

Aus dem Institut für Anatomie I  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor/Leiter: Prof. Dr. med. Timm J. Filler

# **Die radiologische Beurteilung des Einheilungsverhaltens thermodesinfizierter Femurköpfe**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Luisa Kuhlen geb. Daners  
(2018)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Timm J. Filler

Zweitgutachter: PD Dr. med. Hakan Pilge

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Johann Wilhelm und Hella Daners

## Zusammenfassung

Hintergrund: Die allogene Knochentransplantation mittels thermodesinfizierter Femurköpfe ist zu einem weit verbreiteten Verfahren herangewachsen mit anhaltendem Bedarfsanstieg. Aufgrund der hohen Sicherheit und der weitgehend erhaltenen biologischen Wertigkeit sowie der guten biomechanischen Eigenschaften des behandelten Knochens ist das Thermodesinfektionsverfahren anderen Desinfektionsmaßnahmen überlegen.

Zielsetzung: Ziel der klinischen retrospektiven Studie war es, die Einheilung des thermodesinfizierten Knochentransplantates mittels postoperativen Röntgenbildern zu beurteilen. Eine weitere Aufgabe bestand darin, mögliche patientenbezogene oder transplantatbezogene Zusammenhänge herauszuarbeiten, die gegebenenfalls einen Einfluss auf den Erfolg der Transplantateinheilung haben.

Methodik: In einem Zeitraum von 11 Jahren wurden an 166 Patienten insgesamt 189 Transplantationsoperationen aufgrund unterschiedlicher Indikationen durchgeführt. Dabei fanden 207 allogene thermodesinfizierte Spenderknochen aus der klinikinternen Knochenbank Verwendung. In 15% der Operationen wurden zum allogenen Femurkopf zusätzlich anderweitige Knochenersatzmaterialien eingesetzt.

Bei der Beurteilung der Einheilung wurden die Homogenität der Knochendichte, Ausrichtung der Trabekelstruktur, sowie Saumbildung oder Lysezonen zwischen dem Transplantat oder dem Empfängerknochen radiologisch bewertet. Ein klinischer Erfolg des allogenen Transplantates bestand dann, wenn dieses im Verlauf nicht entfernt werden musste und keine Revisionsoperation vor dem Sichtbarwerden von radiologischen Einheilungszeichen stattfand.

Ergebnisse: Die Erfolgsrate der allogenen Transplantationsoperation wird in der Studie mit 74% angegeben. In knapp über 10% kam es hingegen zu einer Avitalitätsentwicklung des Knochentransplantates. In weiteren 14% der Operationen wurde eine Revisionsoperation aufgrund von Komplikationen angeschlossen, ohne dass vorher radiologische Einheilungszeichen ersichtlich waren. Bei 2% der Fälle war eine Beurteilung nicht möglich.

Der Mittelwert der radiologischen Einheilungsdauer lag bei erfolgreicher Einheilung (ohne Revisionsoperation) bei 1000 Tagen (~33 Monaten). Obwohl die Transplantate unter 224 mm<sup>2</sup> in der radiologischen Flächenausmessung in 70% der Röntgenbilder eine radiologische Einheilung zeigten, während es bei den größeren Transplantaten nur bei circa jedem 5. Röntgenbild der Fall war (21,2%), heilten auch größere Transplantate in der Verlaufsbeobachtung gut ein. Eine radiologisch sichtbare Transplantatverkleinerung im postoperativen Verlauf sprach in der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen Einheilungsprozess.

Mehrere Zusammenhänge konnten ausfindig gemacht werden. So waren beispielsweise eine Osteoporose des Patienten, die Verwendung zusätzlicher Knochenersatzmaterialien, die Behandlung von Frakturen, Pseudarthrosen oder Osteosynthesebrüchen, die Verwendung des allogenen Knochenersatzes im Rahmen einer Arthrodeese oder einer Prothesenreimplantation, der Einsatz von bestimmten Osteosynthesen wie Platten oder eines Fixateurs, die Lokalisation im mittleren oder distalen Femurschaft, sowie vorausgegangene Infektionen im Operationsgebiet signifikant häufig mit einem Transplantatversagen verbunden.

Schlussfolgerung: Der Einsatz des allogenen Knochenersatzmaterials zeigte eine gute Erfolgsrate und in vielen Fällen konnte eine Einheilung radiologisch nachgewiesen werden. Die Komplikationsraten lagen allgemein nicht über denen anderer großer und vergleichbarer orthopädischer Operationen. Einige Faktoren, wie beispielsweise die Behandlung von Pseudarthrosen, sind mit einem höheren Risiko für ein Transplantatversagen verbunden, wobei solche Behandlungen per se mit einem erhöhten Operationsrisiko einhergehen. Schlussfolgernd stellt die klinische Verwendung der allogenen thermodesinfizierten Femurköpfe zum heutigen Zeitpunkt eine gute Möglichkeit zur Knochendefektauffüllung dar.

## Summary

Background: Allogenic bone transplantation of thermoisinfected femoral heads has become a commonly used method with increasing demand. Thermoisinfection is predominant in comparison to other methods of disinfection due to its safety, its largely preserved biological value, and the good biomechanical characteristics of the treated bone.

Aim: This clinical retrospective study evaluates the healing process of thermoisinfected bone transplants by means of evaluating postoperative fluoroscopic images. It also shows possible patient or transplant related correlations that could have an effect on the healing process.

Methodology: In the course of 11 years 166 patients with a total number of 189 bone transplant surgeries were performed with different indications. 207 allogenic thermoisinfected bone grafts from the hospitals own donor bank were used for the procedures. 15% of surgical interventions used further substitute bone material in combination with the allogenic femoral head.

To assess the healing process between transplant and bone the homogeneity of bone density, anisotropy of the trabecular network, lucency, or lysis was radiologically evaluated. The allogenic bone transplant was considered a clinical success if there was no need to remove it or no revision surgery was occurring before any radiologic signs of healing.

Results: The success rate of allogenic transplantation surgery from this study is 74%. In roughly 10% of the cases the bone transplant developed avitality. Another 14% of procedures required revision surgery due to complications without any radiologic signs of healing. 2% of the procedures could not be evaluated.

The mean value of radiologic signs of healing was 1000 days (~33 months) for successful cases (without revision surgery). Bone transplants with less than 224mm<sup>2</sup> surface area showed in 70% of fluoroscopic images successful signs of healing in radiologic examination. Even though transplants with more than 224mm<sup>2</sup> surface area showed radiologic signs of healing only in every fifth fluoroscopic image (21.2%), the transplants healed successful under further examination. The visible reduction of the bone graft under radiologic examination during postoperative course indicated a high probability for a successful healing process in this study.

Multiple correlations were identified. For instance, it was shown that a diagnosed osteoporosis, the usage of further substitute bone material, the treatment of fractures, pseudarthrosis or failure of osteosynthesis, the usage of allogenic bone grafts to treat arthrodesis or the reimplantation of a prothesis are significantly related to a high occurrence of transplant failure.

Conclusion: The use of allogenic bone grafts shows good success rates and in most cases evidence of healing was found by examining fluoroscopic images. The complication rate is not significantly higher compared to other major orthopedic surgeries. Some factors, for example pseudarthrosis, are related to a higher risk of transplant failure. But these cases have generally a higher surgical risk associated with them. In conclusion the study proves, the clinical use of allogenic thermoisinfected femoral heads offers a good possibility to repair bone defects.

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>AP</b>	anterior-posterior
<b>Abb</b>	Abbildung
<b>BMP</b>	bone morphologic protein
<b>DM</b>	Deutsche Mark
<b>DRG</b>	Diagnosis Related Groups
<b>HIV/ HI-Virus</b>	human immunodeficiency virus
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mm<sup>2</sup></b>	Quadratmillimeter
<b>Mrad</b>	Megarad
<b>p-Wert</b>	Irrtumswahrscheinlichkeit
<b>rhBMP</b>	recombinant human bone morphologic protein
<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>%</b>	Prozent

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Summary .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Inhaltsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Der allgemeine Bedarf an Knochenersatz .....	1
1.2 Das Prinzip der Knochenneubildung beziehungsweise der Knochenintegration.....	1
1.3 Anforderungen an den optimalen Knochenersatz .....	2
1.4 Die verschiedenen Knochenersatzmaterialien: Vorteile und Nachteile .....	3
1.5 Vergleich unterschiedlicher Desinfektionsverfahren und die Überlegenheit des Thermodesinfektionsverfahrens .....	5
1.6 Ziele der Dissertation .....	7
2 Methodik .....	8
2.1 Das Verfahren der Thermodesinfektion nach dem Marburger Knochenbanksystem .....	8
2.2 Klinische Daten und Verteilungen .....	9
2.2.1 Patientenauswahl.....	9
2.2.2 Anzahl der Transplantationsoperationen mit der Verwendung eines allogenen Knochenersatzes.....	9
2.2.3 Verwendung anderer Knochenersatzmaterialien.....	10
2.2.4 Alters- und Geschlechtsverteilung der Empfänger.....	12
2.2.5 Alters- und Geschlechtsverteilung der Spender .....	12
2.2.6 Lokalisationen und Indikationen für allogenen Knochenersatz .....	13
2.2.7 Lagerungszeit nach abgeschlossener Thermodesinfektion .....	16
2.2.8 Größe der eingesetzten allogenen Femurköpfe .....	16
2.2.9 Verwendung von Osteosynthesematerialien .....	18
2.2.10 Vorerkrankungen und Medikamente der Empfänger .....	19
2.2.11 Vorausgegangenen Infektionen und Verwendung lokaler Antibiotikatherapien .....	21
2.2.12 Anzahl der vorausgegangenen Operationen im Transplantationsgebiet .....	22
2.3 Die radiologische Auswertung .....	23
2.3.1 Einschlussfaktoren der radiologischen Daten .....	23
2.3.2 Die radiologische Befundung.....	24
2.3.3 Verteilung der Anzahl der Röntgenbilder .....	24
2.3.4 Verteilung der postoperativen radiologischen Beobachtungszeiträume .....	25
2.3.5 Radiologische Beurteilungskriterien .....	26
2.4 Erklärungen zu den analytischen Arbeiten der Dissertation .....	29

2.4.1 Analysen der Häufigkeiten der Revisionsoperationen und der Indikationen der Revisionsoperationen .....	29
2.4.2 Analysen bezüglich der Transplantatgröße .....	31
2.4.3 Definition der verschiedenen Gruppierungen bezüglich der Einheilung auf dem Hintergrund der radiologischen Beurteilungskriterien und dem Vorhandensein von Revisionsoperationen....	32
2.5 Statistik.....	34
2.5.1 Statistische Auswertung .....	34
2.5.2 Statistische Tests und statistische Bezeichnungen .....	34
2.6 Ethikvotum.....	36
3 Ergebnisse .....	37
3.1 Die verschiedenen Gruppen der Einheilung.....	37
3.1.1 Quantitative Verteilung der Einheilungsgruppen und der dazugehörigen Revisionsindikationen .....	37
3.1.2 Analysen bezogen auf die Avitalität des Transplantates mit der Folge der Transplantatentfernung.....	43
3.1.3 Analysen bezogen auf die Einheilungsgruppen .....	49
3.1.4 Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Faktoren, die in den Analysen bezogen auf das Einheilungsverhalten des Transplantates signifikante Ergebnisse geliefert haben .....	53
3.2 Zusammenhänge der radiologischen Einheilungskriterien .....	56
3.3 Revisionsoperationen .....	58
3.3.1 Häufigkeiten der oberflächlichen Revisionsoperationen.....	58
3.3.2 Häufigkeiten der tiefen Revisionsoperationen .....	58
3.3.3 Zusammenhang zwischen den tiefen und oberflächlichen Revisionsoperationen .....	59
3.3.4 Zusammenhang zwischen tiefen Revisionsoperationen und vorherigen tiefen Operationen sowie vorheriger Infektionen .....	60
3.3.5 Häufigkeitsverteilungen für die Indikationen der tiefen Revisionsoperationen allgemein ..	61
3.4 Transplantatgröße.....	72
3.4.1 Verteilung der Transplantatgröße allgemein .....	72
3.4.2 Unterschied der Transplantatgröße in Abhängigkeit von zusätzlichem Knochenersatzmaterial .....	73
3.4.3 Veränderung der Transplantatgröße im Zeitverlauf.....	74
3.4.4 Veränderung der Transplantatgröße nach einer Revisionsoperation.....	76
3.4.5 Zusammenhang der Transplantatgröße mit der Anzahl der tiefen Revisionsoperationen....	77
3.4.6 Verhältnis des radiologischen Einbauverhaltens zur Transplantatgröße.....	78
3.5 Einheilungszeit.....	79
3.5.1 Zeitraum bis zur radiologischen Einheilung .....	79
3.5.2 Korrelation zwischen der Transplantatgröße und der Einheilungszeit.....	82
4 Diskussion.....	85
4.1 Revisionsoperationen .....	85
4.1.1 Die Komplikationsrate und Häufigkeiten der Revisionsoperationen.....	85

4.1.2 Die verschiedenen Indikationen für die Revisionsoperationen .....	90
4.2 Die verschiedenen Gruppen der Einheilung.....	95
4.2.1 Ergebnisse der Einheilungsgruppen und die zu berücksichtigenden Einschränkungen aufgrund des Studiendesigns .....	95
4.2.2 Analysen der Einheilungsgruppen und der Avitalitätsentwicklung .....	96
4.3 Transplantatgröße.....	101
4.3.1 Die verschiedenen Transplantatgrößen und Veränderungen der Transplantatgrößen im Verlauf.....	101
4.3.2 Zusammenhänge zwischen der Transplantatgröße und der Einheilung beziehungsweise der Komplikationsrate .....	103
4.4 Zeitraum der radiologischen Einheilung .....	106
4.5 Schlussfolgerung .....	107
5 Klinische Beispiele.....	109
5.1 Patient Nummer 1 .....	109
5.2 Patient Nummer 2 .....	112
5.3 Patient Nummer 3 .....	115
5.4 Patient Nummer 4 .....	118
5.5 Patient Nummer 5 .....	126
6 Literaturverzeichnis.....	130

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Anzahl der patientenbezogenen Operationen mit der Verwendung eines allogenen Femurkopfes, Menge der verwendeten Femurköpfe pro Operation und Verwendung zusätzlicher Knochenersatzmaterialien .....	12
Tabelle 2: Alter- und Geschlechtsverteilung der Patienten .....	13
Tabelle 3: Anzahl vorausgegangener tiefer und oberflächlicher Operationen im entsprechenden Transplantationsgebiet .....	23
Tabelle 4: Anzahl der Transplantationsoperationen bezogen auf den radiologischen Beobachtungszeitraum .....	26
Tabelle 5: Auflistung der postoperativen Beurteilungskriterien .....	29
Tabelle 6: Gruppierungscharakteristika der allogenen Transplantationsoperationen .....	44
Tabelle 7: Ergebnisse des Vergleiches von Vorerkrankungen und der Entwicklung einer Avitalität mit der Folge der Entfernung des eingesetzten allogenen Transplantates .....	44
Tabelle 8: Darstellung verschiedener signifikanter und nicht signifikanter Zusammenhänge bezüglich der Avitalitätsentwicklung und nachfolgender Entfernung des allogenen Transplantates im Verlauf.....	49
Tabelle 9: Darstellung verschiedener signifikanter und nicht signifikanter Zusammenhänge bezüglich der Einheilung des allogenen Femurkopfmateri als.....	53
Tabelle 10: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Merkmalen, die in den Analysen bezogen auf das Einheilungsverhalten des Transplantates signifikante Ergebnisse geliefert haben.....	56
Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeit der Transplantationsoperationen bezogen auf die Anzahl der oberflächlichen Revisionsoperationen.....	58
Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeit der Transplantationsoperationen bezogen auf die Anzahl der tiefen Revisionsoperationen.....	59
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die erste Revisionsoperation nach Transplantationsoperation.....	64
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die zweite Revisionsoperation nach Transplantationsoperation.....	66
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die dritte Revisionsoperation nach Transplantationsoperation.....	66
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die vierte Revisionsoperation nach Transplantationsoperation .....	67
Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die fünfte Revisionsoperation nach Transplantationsoperation .....	68
Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die sechste Revisionsoperation nach Transplantationsoperation .....	69
Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für alle Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation, unabhängig von der jeweiligen Anzahl der Revisionsoperation .....	71
Tabelle 20: Deskriptive Statistik der realen Transplantatgröße aller gemessenen Röntgenbilder (Angaben in mm <sup>2</sup> ) .....	72
Tabelle 21: Deskriptive Statistiken der ersten gemessenen Transplantatgröße postoperativ, der letzten gemessenen Transplantatgröße innerhalb der Studie und der Differenz der Transplantatgröße zwischen jeweils den ersten und letzten gemessenen Röntgenbildern. ....	75
Tabelle 22: Optimierte Klassierung der realen Transplantatgröße (in mm <sup>2</sup> ) unter Berücksichtigung der Trabekelstruktur .....	78

