekrümmten Flächen Anwendung finden, z.B. Orbitaboden, Schädelkalotte oder Kieferhöhlenwand.

#### 2.1.1.2.2 Oberflächlich demineralisierte Chips

Dies ist die häufigste Applikationsform. Die Stärke der Demineralisation kann durch Einkerbungen mit dem Skalpell kontrolliert werden. Sie sollte etwa 1mm betragen.

Die Chips zeichnen sich im Vergleich zu den oben genannten durch höhere Stabilität und größeres Volumen aus. Der Nachteil ist die vorgegebene Form, die sich nur durch sägen oder schleifen anpassen lässt.

#### 2.1.1.2.3 Oberflächlich demineralisierte Chips mit demineralisierten Einsägungen

Diese Chips werden vor der Demineralisation rechtwinklig zu ihrer Längsachse im Abstand von ca. 1 cm eingesägt, so dass im Bereich der Einkerbung die Schichtstärke weniger als 2 mm beträgt.

Vor der Implantation werden diese dann für ca. 15 min resuspendiert. Dadurch wird eine Flexibilität im Bereich der Einkerbungen erreicht, so dass eine teilweise Konturierung möglich ist.

#### 2.1.1.2.4 Chips aus Schädelkalotten

Hierbei handelt es sich um großflächige Kalottenteile des Spenders. Diese werden als Ganzes zur Rekonstruktion von großen Schädeldefekten genutzt.

### 2.1.2 Extraktionsschritte

Zwischen den Extraktionsschritten werden die einzelnen Knochenteile zum Schutz vor Austrocknung in destilliertem Wasser aufbewahrt, dem 2mmol/l  $\text{NaN}_3$ , 2mmol/l NEM und 0,1mmol/l Benzamidin-HCl als Enzyminhibitoren zugesetzt sind.

Zu Beginn des Extraktionsvorgangs erfolgt die oben erwähnte Demineralisation. Hierzu wird der Knochen bei 4°C für 2 – 48 Stunden, je nach gewünschtem Demineralisationsgrad, in 0,6 mol/l HCl eingelegt.

Hierauf erfolgt eine weitere mechanische Reinigung und Waschung in destilliertem Wasser, um alle noch verbliebenen Weichgewebsanteile sicher zu entfernen.

Der Knochen wird für 3 Tage in einem Schüttelwasserbad mit 0,1 mol/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  bei 37°C und pH 7,4 inkubiert. Als Enzyminhibitor werden 3mmol/l NEM und 10mmol/l  $\text{NaN}_3$  zugeführt. Die gesamte Lösung wird nach 24 Stunden gewechselt. Anschließend wird der Knochen erneut für 2-4 Stunden in destilliertem Wasser gespült.

Dann wird das Material über 24 Stunden bei 4 °C in einer Lösung mit 6,0 mol/l LiCl, 0,3mol/l  $\text{CaCl}_2$  und 3,0 mmol/l  $\text{NaN}_3$  eingelegt. Dies dient zur Extraktion der Knochenmatrix und Schrumpfung der Kollagenfibrillen. Darauf erfolgt wieder eine Spülung in destilliertem Wasser bei 4°C für 12 Stunden.

Alle folgenden Schritte werden unter sterilen Bedingungen in abgeschlossenen Behältern durchgeführt.

Die Knochenteile werden mit einem 1:1 Gemisch aus  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{CH}_3\text{OH}$  über 24 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert, anschließender erneut mit destilliertem Wasser bei 4°C für 4 Stunden gespült. Danach werden sie bei –80 °C unter Zwischenschaltung von Sterilfiltern für 10 Tage gefriergetrocknet. Abschließend werden die fertigen Implantate zur Aufbewahrung steril eingetütet und mit Herstellungsdatum und Chargennummer beschriftet. Die Keimfreiheit kann während des gesamten Vorgangs jederzeit anhand der mitgeführten Prüfkörper getestet werden.

## 2.2 Spenderauswahl

Bei den Spendern handelt es sich um Multiorganspender, denen nach Entnahme der spendetauglichen parenchymatösen Organe an verschiedenen Körperstellen Knochen entnommen wird.

Um das Risiko einer Krankheitsübertragung vor allem von Viruserkrankungen vom Knochenspender auf den Knochenempfänger so gering wie möglich zu halten, hat man sich auf Richtlinien zur Führung einer Knochenbank geeinigt, die eng an die Kriterien für die Sicherheit von Blutspenden angelehnt sind. Diese Richtlinien wurden letztmalig 1996 vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer modifiziert und dienen als Grundlage für die Spenderauswahl.

Demnach gilt als nicht spendetauglich:

Personen,

- bei denen jemals eine HCV- oder HIV-Infektion nachgewiesen wurde, unabhängig davon, ob Krankheitserscheinungen aufgetreten sind,
- bei denen eine HBV-Infektion nachgewiesen wurde,
- bei denen eine chronische Hepatitis oder Leberzirrhose unbekannter Ätiologie vorliegt
- die einer Gruppe mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiko für eine HBV-, HCV- oder HIV-Infektion zugeordnet werden müssen (zum Beispiel Bluterkrankte, homo- und bisexuelle Männer, Drogenabhängige, männliche und weibliche Prostituierte, Häftlinge)
- die an einer Protozoonose: Babesiose, Trypanosomiasis (Chagas- oder Schlafkrankheit), Leishmaniasis oder an Malaria erkrankt sind oder waren
- die an Lues erkrankt sind oder waren,
- die an Brucellose, Rickettsiose, Lepra, Rückfallfieber oder Tularämie erkrankt sind oder waren,

- nach Osteomyelitis im Explantatknochen,
- nach manifester Tuberkulose in der Anamnese,
- die bekannte Dauerausscheider von Salmonellen (Typhus- und Paratyphus-Erreger) sind,
- die jemals mit Hypophysenhormonen (zum Beispiel Wachstumshormonen) humanen Ursprungs behandelt worden sind,
- die an der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung leiden, oder bei denen der Verdacht auf diese Erkrankung besteht,
- in deren Familie bei einem oder mehreren Blutsverwandten die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung aufgetreten ist,
- die an anderen neurologischen Erkrankungen bekannter (zum Beispiel Meningitis, Enzephalitis) oder mutmaßlicher infektiöser Genese (zum Beispiel multiple Sklerose, Polyneuritis) leiden,
- die an anderen chronischen Krankheiten leiden oder litten, bei denen die Knochenspende eine Gefährdung des Spenders oder des Empfängers nach sich ziehen kann,
- die Korneatransplantate erhalten haben,
- die Dura-mater-Transplantate (sicher oder fraglich) erhalten haben,
- die Xenotransplantate erhalten haben,
- die an bösartigen Neoplasien leiden oder litten (Ausnahmen: ausgeheilte Plattenepithelkarzinome der Haut, Basaliome),
- die regelmäßig hämodialysiert werden,
- die langjährig systemisch mit Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt wurden nach individueller Entscheidung durch den Arzt,
- die ständig mit Arzneimitteln behandelt werden, nach individueller Entscheidung durch den Arzt, insbesondere bei Behandlung mit teratogenen Arzneimitteln wie Retinoiden.

Ausschluss für zwei Jahre

- nach gesichert ausgeheilter Toxoplasmose.

Ausschluss für zwölf Monate

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

Ausschluss für sechs Monate

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

sonstige Ausschlussfristen:

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

Nach Applikation von Tot- beziehungsweise Toxoidimpfstoffen oder gentechnisch hergestellten Impfstoffen (Poliomyelitis inaktiviert, Typhus inaktiviert, Fleckfieber, Diphtherie, Influenza, Cholera inaktiviert, Tetanus, FSME, Hepatitis A) ist keine Zurückstellung erforderlich, wenn der Spender ohne klinische Symptome und bei Wohlbefinden ist.

#### Zusätzliche Ausschlusskriterien bei Verstorbenen

- Tod durch Vergiftung,
- unbekanntes Todesursache,
- Entnahme später als zwölf Stunden nach Eintritt des Zirkulationsstillstandes. Wurde der Verstorbene innerhalb von sechs Stunden nach Zirkulationsstillstand gekühlt, kann bis zu 24 Stunden nach Eintritt des Zirkulationsstillstandes der Knochen entnommen werden.
- Dauer der künstlichen Beatmung länger als 72 Stunden vor der Entnahme.

Die Entnahme von Knochen oder Knochenteilen eines Verstorbenen setzt dessen vorheriges Einverständnis beziehungsweise die Einwilligung der Angehörigen voraus.

Folgende der o.g. Ausschlusskriterien zur Knochenspende werden für die Knochenbank mit humanem AAA-Knochen aus Praktikabilitätsgründen nicht berücksichtigt:

- kein Ausschluss von Spendern, welche Blutkomponenten, Plasmaderivate und Hyperimmunglobuline in den letzten 6 Monaten erhalten haben.
- kein prinzipieller Ausschluss von Spendern, bei denen der Hirntod durch Vergiftung eingetreten ist, solange die Organfunktion durch die Intoxikation nicht beeinträchtigt ist.
- kein Ausschluss von Spendern, welche länger als 3 Tage vor Feststellung des Todes künstlich beatmet wurden.
-

Folgende zusätzliche Ausschlusskriterien wurden hingegen für die Knochenbank aus humanem AAA-Knochen eingeführt:

- Lebensalter über 65 Jahre
- Großflächig offene Frakturen

Folgende Laboruntersuchungen wurden bei jedem Spender durchgeführt:

- Blutbild, Elektrolyte, alkalische Phosphatase, Leberenzyme
- Blutgruppe, Rhesusfaktor
- Hepatitis-B-Serologie
- Hepatitis-C-Serologie
- Lues-TPHA-Test
- HIV I/II-Antikörperbestimmung

Nachdem der Tod des Multiorganspenders festgestellt und die Einwilligung des Verstorbenen oder seines nächsten Angehörigen nach dem deutschen Transplantationsgesetz von 1997, §3 und §4, eingeholt worden ist, wird in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Erlangen Spenderknochen entnommen. Dies muss innerhalb von 6 h nach Eintritt des Todes erfolgen. Hierfür steht in der Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Würzburg ein Explantationsteam 24 h bereit.

In der Regel werden lange Röhrenknochen und ventrale Anteile der Rippen entnommen. Zusätzlich werden, bei günstigen Voraussetzungen, die Schädelkalotte sowie Anteile der Crista iliaca anterior explantiert.

Nach der Entnahme müssen die Knochenteile für mindestens 6, maximal 12 Monate bei  $-80^{\circ}$  Celsius konserviert werden.

Nach 6 Monaten kann der Knochen zu AAA-Knochen verarbeitet werden. Dabei werden über den gesamten Herstellungsprozess Prüfkörper mitgeführt, anhand derer zu jedem Zeitpunkt die Keimfreiheit überprüft werden kann, die Voraussetzung für eine spätere Nutzung des AAA-Knochens am Patienten ist.

Außerdem wird jedem Herstellungsprozess eine Chargennummer zugeordnet, anhand derer die Herkunft und das Herstellungsverfahren sowie alle weiteren Präparate derselben Quelle nachträglich zurückverfolgt werden können. Diese Chargennummer und alle dazu vorhandenen Daten werden sowohl schriftlich in einem dafür vorgesehenen Ordner des Labors als auch EDV-technisch in der Datenbank „Bone 97“ festgehalten.

Am Ende des Herstellungsprozesses werden alle Präparate steril doppelverpackt und können anschließend bei Raumtemperatur gelagert werden. Auf dieser Verpackung wird ebenfalls die Chargennummer vermerkt.

### **2.3 Empfänger**

Die in Frage kommenden Empfänger werden 24 Stunden praeoperativ nach den gängigen Richtlinien über die Risiken und das operative Vorgehen aufgeklärt. Nach Beantwortung aller etwaigen Fragen muss der Patient aus freien Stücken und in bewusstseinsklarem Zustand seine Einverständniserklärung durch eine Unterschrift auf dem dafür vorgesehenen Bogen „Einverständniserklärung zur Implantation von AAA-Knochen“ abgeben.

Einverständniserklärung zur Implantation von AAA-Knochen	
<p>Wenn vom körpereigenen Knochen nicht ausreichend Substanz erhalten ist oder auf eine Entnahme von körpereigenem Knochen verzichtet werden soll, wird es möglicherweise in der bei Ihnen vorgesehenen Operation erforderlich werden, fremdes Knochenmaterial (AAA-Knochen=autolysierter, Antigen-extrahierter, allogener Knochen von Organspendern) im Operationsgebiet Ihrem eigenen Knochen hinzuzufügen. Die Verwendung von Fremdknochen ist selten mit Komplikationen verbunden. Es kann zu einer Abstoßung kommen, so daß der eingebrachte Knochen vom Körper nicht eingebaut wird. Gleichzeitig besteht ein geringgradig erhöhtes Entzündungsrisiko, so daß eine Nachoperation eventuell notwendig werden kann.</p>	
<p>Theoretisch besteht ein äußerst geringes Restrisiko der Übertragung einer beim Spender bestehenden Viruserkrankung oder einer allergischen Reaktion. Dieses Risiko liegt bei dem hier eingesetzten AAA-Knochen aufgrund der Spenderauswahl und der Aufbereitung in unvergleichbar geringerem Umfang vor, als z.B. bei einer Fremdbluttransfusion.</p>	
<p>Ich erkläre und bestätige hiermit, daß ich in einem Gespräch über die Möglichkeit einer Knochenübertragung und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt worden bin. Dabei wurden alle von mir gestellten Fragen für mich verständlich und ausreichend beantwortet.</p>	
<p>Ich erkläre mich bereit, an eventuellen Nachuntersuchungsterminen an der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Würzburg teilzunehmen, um den Erfolg der Knochenrekonstruktion überprüfen zu lassen.</p>	
Würzburg, den .....	..... (Unterschrift des Patienten bzw. Sorgeberechtigten, eventuell Unterschrift des Übersetzers)
	..... (Unterschrift des Arztes)

Abbildung 3: Einverständniserklärung des Empfängers

## 2.4 Datenbank BONE 97

Alle Daten zu Spendern, Chargen, Patienten und Fällen werden in die auf Access basierende Datenbank BONE 97 eingegeben. Dies ermöglicht bei Komplikationen jeglicher Art die Rückverfolgung über die Chargennummer, die Herstellung bis zum Spender. Des Weiteren ermöglicht sie die statistische Nachbearbeitung zu wissenschaftlichen Zwecken.