Tabelle 23: Deskriptive Statistik des Zeitraumes bis zur radiologisch sichtbaren Einheilung aufgeteilt in zwei Gruppen. Unterscheidungsmerkmal der Gruppen ist das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Revisionsoperationen vor radiologischer Einheilung (Angaben in Tagen).....	80
---	----

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lokalisation des allogenen Transplantates.....	14
Abb. 2: Indikationen für eine Transplantationsoperation.....	16
Abb. 3: Eingesetzte Transplantatgröße .....	17
Abb. 4: Verwendung von Osteosynthesematerialien .....	19
Abb. 5: Vorerkrankungen und Medikamente der Empfänger .....	21
Abb. 6: Verteilung der Anzahl der Röntgenbilder auf die einzelnen Transplantationsoperationen.....	25
Abb. 7: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe A für die Revisionsoperationen, in welchem das allogene Knochentransplantat aufgrund von Avitalität entfernt werden musste .....	38
Abb. 8: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe B für die zeitlich ersten Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation .....	39
Abb. 9: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe C für die Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation, die vor dem Sichtbarwerden radiologischer Einheilungszeichen stattfanden .....	40
Abb. 10: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe D für die Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation.....	41
Abb. 11: Einheilungsergebnisse nach Gruppen sortiert .....	42
Abb. 12: Zusammenhang zwischen der Anzahl der tiefen vorherigen Operationen und der Häufigkeit (in Prozent, %) der Transplantationsoperationen, denen keine tiefe Revisionsoperation nach allogener Femurkopftransplantation angeschlossen wurde.....	61
Abb. 13: Histogramm für die ausgerechneten realen Transplantatgrößen (in mm <sup>2</sup> ) mit Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab.....	73
Abb. 14: Histogramm für die Differenz zwischen den zeitlichen ersten und letzten postoperativen ausgerechneten realen Transplantatgrößen (in mm <sup>2</sup> ) mit Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab .....	76
Abb. 15: Histogramm für den Zeitraum (in Tagen) bis zur radiologisch sichtbaren Einheilung, bei den Transplantationsoperationen ohne nachfolgender Revisionsoperation. Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab .....	81
Abb. 16: Histogramm für den Zeitraum (in Tagen) bis zur radiologisch sichtbaren Einheilung, bei den Transplantationsoperationen mit nachfolgender Revisionsoperation. Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab .....	82
Abb. 17: Streudiagramm zur Darstellung möglicher Korrelationen zwischen der zeitlich ersten postoperativen Transplantatgröße und dem Zeitraum bis zur radiologische sichtbaren Einheilung in Tagen. Betrachtet werden 42 Transplantationsoperationen, bei denen keine Revisionsoperation vor der radiologischen Einheilung stattfand. ....	83
Abb. 18: Streudiagramm zur Darstellung möglicher Korrelationen zwischen der zeitlich ersten postoperativen Transplantatgröße und dem Zeitraum bis zur radiologische sichtbaren Einheilung in Tagen. Betrachtet werden 11 Transplantationsoperationen, bei denen eine oder zwei Revisionsoperationen vor der radiologischen Einheilung stattfanden. ....	84

Abb. 19: Streudiagramm zur Darstellung möglicher Korrelationen zwischen der zeitlich ersten postoperativen Transplantatgröße nach Revisionsoperation und dem Zeitraum bis zur radiologisch sichtbaren Einheilung in Tagen. Betrachtet werden 11 Transplantationsoperationen, bei denen eine oder zwei Revisionsoperationen vor der radiologischen Einheilung stattfanden.....	85
Abb. 20: Röntgenbild linke Hüfte Lauenstein, 2 Tage nach Transplantationsoperation mittels halbem Femurkopf und Spongiosachips.....	110
Abb. 21: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 20 mit zusätzlichen Messungen.....	111
Abb. 22: Röntgenbild linke Hüfte Lauenstein, 3 Jahre und 1 Monat nach Transplantationsoperation. Das Knochentransplantat ist eingeeilt.....	112
Abb. 23: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), 4 Tage nach Transplantationsoperation mittels Blocktransplantat und großen Spongiosachips.....	113
Abb. 24: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 23 mit zusätzlichen Messungen.....	114
Abb. 25: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), 2 Jahre nach Transplantationsoperation. Das Knochentransplantat ist eingeeilt.....	115
Abb. 26: Röntgenbild rechtes Knie lateral, 1 Tag nach Transplantationsoperation mittels Spongiosachips.....	116
Abb. 27: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 26 mit zusätzlicher Messung.....	117
Abb. 28: Röntgenbild rechtes Knie lateral, knapp 1 Jahr nach Transplantationsoperation. Das Knochentransplantat ist eingeeilt.....	118
Abb. 29: Röntgenbild linkes Knie AP, 2 Tage nach Transplantationsoperation mittels Spongiosachips.....	120
Abb. 30: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 29 mit zusätzlichen Messungen.....	121
Abb. 31: Röntgenbild linker Oberschenkel mit Knie AP, fast 2 Monate nach primärer Transplantationsoperation. Das Osteosynthesenmaterial mussten aufgrund einer Plattenverbiegung gewechselt werden, dem vorhandenen allogenen Femurkopfmaterial wurde eine fibuläre Spananlagerung zugefügt.....	122
Abb. 32: Röntgenbild linker Oberschenkel AP, nach erneuter Revisionsoperation aufgrund einer verzögerten Knochenbruchheilung. Die allogene avitale Femurkopfspongiosa musste entfernt werden und die neue Defektauffüllung wurde mit einem Gemisch aus autologer Beckenkammpongiosa und aus Fremdspongiosa eines weiteren allogenen Femurkopfes durchgeführt. Die fibuläre Spananlagerung blieb erhalten.....	123
Abb. 33: Röntgenbild linker Oberschenkel AP. Plattenbruch der lateralen Platte und Ausbildung einer Femur-Pseudarthrose.....	124
Abb. 34: Röntgenbild linker Oberschenkel AP, erster postoperativer Tag nach der dritten Revisionsoperation, welche aufgrund der Femur-Pseudarthrosenbildung und des Plattenbruchs durchgeführt werden musste. Die alten Osteosynthesen wurden entfernt und eine winkelstabile Doppelplattenosteosynthese eingesetzt. Das in der vorherigen Operation eingesetzte Knochenmaterial wurde bis auf den Fibulaspan ebenfalls entfernt. Die neue Defektfüllung wurde durch allogene Spongiosa eines weiteren Femurkopfes vorgenommen.....	125
Abb. 35: Röntgenbild linker Oberschenkel mit Knie AP, acht Monate nach der letzten Revisionsoperation. Das eingesetzte Knochenersatzmaterial ist radiologisch noch nicht eingeeilt.....	126
Abb. 36: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), 3 Tage nach Transplantationsoperation mittels allogenem Femurkopf als Blocktransplantat.....	127
Abb. 37: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 36 mit zusätzlichen Messungen.....	128
Abb. 38: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), zweieinhalb Monate nach Transplantationsoperation und 2 Tage vor der Revisionsoperation aufgrund eines Infektes des Operationsgebietes. Das Knochentransplantat ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht radiologisch eingeeilt und muss in der Revisionsoperation entfernt werden.....	129

# 1 Einleitung

## 1.1 Der allgemeine Bedarf an Knochenersatz

Bei der Behandlung von ausgedehnten Knochendefekten spielt die Knochenersatztherapie heutzutage eine wichtige Rolle. Vor allem bei der Rekonstruktion nach Knochentumorresektionen und in der Endoprothesenchirurgie, besonders in der Hüftendoprothetik, aber auch bei der operativen Frakturbehandlung und in der Wirbelsäulenchirurgie werden verschiedenste Knochenersatzmaterialien eingesetzt. Sogar bei der schwierigen Behandlung von Pseudarthrosen wird in einem nicht zu unterschätzenden Anteil der Fälle auf einen Knochenersatz zurückgegriffen (Gotzen et al., 1997). Es wird geschätzt, dass in ungefähr 15% aller Operationen des menschlichen Skelettsystems die Notwendigkeit zum Knochenersatz besteht (Vilmar, Bachmann, 1996), wobei von einer stetigen Bedarfssteigerung auszugehen ist. 2004 betrug die Zahl der Knochengraft-Eingriffe in Deutschland 152.600 pro Jahr. Sechs Jahre später war diese Zahl schon auf 206.100 pro Jahr angestiegen (Jerosch et al., 2012b). Zur Verfügung stehen den Operateuren neben dem autogenen Knochenersatz und dem allogenen Knochenersatz, auch verschiedene synthetische Knochenersatzmaterialien wie beispielsweise Keramiken aus Kalziumphosphaten (Vilmar, Bachmann, 1996; Gotzen et al., 1997).

Die allogene Knochen transplantation gewinnt seit Jahren immer mehr an Bedeutung. In Deutschland wurde der Bedarf an allogenen Knochen transplantaten schon in den Anfängen der 90er- Jahren auf jährlich mindestens 15.000 geschätzt (Knaepler et al., 1994). Bis zum heutigen Tag muss von einem enormen Bedarfsanstieg ausgegangen werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2014). In den Vereinigten Staaten wird ebenfalls ein steigender Bedarf an Knochenersatzmaterialien gemeldet. Anfang dieses Jahrtausends wurden dort geschätzt 500.000 bis 600.000 Knochen transplantationsverfahren durchgeführt (Greenwald et al., 2001; Bucholz, 2002). Der Bedarf an allogenen Knochen transplantationen liegt mit um die 200.000 im Jahr noch deutlich höher als hierzulande (Khan et al., 2005).

## 1.2 Das Prinzip der Knochenneubildung beziehungsweise der Knochenintegration

Drei wesentliche Prozesse spielen bei einer erfolgreichen Knochen transplantation eine Rolle. Hierbei handelt es sich um die Osteogenese, die Osteoinduktion und die Osteokonduktion (Teschner, Küsswetter, 1999; Giannoudis et al., 2005; Fillingham, Jacobs, 2016).

Bei der Osteogenese kommt es aufgrund überlebender Osteoblasten zu einer Knochenneubildung und Knochenentwicklung (Heng et al., 2004; Teschner, Küsswetter, 1999).

Die Osteoinduktion beschreibt den Vorgang, dass durch den Reiz des eingesetzten Transplantates, unter anderem durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den Transplantatbestandteilen, die Knochenneubildung angeregt wird und somit eine Proliferation von Mesenchymzellen und deren Weiterentwicklung zu differenzierten Knochenzellen wie den Osteoblasten stattfindet (Albrektsson, Johansson, 2001; Urist et al., 1967; Schweiberer, 1986; Teschner, Küsswetter, 1999). *Bone Morphologic Protein (BMP)*, *Transforming growth factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1), *Insulin-like growth factor (IGF-1)*, *Fibroblast growth factors (FGFs)* und *Platelet-derived growth factors (PDGFs)* sind einige Wachstumsfaktoren, die in diesem Zusammenhang immer wieder genannt werden (Urist, Strates, 1971; Liebermann et al., 2002; Oreffo, 2004; Hara et al., 2015; Nauth et al., 2010; Nauth et al., 2011; Wolski et al., 2015; Teschner, Küsswetter, 1999; Schmidmaier et al., 2008).

Die Funktion des Knochentransplantates als dreidimensionale Leitschiene, die die Gefäßeinsprossung und somit auch das Einwandern von Osteoprogenitorzellen in den Transplantationsbereich fördert, wird als Osteokonduktion bezeichnet (Albrektsson, Johansson, 2001; Teschner, Küsswetter, 1999).

### 1.3 Anforderungen an den optimalen Knochenersatz

Ein optimaler Knochenersatz ist in der Lage osteogenetische, osteoinduktive und osteokonduktive Wirkungen auszuüben und verfügt somit über eine hohe biologische Eigenpotenz. Auch geht von ihm keine Kanzerogenität, Toxizität, oder Infektiosität aus. Er fördert keine immunologischen Abstoßungsreaktionen und hat gute biomechanische Eigenschaften, die zu einer ausreichenden Stabilität führen. Der Einbau des optimalen Knochenersatzes erfolgt in das Wirtslager nicht nur zu Teilen, sondern vollständig. Außerdem ist der optimale Knochenersatz zu jeder Zeit und in ausreichender Menge verfügbar. Er lässt sich leicht bearbeiten, ist einfach in der Handhabung und lässt sich gut lagern. Zudem erbringt der optimale Knochenersatz hohe Einnahmen bei möglichst niedriger Kostenverursachung. Jeder der aktuell einsetzbaren Knochenersatzmaterialien und die unterschiedlichen Maßnahmen zur Desinfektion allogener Knochentransplantate besitzen ihre Vor- und Nachteile. Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft erfüllt keiner von ihnen alle Kriterien des optimalen Knochenersatzes (Gotzen et al., 1997; Rueger et al., 2010).

## 1.4 Die verschiedenen Knochenersatzmaterialien: Vorteile und Nachteile

Der autologe Knochenersatz gilt als „*golden standard*“. Die Gefahr einer Infektion mit potentiellen Keimen und das Risiko einer immunologischen Reaktion sind vernachlässigbar (Cypher, Grossmann, 1996; Rueger 1998). Auch die biologische Wertigkeit des autologen Knochens ist besonders hoch, denn er hat unter allen Knochenersatzmaterialien die höchste Regenerationsfähigkeit. In einem autogenen Knochenersatz sind osteogenetische Vorgänge, zumindest an der Transplantatoberfläche, durch überlebende Osteoblasten nachgewiesen und die osteoinduktive und osteokonduktive Wirkung wird ebenfalls als hoch eingestuft (Gazdag, 1995; Betz, 2002, Finkemeier 2002, Vaccaro et al., 2002).

Obwohl der autologe Knochenersatz, besonders in der Pseudarthrosenbehandlung aufgrund des schlechten Ersatzlagers, auch noch heute gerne eingesetzt wird, oder zumindest zusätzlich zum allogenen Knochenersatz Verwendung findet (Hanslik L., 1971; Fernandez-Bances et al. 2013), gibt es mittlerweile Studien, die selbst in der schwierigen Pseudarthrosenbehandlung dem allogenen Knochentransplantat keine wesentlichen Nachteile in den Behandlungsergebnissen gegenüber dem autologen Knochentransplantat nachweisen können (Lin, Lin, 2010). In einigen Fällen ist die allogene Knochentransplantation unter der Berücksichtigung der Indikationsstellung sogar der autologen Knochentransplantation überlegen. Hier entfällt nämlich die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs, meistens am Beckenkamm, als Entnahmestelle für das autologe Knochenmaterial, und somit eine Vergrößerung des Operationstraumas und eine Erhöhung des Komplikationsrisikos (Grob, 1989; Pitzen et al., 2004; Summers, Eisenstein, 1989). Der allogene Femurkopf ist bei der Primärimplantation einer Hüfttotalendoprothese ein so genanntes „Überschussgewebe“ (Maronna U., 2012). Er führt bei seiner Beschaffung aufgrund des fehlenden zusätzlichen Eingriffs nicht zu einer Komorbidität und ist anders als die autologen Transplantate nicht nur in eingeschränkter Menge verfügbar (Greenwald et al., 200; Calori et al., 2011). Die Osteokonduktivität steht beim allogenen Knochen deutlich im Vordergrund, denn er besitzt im Gegensatz zum autologen Knochenersatz keinerlei osteogenetische Eigenschaften. Osteoinduktive Vorgänge hingegen konnten durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren ebenfalls nachgewiesen werden (Bauer, Muschler, 2000; Finkemeier 2002; Roberts, Rosenbaum, 2012; Giannoudis et al., 2005). Die größte Gefahr bei der Verwendung von allogenen Knochenersatz liegt in der möglichen immunologischen Abstoßung, sowie der Gefahr einer infektiösen Übertragung durch fehlende Sterilität (Betz, 2002; Rueger et al., 2010; Medawar, 1944, Calori et al., 2011). Aufgrund dessen müssen neben einem geeigneten Auswahlverfahren der Spender auch sichere Desinfektionsmaßnahmen vor der Verwendung

des allogenen Materials durchgeführt werden (Heiß et al., 2013; Pruß, Frommelt, 2012a, Pruß 2012b).

Neben dem autologen und dem allogenen Knochenersatz gibt es noch alloplastische Knochenersatzmaterialien wie beispielsweise synthetische oder biologische Keramiken. Diese haben osteokonduktive Eigenschaften aufgrund ihrer in der Regel guten Porosität, wohingegen eine Osteogenese oder eine Osteoinduktion, ohne Hinzufügung osteoinduktiver Wachstumsfaktoren, nicht zu erwarten ist (De Long et al., 2007; Roberts, Rosenbaum, 2012; Bucholz, 2002; Zimmermann, Moghaddam, 2011). Ein knöcherner Einbau und eine klinische Wirksamkeit sind dennoch in vielen Studien nachgewiesen (Bucholz et al., 1989, Fillingham et al., 2012; Zimmermann et al., 2003; Aulakh et al., 2009; Bajammal et al., 2008; Cameron et al., 1977; Cameron 1992; McAndrew et al., 1988; Nguyen et al., 2004). Sowohl von einer Infektiosität als auch von immunogenen Nebenwirkungen ist nicht auszugehen (Vaccaro et al., 2002; Roberts, Rosenbaum, 2012; Jarcho, 1981; Moore et al., 2001; Bucholz, 2002; Zimmermann, Moghaddam, 2011). Aus biomechanischer Sicht besitzen die keramischen Knochenersatzmaterialien oft das Problem der zu geringen Festigkeit, so dass sie bei stark belasteten Körperteilen nicht eingesetzt werden können, vor allem bei ausgebildeter Porosität der Materialien, welche wiederum für das Einwachsverhalten wichtig ist (Takagi, Chow, 2001; Bohner, 2001).

Eine weitere Möglichkeit des Knochenersatzes besteht in der Verwendung von xenogenen Knochentransplantaten. Hierbei handelt es sich um artfremdes Knochenmaterial wie beispielsweise Knochen vom Rind oder vom Schwein. Xenogener Knochen hat osteokonduktive Eigenschaften, allerdings sind bei ihm weder osteogenetische noch osteoinduktive Vorgänge zu erwarten (Issa et al., 2016; Schwenger, Ehrenfeld, 2011). Eine Zumischung von osteoinduktiven Substanzen wie dem BMP zum demineralisierten xenogenen Knochen kann die Wirksamkeit verbessern (Thoma et al., 2015; Issa et al., 2016). Probleme werden vor allem in der Gefahr der immunologischen Abstoßung aufgrund einer unvollständigen Enteiweißung und in der Übertragung von Zoonosen gesehen (Lane et al., 1999; Schwenger, Ehrenfeld, 2011).

Neben den medizinisch-technischen Anforderungen an den Knochenersatz, beeinflussen im klinischen Alltag natürlich auch wirtschaftlich-ökonomische Faktoren die Verwendungsmöglichkeiten. Der allogene Femurkopf liegt, wenn er wie im Johanna-Etienne-Krankenhaus in Neuss in der hauseigenen Knochenbank hergestellt und nicht aus kommerziellen Knochenbanken eingekauft wird, in den Herstellungskosten mit ungefähr 243 Euro deutlich unter den Beschaffungskosten anderer Knochenersatzstoffe wie beispielsweise

den keramischen Knochenersatzmaterialien. Hofmann et al. (1996) kam mit 425 DM Kosten pro allogenen Knochentransplantat aus der klinikinternen Knochenbank zu einem vergleichbaren Ergebnis. Ebenso ist anzumerken, dass es durch eine autogene Knochentransplantation im System der *Diagnosis Related Groups* (DRG-System) im Allgemeinen zu keiner Aufwertung der DRG kommt. Allogene Knochentransplantationen hingegen führen durch die Eingruppierung ins DRG oftmals zu einer deutlichen Erlössteigerung. Die ökonomischen Aspekte einer allogenen Knochenbank sind somit ebenfalls als attraktiv einzustufen. (Jerosch et al., 2012a)

### 1.5 Vergleich unterschiedlicher Desinfektionsverfahren und die Überlegenheit des Thermodesinfektionsverfahrens

Um die Gefahr der Krankheitsübertragung durch die allogene Knochentransplantation zu minimieren, stehen für die Desinfektion des entnommenen Knochenmaterials verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Obwohl die chemische Desinfektion als erfolgreiches klinisches und zuverlässiges Verfahren für die Sterilisation von menschlichen Knochentransplantaten angesehen wird (Pruss et al., 1999; Pruss et al., 2001b; Pruss et al., 2002b; Pruss et al., 2003a), gibt es viele kritische Stimmen, die dazu führen, dass dieses Verfahren im klinischen Bereich kaum mehr eine Rolle spielt. Knaepler et al. berichtete 1994 von einer solch schlechten Penetration vieler chemischer Substanzen in den Knochen, dass eine aggressive Vorbehandlung des Knochentransplantates unabdingbar ist. Auch ist wegen der schlechten Penetration eine lange Einwirkungszeit mit anschließender langer Desorptionszeit erforderlich (Kühne, Refior, 1993). Widersprüchlich zu den oben genannten Untersuchungen von Pruss et al. (1999, 2001b, 2002b, 2003a) wird auch eine unzureichende HIV-Inaktivierung durch die chemische Desinfektion in der Literatur beschrieben (Knaepler et al., 1992a). Die klinische Verwendung von chemisch desinfizierten Knochentransplantaten bewerteten Malinin und Brown (1996) sehr kritisch. Sie sahen eine hohe Komplikationsrate bei der Verwendung von mittels Ethylenoxid sterilisierten Knochentransplantaten mit der Entstehung von Pseudarthrosen in 76% der Fälle. Ebenso werden toxische, sowie potentiell mutagene und kanzerogene Effekte diskutiert (Knaepler et al., 1994).

Die Desinfektion durch radioaktive Strahlung wird seit Jahrzehnten erst als effektives Verfahren gegenüber den meisten bakteriellen und viruziden Krankheitserregern angesehen, wenn eine Dosis von mindestens 2,5 Mrad erreicht wird (Knaepler et al., 1994; von Garrel, Gotzen, 1998, Nguyen et al., 2007a; Campbell et al., 1994). Doch es finden sich auch Studien

in denen eine weitaus höhere Dosis als 2,5 Mrad als notwendig erachtet wird, um beispielsweise das gefährliche HI-Virus, oder das bovine Parvovirus, inaktiveren zu können (Smith RA, 2001; Campbell, Li, 1999, Pruss et al., 2001a; Pruss et al., 2002a). Außerdem sind die mechanischen und biologischen Eigenschaften des Knochens aufgrund der radioaktiven Strahlung herabgesetzt (Nguyen et al., 2007b; Akkus et al., 2005; Loty et al., 1990; Kühne, Refior, 1993), vor allem bei dem Einsatz höherer Dosen. Ein Abfall der biomechanischen Stabilität auf 65% des Kontrollwertes durch eine Bestrahlung mit mindestens 2,5 Mrad oder höher beschrieben Knaepler et al. (1991). Bei geringen Dosen unter 2,5 Mrad ist keine Einschränkung der mechanischen Stabilität zu erwarten (Balsly et al., 2008), wohingegen die Effektivität wie oben beschrieben bei dieser geringen Dosis nicht mehr gewährleistet ist. Des Weiteren wird beim Einsatz von radioaktiver Strahlung eine potentiell mutagene Gefahr durch die Freisetzung freier Radikale diskutiert (Nguyen et al., 2007; von Garrel, Gotzen, 1998; Akkus et al., 2005). Obwohl die klinische Verwendung von radioaktiv bestrahlten Knochentransplantaten zu guten Ergebnissen geführt hat (Garbuz et al., 1996, Siemssen 2003), raten manche Autoren aufgrund der genannten Nachteile von dem Einsatz dieser Desinfektionsmaßnahme bei der allogenen Knochentransplantation ab (Campbell, Li, 1999).

Wird zur Desinfektion des Knochentransplantates auf das Verfahren der Autoklavierung zurückgegriffen, einer Wasserdampfsterilisation bei Temperaturen von 134 °C, so ist als Folge hiervon mit einer deutlichen Einschränkung der mechanischen Stabilität zu rechnen. Der Festigkeitsverlust des Transplantates durch die Autoklavierung wird in der Literatur mit bis zu 85% angegeben (von Garrel, Gotzen, 1998; Knaepler et al., 1991a). Auch berichteten Knaepler et al. 1992b, 1992c, 1994 von einer Verringerung der biologischen Wertigkeit mit einer reduzierten klinischen Wirksamkeit und verzögerten Einheilung des Transplantates. Die Komplikationsrate bei der klinischen Verwendung autoklavierter Knochentransplantate wurde mit 21% als unverträglich hoch angegeben (Knaepler et al., 1994). In anderen Studien hingegen wurde keine erhöhte Komplikationsrate ausgemacht (Harrington et al, 1986; Wagner, Pesch, 1989; Massin et al., 1995).

Die Thermodesinfektion ist mittlerweile ein weit verbreitetes Sterilisationsverfahren für allogene Knochen. Der Festigkeitsverlust der thermodesinfizierten Knochentransplantate wird im Vergleich zu rein kryokonservierten Knochentransplantaten mit 10-15% angegeben und ist somit gering (von Garrel, Gotzen, 1998; Knaepler et al., 1991a; Knaepler et al., 1992b). Die osteoinduktiven Eigenschaften des Knochens bleiben zwischen 50 und 80% erhalten, während die Osteokonduktivität durch die Thermodesinfektion überhaupt nicht beeinträchtigt wird (von Garrel, Gotzen, 1998; Ooura et al., 1990). Neben der weitgehend erhaltenen

biologischen Wertigkeit, sind potentiell mutagene, kanzerogene oder toxische Wirkungen durch die Wärmebehandlung nicht zu erwarten (Knaepler et al., 1992b, Knaepler et al., 1994). Das Thermodesinfektionsverfahren ist besonders aufgrund der hohen Sicherheit bezüglich Immunogenität, Kanzerogenität und Infektiosität und auch aufgrund der guten Steuerbarkeit im Vergleich zu anders hergestellten Knochentransplantaten deutlich hervorzuheben und somit anderen Desinfektionsmaßnahmen überlegen (Knaepler et al., 1992b). Die effektive Abtötung von vegetativen Bakterien, Viren und Pilzen durch das Thermodesinfektionsverfahren konnte mehrfach nachgewiesen werden (Knaepler et al., 1992b; Knaepler et al., 1994; von Garrel et al., 1997; Pruss et al., 2001a; Pruss et al., 2003a; Pruss et al., 2003c). Eine Rhesusantigenität ist beim thermodesinfizierten Knochentransplantat nicht mehr zu erwarten (Knaepler et al., 1990; von Garrel, Gotzen, 1998).

## 1.6 Ziele der Dissertation

Die Knochenersatztherapie mittels thermodesinfizierter Femurköpfe ist ein weit verbreitetes Verfahren. Die orthopädische/unfallchirurgische Klinik des Johanna-Etienne-Krankenhauses in Neuss verfügt über eine klinikeigene Knochenbank und verzeichnete besonders in den letzten Jahren einen Bedarfsanstieg an allogenen Knochenersatz. In Neuss lässt sich dieser Bedarfsanstieg vor allem durch die altersbedingte Häufung an Revisionsoperationen bei Patienten mit einer Hüfttotalendoprothese erklären.

Bei jedem notwendigen Knochenersatz steht der Operateur vor der Frage, welches Knochenersatzmaterial am besten verwendet werden soll. Die Möglichkeiten sind heutzutage vielseitig. Der thermodesinfizierte allogene Knochen bietet aufgrund seiner Sicherheit, seiner Verfügbarkeit, seinen guten biomechanischen Eigenschaften und seiner biologischen Wertigkeit, aber auch aufgrund seiner wirtschaftlich-ökonomischen Faktoren ein breites Spektrum an Einsatzmöglichkeiten. Einer der wichtigsten Punkte für den Operateur und vor allem auch für den Patienten, ist jedoch die Frage wie erfolgreich sich die klinische Verwendung des Knochenersatzmaterials darstellt. Wie hoch ist die Erfolgsrate der Operationen in denen mit allogenen Knochenmaterial gearbeitet wurde? Gibt es vermehrte Komplikationen? Heilt das eingesetzte Knochenmaterial gut ein? Diese Fragen bilden das Zentrum dieser Studie. Es gibt einige andere Studien, die sich bereits mit der Frage der Einheilung bei allogenen thermodesinfizierten Knochenmaterialien beschäftigt haben. Auch die Beurteilung mithilfe der Röntgendiagnostik ist eine beliebte und oft angewendete Methode. Die Besonderheit an dieser Studie liegt an dem sehr großen Stichprobenumfang, an

der heterogenen Patientengruppe, sowie an den unterschiedlichen Transplantationslokalisationen/ und -indikationen, sodass besonders viele Vergleichsmöglichkeiten geboten werden. Außergewöhnlich sind außerdem die hohe Vielzahl an patientenbezogenen und transplantatbezogenen Faktoren, die bei der Analyse bezüglich der Einheilung miteinbezogen werden. So können aufgrund der vielseitigen und sehr großen Datenlage auch weiterführende Fragen geklärt werden. Spielen Vorerkrankungen des Patienten, oder dessen Alter, bei der Einheilung des Knochens eine Rolle? Ist die Lagerungszeit ein entscheidender Faktor? Sind große Transplantate in der Einheilung langsamer als kleine Transplantate? Gibt es Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Transplantationslokalisationen? Ist die Einheilung erschwert, wenn zuvor eine Infektion im Operationsgebiet behandelt werden musste? Ist die Anzahl der Voroperationen wichtig für die Einheilung beziehungsweise für die Erfolgsrate? Gibt es signifikante Unterschiede bei der Einheilung des Transplantates zwischen den verschiedenen Operationsindikationen? Die hier aufgeführten Fragen sind nur Beispiele, denn weitaus mehr Fragestellungen werden in der Studie betrachtet. Viele neue Aspekte, die innerhalb der Studie beleuchtet werden, sind in dieser Weise in der Literatur noch nicht zu finden. Es ist somit die Möglichkeit gegeben bisher unbekannte Zusammenhänge zu entdecken und zu analysieren.