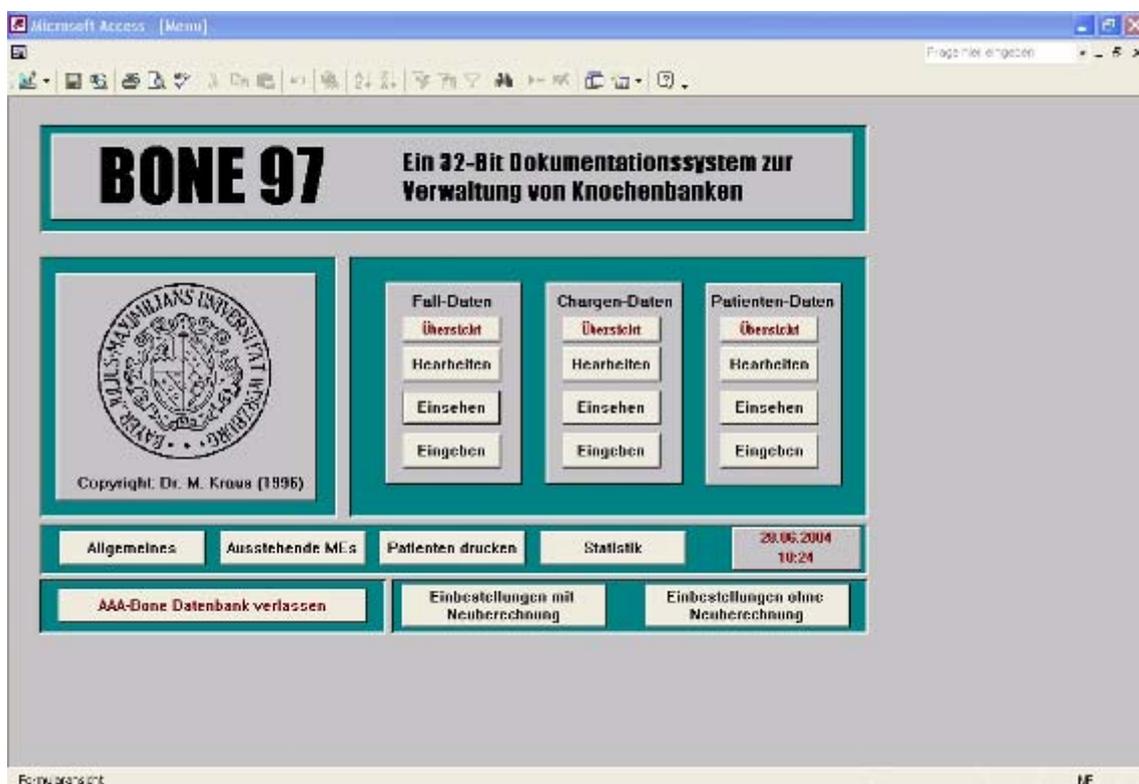


Abbildung 4: Titelbild Datenbank Bone 97

Das Titelfeld des Programms ist grob in vier Bereiche eingeteilt: Fall-Daten, Chargen-Daten, Patienten-Daten und Zusatzfunktionen. Die drei erstgenannten sind jeweils aufgeteilt in die Felder Übersicht, Bearbeiten, Einsehen und Eingeben.

**Falldaten**

In diesem Bereich werden dem jeweiligen Fall der Patient und die Charge zugeordnet. Dazu werden folgende Daten verarbeitet:

- Charge:

Es können bis zu vier verschiedene Chargennummern einem Fall zugeordnet werden, wenn beispielsweise ein größerer Defekt mit mehreren Implantaten verschiedener Herkunft ausgefüllt wird. Des Weiteren wird hier die Applikationsform vermerkt.

- OP-Daten:

Operierende Klinik, Operateur, OP-Datum, Diagnoseschlüssel, Diagnose

- Therapiedaten:

Therapieschlüssel, Therapie (genau), Osteosynthese (wenn ja, wie lange), Zugang, OP-Technik, Wundabdeckung, Stationärer Aufenthalt (wenn ja, wie lange), Primäre und sekundäre Antibiose mit Dauer

- Implantatlager:

Hier kann das Implantatlager anhand einer stilisierten Schädelgrafik angeklickt werden. Zusätzlich muss das Implantatlager an vorgegebenen Lokalisationen angekreuzt werden.

- Dokumentation:

Hier werden angegeben, welche Röntgenbilder des Implantatgebietes wann aufgenommen wurden.

- Nachuntersuchung:

In diesem Teilabschnitt werden der Name des aufnehmenden Untersuchers, die Daten zur Wiedervorstellung, ob und wann eine HIV-Serologie gemacht wurde, Daten zu möglichen Dehizens, Pus und Implantatverlust und ob eine Skelettszintigraphie oder eine postoperative Probeexcision vorgenommen wurde eingegeben. Des Weiteren kann man hier die Liegedauer des Implantats bis zum aktuellen Tag ablesen.

Microsoft Access - [Fall-Daten]

Daten\_suchen Rückgängig

ABCDEF GHIJKL MNOPQRSTU VWXYZ

---

**Fall-Daten**

Name:  Geb. datum:  Satz Nr.:

Patientenliste:  Vorname:  Geschlecht:  Alter:

Charge Nr 1:  Nr 2:  Nr 3:  Nr 4:

Applik. form:

Knochenresuspension:

---

**OP-Daten**

Operierende Klinik:  Operateur:  OP-Datum:

Diagnoseschlüssel:

Diagnose ( genau ):

---

**Therapiedaten**

Therapieschlüssel:

Therapie ( genau ):

Osteosynthese:

<p><b>Zugang</b></p> <p>extraoral: <input type="checkbox"/></p> <p>intraoral: <input type="checkbox"/></p>	<p><b>OP-Technik</b></p> <p>Knochenaugmentation: <input type="checkbox"/></p> <p>Knochenauffüllung: <input type="checkbox"/></p> <p>Knochenrekonstruktion: <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Wundabdeckung</b></p> <p>keine: <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Lyodermabdeckung: <input type="checkbox"/></p> <p>PA- Verband: <input type="checkbox"/></p> <p>Ethisorb: <input type="checkbox"/></p> <p>Fibrinkleber: <input type="checkbox"/></p>
--	---	--

Stationärer Aufenthalt:  Dauer (Tage):

---

**Antibiose**

Antibiotikum primär:  Antibiotikum sekundär:

Dauer (Tage):  Dauer (Tage):

---

**Implantatlager**

Hauptimplantatlager:  

**Beteiligte Strukturen**

<p><b>Unterkiefer:</b></p> <p><b>Oberkiefer:</b></p> <p><b>Jochbein:</b></p> <p><b>Nase:</b></p> <p><b>Stirnbein:</b></p> <p><b>Geböbein:</b></p> <p><b>Schläfenbein:</b></p>	<p>Kieferwinkel: <input type="checkbox"/> aufsteigender Ast: <input type="checkbox"/></p> <p>Frontzahnbereich: <input type="checkbox"/> Seitenzahnbereich: <input type="checkbox"/></p> <p>Kieferhöhlenwand- fazial: <input type="checkbox"/> mesial: <input type="checkbox"/> lateral: <input type="checkbox"/></p> <p>Orbitsboden: <input type="checkbox"/></p> <p>Körper: <input type="checkbox"/> Jochbogen: <input type="checkbox"/> lateraler Orbitsboden: <input type="checkbox"/></p> <p>Nosenseite: <input type="checkbox"/> Nasenknorpel: <input type="checkbox"/></p> <p>Körper: <input type="checkbox"/> faciale Stirnhöhlenwand: <input type="checkbox"/> Orbitdeck: <input type="checkbox"/></p> <p>mediale Orbitawand: <input type="checkbox"/></p> <p>Schläfenbein: <input type="checkbox"/></p>
---	--

Scheitelbein: <input type="checkbox"/>	Scheitelbein: <input checked="" type="checkbox"/>
Hinterhauptbein: <input type="checkbox"/>	Hinterhauptbein: <input checked="" type="checkbox"/>
Keilbein: <input type="checkbox"/>	Körper: <input checked="" type="checkbox"/> großer Flügel: <input checked="" type="checkbox"/> kleiner Flügel: <input checked="" type="checkbox"/>

---

**Dokumentation** Prä-OP CT 2-D, CT 3-D, NMR oder Stereolithographie vorhanden:

Zahnfilme	Status-X OK	Schädel ap	Wirbelsäule seitlich	CT 2-D
OPG	Status-X UK	Schädel seitlich	Hüfte seitlich	CT 3-D
NNH	OK Aufbau	Fernröntgen	Fotographie	NMR
Clementscheck	UK seitlich	Henkelröntgen		Stereolithographie

---

**Nachuntersuchung** Fall entnommen von:

Skelettzintigraphie:  Postoperative Probeexzision:

<b>Wiedervorstellung</b>		<b>HIV-Serologie</b>	
Patient wurde nachuntersucht: <input type="checkbox"/>	Patient nicht zur NU erschienen: <input type="checkbox"/>	Postoperative HIV-Serologie: <input checked="" type="checkbox"/>	
Patient nicht zur WV erschienen: <input type="checkbox"/>		Bemerkungen:	
Patient aus Nachunt. genommen: <input checked="" type="checkbox"/>		<input type="text"/>	
Fall statistisch nicht berücksichtigen: <input checked="" type="checkbox"/>			
bisherige Wiedervorstellungen: <input type="text"/>			

---

Liegedauer des Implantates:	Dehiszenz: <input checked="" type="checkbox"/>
4521	Pus: <input type="checkbox"/>
Tage	Implantatverlust: <input checked="" type="checkbox"/>

Abbildung 5: Eingabebildschirm Falldaten

## Chargendaten

Hier werden die Daten zu den einzelnen Chargennummern eingegeben und können bei Bedarf zurückverfolgt werden.

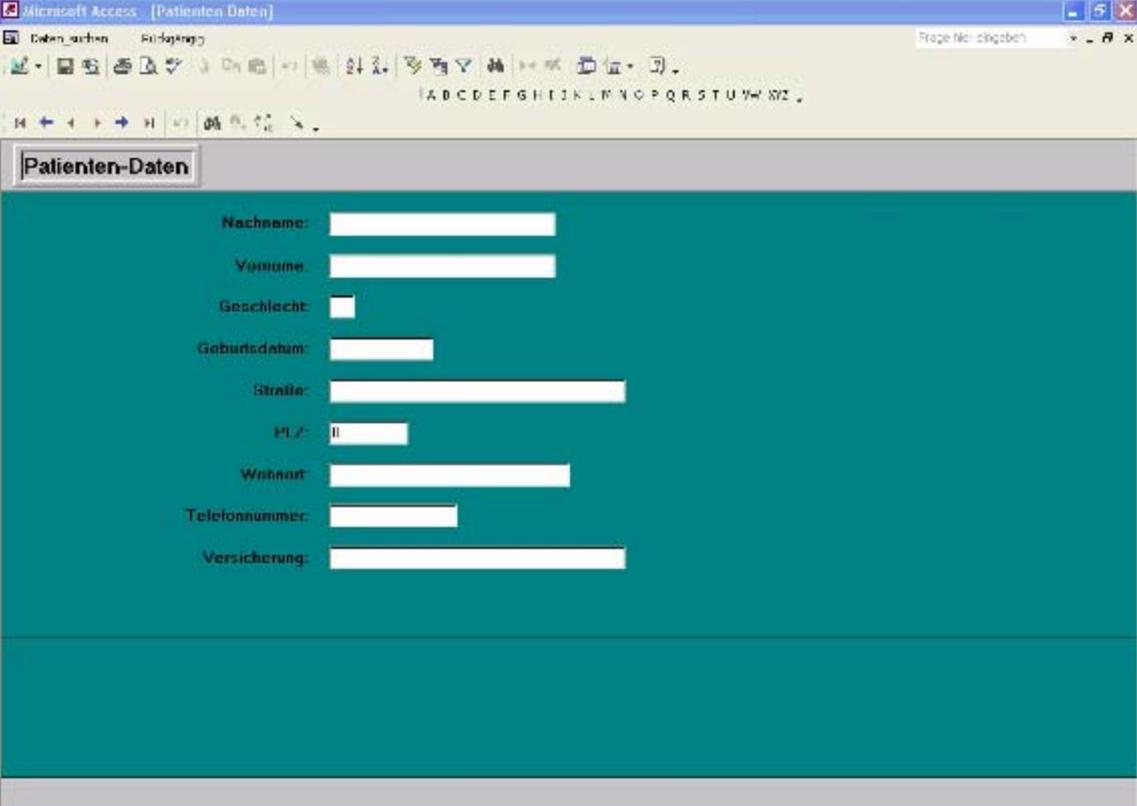
Im einzelnen sind das Chargennummer, Herstellungsdatum, Applikationsform, Knochentyp, Spendernachname, Spendervorname, Spendergeburtsdatum, Explantationsort, Explantationsdatum, Sterilisation, war der Spender Multiorganspender, Blutgruppe des Spenders, Anzahl der HIV-Tests und Anzahl der Anwendungen.

The screenshot shows a Microsoft Access form titled "Chargen-Daten". The form is displayed in a window with the title bar "Microsoft Access [Chargen-Daten]". The form has a teal background and contains several input fields and checkboxes. The fields are: Chargen-Nr. (text), Herstellungsdatum. (text), Applikationsform. (dropdown), Knochentypen. (text), Spendernachname. (text), Spendervorname. (text), Spendergeburtsdatum. (text), Explantationsort (text), Explantationsdatum. (text), Sterilisation. (checkbox), Multiorganspender. (checkbox), Blutgruppe. (dropdown), Anzahl der HIV-Tests. (spin), and Anzahl der Anwendungen. (spin). The form is titled "Chargen-Daten" in a grey header bar. The status bar at the bottom shows "Formularsicht".

Abbildung 6: Eingabebildschirm Chargendaten

## Patientendaten

In diesem Abschnitt werden die Stammdaten des Empfängers eingegeben: Nachname, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Straße, Postleitzahl, Wohnort, Telefonnummer und Art der Versicherung.



The image shows a screenshot of a Microsoft Access application window titled "Microsoft Access [Patienten Daten]". The window contains a form with a teal background and a grey header bar labeled "Patienten-Daten". The form has several input fields for patient data:

- Nachname: [Text input field]
- Vorname: [Text input field]
- Geschlecht: [Dropdown menu]
- Geburtsdatum: [Date input field]
- Straße: [Text input field]
- PLZ: [Text input field]
- Wohnort: [Text input field]
- Telefonnummer: [Text input field]
- Versicherung: [Text input field]

Abbildung 7: Eingabebildschirm Patientendaten

## **Recallsystem**

Das Programm BONE97 errechnet automatisch den nächsten Wiedervorstellungstermin des nachzuuntersuchenden Patienten. Für einen geplanten Vorstellungstermin werden automatisch alle einzubestellenden Patienten aufgelistet und können über eine integrierte automatische Serienbrieffunktion auf dem Postweg eingeladen werden. Der so entstandene Brief bietet dem Patienten drei Termine zur Auswahl, die vorher manuell eingegeben werden. Dies verhindert das Übersehen von nötigen Nachuntersuchungen.

Des Weiteren bietet das Programm die Möglichkeit, für die so einbestellten Patienten eine Checkliste zu drucken, anhand derer am Untersuchungstermin festgestellt werden kann, welche Art von Untersuchung am Patienten vorzunehmen ist.

Das dreimalige unentschuldigte Fehlen des Patienten, welches ebenfalls vom Bediener im Programm vermerkt wird, zieht einen automatischen Ausschluss des Patienten von zukünftigen Nachkontrollen nach sich.

## 2.5 Nachuntersuchungen

Alle Patienten, die AAA-Implantate eingesetzt bekommen haben, werden für 5 Jahre in bestimmten Abständen zur Nachuntersuchung einbestellt. Danach kann von einer vollständigen Einheilung des Implantats ausgegangen werden. Die Abstände gliedern sich wie folgt:

1. Nachuntersuchung: 6 Monate postoperativ
2. Nachuntersuchung: 12 Monate postoperativ
- 3.-6. Nachuntersuchung: in 12-monatigen Abständen

Die Nachuntersuchung beginnt immer mit einer klinischen, gegebenenfalls auch mit einer funktionellen Untersuchung des Implantationsgebietes. Dann folgt eine röntgenologische Untersuchung, deren Art vom Programm vorgegeben wird. In einzelnen Fällen muss schließlich noch ein CT oder eine Fotodokumentation durchgeführt werden.

Die so gewonnenen Informationen werden anschließend direkt in das Programm BONE97 eingegeben und können so jederzeit wieder abgerufen oder statistisch verwertet werden.

### **3 Ergebnisse**

Die erste von dieser Studie erfasste Implantation fand am 08.03.1990, die letzte am 25.03.2002 statt. Insgesamt wurde AAA-Knochen in 1073 Fällen bei 794 Patienten implantiert. 11 Fälle wurden statistisch nicht berücksichtigt. In 97 Fällen wurden hierbei Knochenchips und Knochenpulver in Kombination verwendet, so dass insgesamt 1278 Präparate eingesetzt wurden. 901 Implantationsoperationen waren mit einem stationären Aufenthalt verbunden, der im Durchschnitt 12,82 Tage dauerte. Von den 794 Patienten waren 421 männlich und 373 weiblich. Bezogen auf die Fallzahl waren 588 Fälle männlich und 485 Fälle weiblich.