## **2 Methodik**

### **2.1 Das Verfahren der Thermodesinfektion nach dem Marburger Knochenbanksystem**

Im Johanna-Etienne-Krankenhaus in Neuss wird zur Thermodesinfektion der entnommenen Femurköpfe ausschließlich das Marburger Knochenbanksystem der Firma Telos (Lobator sd-2) verwendet. Unter aseptischen Bedingungen wird der Femurkopf dem Spender im Rahmen einer Operation zur Primärimplantation einer Hüfttotalendoprothese entnommen und äußerlich bezüglich Nekrosen, Malazien, größeren Defekten und sonstigen Auffälligkeiten inspiziert. Es folgt die Messung des Femurkopfdiameters, welcher aus desinfektionstechnischen Gründen 56 mm nicht überschreiten darf. Handelt es sich um einen größeren Femurkopf, so muss dieser halbiert werden. Eine möglichst vollständige Entknorpelung des Transplantates ist ebenfalls vor dem Desinfektionsprozess notwendig. Nach dem darauffolgenden Einfügen des Femurkopfes in das Aufbereitungs- und Transportgefäß, wird dieses Gefäß mit warmer steriler Ringer-Lösung aufgefüllt und umgehend verschlossen. Ab diesem Zeitpunkt befindet sich der Femurkopf bis zur Transplantation in einem geschlossenen System. Das rein thermische Desinfektionsverfahren

erfolgt im hierfür vorhergesehenen Lobator sd-2. Insgesamt dauert der Desinfektionsprozess 94 Minuten, wobei für mindestens 15 Minuten eine Temperatur von 82, 5° C im Femurkopfzentrum erreicht werden muss. Das Prozessprotokoll wird nach beendeter Desinfektion ausgedruckt und bezüglich Fehlermeldungen überprüft. Da es sich bei dem Aufbereitungs- und Transportgefäß um ein Zwei-Kammer-System handelt, ist bei der anschließenden Sterilitätskontrolle ein Öffnen dieses Gefäßes nicht mehr erforderlich. Die Ringerlösung wird aus der Kammer, in welcher sich auch das Transplantat befindet, in die zweite separate Kammer abgelassen und von dort werden dann je 10 ml Ringerlösung in eine aerobe und anaerobe Blutkulturflasche überführt und zur mikrobiologischen Untersuchung verschickt. Sind bis zum jetzigen Prozesszeitpunkt keine Beanstandungen aufgetreten, wird der Femurkopf bis zur Transplantation bei -70° C gelagert.

## 2.2 Klinische Daten und Verteilungen

### 2.2.1 Patientenauswahl

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen dem 05.01.2000 und dem 27.01.2011 im Johanna-Etienne-Krankenhaus in Neuss eine allogene Knochentransplantation mit Transplantaten aus der krankenhauseigenen Knochenbank erhalten hatten.

### 2.2.2 Anzahl der Transplantationsoperationen mit der Verwendung eines allogenen Knochenersatzes

Im genannten Studienzeitraum wurden insgesamt an 166 Patienten Transplantationsoperationen mit humanem allogenen thermodesinfizierten und gefrierkonservierten Femurkopf im Johanna- Etienne-Krankenhaus Neuss durchgeführt. 19 der 166 Patienten erhielten eine zweite Operation, in welcher erneut eine Femurkopftransplantation vorgenommen werden musste, wobei jedoch bei 5 dieser 19 Patienten ein anderes Operationsgebiet als das vorherige als Lokalisation für das Transplantat gewählt wurde. 4 der 19 Patienten wurden dreimalig innerhalb eines Operationsgebietes mit allogenen Knochenersatz versorgt. Zusammengefasst fanden somit 189 Transplantationsoperationen statt. Insgesamt 207 Spenderknochen wurden in den 189 Operationen verwendet. In folglich 18 Operationen wurden zwei allogene Femurköpfe für den Knochenersatz benötigt. (Tabelle 1)

### 2.2.3 Verwendung anderer Knochenersatzmaterialien

Bereits vor der ersten Operation mit allogenen Femurkopf wurde in 12 Fällen autologer oder anderer Knochenersatz zur Defektfüllung im entsprechenden Operationsgebiet benutzt. In über der Hälfte der Fälle (58%) handelte es sich hierbei um die Behandlung von Knochentumoren, wobei nach der Exzision des Tumors der Defekt primär mithilfe von Palacosplomben aus Knochenzement aufgefüllt wurde. In 4 der 12 Fälle fand vor der ersten allogenen Femurkopftransplantation die Defektfüllung mittels autologer Beckenkammpongiosa statt.

Bei 75% aller durchgeführten Transplantationsoperationen handelte es sich um die erste Transplantationsoperation mit allogenen Femurkopfknochen im entsprechenden Operationsgebiet bei der zusätzlich kein weiteres Knochenersatzmaterial benutzt wurde. Bei 131 Fällen in dieser Gruppe reichte zur Defektauffüllung das Knochenmaterial eines Femurkopfes, wohingegen bei 12 Operationen zwei Femurköpfe benötigt wurden. In 23 Operationen, bei denen erstmals beim entsprechenden Patienten allogener Femurkopf benutzt wurde, musste zusätzlich autologer oder anderer Knochenersatz für eine ausreichende Versorgung transplantiert werden. In die Gruppe autologer Knochenersatzmaterialien wurden dabei sowohl die Verwendung von autologer Beckenkammpongiosa als auch der Knochenersatz durch Verwendung autologer Patella, autologen Fibulaspanns, oder eines autologen Femurkopfes gezählt. Andere Knochenersatzmaterialien waren Calciumphosphat, welches einmal Verwendung fand, und keramisches Knochenersatzmaterial, welches dreimal benutzt wurde. In 20 dieser 23 Operationen wurde ein allogener Femurkopf, in den anderen 3 Operationen jeweils zwei allogene Femurköpfe transplantiert. Bei einem Patienten in dieser Gruppe wurde aufgrund einer fibrösen Dysplasie im proximalen als auch im distalen Femur eine Defektauffüllung beider Operationsbereiche mit dem Material eines einzelnen allogenen Femurkopfes vorgenommen. Jedoch wurde nur im Bereich der fibrösen Dysplasie des distalen Femurs zusätzlich eine autologe Fibula verwendet.

Nach der ersten, oder zwischen der ersten und der zweiten Operation mit allogenen Femurkopftransplantaten, wurde insgesamt in 5 Fällen autologer oder anderer Knochenersatz im entsprechenden Operationsgebiet eingesetzt. Dabei handelte es sich dreimal um eine autologe Fibulatransplantation, einmal in Kombination mit autologem Femurkopfmateriale, und in zwei Fällen um eine Defektauffüllung mit Palacosspacern bei Pseudarthrosenbildung.

Bei den 19 Patienten, die eine zweite allogene Transplantationsoperation erhielten, wurden in 4 Fällen weitere Knochenersatzmaterialien hinzugenommen. Dreimalig wurde hierbei autologe Beckenkammpongiosa eingesetzt, einmal in Kombination mit der

Verwendung eines autologen Fibulaspans und einmal unter Zusatz von Calciumphosphat. In dem anderen Fall wurde zum allogenen Femurkopf Calciumphosphat als alleiniger weiterer Knochenersatz benutzt. Bei 3 Patienten mussten in der zweiten Operation jeweils zwei allogene Femurköpfe eingesetzt werden, wobei einmal das Operationsgebiet nicht mit dem vorherigen Operationsgebiet übereinstimmte.

Eine Patientin erhielt nach der zweiten Transplantationsoperation mit allogenen Femurkopfmaterial im entsprechenden Operationsgebiet eine alleinige Knochendefektauffüllung mit Calciumphosphat, worauf auch zu einem späteren Zeitpunkt keine weitere Defektauffüllung mehr nötig war.

In den 4 Fällen, in denen im gleichen Operationsgebiet dreimalig eine allogene Transplantationsoperation vorgenommen wurde, musste in der jeweils dritten Transplantationsoperation in einem Fall autologe Beckenkammpongiosa sowie ein autologer Fibulaspan zusätzlich zum allogenen Femurkopf transplantiert werden. Bei den 3 anderen Patienten wurde kein weiterer Knochenersatz zum allogenen Femurkopf verwendet.

Insgesamt wurden 161 von den 189 allogenen Transplantationsoperationen (85%) ohne zusätzlichen Knochenersatz durchgeführt. (Tabelle 1)

Anzahl der Op mit allogenen Femurkopf pro Patient	Op-Gebiete	Anzahl verwendeter allogener Femurköpfe pro Op	autologer/ anderer Knochenersatz	Anzahl insgesamt
0	-	-	autologer oder anderer	12
1. Op	A	1	-	131
1. Op	A	1	autologer	16
1. Op	A	1	anderer	3
1. Op	A	2	-	12
1. Op	A	2	autologer	2
1. Op	A	2	anderer	1
1. Op	AB *	1	autologer **	1
nach der 1. Op	-	-	autologer oder anderer	3

zwischen 1. und 2. Op	-	-	autologer oder anderer	2
2. Op	A	1	-	8
2. Op	A	1	autologer	2
2. Op	A	1	anderer	1
2. Op	A	1	autologer und anderer	1
2. Op	A	2	-	2
2. Op	B	1	-	4
2. Op	B	2	-	1
nach der 2. Op	-	-	autologer oder anderer	1
3. Op	A	1	-	3
3. Op	A	1	autologer	1

**Tabelle 1: Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Anzahl der patientenbezogenen Operationen mit der Verwendung eines allogenen Femurkopfes, Menge der verwendeten Femurköpfe pro Operation und Verwendung zusätzlicher Knochenersatzmaterialien**

A: Erstes Operationsgebiet pro Patient, B: Zweites Operationsgebiet pro Patient, Op: Operation

Autologer Knochenersatz: Autologe Beckenkammpongiosa, autologer Fibulaspan, autologe Patella, autologer Femurkopf

Anderer Knochenersatz: Calciumphosphat, keramisches Knochenersatzmaterial, Knochenzement (Palacos)

\* in der gleichen Operation zwei Operationsgebiete, \*\* an einem der beiden Operationsgebiete

#### 2.2.4 Alters- und Geschlechtsverteilung der Empfänger

In den 189 Operationen waren die Empfänger zu etwa einem Viertel männlichen Geschlechts (27%) und zu drei Viertel weiblichen Geschlechts (73%). Das Durchschnittsalter der Empfänger lag bei 67 Jahren. Der Median der Altersverteilung zeigte ein Alter von 71 Jahren. 13 Jahre war der jüngste Empfänger innerhalb der Studiengruppe. Der älteste Empfänger hatte ein Alter von 91 Jahren. (Tabelle 2)

#### 2.2.5 Alters- und Geschlechtsverteilung der Spender

Obwohl 207 Spenderköpfe verwendet wurden, werden in der Analyse der Alters- und Geschlechtsverteilung der Spender nur 204 berücksichtigt, da bei 3 Spenderköpfen die Datenlage nicht vollständig war. Weiblich waren 60 % der Spender. Bei 40% der Spender handelte es sich um Männer. Durchschnittlich lag das Spenderalter bei 65 Jahren. Der Median

der Altersverteilung lag bei ebenfalls 65 Jahren in dieser Gruppe. Der jüngste Spender hatte ein Alter von 35 Jahren. 87 Jahre war der älteste Spender. Es wurde bei den Spendern immer das Alter betrachtet, das die Spender zum Zeitpunkt der Entnahmeoperation hatten. Bei den Empfängern wurde sich nach dem Datum der Transplantationsoperation gerichtet. (Tabelle 2)

<b>Merkmal</b>	<b>Spender</b> Gesamt n = 204 (100%)	<b>Empfänger</b> Gesamt n = 189 (100%)
	<b>Geschlecht</b>	<b>Geschlecht</b>
Weiblich	n = 122 (60%)	n = 138 (73%)
Männlich	n = 82 (40%)	n = 51 (27%)
	<b>Alter bei Entnahme</b> in Jahren	<b>Alter bei Transplantation</b> in Jahren
Mittelwert	65	67
Median	65	71
Minimum	35	13
Maximum	87	91

**Tabelle 2: Alter- und Geschlechtsverteilung der Patienten**

n: Anzahl der Patienten

### 2.2.6 Lokalisationen und Indikationen für allogenen Knochenersatz

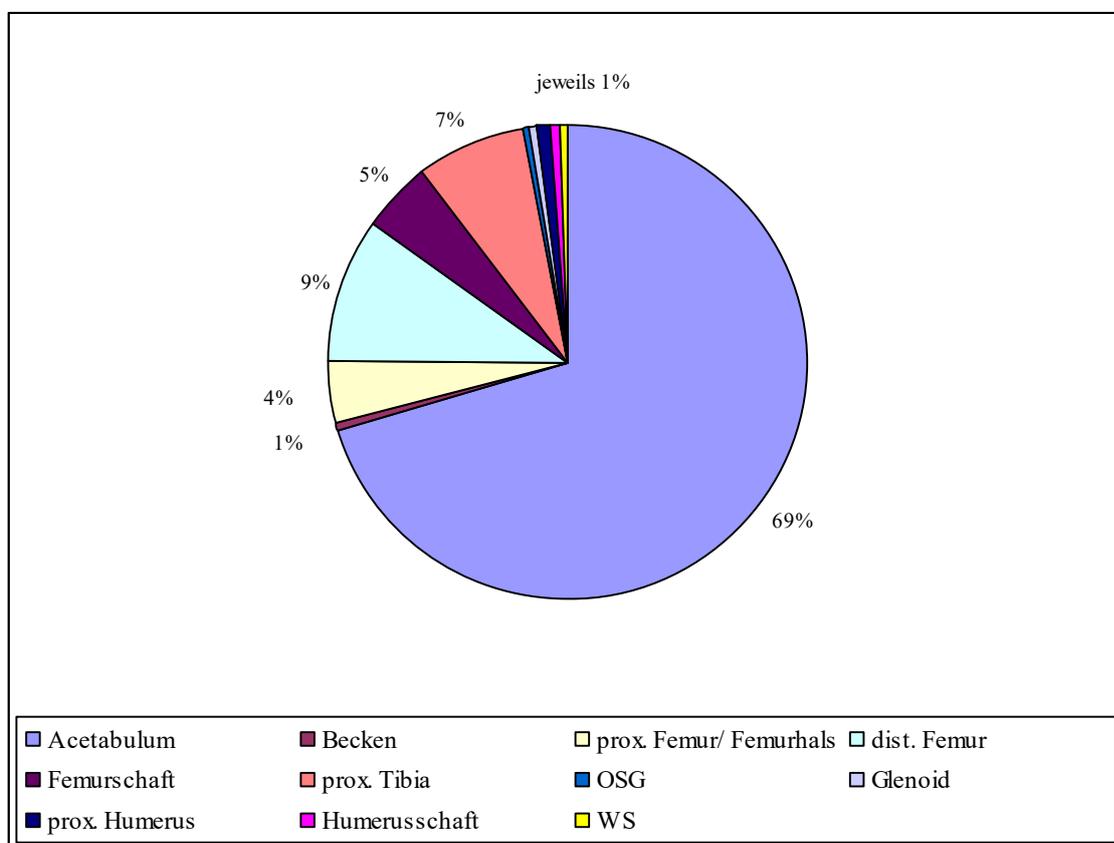
Defektauffüllungen bei Revisionsoperationen im Hüftgelenksbereich stellten im Johanna-Étienne-Krankenhaus in Neuss mit Abstand die häufigste Ursache für die Anwendung von allogenen Knochen-Transplantaten dar. Bei 69% der Operationen wurden die verwendeten Femurkopftransplantate in das Acetabulum eingesetzt. In 8 weiteren Fällen (4%) war der Femurhals oder das proximale Femur Lokalisationsort für den allogenen Knochenersatz. In 3 dieser 8 Fälle war eine Lockerung der Hüfttotalendoprothese im Bereich des Schaftes die Indikation zur Operation mit Verwendung allogenen Knochens. Somit wurden knapp über 70% aller allogenen Femurkopftransplantationen bei Operationen im Hüftgelenksbereich, vor allem im Sinne von Revisionsoperationen bei Hüfttotalendoprothesen, eingesetzt.

Die zweithäufigste Lokalisation der eingesetzten Transplantate befand sich im Kniegelenksbereich. Bei 16% der Operationen wurde das Transplantat entweder im Bereich des distalen Femurs (9%), oder im Bereich der proximalen Tibia (7%) verwendet, wobei es sich hierbei zur Hälfte (48%) um Operationen zur Defektauffüllung bei Knochentumoren handelte. Zu einem Viertel handelte es sich in dem Bereich um Operationen im Rahmen von

Frakturen oder Pseudarthrosen. Der Einsatz von allogenen Knochenmaterial bei Totalendoprothesenwechsel oder Arthrodesen des Kniegelenkes machten die restlichen 25% aus.