3.1 Alter

Das Alter der Patienten bezogen auf die Fallzahl lag im Durchschnitt bei 36,90 mit einer Standardabweichung von 17,78. Es variierte zwischen 0 und 93 Jahren.

Altersverteilung, bezogen auf die Fallzahl

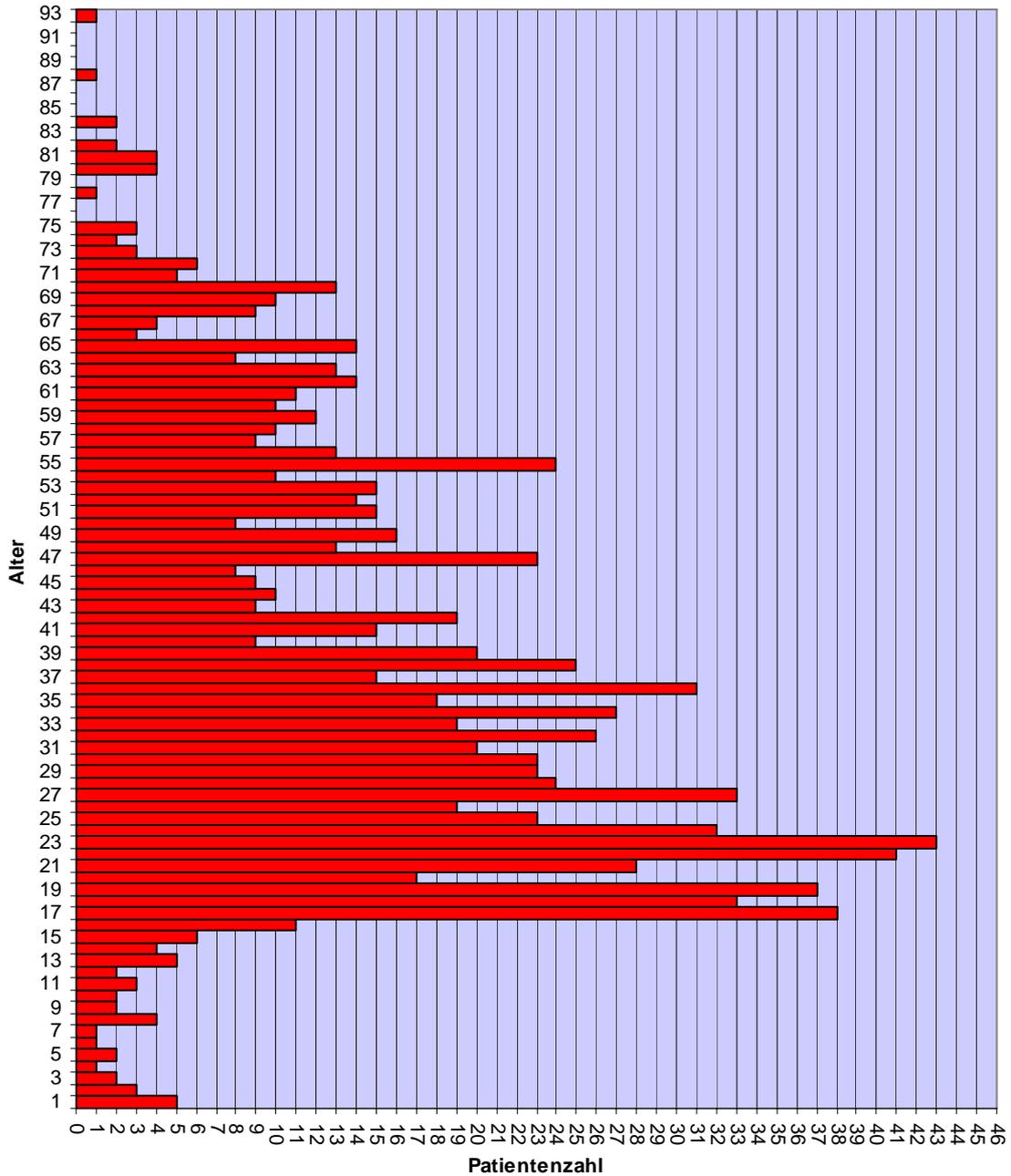


Abbildung 8: Altersverteilung

Applikationsform

Der AAA-Knochen kam in verschiedenen Applikationsformen zur Anwendung.

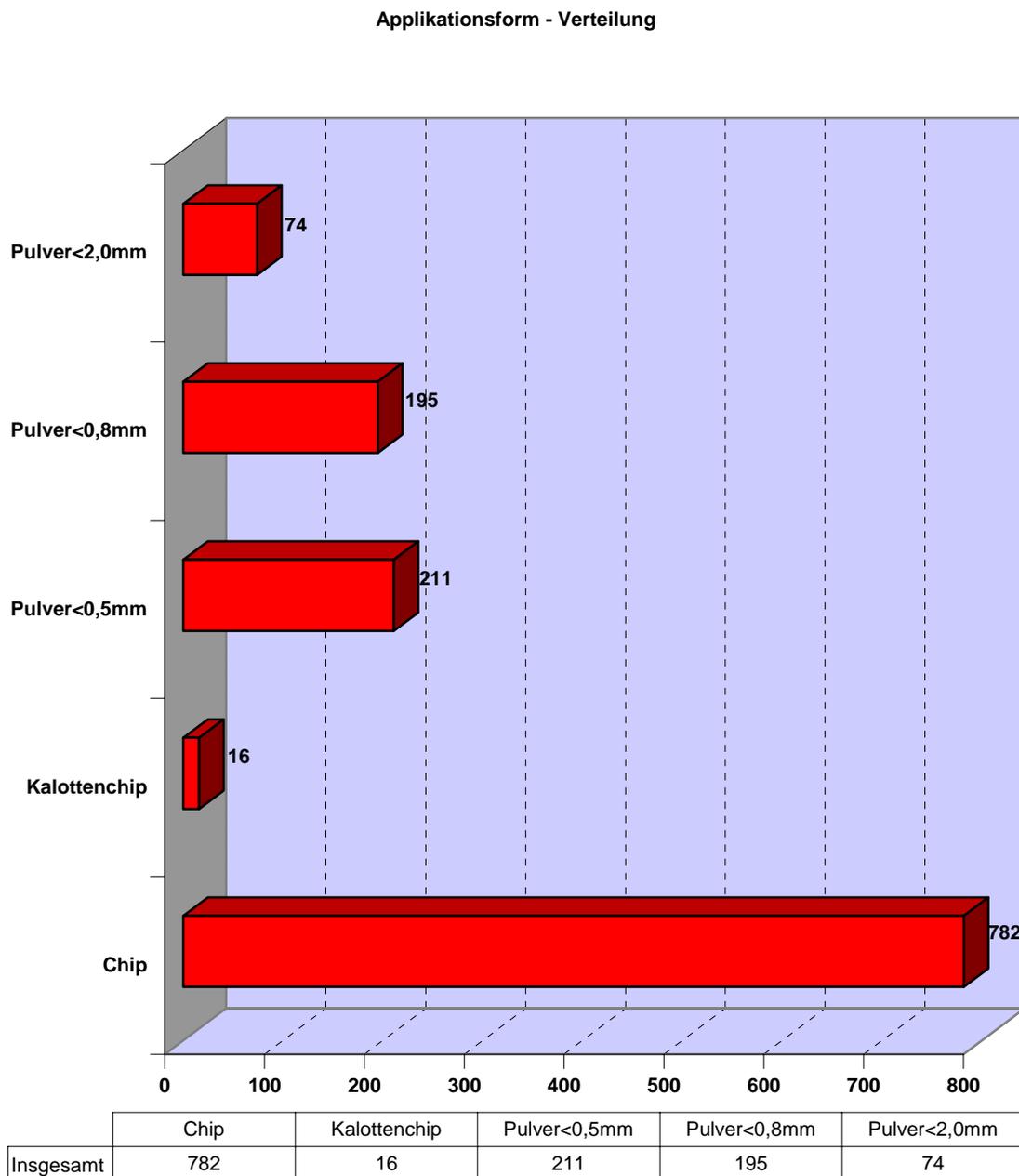


Abbildung 9: Applikationsformen

Diese waren wie folgt auf die einzelnen Implantatlager verteilt

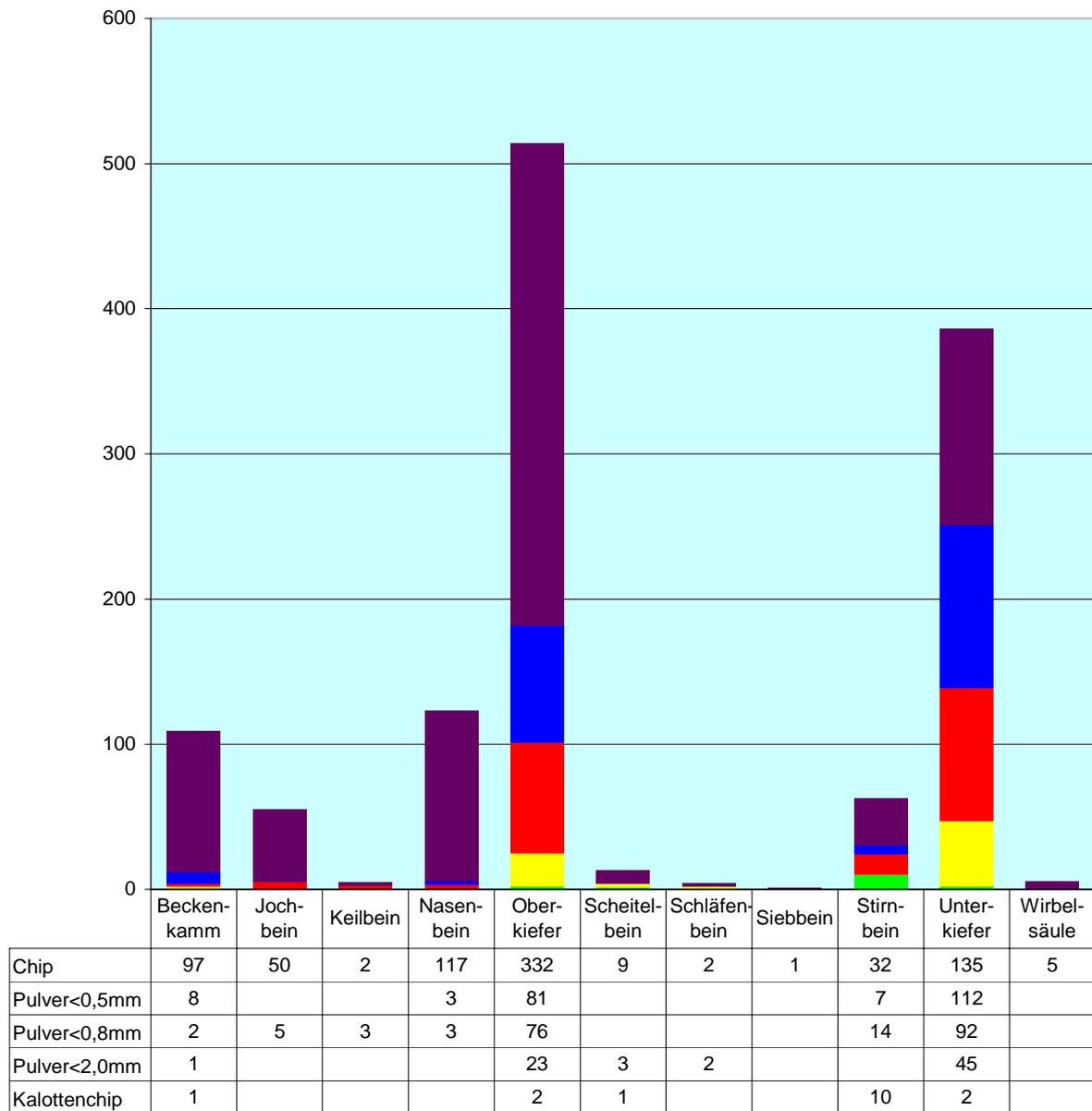
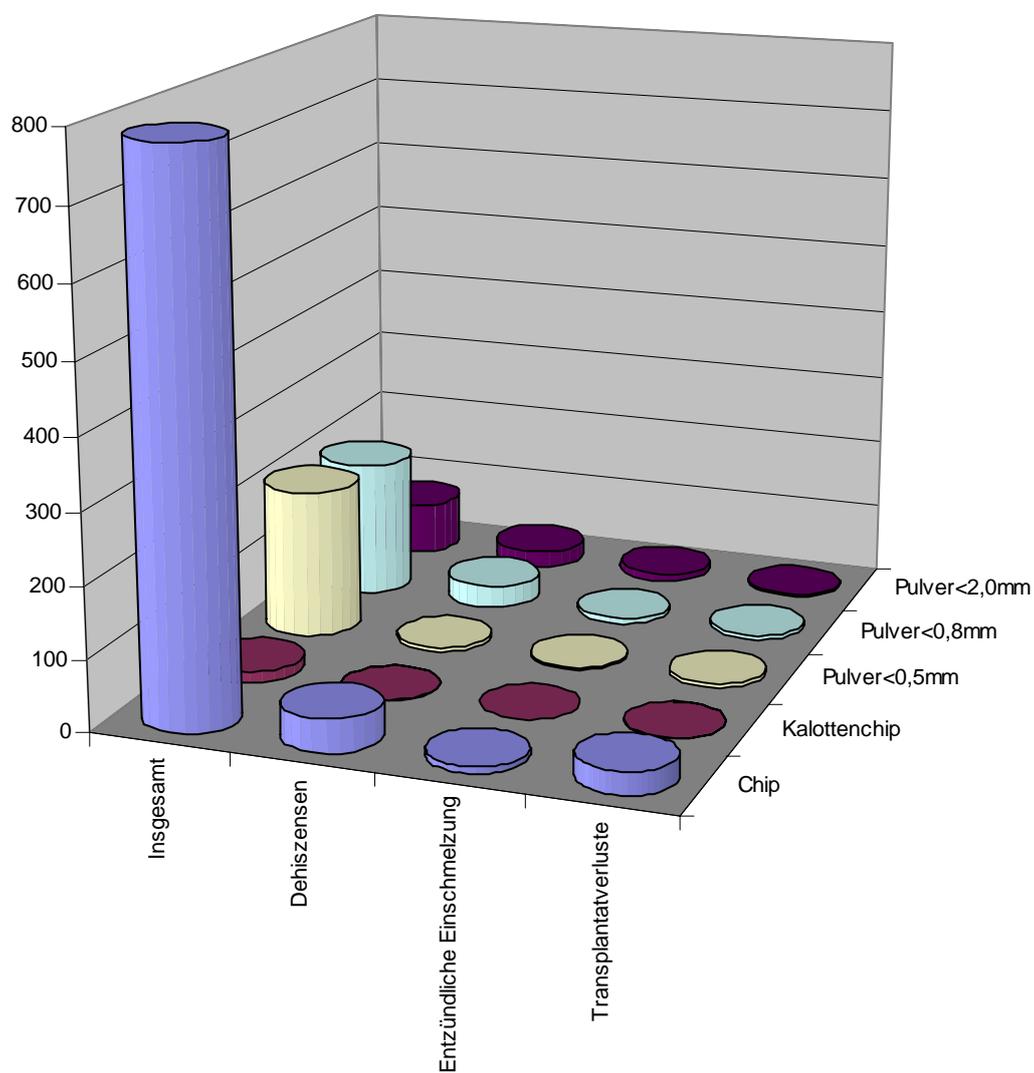


Abbildung 10: Implantatlager-Applikationsform

Die Komplikationen verteilen sich folgendermaßen auf die Applikationsformen



	Insgesamt	Dehiszenzen	Entzündliche Einschmelzung	Transplantatverluste
Chip	782	47	10	31
Kalottenchip	16	1	0	1
Pulver<0,5mm	211	7	3	4
Pulver<0,8mm	195	33	7	6
Pulver<2,0mm	74	23	10	2

Abbildung 11: Applikationsform-Komplikation

### 3.2 Resuspensionen

Vor der Implantation wurde der AAA-Knochen mit verschiedenen Resuspensionslösungen behandelt. Die Häufigkeitsverteilung der Lösungen ist wie folgt:

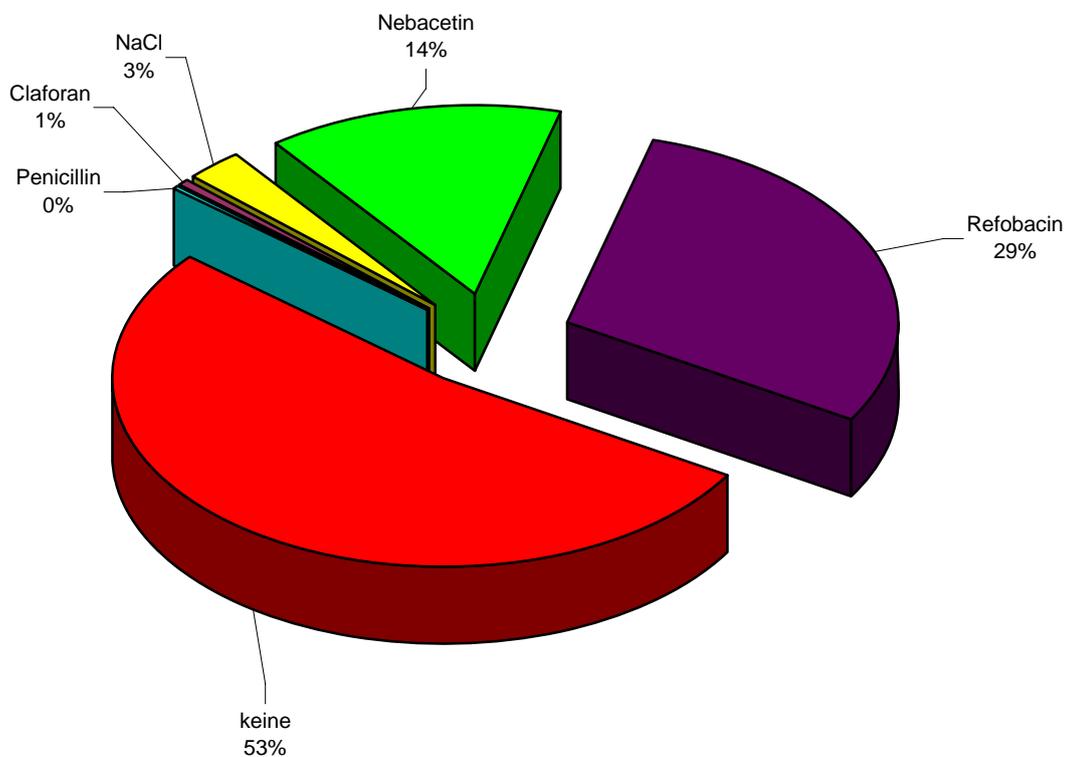
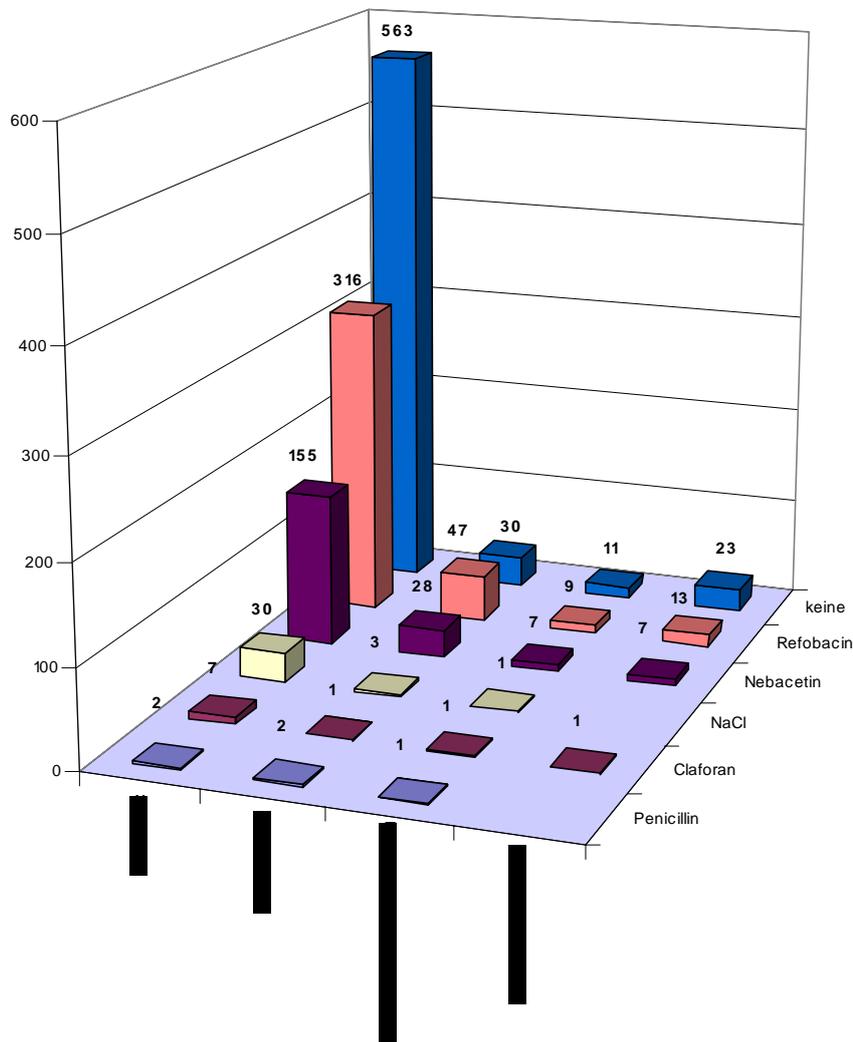


Abbildung 12: Resuspensionen-Verteilung

Knochenresuspension	Insgesamt
Penicillin	2
Claforan	7
NaCl	30
Nebacetin	155
Refobacin	316
keine	563

Tabelle 3: Resuspensionen-Verteilung

Die Komplikationen verteilen sich wie folgt auf die Resuspensionsformen



	Insgesamt	Dehissenzen	Entzündliche Einschmelzung	Transplantatverluste
■ Penicillin	2	2	1	
■ Claforan	7	1	1	1
□ NaCl	30	3	1	
■ Nebacetin	155	28	7	7
■ Refobacin	316	47	9	13
■ keine	563	30	11	23

Abbildung 13: Resuspensionen-Komplikationen

### 3.3 Diagnosen

Folgende Diagnosen führten zur Implantation von AAA-Knochen:

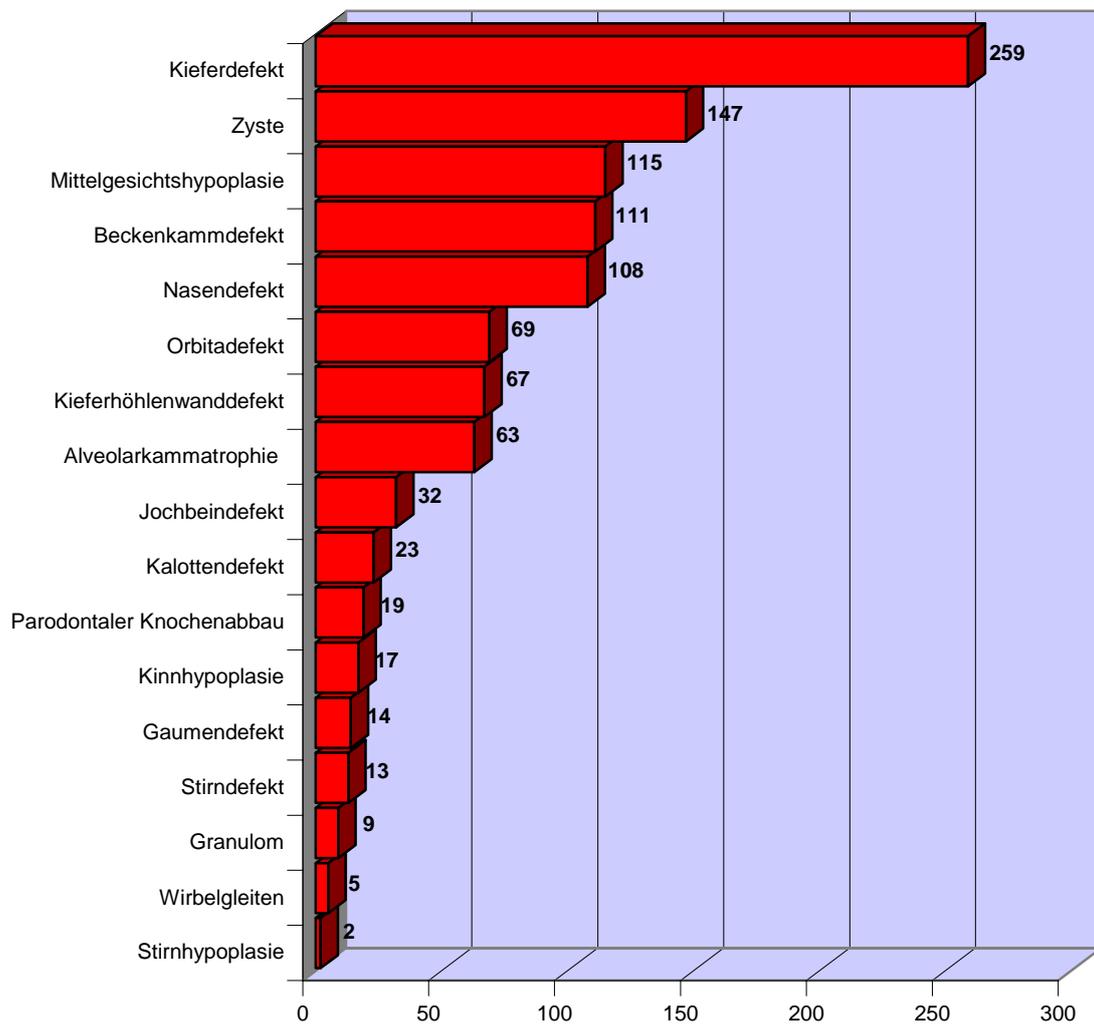


Abbildung 14: Diagnosen

Diagnose ( Schlüssel )	Tage bis zum Verlust	vorangegangene Dehizens	vorangegangene Entzündung
<b>Alveolarkammatrophie</b>	49	ja	ja
	64		ja
	90	ja	
	133		
<b>Beckenkammdefekt</b>	60		
	105		
<b>Gaumendefekt</b>	120	ja	ja
	14	ja	
<b>Granulom</b>	58	ja	
<b>Jochbeindefekt</b>	71		
	79	ja	ja
<b>Kieferdefekt</b>	204		
	340		
	14		
	91		
	213		
	289		
	401		
	630		
	751		
	1007		
	1782		
<b>Kieferhöhlenwanddefekt</b>	1508		
<b>Mittelgesichtshypoplasie</b>	281		
<b>Nasendefekt</b>	71	ja	
	85		ja
	94		
	94		
	119		
	129		
	143		
	280		
	363		
	704		
	1106		
<b>Orbitadefekt</b>	79	ja	ja
<b>Stirndefekt</b>	65		
<b>Zyste</b>	14	ja	ja
	18	ja	
	24	ja	
	48	ja	
	93	ja	ja
	783	ja	
	1566		

Tabelle 4: Diagnosen

Zum Teil erfolgte die Therapie rein ambulant, zum Teil wurde sie stationär durchgeführt. Auch hier interessiert die direkte Gegenüberstellung im Bezug auf die Transplantatverluste.

Zunächst die stationäre Therapie:

Diagnose	Eingebrachte Transplantate	davon Verluste
Alveolarkammatrophie	43	3
Beckenkammdefekt	111	2
Gaumendefekt	14	2
Granulom	3	1
Jochbeindefekt	32	2
Kalottendefekt	22	0
Kieferdefekt	229	7
Kieferhöhlenwanddefekt	64	1
Kinnhypoplasie	16	0
Mittelgesichtshypoplasie	114	1
Nasendefekt	106	11
Orbitadefekt	67	1
Stirndefekt	13	1
Stirnhypoplasie	2	0
Parodontaler Knochenabbau		
Wirbelgleiten	5	0
Zyste	73	4

Tabelle 5: Transplantatverluste stationär

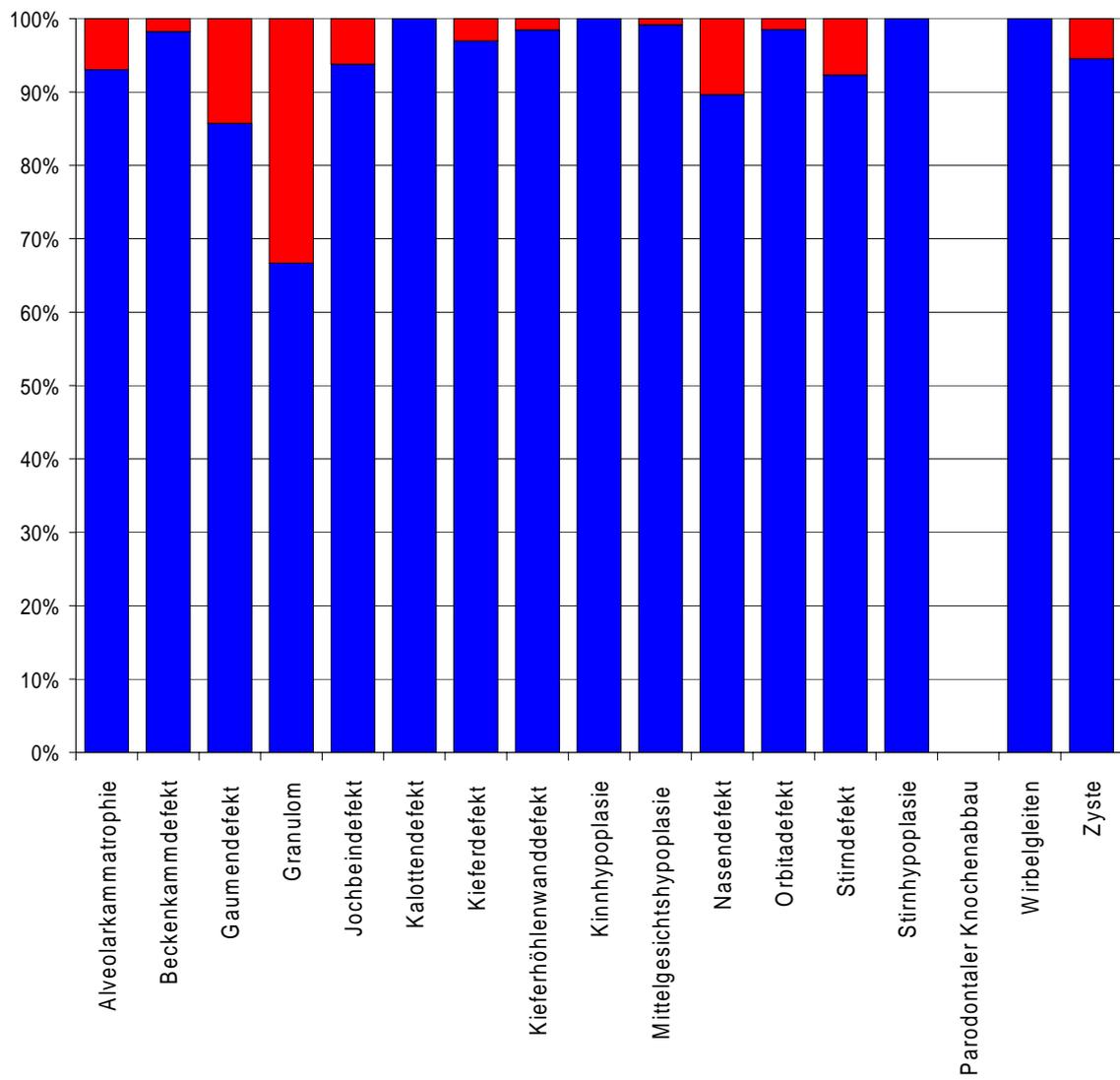


Abbildung 15: Transplantatverluste stationär

Zum Vergleich die ambulante Therapie:

Diagnose	Eingebrachte Transplantate	Davon Verluste
Alveolarkammatrophie	20	1
Beckenkammdefekt		
Gaumendefekt		
Granulom	6	0
Jochbeindefekt		
Kalottendefekt	1	0
Kieferdefekt	30	3
Kieferhöhlenwanddefekt	3	0
Kinnhypoplasie	1	0
Mittelgesichtshypoplasie	1	0
Nasendefekt	2	0
Orbitadefekt	2	0
Stirndefekt		
Stirnhypoplasie		
Parodontaler Knochenabbau	19	0
Wirbelgleiten		
Zyste	74	3

Tabelle 6: Transplantatverluste ambulant

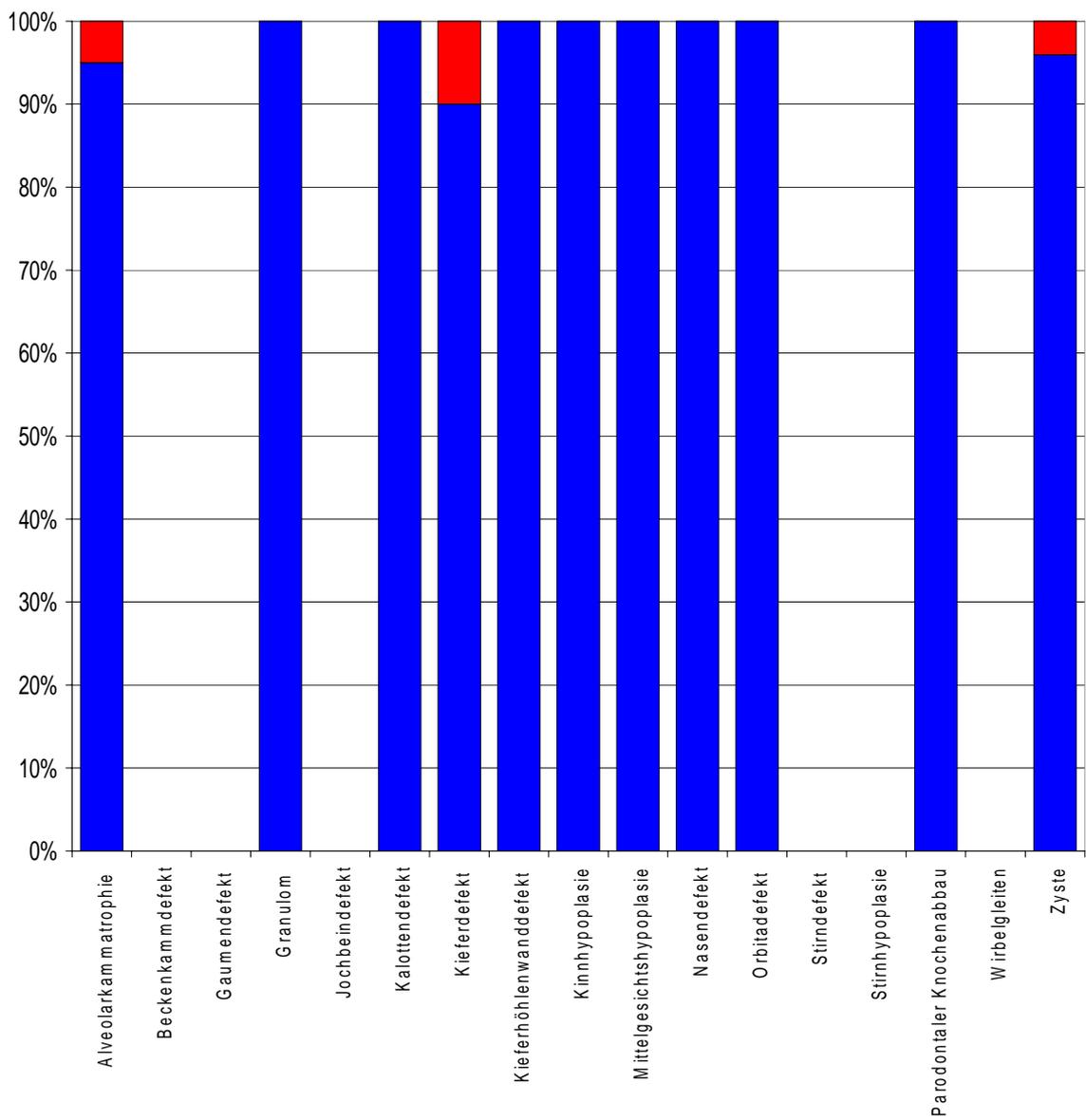


Abbildung 16: Transplantatverluste ambulant

### 3.4 Therapieformen

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der durchgeführten Therapien mit AAA-Knochenimplantaten.

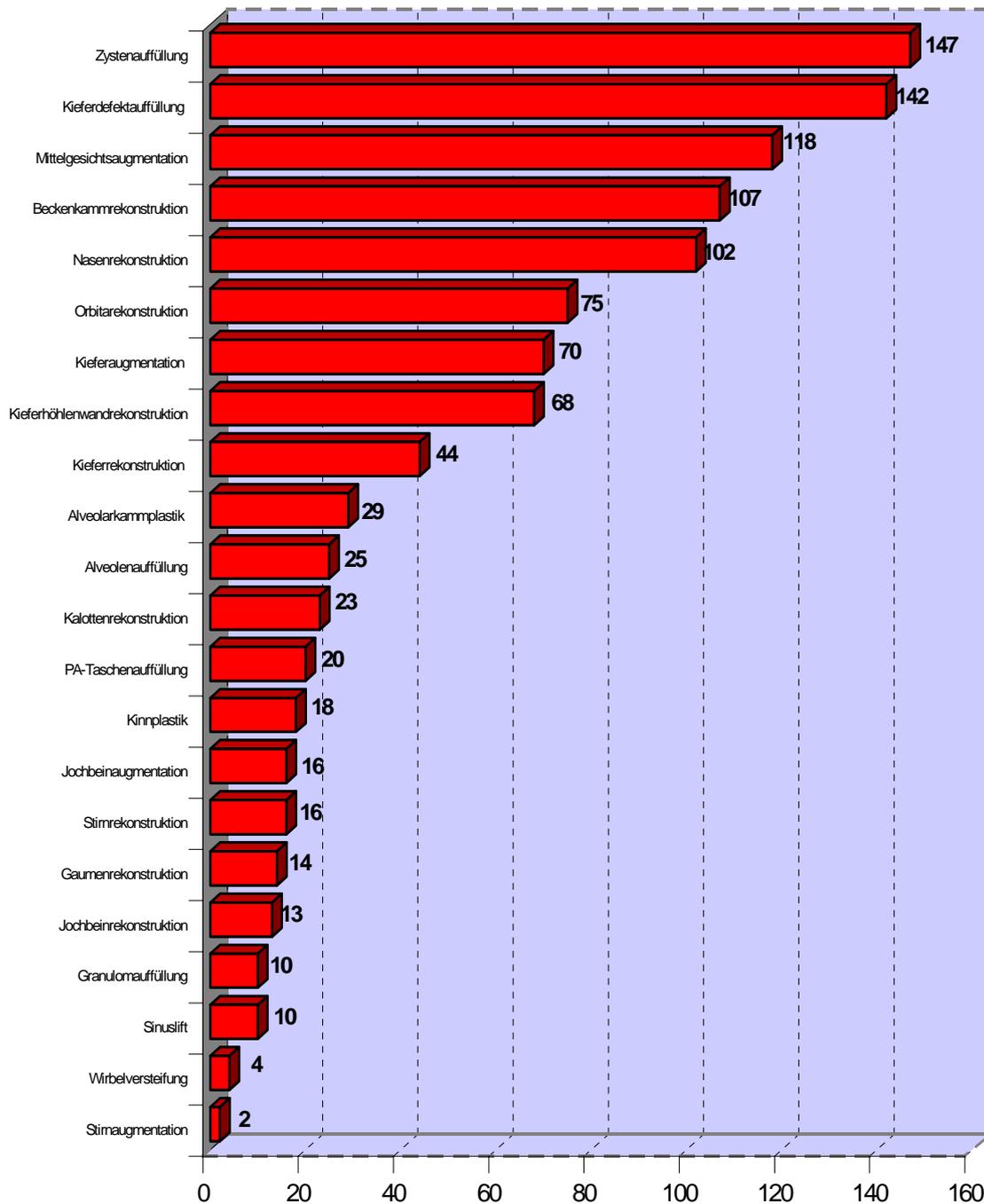


Abbildung 17: Therapien

Insgesamt wurden die Eingriffe 675 mal von intraoral und 387 mal von extraoral durchgeführt.

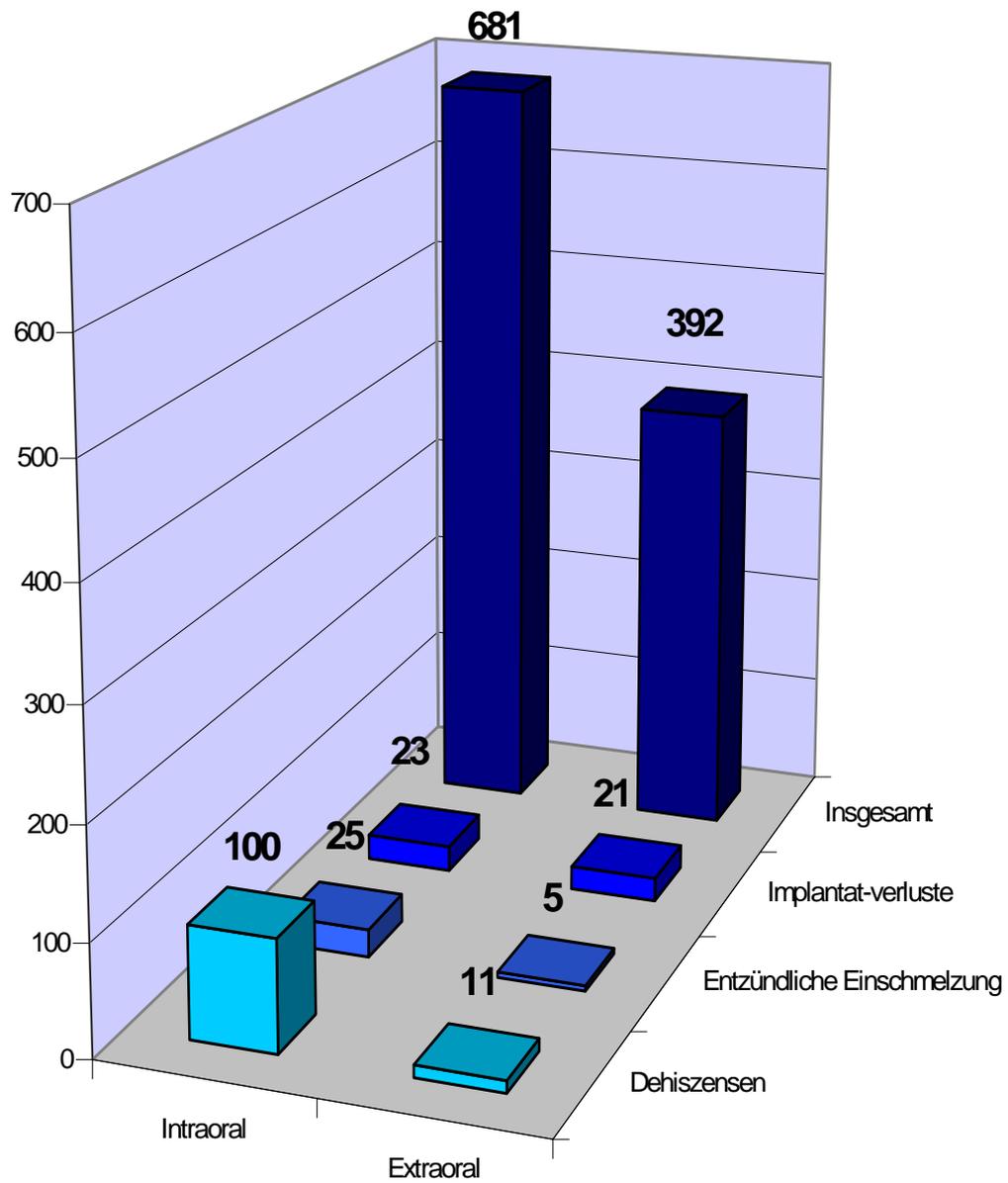


Abbildung 18: intra-extraoraler Zugang

Zugang	Dehizensen	Pus	Implantat- verluste	Insgesamt
Intraoral	100	25	23	681
Extraoral	11	5	21	392

Tabelle 7: intra-extraoraler Zugang

Bezüglich der Implantatlager ist die Anzahl der Implantatverlust interessant. Implantatverluste stehen hierbei in Klammern.

Implantatlager	Chip	Rippe	Kalottenchip	Pulver <0,5 mm	Pulver <0,8 mm	Pulver <2,0 mm
Beckenkamm	104 (2)		3	8	1	1
Jochbein	51 (2)	1			4	
Keilbein	2				2	
Nasenbein	116 (12)	1		2	2	
Oberkiefer	341 (8)	4	2	78 (3)	71 (3)	22 (1)
Scheitelbein	9		1			2
Schläfenbein	2					2
Siebbein	1					
Stirnbein	34		10 (1)	5	12	
Unterkiefer	139 (7)		2	108 (1)	85 (3)	45 (1)
Wirbelsäule	5					

Tabelle 8: Implantatlager

Um postoperative Komplikationen zu vermeiden wurde peri- und postoperativ für durchschnittlich 5,56 Tage Antibiotika verabreicht.

Antibiotikum	Insgesamt	Dehizensen	Entzündliche Einschmelzung	Transplantat- verluste
Ceporexlin	8	4 (50%)		1 (12,5%)
Cienam	1			1 (100%)
Ciprobay	6			
Claforan	553	43 (7,78%)	8 (1,45%)	17 (3,07%)
Doxycyclin	1	1 (100%)		
Isocillin	72	16 (22,22%)	9 (12,5%)	4 (5,56%)
Pipril	3			
Rocephin	135	22 (16,3%)	6 (4,44%)	4 (2,96%)
Sobelin	46	9 (19,57%)	4 (8,7%)	5 (10,87%)
Spizef	6	1 (16,67%)		
Tavanic	54	1 (1,85%)		
Tetracyclin	15			
Vibramycin	1			
keines	172	14 (8,14%)	3 (1,74%)	12 (6,98%)

Tabelle 9: Antibiotika

Insgesamt sind 44 Implantatverluste aufgetreten, im Durchschnitt nach 328,52 Tagen. Es traten in 111 Fällen Dehizensen auf und in 30 Ausbildungen einer Infektion, welche zu puriden Einschmelzungen im Implantatlager führte. In 14 Fällen ging dem Implantatverlust eine Dehizens voraus, in 8 Fällen eine Entzündung mit Einschmelzungen. In 6 von diesen Fällen traten im Vorfeld des Verlustes sowohl eine Dehizens als auch eine eitrig-einschmelzende Entzündung auf. In 12 Fällen traten Dehizens und Entzündung auf, ohne zu einem Implantatverlust zu führen. Es kam also insgesamt zu 157 Komplikationen, was auf die Fallzahl einem Prozentsatz von 14,63 % entspricht. Die Zahl der schweren Komplikationen im Sinne von Implantatverlusten entspricht 4,10 %.