Der Femurschaft war zu 5% Ort der Transplantation. Zu jeweils 1% waren Glenoid, Becken, Wirbelsäule, oberes Sprunggelenk, proximaler Humerus und Humerusschaft als seltene Transplantationsorte vertreten.

In 3 Transplantationsoperationen wurde das Material des allogenen Femurkopfes an zwei verschiedenen Lokalisationen implantiert, so dass in diesen Fällen pro Operation zwei Lokalisationen in die Auswertung miteinbezogen wurden. (Abb.1)



**Abb. 1: Lokalisation des allogenen Transplantates**

dist: Distaler, OSG: Oberes Sprunggelenk, prox: Proximaler, WS: Wirbelsäule

In drei Operationen wurde an zwei verschiedenen Lokalisationen allogener Knochen transplantiert.

Eine Revisionsoperation aufgrund einer Totalendoprothesenlockerung war im Studienzeitraum die häufigste Indikation für eine Operation mit allogenen Knochenmaterial. Sie machten etwas mehr als die Hälfte aller Indikationen aus (53%).

Zweithäufigste Indikation war mit 13% die Reimplantation einer Endoprothese nach Interimsprothese oder Girdlestone-Situation. Als Girdlestone-Situation wird das Fehlen eines

Gelenkes nach operativer Entfernung bezeichnet, ohne Ersatz durch eine entsprechende Gelenkprothese.

Sowohl die Totalendoprothesenlockerungen, als auch die Reimplantationen einer Prothese, bezogen sich hierbei fast ausschließlich auf Prothesen des Hüftgelenkes. In jeweils einem einzigen Fall wurde allogener Knochen als Knochenersatzmaterial bei Operationen zur Reimplantation einer Endoprothese im Bereich des Kniegelenkes und des Schultergelenkes eingesetzt. Weitere Ausnahmen bildeten zwei Fälle in denen das Kniegelenk von einer Lockerung der Totalendoprothese betroffen war.

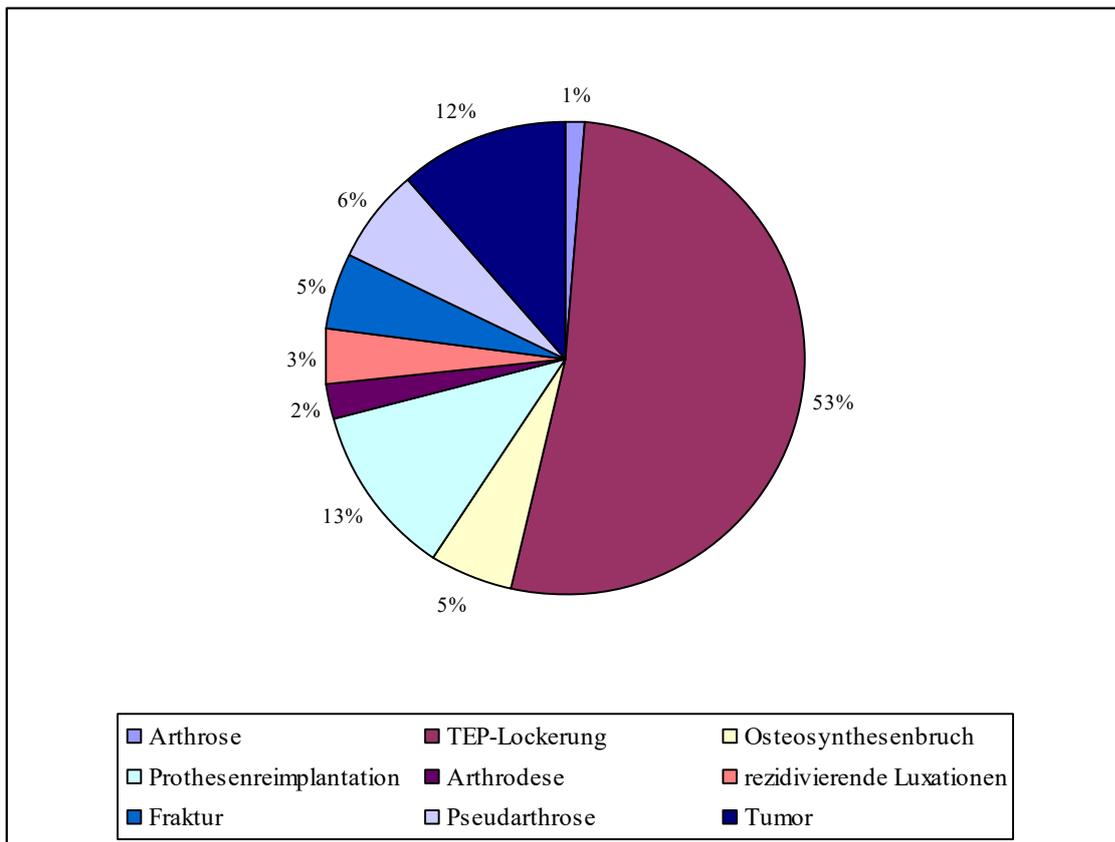
In 23 Fällen waren Knochentumore die Ursache für eine allogenen Knochentransplantation und bildeten somit mit insgesamt 12% der Operationen die dritthäufigste Indikation.

Weitere Indikationen waren Frakturen und Osteosynthesenbrüche mit jeweils 5% sowie Pseudarthrosenbildungen mit 6%. Rezidivierende Hüftluxationen machten 3% der Indikationsstellungen aus.

2% der Operationen mit Verwendung von allogenen Knochenmaterial waren Operationen in denen eine Arthrodesis durchgeführt wurde. Dreimalig war hiervon das Kniegelenk betroffen. In einem Fall war das obere Sprunggelenk Ort der Arthrodesis.

In 3 Fällen (1%) wurde bei primärer Hüfttotalendoprothesenimplantation allogener Knochen zur Defektauffüllung im Acetabulumbereich benötigt. Gründe hierfür waren zweimalig Coxarthrosen aufgrund dysplastischer Hüften und in einem Fall eine Coxarthrose mit ausgeprägten Osteolysen bei einem Patienten mit der Erkrankung eines multiplen Myeloms.

Einige Operationen wurden aufgrund mehrerer Indikationsstellungen durchgeführt. So kam es beispielsweise wegen einer Pseudarthrosenbildung mit begleitender Fraktur zu einer notwendigen Operation. Bei der hier dargestellten Häufigkeitsverteilung wurde in einem solchen Fall jede einzelne Indikation für sich gezählt. (Abb. 2)



**Abb. 2: Indikationen für eine Transplantationsoperation**

TEP: Totalendoprothese

### 2.2.7 Lagerungszeit nach abgeschlossener Thermodesinfektion

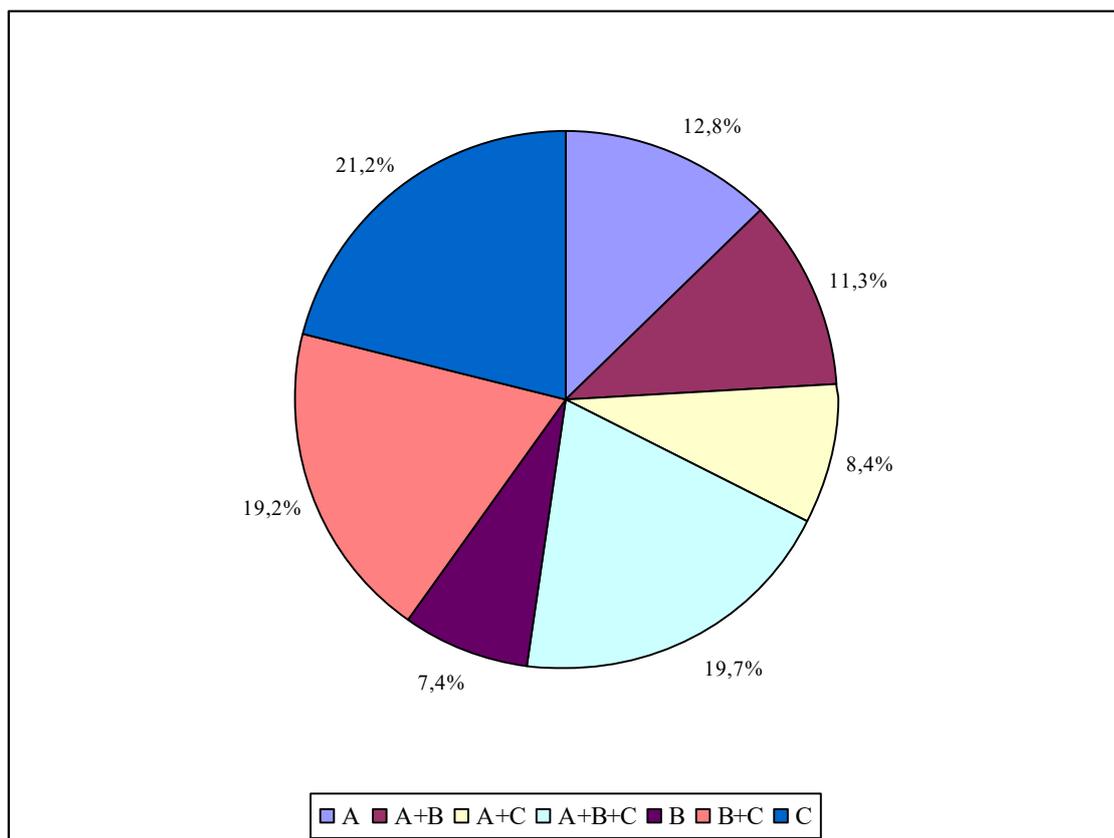
Die allogenen Femurköpfe der Spender wurden nach abgeschlossener Thermodesinfektion bei  $-70^{\circ}\text{C}$  bis zum Zeitpunkt der Transplantation in den Empfängerknochen gefrierkonserviert. Durchschnittlich umfasste die Lagerung der Spenderköpfe 94 Tage. Der Median der Lagerungszeit lag bei 89 Tagen. Die kürzeste Zeit, die ein Spenderkopf gelagert wurde, betrug 6 Tage. 638 Tage war die längste Lagerungszeit im betrachteten Studienzeitraum.

### 2.2.8 Größe der eingesetzten allogenen Femurköpfe

Bei jeder Operation, in der ein allogener Femurkopf transplantiert wurde, dokumentierte der Operateur im Anschluss der Operation die Größe des eingesetzten Transplantates. Es wurde angegeben, ob der Operateur den Femurkopf als Block eingesetzt, oder ob vor Transplantation eine Verarbeitung des Femurkopfes zu großen oder kleinen Knochenchips stattgefunden hatte.

Bei den 207 verwendeten Knochentransplantaten wurden in 4 Fällen keine konkreten Größenangaben vorgenommen, so dass bei der Analyse der Transplantatgröße 203 Spenderköpfe berücksichtigt werden konnten.

Die alleinige Transplantation von Knochenblöcken wurde in 12,8% vorgenommen. In 11,3% wurden neben dem Blocktransplantat große Knochenchips aus dem allogenen Femurkopf hergestellt und zusätzlich als Knochenersatz benutzt. Kleine Knochenchips als Zusatz zum Blocktransplantat fanden in 8,4% der Transplantationsoperationen Verwendung. In fast jeder fünften Operation (19,7%) wurde der allogene Femurkopf vor Transplantation zu einem Knochenblock, sowie gleichzeitig zu großen und kleinen Knochenchips geformt. Die alleinige Transplantation von großen Knochenchips fand in 7,4% statt. Große in Verbindung mit kleinen Knochenchips wurden ebenfalls in fast jeder fünften Operation (19,2%) verwendet. Zu einem gering höheren Prozentsatz (21,2%), und damit am häufigsten eingesetzt, wurde die alleinige Transplantation von kleinen Knochenchips. (Abb. 3)



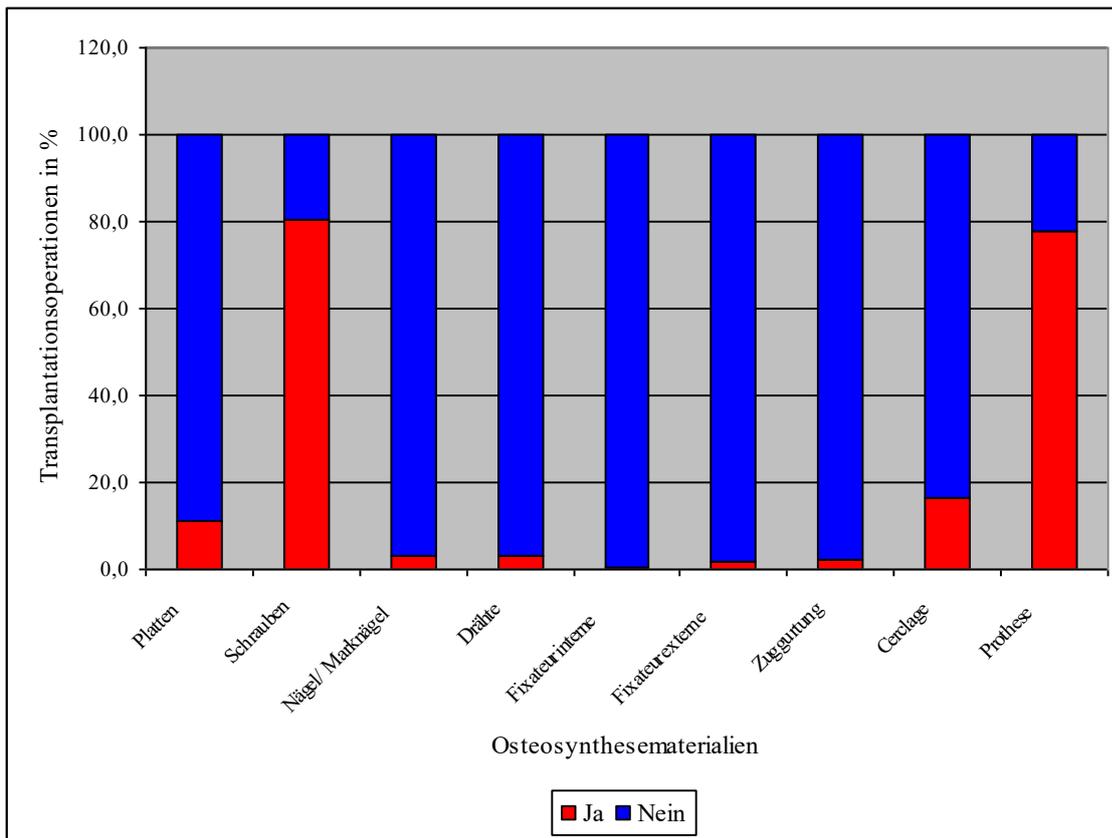
**Abb. 3: Eingesetzte Transplantatgröße**

A: Block, B: Chip groß, C: Chip klein

### 2.2.9 Verwendung von Osteosynthesematerialien

Bei dem Großteil der Operationen, in denen allogener Femurkopf Verwendung fand, wurden zusätzlich Osteosynthesematerialien eingesetzt. Einzig in den Fällen, bei denen Knochentumore die Indikation zur allogenen Knochen transplantation stellten, wurde vollkommen auf Osteosynthesen verzichtet. Ausnahmen bildeten hier drei Patienten, wobei bei zwei Patientinnen ossäre Metastasen im Rahmen eines Mammakarzinoms Grund für die Defektfüllung mit allogenen Femurkopfmaterial waren. Einmal befand sich hierbei die Metastase im Acetabulum, sodass zusätzlich eine Hüfttotalendoprothese implantiert wurde. Die Metastasenentfernung der anderen Patientin wurde im Femur vorgenommen. Hier fanden eine Platte und Schrauben Verwendung. Bei dem dritten Patienten, der nach Tumorentfernung mit allogenen Knochenmaterial versorgt wurde, wurde eine Exzision eines Chondroblastoms im Acetabulum durchgeführt. Im Anschluss war auch hier die Implantation einer Hüfttotalendoprothese notwendig.