Am häufigsten kam als Applikationsform der Chip zum Einsatz, der meist im Oberkiefer eingesetzt wurde. Am häufigsten kam eine Komplikation, die zu einem Verlust des Implantats führte, mit 6,25 % bei Verwendung von Kalottenchips vor, wobei dies aufgrund der geringen Verwendungszahl mit einem Verlust von sechs Implantaten nicht aussagekräftig ist. Gefolgt wird der Kalottenchip vom normalen Knochenchip mit einer Verlustrate von 3,96% und dem Pulver mit einer Körnung von kleiner 0,8 mm mit 3,07 %. Pulver mit einer Körnung von kleiner 2,0 mm und Pulver mit einer Körnung von kleiner 0,5 mm wurden offenbar mit einer Verlustrate von 2,70 % und 1,90 % am besten integriert. Hierbei ist jedoch ein Transplantatverlust durch Resorption im Empfängergebiet, welches bei Pulver schwierig röntgenologisch nachzueisen ist, nicht berücksichtigt.

Für eine Aussage zur positiven Beeinflussung der Einheilung durch Verwendung von antibiotischen Resuspensionen kann Penicillin und Clavoran aufgrund der geringen Zahl von Anwendungen vernachlässigt werden. Die am häufigsten verwendeten Resuspensionen Nebacetin und Clavoran zeigen mit einer Verlustrate von 4,52 % und 4,11 % keinen Unterschied zum Verzicht auf Resuspensionen mit einer Verlustrate von 4,09 %.

Die Eingriffe, bei denen AAA-Knochen implantiert wurde, wurden 681-mal von intraoral und 392-mal von extraoral durchgeführt. Bei 14,68 % der intraoral eingebrachten Implantate kam es zu Bildungen von Dehizensen, im Vergleich zu nur 2,81 % der extraoralen Implantate. Zum Implantatverlust kam es bei nur

3,38 % der intraoral eingebrachten Implantate und bei 5,3 % der extraoral eingebrachten Implantate. Dies lässt sich einerseits mit der bakteriellen Besiedelung des Mundraumes der die OP-Wunde ausgesetzt ist, und andererseits mit der besseren Durchblutung der intraoralen OP-Gebiete im Vergleich zu den extraoralen erklären. Hier kann es also leichter zu Dehizensbildung kommen, allerdings sind hier auch die Abwehrmöglichkeiten des Körpers und die Erreichbarkeit für eine antibiotische Therapie deutlich besser, so dass eine Dehizensbildung besser abheilen kann und seltener zu einem Implantatverlust führt.

Im Bezug auf das Implantatlager traten die meisten Implantatverluste mit 9,92 % beim Nasenbein auf, gefolgt vom Jochbein mit 3,57 %, dem Unterkiefer mit 3,18 %, dem Oberkiefer mit 2,90 %, dem Beckenkamm mit 1,71 % und dem Stirnbein mit 1,64 %. Die anderen Implantatlager sind aufgrund der geringen Zahl (n) statistisch nur wenig aussagekräftig. Der prozentual mit Abstand am häufigsten vorkommende Implantatverlust im Nasenbein lässt sich durch die vergleichsweise geringe Möglichkeit der mechanischen Stabilisierung des Implantats in diesem Gebiet erklären.

#### 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die klinischen Langzeitergebnisse nach Implantation von AAA-Knochen sowie deren Abhängigkeit von den verschiedenen Gegebenheiten untersucht.

Traumatische oder durch Tumorerkrankungen hervorgerufene Knochendefekte stellen in der Wiederherstellungschirurgie ein großes Problem dar. Die Selbstheilung solcher Defekte ist aufgrund der zu langsamen Verknöcherung und der schnelleren bindegewebigen Ausheilung nicht erstrebenswert, da sie bei größeren Defekten zwangsläufig zu starken ästhetischen und funktionellen Einschränkungen führt. Es ist davon auszugehen, dass bei ca.15% aller Operationen am Skelettsystem die Notwendigkeit eines Knochenersatzes gegeben ist, um die Stabilität und Form des betroffenen Skelettabschnittes wiederherstellen zu können (*Garrel 1998*). Aus dieser Notwendigkeit heraus sind verschiedene Arten des Knochenersatzes entwickelt worden. Schon 1668 beschrieb van Meekern, wie er versuchte, Schädeldefekte eines Soldaten mittels Hundeknochen zu rekonstruieren. 1820 transplantierte von Walter erstmals autogenen Knochen. 60 Jahre später wurde dann von Macewen erstmals die Transplantation von allogenen Knochen beschrieben. (*Chase, Heradon 1955; de Boer 1988; de Boer 1989; Lentrodt 1988*). 1881 berichtete Hamilton (*Hamilton 1881*) über das Einsetzen von desinfizierten Schwämmen zur Defektauffüllung. Zehn Jahre später veröffentlichte Gluck seine Versuche diesbezüglich mit Elfenbein (*Gluck 1891*), 1892 Dreesemann mit Gips (*Dreesemann 1892*) und 1952 beschrieb Maatz et al. (*Maatz, Lentz, Graf 1952*) den „Kieler Spahn“, ein bovienes, teilweise enteweißtes Knochenimplantat.

Die Basis für den hier untersuchten AAA-Knochen bilden die Arbeiten von Urist und seinen Mitarbeitern (*Urist 1965; Urist et al. 1967; Urist, Dowell 1968; Urist et al. 1968; Urist et al. 1973; Urist 1976; Urist 1980, Urist 1988; Urist 1989*). Er entdeckte im Jahr 1965, dass die intramuskuläre Implantation von demineralisiertem Knochen bei Versuchstieren zu einer heterotropen Ossikelbildung führte. In weiteren Experimenten konnte er das verantwortliche Molekül identifizieren und nannte es zunächst Bone Induction Principle (BIP)

und in einer späteren Veröffentlichung mit Strates (*Urist et al. 1968*) schließlich Bone Morphogenetic Protein (BMP).

Eine besondere Stellung in der Rekonstruktion von Knochendefekten nimmt das autologe Knochentransplantat ein. Speziell das Beckenkammtransplantat bietet aufgrund des im Vergleich zu den anderen möglichen Entnahmeregionen relativ einfachen Zugangs eine gute Möglichkeit zur Auffüllung von kleinen bis mittelgroßen Knochendefekten. Es wird aufgrund der häufigen Anwendung und der daraus resultierenden großen Erfahrung in der Anwendung auch als „goldener Standard“ bezeichnet (*Friedlaender 1987; Knöller et al 1999; Niedhart, Niethard 1998; Niedhart et al 2003*). Dennoch ist die Verwendung mit nicht unerheblichen Nachteilen behaftet. Die Operationszeit und damit die Narkosezeit für den Patienten wird durch längere Vorbereitungszeiten sowie durch den Entnahmeeingriff selbst deutlich verlängert. So gibt Schnee in einer Studie 1997 eine ungefähre Dauer der operativen Entnahme von Beckenkamm mit ca. 30 Minuten an (*Schnee et al 1997*). Niedhart bestätigt dies in seiner Studie zu Komplikationen bei Beckenkammmentnahme mit einer reinen Entnahmezeit von 28 Minuten (12-65 Minuten) (*Niedhart et al 2003*). Hierbei ist die durch Waschung und Abdeckung eines zweiten Operationsgebietes verlängerte Vorbereitungszeit noch nicht mit eingerechnet. Nicht zu vergessen sind hierbei auch die durch längere Operationszeiten entstehenden höheren Kosten welche besonders in der heutigen Zeit einen deutlichen Nachteil bilden. Postoperativ muss der Patient zur Vermeidung von Komplikationen (Einblutung, Muskelausriss, etc.) in Abhängigkeit von der Größe des entnommenen Transplantats bis zu 7 Tage Bettruhe einhalten und kann im Anschluss nur langsam mit Gehhilfen und unter physiotherapeutischer Kontrolle mobilisiert werden. Dies bedeutet neben einem erhöhten pflegerischen Aufwand meist auch eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes und somit eine Erhöhung der Kosten. Komplikationen der Entnahmestelle im Beckenkamm beinhalten Schmerzen, neurovaskuläre Schäden, Avulsionsfrakturen der SIAS, Hämatom, Infektion, Hernierung abdomineller Organe, Gangstörungen, kosmetische Deformierungen, Verletzungen der Iliosakralfuge und des Ureters. Zu den verletzungsgefährdeten neurovaskulären Strukturen bei der

Knochentransplantatentnahme aus dem Beckenkamm zählen ventral die Nn. cutaneus lateralis femoris, iliohypogastricus und ilioinguinalis und dorsal die Nn. clunium superiores und das obere gluteale Nerven-Gefäß-Bündel. Die Häufigkeit von Komplikationen wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben. Niedhart et al geben in Ihrer Publikation über die Komplikationen nach Entnahme autologen Knochens aus dem ventralen und dorsalen Beckenkamm (*Niedhart et al 2003*) bei 73 Entnahmen aus dem ventralen Anteil eine Rate von 64,6 % leichte und 5,4 % schwere Komplikationen an. Bei 1,4 % kam es zu Nervverletzungen, bei 2,7 % zu Frakturen. Bei Entnahme am dorsalen Anteil kam es bei lediglich 22,5 % zu leichten Komplikationen. Andere Autoren variieren mit ihren Ergebnissen im Bezug auf die Komplikationsraten von 0-64,60 % (siehe Tabelle 10)

Autor	Patienten- zahl	tiefe Infektionen	oberfl. Infektionen	Hämatom	Nerven- verletzung	Fraktur	Hernie	Schmerzen	schwere Kompl.	leichte Kompl.
<i>Niedhart 2003</i>	73 ventral	0%	0%	62,50%	1,40%	2,70%	0%	k.A.	5,40%	64,60%
	40 dorsal	0%	0%	22,50%	0%	0%	0%	k.A.	0%	22,50%
<i>Ahlmann 2002</i>	66 ventral	0%	0%	3%	13,30%	0%	1,50%	7%	8%	15%
	42 dorsal	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	2%	0%
<i>Westrich 2001</i>	390	0%	0,80%	1,50%	3,30%	0%	0%	4,60%	1,30%	14,10%
<i>Skaggs 2000</i>	214	1%	0%	k.A.	0,50%	0%	k.A.	24%	2%	24%
<i>Sawin 1998</i>	300	0%	0%	1%	1,30%	0,50%	k.A.	17%	3,70%	19,30%
<i>Colterjohn 1997</i>	110	0%	2,70%	2,70%	k.A.	k.A.	k.A.	54-60 %	0%	65%
<i>Goulet 1997</i>	170	0,60%	1,80%	k.A.	0,60%	k.A.	k.A.	18,30%	2,40%	21,80%
<i>Schnee 1997</i>	142	0,70%	5,60%	1,40%	0,70%	0,70%	k.A.	2,80%	2,80%	22,20%
<i>Arrington 1996</i>	414	1,70%	1,20%	5,80%	1,40%	0,50%	0,50%	k.A.	5,80%	10%
<i>Banwart 1995</i>	261	0%	0,40%	k.A.	10%	0%	0%	k.A.	10%	39%
<i>Siebert 1995</i>	81	0%	0%	6,2 5	1,20%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	7,70%

Tabelle 10: Komplikationen bei Beckenkammmentnahme

Die Vorteile im Vergleich zum AAA-Knochen resultieren vorwiegend daraus, dass es sich bei dem Transplantat um körpereigenes Material handelt. Aus dem

darauf basierenden Ausbleiben von Abstoßungsreaktionen ergibt sich eine von vorneherein bessere Einheilungschance. Das Infektionsrisiko beschränkt sich nur auf intraoperativ zusätzlich eingebrachte Keime. Darüber hinaus bietet sich noch die Möglichkeit, vaskularisierte Knochentransplantate zu verwenden, die im Defektgebiet über mikrovaskuläre Anastomosen an die lokalen Gefäße angeschlossen werden können. Auf diese Weise lassen sich auch größere Defekte überbrücken. Ein weiterer Vorteil ist der psychologische Aspekt für den Patienten, dem bei der Defektrekonstruktion mittels autogener Knochentransplantation keine künstlichen Materialien oder, wie im Falle des AAA-Knochens, Körperteile eines Toten eingesetzt werden müssen.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Langzeitstudie zeigen, dass das Infektionsrisiko bei Transplantaten aus AAA-Knochen an der Universität Würzburg bei sorgfältiger Spenderauswahl, regelgerechter Aufbereitung und Sterilisation nahezu ausgeschlossen werden kann. Ergebnisse anderer Autoren zeigen, dass das Risiko, den Empfänger durch die Implantation von demineralisiertem, gefriergetrocknetem, allogenen Knochen mit einer ansteckenden Krankheit zu infizieren bei ca.  $1:8 \times 10^6$  liegt (*Buck, Malinin, Brown 1989; Buck et al. 1990; Flemmig et al. 1995*). Bei dem in dieser Studie verwendeten AAA-Knochen darf dieses Risiko aufgrund der zusätzlichen Behandlung mit Chloroform und Ethanol als noch niedriger eingestuft werden. Zur zusätzlichen Absicherung werden während des gesamten Herstellungsprozesses Knochenprüfkörper mitgeführt. Am Ende der Herstellung werden diese Prüfkörper auf ihre Keimfreiheit hin untersucht und erst bei einem Nachweis der Keimfreiheit wird die Charge zur weiteren Verarbeitung freigegeben. Im Anschluss hieran muss jede Charge noch für mindestens 6 Monate bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert werden, bis sie zur Implantation freigegeben wird. Sollte bei einem Empfänger eines anderen Organs desselben Multiorganspenders zu einer Infektion kommen, kann Dank der Aufzeichnungen und der Datenbank bone97 jedes Implantat jeder Charge des Spenderknochens zurückverfolgt werden.

Aufgrund des Herstellungsverfahrens, welches gleich mehrere Arbeitsschritte

zur Erlangung von Keimfreiheit beinhaltet, ist der nach dem in Kapitel 2.1. beschriebenen Verfahren hergestellte AAA-Knochen als steril anzusehen. Seit Gründung der Knochenbank der Universitätsklinik Würzburg konnte kein Anhalt für eine Infektion, die durch Implantation von AAA-Knochen verursacht wurde, gefunden werden.

Des Weiteren ist autogener Knochen im Vergleich zum AAA-Knochen nicht in unbegrenzter Menge verfügbar. Gerade bei mehreren zu rekonstruierenden oder großen Defekten kann es schwierig sein, genügend autogenes Knochenmaterial zu gewinnen, ohne durch die entstehenden Entnahmedefekte bleibende Schäden zu verursachen. AAA-Knochen kann nach Abschluss seiner Herstellung über Jahre bei Raumtemperatur gelagert werden und steht so zu jeder Zeit in ausreichender Menge zur Verfügung.

Wenn also beide Materialien, AAA-Knochen und autogener Knochen, als Möglichkeit zur Verfügung stehen, sollte nur die Größe des Defekts und die daraus resultierende Notwendigkeit eines vaskularisierten Knochentransplantates sowie die Compliance des Patienten für das autogene Transplantat entscheiden. Bei Kindern sollte allerdings generell auf die Inanspruchnahme von autogenem Knochenmaterial zur Defektdeckung verzichtet werden, da die Gefahr besteht, die knöchernen Wachstumsfugen zu verletzen.

Eine vergleichende Studie von AAA-Knochen und autogenem Knochentransplantaten vom Beckenkamm am Beispiel der Sinusbodenelevation in 82 Fällen (*Kübler, Will et al. 1999*) zeigte, dass osteoinduktive Knochenimplantate autogenen Knochentransplantaten vom Beckenkamm in den Fällen vorzuziehen sind, in denen keine zusätzliche Augmentation des Alveolarkamms notwendig ist.

Auch die Implantation von konventionellem allogenen Knochen ist mit einer Anzahl von Nachteilen behaftet. So fehlt diesem Implantat die Fähigkeit zur Knocheninduktion, da durch die Mineralisation des Knochens die Freisetzung der BMPs verhindert wird. Durch deproteinisierende Vorbehandlungen zur

Entfernung der antigenen Eigenschaften könne die BMPs sogar vollständig zerstört werden. Bei Verzicht auf eine Deproteinisierung kann es zu Abstoßungsreaktionen kommen, welche durch Medikamentengabe postoperativ unterdrückt werden müssen. Des Weiteren ist das potentielle Risiko einer Infektion des Empfängers je nach Vorbehandlung und Konservierungsmethode relativ hoch.

Beim AAA-Knochen ist durch die Demineralisierung ein Freisetzen der BMPs gewährleistet. Durch die teilweise Deproteinisierung wird das Risiko einer Implantatabstoßung gering gehalten, was durch die vorliegende Studie belegt wird. Ebenso werden die Gefahr einer Infektion durch das Herstellungsverfahren und die anschließende Kryokonservierung sowie der sterile Umgang mit dem Implantat bis zur Eingliederung in den Empfängerkörper so gering wie möglich gehalten.

Trotz dieses geringen Risikos sind durch die Datenerfassung durch das Programm BONE97 zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen gegeben. So könnte eine Infektion eines Empfängers aufgrund der Datenbank lückenlos bis zum Spender und von dort wieder zu möglichen anderen Empfängern der Charge zurückverfolgt werden und die notwendigen Vorkehrungen, wie zum Beispiel die Einbestellung von weiteren Empfängern der Charge zu eingehenden Untersuchung und Therapie oder die Verwerfung aller Implantate aus dieser Charge, innerhalb von kürzester Zeit veranlasst werden. Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme wurde in diesem Rahmen bei den Nachuntersuchungen jeder Patient auf freiwilliger Basis auf HIV untersucht. Es konnte bis zum Ende dieser Untersuchung noch kein Fall von HIV im vorliegenden Patientengut festgestellt wird.

Eine weitere häufig eingesetzte Möglichkeit zum Ersatz von Knochen ist das Einbringen von alloplastischen Knochenersatzmaterialien. In den letzten 20 Jahren sind eine Vielzahl von organischen, anorganischen oder kombinierten Knochenersatzmaterialien entwickelt worden. S.M. Schürer zeigt in seiner Abhandlung über Knochenersatzwerkstoffe (*Schürer et al 2003*) (Tabelle 11) eine Einteilung der wichtigsten Vertreter auf.

	Anorganische Materialien		Organische Materialien	Materialien aus anorganischen und organischen Bestandteilen
Materialien	Calciumphosphate – Calciumsulfate – Gläser Keramiken	Selbst härtende Calciumphosphatzemente	Polymere Einphasige Polymersysteme evtl. mit Additiven/Wirkstoffen	Verbundmaterialien, Composites Mehrphasige Systeme bestehend aus organischen und einer anorganischen Phase evtl. mit Additiven/Wirkstoffen
Grundtypen	Hydroxylapatitkeramiken, korallin, bovin, synthetisch, TCP- Keramik: synthetisch, biphasische Keramiken: HA/ $\beta$ -TCP, Calciumsulfat, Biogläser	Setzmaterial in verschiedener Form (zumeist apatitartige Fällungsprodukte)	Polyester: Polyglycolid (Polyglycolsäure), Polylactid (Polymilchsäure), Poly- $\beta$ -butyrolacton, Poly- $\epsilon$ -caprolacton, Polyamide: Polypeptide (Basis: $\alpha$ -Aminosäuren), Polyanhydride, Polyorthoester, Polyphosphazene	Polymere verschiedenster Art (abbaubar, teilabbaubar, nicht abbaubar): Kollagen, Gelatine, Polylactid, Polyglycolid; Methacrylate, Füllstoffe/ Additive: Calciumphosphat, Bioglas, Silikate etc. Glas-Ionomer-Zemente
Form	Poröse Keramiken: feste Formkörper, Granulat, Pulver (aber auch Massiv-implantate)	Pulver/Flüssigkeitssysteme (1 oder 2 Pulver + Flüssigkeit)	Feste Formkörper (z. B. durch Spritzgießen) Granulat	Geschmeidige bis feste Formkörper selbst härtende Systeme nur bei Methacrylaten und Glas-Ionomer-Zementen möglich
Abbau	HA-Keramik: sehr langsamer oder gar kein Abbau; TCP-Keramik: schneller Abbau, Porosität des Materials hat erheblichen Einfluss; Calciumsulfat: sehr schneller Abbau; Bioglas: je nach Zusammensetzung	Abbaugeschwindigkeit je nach Porosität und Zusammensetzung des Fällungsprodukts schneller bis unvollständiger Abbau	Abbau durch Hydrolyse von chemischen Bindungen schneller bis unvollständiger Abbau die Abbaugeschwindigkeit lässt sich durch die Art des Polymers einstellen	Verschiedenartigste Abbaueigenschaften: vollständig, partiell, nicht abbaubar
Abbauprodukte	Calcium- und Phosphationen, die evtl. für den neuen Knochenaufbau genutzt werden können. Bioglas: Calcium-, Phosphat- und weitere Ionen	Calcium- und Phosphationen, die evtl. für den neuen Knochenaufbau genutzt werden können.	Zumeist organische Säuren, die den pH-Wert erniedrigen und den Knochenheilungsprozess beeinflussen können	Verschiedenartigste Abbauprodukte, die ausgeschieden, metabolisiert oder für den Knochenaufbau genutzt werden können
Eigenschaften	Biokompatibel  Osteokonduktiv Definierte Porosität  Nicht formbar  Schlechte Fixierung im Defekt Mechanisch gering belastbar  Röntgenopak	Biokompatibel  (osteokonduktiv) Geringe, undefinierte Porosität, da vom Anwender abhängig  Formbar  Injizierbar  Mechanisch nicht belastbar  Geringe Festigkeit Röntgenopak	„Biokompatibel“  Gute mechanische Primärstabilität Abnehmende Stabilität mit fortschreitendem Abbau  Flexible bis spröde Materialien: nur bedingt bearbeitbar Nicht formbar  Aber: das Polymerimplantat kann zuvor in eine nahezu beliebige Form gebracht werden (Gießen oder Spritzgießen) Nicht röntgenopak	Weite Variationsmöglichkeiten der Eigenschaften bzgl.: Biokompatibilität Osteokonduktivität  Mechanische Flexibilität und Belastbarkeit Verarbeitbarkeit und Formbarkeit  Abbau und Resorbierbarkeit  Röntgenopazität

Tabelle 11: nach Schürer 2003

Ihnen gemeinsam ist die fehlende Fähigkeit zur Osteoinduktion. Die meisten üben nur eine Platzhalterfunktion aus, wenige wirken osteokonduktiv. Des Weiteren kann die mangelnde Abbaubarkeit einzelner der verwendeten Stoffe im Körper als Nachteil angesehen werden. (siehe Tabelle 4.1).

Ein Nachteil des AAA-Knochenimplantats im Vergleich zu den oben angesprochenen Alternativen ist das aufwendige Herstellungsverfahren. Die Produktion von AAA-Knochen fordert neben dem hohen Zeitaufwand eine große Menge an Material und, aufgrund der Komplexität des Verfahrens, geschultes Personal und Laborplatz. Dies alles ist daher auch mit einem hohen finanziellen Aufwand verbunden. Da das AAA-Knochen-Implantat unter das Arzneimittelschutzgesetz fällt, muss das verwendete Implantat in der Abteilung hergestellt worden sein, die es einsetzt. Aufgrund des aufwendigen Herstellungsverfahrens ist die Verwendung von AAA-Knochen aus wirtschaftlicher und praktischer Sicht damit nur auf die großen chirurgischen Zentren beschränkt.

Im Rahmen der von der Datenbank bone97 erfassten Zeitraums dieser Studie wurde zwischen März 1990 und März 2002 in 1073 Fällen bei 794 Patienten AAA-Knochen implantiert. In 97 Fällen wurde zwischen einzelnen Applikationsformen kombiniert, so dass insgesamt 1278 Präparate eingesetzt wurden.

Der Knochenchip wurde hierbei mit einer Anzahl von 782 mit großem Abstand am häufigsten gebraucht. Der Grund hierfür sind die höhere biomechanische Festigkeit im Implantatlager gegenüber dem Pulver und die Verfügbarkeit in verschiedenen Größen. Knochenchips wurden vorwiegend im Oberkieferbereich (332) aber auch häufig im Unterkiefer (135) und Nasenbeinbereich (117) verwendet. Letzterer Bereich stellt aufgrund der Notwendigkeit von Stabilität und Formgebung ein sehr anspruchsvolles Implantationslager dar. Am wenigsten häufig wurde der Kalottenchip verarbeitet (16). Dieser bietet sich aufgrund seiner anatomischen Form vorwiegend zur Deckung mittlerer bis großer Kalottendefekte an, welche im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie nur selten zu rekonstruieren sind.

Die häufigste Diagnose, die zur Implantation von AAA-Knochen führte, war die Diagnose Kieferdefekt (259) gefolgt von Zysten (147) und Mittelgesichtshypoplasien (115). An vierter Stelle folgte der Beckenkammdefekt mit 111 Implantationen. Hierbei wurde der durch Entnahme eines autologen Beckenkammtransplantates entstandene Defekt mit AAA-Knochen aufgefüllt. Dies nimmt in der vorliegenden Studie eine besondere Rolle ein, da es sich hierbei um ein Operationsgebiet außerhalb des Kopfes handelt und der zu versorgende Defekt in einem gesunden, nicht mechanisch belasteten Gebiet willkürlich durch die Operation erst verursacht wird.

Die Liste der Therapieformen wird von der Zystenauffüllung angeführt (147), gefolgt von der Kieferdefektauffüllung (142) und der Mittelgesichtsaugmentation (118). Hierbei lag der Zugang in 681 (63,47%) Fällen intraoral und in 392 (36,53%) Fällen extraoral.

In 510 Fällen (47,53%) wurde der gesamte oder ein Teil des zu implantierenden AAA-Knochens vor der Implantation zur Erhöhung der Flexibilität in einer Resuspension eingelegt. In 30 Fällen handelte es sich dabei um 0,9 % NaCl-Lösung, in den übrigen Fällen wurde das Implantat zur Prävention einer Infektion in eine antibiotische Lösung eingelegt. Hierbei handelte es sich in 316 Fällen um Refobacin, in 155 Fällen um Nebacetin, in 7 Fällen um Claforan und in 2 Fällen um Penicillin.

Im Laufe des Zeitraums der Nachuntersuchungen kam es zu 44 Implantatverlusten, dies entspricht etwa 3,44%, im Mittel nach 328,52 Tagen. Es traten bei 111 Präparaten Dehizensen (8,69%) und bei 30 Präparaten Pus (2,35%) auf.

Auf die Applikationsformen verteilt traten bei 782 implantierten Chips 31 Implantatverluste auf, dies entspricht 3,96%. Des Weiteren gingen 1 Kalottenchip (6,25%), 4 Pulverimplantate <0,5mm (1,90%), 6 Pulverimplantate <0,8mm (3,08%) und 2 Pulverimplantate <2,0mm (2,70%) verloren.

Im Bezug auf die Resuspensionsformen gingen von den 480 mit Antibiotika behandelten Fällen 21 (4,38%) verloren (1 Claforan, 7 Nebacetin und 13

Refobacin). Bei den nur mit NaCl vorbehandelten Fällen kam es zu keinen Verlusten, bei den unvorbehandelten Fällen gingen 23 (4,09%) verloren.

In Abhängigkeit von den Zugangsarten kam es bei 681 intraoralen Zugängen zu 23 Implantatverlusten (3,38%) im Gegensatz zu 21 Implantatverlusten (5,36%) bei 392 extraoralen Zugängen. Der ca. 1,6-fach höhere Anteil an Verlusten beim intraoralen Zugang lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass es nahezu unmöglich ist, die Mundhöhle für den Zeitraum eines operativen Eingriffs keimfrei zu bekommen (*Brand-Bloier 2000, Kretzschmer 2000*). Noch Eindrucksvoller wird dies belegt, wenn man die Anzahl der aufgetretenen Dehizensen betrachtet. Hier stehen 100 Dehizensen (14,68%) bei intraoralen Eingriffen 11 Dehizensen (2,81%) bei extraoralen Eingriffen gegenüber.

Um die Gefahr von Infektionen durch intraoperativ eingebrachte Keime zu verringern wurde postoperativ in 901 Fällen (83,97%) eine antibiotische Therapie für durchschnittlich 5,56 Tage verabreicht. In 97 der 901 Fälle (10,77%) kam es zu Dehizensen, wobei hier besonders Ceporexin mit 4 von 8 Fällen (50%) und Isocillin mit 16 von 72 Fällen (22,22%) negativ auffielen. In 27 Fällen (3,00%) eine eitrige Entzündung auf und in 32 Fällen (3,55%) kam es zum Implantatverlust. Demgegenüber steht die Zahl der Fälle ohne postoperative antibiotische Therapie mit 172. Hierbei gab es 14 Dehizensen (8,14%), 3 eitrige Infektionen (1,74%) und 12 Implantatverluste (6,98%). Die höhere Prozentzahl an Dehizensen und Auftritt von eitrigen Infektionen trotz Antibiose lässt sich mit der Tatsache erklären, dass nach Operationen mit allgemein höherem Infektionsrisiko, z.B. bei Zugängen von Intraoral oder Patienten mit Abwehrschwächen, eher eine postoperative Antibiose angesetzt wurde, als bei Operationen mit geringerem Infektionsrisiko, wie z.B. Beckenkammersatz.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung von AAA-Knochen in der modernen rekonstruktiven Chirurgie vor allem im ästhetisch hochanspruchsvollen Gesichtsbereich zu den gegenwärtig Möglichkeiten eine gute Alternative bietet. Die Vorteile der Biokompatibilität und Knocheninduktion sind in der vorliegenden Studie anhand der Werte eindrucksvoll belegt. Als

weiterer Vorteil kann die optionale Plastizität und die damit verbundene Möglichkeit der plastischen Angleichung an die Gegebenheiten des Implantatlagers genannt werden. Auf ein zweites Operationsgebiet zur Entnahme von autologem Knochenmaterial, welches neben einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes, einer Erhöhung der Kosten und einen höheren Leidensdruck für den Patienten auch mit zusätzlichen Risiken behaftet ist, kann bei der Verwendung von AAA-Knochen verzichtet werden. Gegenüber den zurzeit verfügbaren alloplastischen Knochenersatzmaterialien hat das AAA-Knochenimplantat den großen Vorteil der Fähigkeit zur Knocheninduktion, welche durch die Freisetzung von BMPs verursacht wird. Das Risiko der Infektionsübertragung, welches bei alloplastischen Materialien nicht gegeben ist, wird durch sorgfältige Spenderauswahl, Sterilisationsverfahren und ausführliche Dokumentation minimiert. Dies führte dazu dass in 12 Jahren AAA-Knochenimplantation in 1073 Fällen kein Fall einer Übertragung auftrat.

## **5 Zusammenfassung**

Im Rahmen der von der Datenbank bone97 erfassten Zeitraums dieser Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg zwischen März 1990 und März 2002 in 1073 Fällen bei 794 Patienten (421 männlich und 373 weiblich) autolyzierter, Antigen extrahierter, allogener Knochen (AAA-Knochen) in den Kiefer- und Gesichtsbereich implantiert. In 97 Fällen wurde zwischen einzelnen Applikationsformen kombiniert, so dass insgesamt 1278 Präparate eingesetzt wurden.

Das verwendete Knochenmaterial stammt aus Multiorganspendern. Das Herstellungsverfahren beinhaltet unter anderem die teilweise oder vollständige Demineralisation von kortikalem Knochen sowie dessen Chemosterilisation. Durch die Konservierung seiner physiologischerweise in der Knochenmatrix lokalisierten Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) besitzt AAA-Knochen osteoinduktive Eigenschaften.