Die Kombination von Prothesenimplantation mit Schraubenverwendung war bei den Transplantationsoperationen am häufigsten zu finden. Grund hierfür war hauptsächlich der große Anteil an Revisionsoperationen im Hüftgelenksbereich. Insgesamt bei 80% aller Transplantationsoperationen wurden Schraubenosteosynthesen verwendet. Bei 78% der Operationen, in der allogener Femurkopf transplantiert wurde, war der Einsatz einer Prothese notwendig. In 31 Fällen (16%) waren Cerclagen, in jeweils 6 Fällen (jeweils 3%) waren Nägel oder Drähte Bestandteile der Operationsmaterialien. Zuggurtungsosteosynthesen wurden in 2% der Transplantationsoperationen benutzt. Nur in 3 Transplantationsoperationen (2%) war die Verwendung eines Fixateur externe, in einer Operation (1%) die Verwendung eines Fixateur interne zur Stabilisierung des Operationsgebietes notwendig. (Abb. 4)



**Abb. 4: Verwendung von Osteosynthesematerialien**

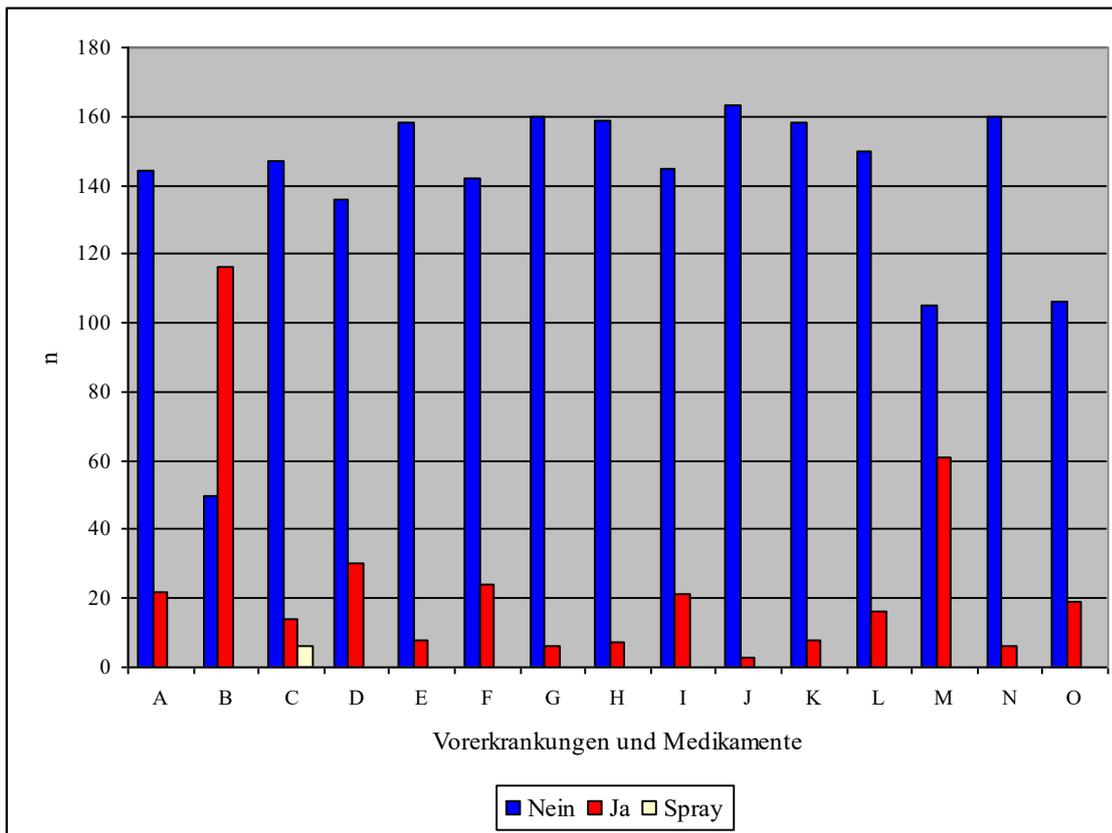
/: Prozent

### 2.2.10 Vorerkrankungen und Medikamente der Empfänger

Anhand Recherchen in den Krankenakten und Pflegedokumentationen der Patienten, die eine Operation mit allogenen Femurkopfttransplantat erhalten hatten, konnte auf die Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen der Patienten geschlossen werden. In die Analyse flossen die Erkrankungen und Medikamente ein, die zum Zeitpunkt der Transplantation, oder in einem späteren Krankenhausaufenthalt, dokumentiert wurden. Erkrankungen, welche vor der Transplantation vorhanden waren, die Therapie dieser Erkrankungen bis zum Transplantationszeitpunkt jedoch abgeschlossen war, fanden keine Berücksichtigung.

70% der Empfänger waren an Arteriosklerose oder arterieller Hypertonie erkrankt, oder wurden aufgrund einer koronaren Herzkrankheit behandelt. 22 der 166 Patienten (13%) bekamen eine antidiabetische Therapie. An Hyperurikämie oder Stoffwechselerkrankungen der Schilddrüse litten 37% der Patienten. In 18% der Fälle war eine Osteoporose als Vorerkrankung in den Krankenakten dokumentiert, oder die Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie zur Behandlung einer Osteoporose. Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Silikose oder Tuberkulose

waren in 14% der Fälle verzeichnet. In dem Zusammenhang erhielten 6 der 166 Transplantatempfänger (4%) eine lokale Therapie mit oralen kortikoidhaltigen Sprays. Einer dauerhaften Therapie mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden waren 8% der Patienten ausgesetzt, oftmals im Rahmen einer Erkrankung aus dem rheumatoiden Formenkreis. Halb so viele Patienten (4%) führten eine Dauertherapie mit Antiphlogistika durch. Jeder zehnte Patient war von einer Malignomerkrankung betroffen. Eine zytostatische Therapie erhielten halb so viele Patienten (5%), wovon bei einem Patienten die Chemotherapeutika im Rahmen einer Chemoembolisation bei einem Leberzellkarzinom nicht systemisch verabreicht wurden. 6 Patienten (4%) wurden aufgrund ihrer Erkrankungen strahlentherapeutisch behandelt. Bei der Hälfte dieser Patienten war die Bestrahlung in dem Bereich der allogenen Knochen transplantation, da es sich hier um eine Defektauffüllung nach Exzision von Knochenmetastasen handelte. Postoperative Bestrahlungen zur Prophylaxe heterotropher Ossifikationen nach der Transplantationsoperation wurden in dieser Gruppe nicht mit aufgeführt. Unter Nephropathien litten 13% der Empfänger. Jeder zwanzigste Patient wies eine Hepatopathie auf. Infektionserkrankungen waren in 6 Fällen (4%) zu finden. Alkoholismus war bei 3 Patienten (2%) als Begleiterkrankung dokumentiert. 11% der Patienten gaben einen Nikotinkonsum an. Mehr als 63% der Patienten, die eine allogene Knochen transplantation erhalten hatten, verneinten eine Nikotinabhängigkeit. Zu jedem vierten Patienten wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. (Abb. 5)



**Abb. 5: Vorerkrankungen und Medikamente der Empfänger**

n: Anzahl der Empfänger, A: Diabetes mellitus, B: Arteriosklerose/ arterielle Hypertonie/ koronare Herzkrankheit, C: Kortikoide, D: Osteoporose, E: Zytostatika, F: Lungenerkrankung (Asthma, Silikose, Tuberkulose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung), G: Bestrahlung, H: Antiphlogistika als Dauertherapie, I: Nephropathie, J: Alkoholismus, K: Hepatopathien, L: Malignom, M: Stoffwechselerkrankungen (Hyperurikämie, Schilddrüsenerkrankungen), N: Infektionserkrankungen, O: Nikotinabusus

### 2.2.11 Vorausgegangenen Infektionen und Verwendung lokaler Antibiotikatherapien

In 16% der Transplantationsoperationen (30 Fälle) war in dem Operationsgebiet, in welchem der Knochenersatz mit allogenen Femurkopfmateriale stattfand, im Vorfeld eine Infektion abgelaufen. Zum Zeitpunkt der Transplantationsoperation bot keiner der Patienten Infektionszeichen. Zu einem Patienten konnten keine Angaben zu vorausgegangenen Infektionen gemacht werden.

Ungefähr bei jeder fünften der insgesamt 189 Transplantationsoperationen (22,8%) wurden intraoperativ keine lokalen Antibiotika verwendet. Dem Großteil der Patienten (77,2%) wurde dem gegenüber eine solche lokale Antibiotikatherapie zugefügt. Diese bestand vor allem aus gentamycinhaltigen Mitteln wie Sulmycin-Vlies, oder Refobacin-Knochenzement. Auch die Einlage von mit Gentamycin angereicherten

Polymethylmethacrylat-Antibiotikaketten ins entsprechende Operationsgebiet fand Verwendung.

#### 2.2.12 Anzahl der vorausgegangenen Operationen im Transplantationsgebiet

In 20 Transplantationsoperationen handelte es sich um die erste Operation im entsprechenden Operationsgebiet. Bei 16 dieser 20 Transplantationsoperationen war die Indikation zur allogenen Knochen transplantation aufgrund eines Knochentumors gestellt worden. In 2 Fällen handelte es sich um die primäre Versorgung dysplastischer Hüftgelenke mit einer Totalendoprothese und in den anderen beiden Fällen um eine Frakturversorgung.

Der größte Teil der Patienten hatte mindestens eine Operation, die der Transplantationsoperation vorausging. In 45,2 % der Fälle war es eine einzelne, in 18,6% waren es zwei und in 13,3% sogar drei Voroperationen im entsprechenden Gebiet. Vier oder mehr Voroperationen waren in 12,2% der Operationen mit Verwendung allogenen Knochenmaterials verzeichnet. Die maximale Anzahl an vorausgegangenen Operationen im entsprechenden Transplantationsgebiet lag in der Studiengruppe bei 10. In diesem Fall handelte es sich um einen Patienten, der bei Zustand nach Infekt und Girdlestone-Situation eine Reimplantationsoperation einer Hüfttotalendoprothese mit Einsatz von allogenen Femurkopfmateriale erhielt.

Kam es bei einem Patienten zu mehreren Operationen mit der Verwendung von allogenen Femurkopfmateriale in einem festgelegten Operationsgebiet, so wurden auch die zeitlich vorher stattgefundenen Transplantationsoperationen als vorausgegangene Operation mitgezählt.

Separat dokumentiert wurde die Anzahl vorausgegangener oberflächlicher Operationen. Es handelte sich um Operationen, die zwar im späteren Transplantationsgebiet lagen, jedoch nicht so tief reichten, dass sie die Knochensubstanz maßgeblich beeinflussten. Beispiele hierfür waren Hämatomausräumungen, Wundrevisionen, Einlage von Polymethylmethacrylat-Ketten, sowie diagnostische Arthroscopien. In 90% der Fälle ging der Transplantationsoperation keine oberflächliche Operation voraus.

Bei einem Patienten konnten keine Angaben zu vorausgegangenen Operationen im Transplantationsgebiet gemacht werden, so dass von den 189 Transplantationsoperationen nur 188 berücksichtigt wurden. (Tabelle 3)

<b>Anzahl der vorausgegangenen Operationen</b>	<b>Anzahl der Transplantationsoperationen</b> n = 188 (100%)	<b>Anzahl der Transplantationsoperationen</b> n = 188 (100%)
	<b>Tief</b>	<b>Oberflächlich</b>
0	n = 20 (10,6%)	n = 169 (90%)
1	n = 85 (45,2%)	n = 13 (6,9%)
2	n = 35 (18,6%)	n = 2 (1,1%)
3	n = 25 (13,3%)	n = 1 (0,5%)
4	n = 8 (4,3%)	n = 1 (0,5%)
5	n = 9 (4,8%)	n = 0 (0%)
6	n = 3 (1,6%)	n = 0 (0%)
7	n = 1 (0,5%)	n = 1 (0,5%)
8	n = 1 (0,5%)	n = 0 (0%)
9	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
10	n = 1 (0,5%)	n = 1 (0,5%)

**Tabelle 3: Anzahl vorausgegangener tiefer und oberflächlicher Operationen im entsprechenden Transplantationsgebiet**

n: Anzahl der Patienten

## 2.3 Die radiologische Auswertung

### 2.3.1 Einschlussfaktoren der radiologischen Daten

In der Studie berücksichtigt wurden die Röntgenbilder, die in dem Zeitraum des patientenbezogenen ersten postoperativen Röntgenbildes nach Transplantateinbau bis zum Ende der radiologischen Datenerfassung am 07.11.2012 angefertigt wurden. Bei Patienten, die mehrere Transplantationsoperationen zu verschiedenen Zeitpunkten erhalten hatten, begann dieser Zeitraum ebenfalls immer mit dem ersten postoperativen Röntgenbild der jeweiligen ersten stattgefundenen allogenen Transplantationsoperation.

Erfasst wurden nur die Röntgenbilder, die in der radiologischen Abteilung des Johanna-Etienne-Krankenhaus Neuss in dem genannten Zeitraum angefertigt oder ins krankenhauseigene Datensystem eingelesen wurden. Radiologische Aufnahmen, die postoperativ in anderen Krankenhäusern oder Arztpraxen angefertigt wurden, konnten somit in der Studie zu einem voraussichtlich großen Teil nicht berücksichtigt werden.

### 2.3.2 Die radiologische Befundung

Die Befundung der Röntgenbilder wurde an dem Arbeitsplatzsystem des Johanna-Etienne-Krankenhauses Neuss unter Nutzung der JiveX Diagnostic Client Anwendung (Version 4.6) der Firma VISUS Technology Transfer GmbH aus Bochum vorgenommen.

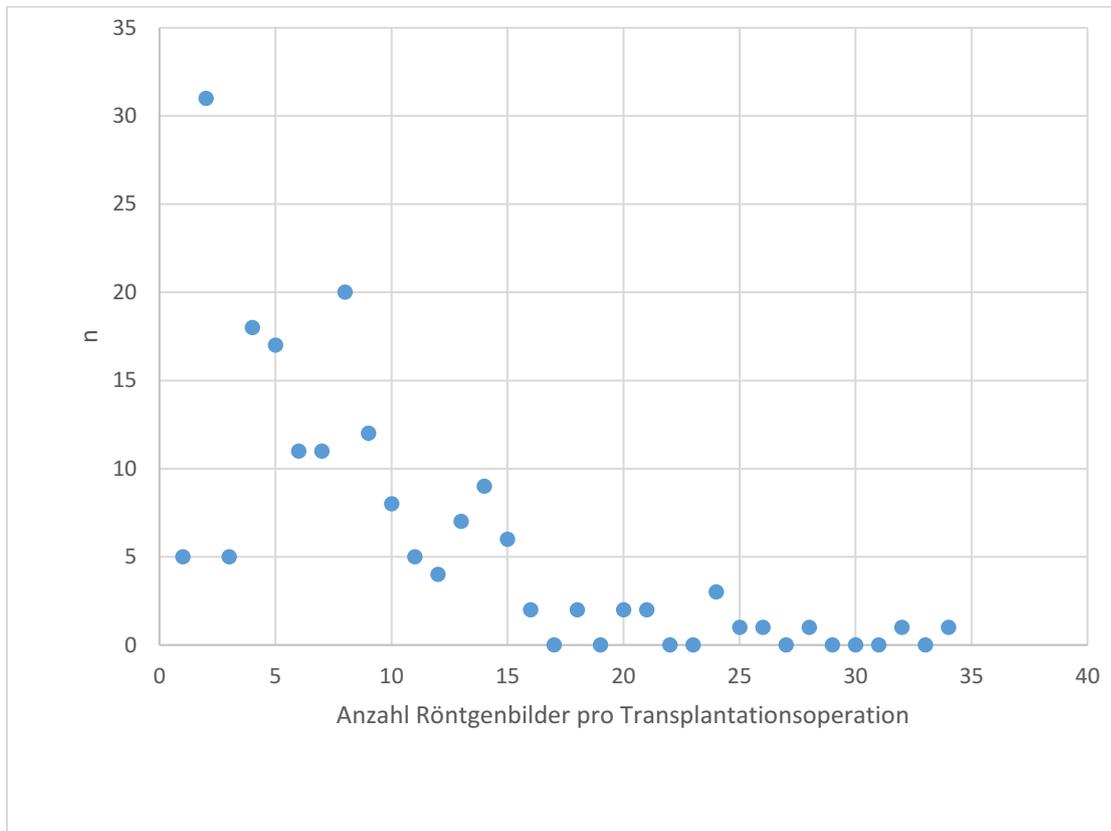
Da es sich in der Studie um eine retrospektive Datenanalyse handelt, wurden die Patienten zu keinem Zeitpunkt der Studie für Zusatzuntersuchungen, oder für zusätzliche Röntgebildanfertigungen ins Johanna- Etienne- Krankenhaus einbestellt. Eine Kontaktaufnahme zu den Patienten aus Studienzwecken fand nicht statt. Es wurden nur die Röntgenbilder analysiert, welche sich zum Zeitpunkt der Studie im Arbeitsplatzsystem befanden. Daraus ergibt sich für die hier beschriebenen Transplantationsoperationen mit allogenen Femurkopf eine sehr heterogene Verteilung der jeweiligen Anzahl der postoperativen Röntgenbilder und des radiologischen Beobachtungszeitraumes. Patienten, die nach der Transplantationsoperation zu einer oder weiteren Revisionsoperationen ins Johanna-Etienne-Krankenhaus kamen, konnten in der Regel viel länger und mit einer höheren Anzahl an postoperativen Röntgenbildern radiologisch beobachtet werden, als Patienten ohne weiterführende medizinische Behandlungsnotwendigkeit.