Der Spenderknochen wurde als Chip (60,9%), als Pulver (mit unterschiedlicher Partikelgröße) (37,4%) sowie als Kalottenchip (1,3%) implantiert. Die häufigste Diagnose, die zur Implantation von AAA-Knochen führte, war die Diagnose Kieferdefekt (259) gefolgt von Zysten (147) und Mittelgesichtshypoplasien (115). Die Liste der Therapieformen wird von der Zystenauffüllung angeführt (147), gefolgt von der Kieferdefektauffüllung (142) und der Mittelgesichtsaugmentation (118). Hierbei lag der Zugang in 63,47% der Fälle intraoral und in 36,53% der Fälle extraoral.

Im Laufe des Zeitraums der Nachuntersuchungen kam es zu 44 Implantatverlusten, dies entspricht etwa 3,44%, im Mittel nach 328,52 Tagen. Es traten bei 111 Präparaten Dehizensen (8,69%) und bei 30 Präparaten Pus (2,35%) auf. Weder die Resuspension der Implantate noch die peri- und postoperativ durchgeführte Antibiose hatten Einfluss auf die Komplikationsrate.

**6 Quellen****Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P (2002):**

Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes.

J Bone Joint Surg Am 84:716-720

**Arrington E D, Smith W J, Chambers H G, Bucknel A L, Davino N A (1996):**

Complications of iliac crest bone graft harvesting.

Clin Orthop Rel Res 329:300-309

**Bani-Yaghoub M, Felker J M, Sans C, Naus C C G (2000):**

The effects of bone morphogenetic protein 2 and 4 (BMP2 and 4) on gap junctions

during neurodevelopment.

Exp Neuro 162: 13-26

**Banwart J C, Asher M A, Hassanein R S (1995):**

Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation.

Spine 20:1055-1060

**Bettin D, Doerr H W, Gerlich W H, Hackenbroch M H, Katthagen B-D (2001):**

Richtlinien zur Führung einer Knochenbank.

Deutsches Ärzteblatt, Jg. 98, Heft 15, 13. April 2001: 1011-1016

**Brand-Bloier U (2000):**

Hygiene in der Zahnarztpraxis.

ZBay Online Quintessenz Verlags-GmbH, 7-8 – 00

**Buck B E, Malinin T I, Brown M D(1989):**

Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Clin Orthop 240: 129-136

**Buck B E, Resnick L, Shah S H, Malini T J(1990):**

Human immunodeficiency virus cultured from bone.

Clin Orthop 251: 249-253

**Bush L F; Carber C Z (1948):**

The bone bank.

JAMA 137:588-592

**Cunningham N S, Paralkar V, Reddi A H (1992):**

Osteogenin and recombinant bone morphogenetic protein 2B are chemotactic for human monocytes and stimulate transforming growth factor beta 1 mRNA expression.

Proc Natl Acad Sci USA 89:11 740–11 744

**Colterjohn N R, Bednar D A (1997):**

Procurement of bone graft from the iliac crest.

J Bone Joint Surg Am 79:756-759

**Chase S W, Herndon C H (1955):**

The fate of autogenous and homogenous bone grafts, a historical review.

J Bone Joint 37A: 809-841

**De Boer H H (1988):**

The history of bone grafts.

Clin Orthop 226: 292-298

**De Boer H H (1989):**

Early research on bone transplantation.

In: Aebi, M., Regazzoni, P. (Hrsg): Bone transplantation.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 7-19

**De Luca F, Barnes K M, Uyeda J A, De-Levi S, Abad V, Palese T, Mericq V, Baron J (2001):**

Regulation of Growth Plate Chondrogenesis by Bone Morphogenetic Protein-2.  
Endocrinology 142(1): 430-436

**Denner K, Stelling E, Sparmann M, von Versen R (1992):**

Demineralisierte Knochenmatrix - ein alternatives Knochenersatzmaterial.  
Tierexperimentelle Untersuchungen und erste klinische Erfahrungen.

Orthop Prax I: 9-13

**Dreesmann H (1892):**

Über Knochenplombierungen.

Bruns Beitr Klin Chir 9:804–810

**Ellinger M C(2002):**

Osteopathie nach orthotoper Herztransplantation

diss. 2002

**Flemmig T F, Ehmke B, Kübler N, Bolz K, Reuther J, Klaiber B (1995):**

Implantation von autolysiertem, Antigen extrahiertem, allogenen Knochen zur  
Rekonstruktion vertikaler Alveolarknochendefekte.

Dtsch Zahnärztl Z 50 (5):395-399

**Friedlaender G E (1987):**

Current concepts review: Bone grafts

J Bone Joint Surg Am 69:786-790

**Garrel T v, Gotzen L (1998):**

Allogene Knochen transplantation und Knochenbanking.  
Unfallchirurg 1998 ; 101: 713–727

**Gluck T (1891):**

Autoplastik-Transplantation. Implantation von Fremdkörpern.  
Verlag der Berl Med Ges, Berlin, XXI:139–158

**Goulet A, Senunas L E, DeSilva G L, Greenfield M L V H (1997):**

Autogenous iliac crest bone graft: Complications and functional assessment.  
Clin Orthop Rel Res 339:76-81

**Hamilton D J (1881):**

On sponge-grafting.  
Edingb Med J 1881:283. In: Zentralbl Chir (1882) 2:280

**Heisterkamp C M (2003):**

Die Wiederherstellung der Unterkieferkontinuität mittels rhBMP-2 (Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2) nach ausgedehnten Resektionen im Minischwein.

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg 6.7.2003

**Inclan A (1942):**

The use of preserved bone graft in orthopaedic surgery.  
J Bone Joint Surg 24:81-85

**Jepsen S, Terheyden H (2001):**

Perspektiven für die Geweberegeneration durch biologisch aktive Faktoren.  
Zm-online Fortbildungsteil 1-2001 zm 10/2001: 38

**Kawamura M, Urist M R (1988):**

Growth factors, mitogens, cytokines and bone morphogenetic protein in induced chondrogenesis in tissue culture.

Dev Biol 130: 435-44

**Keck E, Kruse H P (1994):**

Osteoporose. Klinik-Diagnostik-Therapie.

Gustav-Fischer Verlag, Jena Stuttgart 1994: 12-25.

**Knöller S, Jeszensky D, Willms R, Harms J (1999):**

Transaxiale Spongiosaplastik und ventrale temporäre atlantoaxiale Fixation zur Therapie der Denspseudoarthrose.

Z Orthop 137:232-235

**Kretzschmer L, Zimmermann O, Stein A, Sebastian G (2000):**

Perioperative Antibiotikatherapie in der Operativen Dermatologie.

Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013-014

**Kübler N R (1997):**

Osteoinduktion und –reparation.

Mund Kiefer GesichtsChir 1: S2-S25

**Kübler N R (2002):**

Osteoinduktion: Ein Beispiel für die Differenzierung mesenchymaler Stammzellen durch Bone Morphogenetic Proteins (BMPs).

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Jahrbuch 2002, Medizinische Fakultät

**Kübler N R, Reuther J F, Kirchner T, Priessnitz B, Sebald W (1993):**

Osteoinductive, morphologic and biomechanical properties of autolyzed, antigen-extracted, allogenic human bone.

J Oral Maxillofac Surg 51: 1346-1357

**Kübler N R, Reinhart E, Pistner H, Bill J S, Reuther J F (1998):**

Klinischer Einsatz osteoinduktiver Implantate in der kraniofazialen Chirurgie.

Mund Kiefer GesichtsChir 2[Suppl 2] :S32–S36

**Kübler N R, Will C, Depprich R, Betz T, Reinhart E, Bill J S, Reuther J F (1999):**

Vergleichende Untersuchungen zur Sinusbodenelevation mit autogenem oder allogenen Knochengewebe.

Mund Kiefer GesichtsChir 3[Suppl 1]: S53-S60

**Kübler N R, Würzler K, Reuther J F, Faller G, Sieber E, Kirchner T, Sebald W (1999):**

EHBMP-2: Erstes BMP-Analog mit osteoinduktiven Eigenschaften.

Mund Kiefer GesichtsChir 3[Suppl 1]:S134–S139

**Kübler N R, Würzler K, Reuther J F, Sieber E, Kirchner T, Sebald W (2000):**

Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die knochenbildenden Eigenschaften von rekombinanten BMPs.

Mund Kiefer GesichtsChir 4[Suppl 2]:S465–S469

**Kukoschke K G, Mayer H (1990):**

Bedeutung von Protein-Wachstumsfaktoren für die lokale Regulation des Knochen-wachstums.

Dtsch. med Wschr. 115: 1921-1926, 1990.

**Lentrod J (1988):**

Geschichtliche Entwicklung der Knochenersatzmaterialien am Kiefer.

Dtsch Zahnärzteblatt Z 43 (1):9-15

**Lexer E (1908):**

Die Verwendung der freien Knochenplastik nebst Versuchen über die Gelenkversteifung und Gelenktransplantation.

Langenbecks Arch Klein Chir 86:939-954

**Lüllmann-Rauch R (2003):**

Knochen

Lüllmann-Rauch (Hrsg.): Histologie (1.Auflage) S 122-140

ISBN 3-13-129241-5, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

**Maatz R, Lentz W, Graf R (1952):**

Die Knochenbildungsfähigkeit konservierter Späne. Ein Beitrag zur Knochenbank.

Zentralbl Chir 77:1376

**Macewen W (1881):**

Observations concerning transplantation of bone.

Proc R Soc Lond 32: 232

**Manolagas S C, Jilka R L (1995):**

Bone marrow, cytokines, and bone remodeling.

N Engl J Med 1995; 332: 305-311.

**Niedhart C, Niethard F U (1998):**

Klinische Anforderungen an Knochenersatzstoffe.

In: Puhl W (ed). Bioceramics in Orthopedics – New Applications. Enke 46-50

**Niedhart C, Pingsmann A, Jürgens C, Marr A, Blatt R, Niethard F U (2003):**

Komplikationen nach Entnahme autologen Knochens aus dem ventralen und dorsalen Beckenkamm – eine prospektive, kontrollierte Studie.

Z Orthop 141: 481-486

**Parfitt A M (1994):**

Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone.

J Cell Biochem 1994; 55: 273-286.

**Raisz LG (1993):**

Bone cell biology: new approaches and unanswered questions.

J Bone Miner Res 1993; 8 Suppl 2: S457-465.

**Reddi A H (1981):**

Cell biology and biochemistry of enchondral bone development.

Collagen Rel Res 1: 209-226

**Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E (1991):**

Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism.

Nephrol Dial Transplant 1991; 6: 162-169.

**Sawin P D, Traynelis V C, Menezes A H (1998):**

A comparative analysis of fusion rates and donor-site morbidity for autogenic rib and iliac crest bone grafts in posterior cervical fusions.

J Neurosurg 88:255-265

**Schiebler T H, Schmidt W (1999):**

Histologie, Gewebelehre: Knochen

Schiebler, Schmidt (Hrsg.): Anatomie (8. Auflage), S 65-70

ISBN 3-540-42660-4, Springer Verlag

**Schnee C L, Freese A, Weil R J, Marcotte P J (1997):**

Analysis of harvest morbidity and radiographic outcome using autograft for anterior cervical fusion.

Spine 22: 2222-2227

**Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton D A, Benvenisty N (2000):**

Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells.

Proc Natl Acad Sci 97: 11307-11312

**Schürer S M, Gopp U, Kühn K-D, Breusch S J(2003):**

Knochenersatzwerkstoffe.

Orthopäde 2003 32: 2-10

**Senn N (1889):**

On the healing of aseptic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone.

Am J Med Sci 1889;98:219-243.

**Shi Y, Katsev S, Cai C, Evans S (2000):**

BMP Signaling is required for heart formation in vertebrates.

Developmental Biology 224: 226-237

**Siebert C H, Höfler H R, Arens S, Hansis M (1995):**

Probleme bei der Knochenentnahme aus dem Beckenkamm – Sind Komplikationen vermeidbar?

Osteosynthese 4S1:106

**Skaggs D L, Samuelson M A, Hale J M, Kay R M, Tolo V T (2000):**

Complications of posterior iliac crest bone grafting in spine surgery in children.

Spine 25:2400-2402

**Urist M R (1965):**

Bone: formation by autoinduction.

Science 150: 893-899

**Urist M R (1976):**

Practical application of basic research on bone graft physiology.

Instructional course lectures. Armer Acad Orthop Surg, Vol. 25. Mosby, St. Louis, 1-26

**Urist M R (1980):**

Bone transplants and implants.

Urist, M. R.(Hrsg.): Fundamental and clinical bone physiology.

Lippincott, Philadelphia, 331-368

**Urist M R (1988):**

Bonemorphogenetic protein induced bone formation in experimental animals and patients with large bone defects.

Evered, D., Harnett, S. (hrsg.): Cellular and molecular biology of vertebrate hard tissues. (Ciba Foundation Symposium 136) Wiley, Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore, 281-284

**Urist M R (1989):**

Bone morphogenic protein, bone regeneration, heterotopic ossification and the bone-bone marrow consortium.

Peck, W.A.(Hrsg.): Bone and mineral research.

Elsevier/North Holland, New York-Amsterdam-Oxford, 57-112

**Urist M R (1994):**

The search for and the discovery of bone morphogenetic protein (BMP).

Aus: Urist, M.R., O`Connor, B.T., Burwell, R.G.: Bone Grafts, derivatives and substitutes. Butterworth Heinemann (London)

**Urist M R, Dowell T A (1968):**

Inductive substratum for osteogenesis in pellets of particulate bone matrix.

Clin Orthop 61: 61-78

**Urist M R, Dowell T A, Hay P H, Strates B S (1968):**

Inductive substrates for bone formation.

Clin. Orthop 59: 59-96

**Urist M R, Iwata H, Ceccotti P L, Dorfman R L, Boyd S D, McDowell R M, Chien C (1973):**

Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatine.

Proc Natl Acad Sci USA 70 (12): 3511-3515

**Urist M R, Silverman B F, Buring K, Dubuc F L, Rosenberg J M (1967):**

The bone induction principle.

Clin Orthop 53: 243-283

**Westrich G H, Geller D S, O`Malley M J, Deland J T, Helfet D L (2001):**

Anterior iliac crest bone graft harvesting using the corticocancellous reamer system.

J Orthop Trauma 15:500-506

**Wilson P D (1951):**

Follow up study of the use of refrigerated homologous bone transplants in orthopaedic operations.

J Bone Joint Surg (Am) 33:307-313

**Wozney J M, Rosen V (1998):**

Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair.

Clin Orthop 346: 26-37

**Würzler K, Kübler N R, Reuther J F (2000):**

Einfluss des Periosts auf die induzierte Knochenneubildung durch autolytierten, antigenextrahierten, allogenen Knochen

Mund Kiefer GesichtsChir (2000) 4 [Suppl 2]:S459–S464

**7 Lebenslauf**

**Name:** Volkmar Peter Josef Schneider

**Geboren am:** 01.06.1970

**In:** Haßfurt am Main

**Vater:** Karl-Josef Schneider, Oberstudiendirektor a. D.

**Mutter:** Luitgard Schneider, Hausfrau

**Ehefrau:** Verheiratet seit dem 19.12.2002 mit Nadja Wahlen, Studentin der Zahnmedizin

**Kinder:** Tochter Lena Wahlen, geboren am 30.03.2003

Beruflicher Werdegang:

- 1989** Abitur am Gymnasium Bad Kissingen
- 1989-1997** Studium der Medizin am Klinikum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit Abschluss 3. Staatsexamen
- 1997-2001** Studium der Zahnmedizin am Klinikum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit Abschluss Staatsexamen
- 11.10.2001** Approbation Zahnmedizin
- 02.11.2001** Approbation Medizin
- 15.11.2001 – 27.02.2004** Assistenzarzt in der Abteilung für Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Kliniken der Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 01.03.2004 – heute** Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg



---

Unterschrift