### 2.3.3 Verteilung der Anzahl der Röntgenbilder

Es wurden 1504 Röntgenbilder von insgesamt 162 Patienten analysiert. Bei 4 der 166 Patienten mit Erhalt eines allogenen thermodesinfizierten Femurkopfes fanden sich keine postoperativen Röntgenbilder zur Befundung und Ausmessung im Krankenhaussystem. Bei 2 dieser 4 Patienten aufgrund frühem Versterbens kurz nach der stattgefundenen Transplantationsoperation. Folglich konnten von 185 der 189 durchgeführten Transplantationsoperationen postoperative radiologische Daten in die Studie aufgenommen werden.

Der Patient, bei dem die meisten Röntgenbilder postoperativ vom entsprechenden Operationsgebiet angefertigt wurden, konnte 34 Röntgenbilder im System verzeichnen. Bei 5 Transplantationsoperationen fand sich jeweils nur ein postoperatives Röntgenbild. Bei 17% der Transplantationsoperationen mit allogenen Knochenersatz wurden insgesamt zwei postoperative Röntgenbilder angefertigt. Der größte Anteil der Transplantationsoperationen (41,1%) floss mit einer Anzahl von postoperativen Röntgenbildern, die zwischen eins und fünf lag, in die Auswertung ein. Bei jeder dritten Transplantationsoperation (33,5%) lag diese Zahl zwischen sechs und zehn. 16,8% der Transplantationsoperationen konnten mit mehr als 10, aber weniger als 16 postoperativen Röntgenbildern zur Auswertung herangezogen

werden. Mit 16 oder mehr Röntgenbildern konnten 16 Transplantationsoperationen (8,6%) in die Studie aufgenommen werden. (Abb.6)



**Abb. 6: Verteilung der Anzahl der Röntgenbilder auf die einzelnen Transplantationsoperationen**

n: Anzahl der Transplantationsoperationen

### 2.3.4 Verteilung der postoperativen radiologischen Beobachtungszeiträume

Durchschnittlich lag der Zeitraum der postoperativen radiologischen Beobachtung bei 464 Tagen. Der Median zeigte einen Beobachtungszeitraum von 126 Tagen an. 3994 Tage nach Transplantationsoperation wurde das letzte postoperative Röntgenbild des Patienten angefertigt, der den längsten radiologischen Beobachtungszeitraum der Studie aufwies. Der kürzeste radiologische Beobachtungszeitraum betrug einen Tag.

Ungefähr die Hälfte der Transplantationsoperationen (52%) haben einen kürzeren Beobachtungszeitraum als 150 Tage. 43% der Operationen ließen sich radiologisch nicht länger als 99 Tage postoperativ weiterverfolgen. Bei 15% der Transplantationsoperationen lag dieser Zeitraum zwischen 100 und 199 Tagen. Zwischen 200 und 399 Tagen, in denen das letzte postoperative Röntgenbild des Transplantationsbereiches angefertigt wurde, fallen weitere 16% der Operationen. 400 oder mehr Tage postoperativen Beobachtungszeitraum ließ sich nur bei 26% der Transplantationsoperationen finden. (Tabelle 4)

<b>Radiologischer Beobachtungszeitraum</b> in Tagen	<b>Anzahl der Transplantationsoperationen</b> n = 185 (100%)
0 bis 99	80 (43%)
100 bis 199	27 (15%)
200 bis 299	15 (8%)
300 bis 399	14 (8%)
400 bis 499	10 (5%)
500 bis 999	9 (5%)
1000 bis 1999	18 (10%)
2000 oder größer	12 (6%)

**Tabelle 4: Anzahl der Transplantationsoperationen bezogen auf den radiologischen Beobachtungszeitraum**

n: Anzahl der Transplantationsoperationen

### 2.3.5 Radiologische Beurteilungskriterien

Damit das eingesetzte allogene Knochenransplantat als radiologisch eingeheilt definiert werden konnte, mussten hierfür verschiedene Punkte erfüllt sein. Behboudi-Tabrizi nahm in seiner Dissertation auf, dass eine komplette Integration des Knochenransplantates in den Empfängerknochen an einer homogenen Knochendichte und an einer durchgehenden Trabekelstruktur im Röntgenbild erkennbar ist (Tabrizi, 2000). Auch in anderen Arbeiten wurde die Integration in das Knochenlager des Empfängers anhand dieser beiden Kriterien beschrieben. Für die Definition der radiologischen Einheilung in der vorliegenden Studie wurden die gerade beschriebenen zwei Kriterien übernommen.

In vielen Studien, die sich mit Knochenransplantaten, vor allem im Bereich der Hüftarthroplastik beschäftigen, wurden Revisionsoperationen und deutliche Zeichen einer mechanischen Lockerung der Prothesenkomponente in den radiologischen Bildern als Versagen des Transplantates beziehungsweise der Transplantationsoperation bezeichnet. Siemssen beispielsweise erklärte jede Hüftpfanne als gelockert, die eine Migration der Prothesenkomponente von mehr als 4 mm zeigte, oder einen umlaufenden Saum von 2 mm Breite im Röntgenbild erkennen ließ. Auch die Bildungen von Lysezonen unterlagen der weiteren Beurteilung (Siemssen, 2003). Auch Starker benutzte die Saumbildung als radiologischen Parameter zur Beurteilung der Knochenransplantate (Starker, 1998).

In dieser Studie wurden Migrationen und Saum-/ oder Lysezonenbildungen zwischen Transplantat und Prothesenkomponente oder Osteosynthese zwar festgehalten, die Beurteilung der radiologischen Einheilung hing hiervon jedoch nicht direkt ab. Ein Grund dafür war, dass die radiologische Beurteilung der Röntgenbilder auch nach stattgefundener Revisionsoperation weitergeführt wurde und ein Abbruch der weiteren Analyse der Röntgenbilder nur stattfand, wenn das allogene Knochentransplantat in der Revisionsoperation komplett entfernt wurde. So konnte es beispielsweise zu dem Fall kommen, dass das allogene Transplantat trotz einer Migration der Prothesen/- oder Osteosynthesekomponente oder trotz der Entwicklung einer Lockerung mit der deutlichen Bildung einer Lysezone zu einem späteren Zeitpunkt dennoch als radiologisch eingeheilt definiert wurde. Voraussetzung hierfür war natürlich, dass das allogene Knochentransplantat in der Revisionsoperation nicht, oder zumindest nicht in seiner Vollständigkeit, entfernt wurde. Zudem kam es innerhalb der Studie zu Fällen in denen das Transplantat eine deutliche Knochenhomogenität und durchgehende Trabekelstrukturen im Verlauf zeigte und es erst zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Lockerung oder Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese kam, die eine Revisionsoperation notwendig machten. In diesen Revisionsoperationen war eine Entfernung des Transplantates beispielsweise aufgrund einer Avitalität niemals erforderlich, die dann im dazugehörigen Operationsbericht beschrieben worden wäre. Die Lockerung oder Migration der Prothesenkomponente oder der Osteosynthese wurde in solchen Fällen dann nicht mehr mit einem verzögerten oder verhinderten Einheilen des allogenen Knochenmaterials in Verbindung gesetzt.

Einzig die Saumbildungen oder Lysezonen am Übergang des Transplantates zum Empfängerknochen, nicht zur Prothesenkomponente oder Osteosynthese, wurden in der Studie als direktes Ausschlusskriterium für eine erfolgreiche radiologische Einheilung akzeptiert und bildeten somit neben der Knochenhomogenität und der durchgehenden und ausgerichteten Trabekelstruktur das dritte obligate Kriterium für die Definition der radiologischen Einheilung.

Neben der Beurteilung der radiologischen Einheilungskriterien und eventuell vorhandener Lockerungszeichen von Prothesenkomponenten oder Osteosynthesematerialien wurde an jedem postoperativen Röntgenbild die Fläche des Transplantates in  $\text{mm}^2$  (Transplantatgröße) mit Hilfe der JiveX Diagnostic Client Anwendung bestimmt. Da die gemessenen Flächengrößen der Transplantate eine Abweichung zu den realen Flächengrößen aufwiesen, wurden diese gemessenen Flächen unter Hinzunehmen eines Faktors neu berechnet. Hierzu wurde bei Operationen im Hüftgelenksbereich, bei denen eine

Hüfttotalendoprothese Verwendung fand, zusätzlich zur Transplantatfläche der Durchmesser des runden Hüftkopfes der Prothese im Röntgenbild bestimmt. Die reale Größe dieses Hüftkopfes fand sich im jeweiligen Operationsbericht. Durch den Vergleich des realen und des gemessenen Hüftkopfdurchmessers ließ sich der Vergrößerungsfaktor des Röntgenbildes berechnen, der dann zur Ermittlung der realen Transplantatfläche aus der gemessenen Transplantatfläche benutzt wurde. Bei der Verwendung von Osteosynthesematerialien wurde dieses Rechenverfahren auch unter Zuhilfenahme von Größenangaben der Osteosynthese wie beispielsweise der Länge oder Breite einer Platte übertragen.

Rechenbeispiel:

Gemessene Transplantatgröße = 1153,22 mm<sup>2</sup>

Gemessener Hüftkopfdurchmesser = 37,8 mm

Realer Hüftkopfdurchmesser = 32 mm

→ Reale Transplantatgröße = 1153,22 mm<sup>2</sup> / 37,8 mm \* 32 mm = 976,27 mm<sup>2</sup>

→ Vergrößerungsfaktor = 32 mm / 37,8 mm

Bei 427 der 1507 Röntgenbilder konnte der Vergrößerungsfaktor auf dem beschriebenen Rechenweg nicht ermittelt werden, da in der Operation keine Osteosynthesen oder Prothesen verwendet wurden, oder da sich bei den verwendeten Osteosynthesen oder Prothesen in den Operationsberichten und Archivakten der Patienten keine realen Größenangaben ermitteln ließen. Bei diesen 427 Röntgenbildern wurden die gemessenen Transplantatflächen mit 0,85 als Vergrößerungsfaktor multipliziert. Berechnet wurde dieser Vergrößerungsfaktor durch Verwendung des Mittelwertes der Vergrößerungsfaktoren der übrigen 1080 Röntgenbilder, bei denen sich ein relativ konstanter Faktor von 0,85 herausstellte.

Bei zusätzlich verwendeten Konchenersatzmaterialien, sowohl autologen als auch allopathen Ursprunges, oder bei vorausgegangenem Einsatz von Knochenersatzmaterialien wurden diese stets in die Berechnung der Transplantatflächengröße hinzugezählt, da eine strikte Trennung zum allopathen Femurkopfknochen in der Regel nicht möglich war.

Ein weiteres Problem stellten bei den Messungen an den Röntgenbildern die häufig verwendeten Osteosynthesematerialien und Prothesen dar, die Teile des allopathen Knochentransplantates bedeckten konnten, so dass die gemessenen Transplantatflächen in diesen Fällen fälschlicherweise zu klein ausgemessen wurden. Durch Abschätzung des vermutlichen Transplantatverlaufes hinter den Osteosynthesen und Prothesen im Röntgenbild, wurde teilweise versucht diesen Fehler ein Stück weit auszugleichen.

Des Weiteren wurde nach jeder Transplantationsoperation in den Röntgenbildern auf die Entwicklung von heterotopen Ossifikationen geachtet und die Entwicklung dieser in 4 Stärkeabstufungen notiert. Dabei reichte die Zuordnung von „keine“ Ossifikationen über eine „leichte“ Ossifikation, in der kleine Knocheninseln in der unmittelbaren Umgebung des Knochentransplantationsgebietes zu finden waren, und einer „mäßigen“ Ossifikation bis hin zur Bezeichnung einer „starken“ Ossifikation. Die Zuordnung zu der „starken“ Ossifikation erhielten dabei die radiologischen Bilder, wenn das betroffene Gelenk durch die heterotopen Ossifikationen stark beeinträchtigt wurde, oder der um das Gebiet der Knochentransplantation liegende Weichteilmantel nahezu vollständig von kleinen und vor allem auch großen Knocheninseln durchsetzt war. Auch die Durchführung von postoperativen Bestrahlungen zur Prophylaxe einer heterotopen Ossifikation wurde in der Studie ebenso wie postoperative Bestrahlungen im Transplantations- und Operationsgebiet aufgrund eines malignen Geschehens dokumentiert.

Weder die Transplantatgröße noch die Entwicklung von heterotopen Ossifikationen spielten primär in der Definition der radiologischen Einheilung des allogenen Knochenmaterials eine Rolle. (Tabelle 5)

<b>Radiologische Einheilungszeichen</b>
Homogenität der Knochendichte
Durchgängigkeit und gleichmäßige Ausrichtung der Trabekelstruktur
Keine Saumbildung oder Lysezone zwischen Transplantat und Empfängerknochen
<b>Weitere radiologische Beurteilungen (keine radiologischen Einheilungszeichen)</b>
Saumbildung oder Lysezone zwischen Transplantat und Prothesenkomponente, oder der eingesetzten Osteosynthese
Migration der Prothesenkomponente, oder der eingesetzten Osteosynthese
Fläche des Transplantates in mm <sup>2</sup>
Heterotope Ossifikationen

**Tabelle 5: Auflistung der postoperativen Beurteilungskriterien**

## 2.4 Erklärungen zu den analytischen Arbeiten der Dissertation

### 2.4.1 Analysen der Häufigkeiten der Revisionsoperationen und der Indikationen der Revisionsoperationen

Anhand von Recherchen in den Patientenakten konnten die Revisionsoperationen der einzelnen Patienten, die im entsprechenden Transplantationsgebiet nach

Transplantationsoperation stattgefunden hatten, dokumentiert werden. Hierbei wurde nicht nur die Anzahl der Revisionsoperationen, sondern auch die Indikation der jeweiligen Operation notiert.

Außerdem fand, wie bei der Beschreibung der Operationen, die der Transplantationsoperation vorausgegangen sind, auch hier eine Unterscheidung zwischen tiefen, die Knochensubstanz betreffenden, Revisionsoperationen und oberflächlichen Operationen statt. Zu den tiefen Revisionsoperationen wurden alle Operationen gezählt, die die Knochensubstanz in der Körperregion der vorherigen allogenen Transplantation maßgeblich beeinflussten. Revisionsoperationen, die gar nicht bis zur Knochensubstanz reichten, sondern an oberflächlichen Körperstrukturen vorgenommen wurden, wurden in die Gruppe der oberflächlichen Revisionsoperationen eingestuft. Wurde in der Revisionsoperation die Knochenstrukturen des Empfängers erreicht in welchem sich das allogene Transplantat befand, aber keine maßgebliche Veränderung der Knochenstruktur durchgeführt, so wurden auch diese Revisionsoperationen zu den oberflächlichen hinzugezählt. Beispiele für oberflächliche Revisionsoperationen waren arthroskopische Spülungen eines Gelenkes, diagnostische Arthroskopien, Wundrevisionen, Débridements, Einlage von Antibiotikaträgern, Entnahme von kleinen Knochenbiopsien, Hämatomausräumungen, aber auch Schaftwechsel bei einer Hüfttotalendoprothese, wenn sich das allogene Knochen transplantat im Acetabulum des Empfängers unter der eingesetzten Hüftpfanne befand.

Wurde die Revisionsoperation in einem anderen Krankenhaus als dem Johanna-Etienne-Krankenhaus vorgenommen, so konnte diese nicht mit in den Verlauf der Studienbeobachtung einbezogen werden, da die Revisionsoperationen in solchen Fällen in der Regel nicht im krankenhauseigenem Archivsystem dokumentiert waren.

In der alleinigen Auswertung der Häufigkeiten der Revisionsoperationen wurde jede einzelne Transplantationsoperation für sich gezählt, auch wenn ein Patient im gleichen Operationsgebiet mehrere Operationen mit allogenen Femurkopfmaterial erhalten hat. Erhielt beispielsweise ein Patient nach der ersten Transplantationsoperation 5 Revisionsoperationen im gleichen Operationsgebiet, wobei in der dritten Revisionsoperation erneut allogener Femurkopf eingesetzt wurde, so wurden der ersten Transplantationsoperation in diesem Fall 5 Revisionsoperationen und der zweiten Transplantationsoperation 2 Revisionsoperationen angerechnet.

Bei der zusätzlichen Auswertung der Indikationen der einzelnen Revisionsoperationen nach einer Transplantationsoperation mit allogenen Femurkopfmaterial wurde ebenfalls jede

nachfolgende Operation, die im gleichen Operationsgebiet in dem auch die vorherige Femurkopftransplantation stattgefunden hatte und in der erneut allogener Femurkopf Verwendung fand, als eigenständige Transplantationsoperation betrachtet. Im Vergleich zur alleinigen Häufigkeitenanalyse der Revisionsoperationen wurde jedoch eine etwas andere Berechnung vorgenommen. Hat ein Patient beispielsweise nach Transplantationsoperation mit allogenen Femurkopf 5 Revisionsoperationen bekommen, wobei in der dritten Revisionsoperation erneut allogenes Knochenmaterial transplantiert wurde, so wurden auch hier der zweiten Transplantationsoperation 2 Revisionsoperationen zugerechnet. Der Unterschied zur alleinigen Auswertung der Häufigkeiten der Revisionsoperationsanzahl liegt in diesem Fall allerdings darin, dass unter der zusätzlichen Berücksichtigung der Revisionsoperationsindikationen der ersten Transplantationsoperation nicht 5, sondern nur 3 Revisionsoperationen zugerechnet wurden. So gibt es innerhalb der Studie im Vergleich der beiden beschriebenen Auswertungen nicht immer übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der Anzahl der nachfolgenden Revisionsoperationen.

#### 2.4.2 Analysen bezüglich der Transplantatgröße

In der Studie wurden verschiedene Analysen bezüglich der Größe des eingesetzten allogenen Knochenmaterials vorgenommen. Hier wurden methodisch verschiedene Transplantatgrößen als Ausgangs-/ Zwischen/- oder Endgrößen verwendet.

Bei der Analyse der Transplantatgrößenveränderung im Zeitverlauf wurden jeweils die ersten postoperativen Röntgenbilder mit den letzten Röntgenbildern innerhalb der Studie verglichen. Wurden dabei an einem Tag mehrere Röntgenbilder gemacht, oftmals mit der Verwendung verschiedener Einstellungen, so wurden die Transplantatgrößenmessungen dieser Bilder addiert und durch die Anzahl der Röntgenbilder dividiert, folglich der Mittelwert der gemessenen Größe an diesem Tag gebildet.

Gleiches Vorgehen wurde bei der Berechnung der Korrelationen der Transplantatgröße und der Einheilungszeit benutzt. Auch hier wurde der Mittelwert der gemessenen Transplantatgrößen der zeitlich ersten Röntgenbilder nach Transplantationsoperation gebildet.

In der Gruppe, in welcher die Transplantationsoperationen vertreten waren, bei denen vor dem Sichtbarwerden radiologischer Einheilungszeichen eine oder zwei Revisionsoperationen vorgenommen werden mussten, wurde in der Berechnung zusätzlich der Transplantatgrößenmittelwert verwendet, der die zeitlich ersten Röntgenbilder nach der jeweils letzten Revisionsoperation vor dem Erkennen der Einheilung im Röntgenbild umfasst.

Bei der Analyse der Größenveränderungen der Transplantate durch eine Revisionsoperation wurde ein anderes methodisches Vorgehen angewendet. Jeweils ein Röntgenbild, welches unmittelbar vor der Revisionsoperation angefertigt wurde, wurde mit einem Röntgenbild der gleichen Aufnahmeeinstellung nach Durchführung der entsprechenden Revisionsoperation in Vergleich gesetzt.

In allen anderen Analysen bezüglich der Transplantatgröße wurden alle berechneten Größen innerhalb der Studie, ohne die Bildung von Mittelwerten oder einem Ausschluss verschiedener Größen, in gleichem Maße in die Berechnungen einbezogen.

#### 2.4.3 Definition der verschiedenen Gruppierungen bezüglich der Einheilung auf dem Hintergrund der radiologischen Beurteilungskriterien und dem Vorhandensein von Revisionsoperationen

Mithilfe der radiologischen Beurteilungskriterien und der Zuhilfenahme von den Informationen aus den Patientenakten, wurde jeder einzelnen Transplantationsoperation eine Einheilungsgruppe zugeordnet. Erhielt ein Patient mehr als eine Transplantationsoperation, so wurde dennoch jede Transplantationsoperation bei der Zuordnung für sich alleine betrachtet.

Die erste Gruppe (Gruppe A) bildeten die Operationen, in denen das allogene Femurkopfttransplantat in einer späteren Revisionsoperation aufgrund fehlender Einheilung oder Avitalität entfernt wurde, so dass von einer definitiven Nichteinheilung gesprochen werden konnte.

Im Gegensatz dazu bildete die zweite Gruppe (Gruppe B) die Gruppe, die durch die vollständige Integration des allogenen Transplantates in den Empfängerknochen gekennzeichnet war. Voraussetzung für diese Gruppe war die Erfüllung der radiologischen Beurteilungskriterien bezüglich vorhandener Knochenhomogenität und durchgehender Trabekelstruktur. Ebenso durfte keine Saumbildung oder Lysezone zwischen Transplantat und Empfängerknochen erkennbar sein. Mit in diese Gruppe der definitiven Einheilung des Transplantates integriert waren die Transplantationsoperationen, in welchen die Kriterien der radiologischen Einheilung deutlich erkennbar waren, es dann nach der beschriebenen Einheilung jedoch zu einer notwendigen tiefen Revisionsoperation kam. Anders formuliert bedeutet dieses, dass in der Studie diejenigen Revisionsoperationen, welche nach radiologischer Einheilung im Bereich des Transplantates durchgeführt wurden, unabhängig von der Transplantateinheilung betrachtet wurden und mit dem allogenen Knochenersatz nicht mehr in Verbindung gesetzt wurden.

Die Durchführung einer tiefen Revisionsoperation vor der radiologisch erkennbaren Einheilung, führte jedoch zum Ausschluss aus dieser beschriebenen Gruppe der definitiven

Einheilung. Hier wurden zwei weitere Gruppen gebildet. Die erste der beiden Gruppen (Gruppe C) beschrieb die Transplantationsoperationen, in denen es zwar zu einer oder mehreren Revisionsoperationen vor der radiologisch erkennbaren Einheilung kam, das Transplantat jedoch nicht, oder nur zum Teil entfernt wurde und dann im weiteren Verlauf eine radiologische Einheilung mit durchgehender Trabekelstruktur und homogener Knochendichte beschrieben wurde.

Die zweite der beiden Gruppen (Gruppe D) unterschied sich von der gerade genannten Gruppe C dadurch, dass zwar ebenfalls eine oder mehrere Revisionsoperationen vor radiologischer Einheilung stattfanden, aber auch im weiteren Verlauf keine radiologische Einheilung erkennbar war. In dieser Gruppe war der radiologische postoperative Beobachtungszeitraum in der Regel relativ kurz.

Ebenfalls eine eigene Gruppe (Gruppe E), bildeten die Transplantationsoperationen in denen keine radiologische Einheilung beschrieben wurde, jedoch auch keine Revisionsoperation stattfand. Auch hier war der radiologische postoperative Beobachtungszeitraum in der Regel relativ kurz.

Eine weitere, jedoch kleine Gruppe (Gruppe F), zeichnete sich dadurch aus, dass keine Angaben zur Einheilung gemacht werden konnten, obwohl einige Röntgenbilder zu diesen Patienten vorhanden waren. Die vier Patienten, zu denen keine Röntgenbilder verfügbar waren, wurden zu keiner Gruppe zugeordnet. (Tabelle 6)

<b>Gruppennummer</b>	<b>Charakteristika</b>
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine radiologischen Einheilungszeichen</li> <li>• Entfernung des Transplantates</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologische Einheilungszeichen</li> <li>• Keine Revisionsoperation vor Einheilung</li> <li>• Revisionsoperation nach radiologischer Einheilung möglich</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisionsoperation vor Einheilung</li> <li>• Radiologische Einheilungszeichen, allerdings erst nach</li> </ul>

	stattgefundener Revisionsoperation
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisionsoperation vor Einheilung</li> <li>• Keine radiologischen Einheilungszeichen auch im weiteren Verlauf</li> </ul>
E	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine radiologischen Einheilungszeichen</li> <li>• Keine Revisionsoperationen</li> </ul>
F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Angaben zur Einheilung möglich</li> </ul>

**Tabelle 6: Gruppierungscharakteristika der allogenen Transplantationsoperationen**

Zur Vereinfachung und besserer Übersichtlichkeit wurde in manchen Analysen, zusätzlich zu der gerade genannten Einteilung in sechs verschiedene Gruppen, eine zweite Gruppeneinteilung vorgenommen, welche diese sechs Gruppen in nur noch zwei Gruppen zusammenfasste. In dieser Einteilung bildete die Gruppe der definitiven Einheilung, welche in der vorherigen Einteilung der Buchstabe B zugewiesen wurde, und die Gruppe mit dem Buchstaben E, in welcher weder radiologische Einheilungszeichen vorhanden waren noch Revisionsoperationen vorgenommen wurden, eine neue Gruppe. Alle anderen Transplantationsoperationen wurden zu einer zweiten Gruppe zusammengefasst. In dieser vereinfachten neuen Gruppenzuordnung galten folglich alle Transplantate als nicht eingeeilt, wenn sie entweder entfernt wurden, eine Revisionsoperation vor radiologischer Einheilung stattgefunden hatte, oder keine Angaben zur Einheilung gemacht werden konnten.

## 2.5 Statistik

### 2.5.1 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden zum einen mit Excel 2003 der Microsoft Corporation und zum anderen mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 22 der International Business Machines Corporation (IBM) durchgeführt.

### 2.5.2 Statistische Tests und statistische Bezeichnungen

Die Nullhypothese beschreibt eine bestehende Annahme, deren Aussage statistisch geprüft wird.

Bezeichnet man ein statistisches Ergebnis als signifikant, so überschreitet die Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert), eine angenommene Hypothese könne auch auf die Grundgesamtheit übertragen werden, nicht ein festgelegtes Niveau. Der gemessene Zusammenhang zweier Variablen trifft dann in der Stichprobe der Studie nicht zufällig auf, sondern ist auch in der Grundgesamtheit anzunehmen. Wird das Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit mit maximal 5% (0,05) angegeben, so gilt das Ergebnis als signifikant, wenn der p-Wert unter diesen 5% (0,05) liegt. Ein sehr signifikantes Ergebnis liegt vor, wenn der p-Wert kleiner als 1% (0,01) ist. Bei hochsignifikanten Ergebnissen befindet sich der p-Wert in dem Bereich unter 0,1% (0,001).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen zwei oder mehr Variablen/Merkmalen wird mittels Korrelation beschrieben. Liegt eine positive Korrelation vor, so gehört zum hohen (oder niedrigen) Wert der einen Variablen/ des einen Merkmals auch ein hoher (oder niedriger) Wert der anderen Variablen/ des anderen Merkmals. Spricht man von einer negativen Korrelation, so ist hingegen bei einem hohen (oder niedrigen) Wert der einen Variablen/ des einen Merkmals ein dem entgegengesetzter niedriger (oder hoher) Wert der anderen Variablen/ des anderen Merkmals zu verzeichnen. Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Grad eines linearen Zusammenhanges zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Liegt der Korrelationskoeffizient bei 0, so besteht zwischen den Merkmalen überhaupt kein linearer Zusammenhang. Bei einem Wert von +1 (oder -1) ist ein vollständig positiver (oder negativer) Zusammenhang vorhanden. Bei intervallskalierten Variablen findet der Pearson-Korrelationskoeffizient Verwendung. Die Berechnung einer Korrelation nach Kendall-Tau-b wird bei rangskalierten Variablen eingesetzt (Rangkorrelationskoeffizient).

Wurden Patienten oder Operationen verschiedenen Gruppen zugeordnet und wurde dann versucht Zusammenhänge zwischen diesen Gruppen ausfindig zu machen, so hat man mit Kreuztabellen gearbeitet. Die genaue Beschreibung des Zusammenhangsmaßes wurde dann mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dieser Test überprüft, ob die Merkmale in den verschiedenen Gruppen identisch verteilt sind (Nullhypothese: Der Anteil der Merkmalsausprägung ist in den zu untersuchenden Gruppen gleich), oder ob signifikante Unterschiede festzustellen sind und die Nullhypothese demnach verworfen werden muss.

Die Normalverteilung ist ein Verteilungsmodell numerischer Daten. Die Verteilungsform und somit auch der Kurvenverlauf sind symmetrisch. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wird überprüft, ob eine gegebenen Werteverteilung mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Normalverteilung abweicht. Schiefe und Kurtosis sind Maße, die die Abweichung einer

Werte Verteilung von der Normalverteilung angeben. Während die Kurtosis (Wölbung) beschreibt, ob die Werteverteilung im Gegensatz zur Normalverteilung spitz oder abgeflacht ist, gibt die Schiefe an (Asymmetrie), ob die Werteverteilung im Gegensatz zur Normalverteilung nach rechts (positiv) oder links (negativ) abweicht.

Der Median ist derjenige Wert, der sich in der Mitte einer der Größe nach geordneten Werteanordnung befindet. 50% der Werte sind folglich kleiner oder genauso groß wie der Median und 50% der Werte sind größer oder genauso groß wie der Median. Der Mittelwert hingegen beschreibt den statistischen Durchschnittswert. Der jeweils kleinste und der jeweils größte Wert einer Werteanordnung bezeichnet man als Minimum beziehungsweise Maximum. Den Abstand zwischen dem Minimum und dem Maximum gibt die Spannweite wieder. Ein Maß für die Streuung der Werte um den Erwartungswert/ den Mittelwert ist die Standardabweichung. Die Varianz, das Quadrat der Standardabweichung, ist ein weiteres Streuungsmaß. Das Konfidenzintervall ist ein Wertebereich, der, wenn er mit 95% angegeben wird, zu einer 95%igen Wahrscheinlichkeit die wahre Lage eines Wertes einschließt.

Mit dem Levene-Test wird die Nullhypothese getestet, dass die Varianzen von zwei oder mehr Gruppen gleich sind.

Durch den Mann-Whitney-U-Test ist es möglich zwei unabhängige Werteverteilungen (auch bei nicht-normaler Verteilung der Werte) auf ihre Homogenität zu prüfen.

Mithilfe der optimalen Klassierung werden eine oder mehrere Variablen diskretisiert (Gewinnung einer diskreten Teilmenge aus einer kontinuierlichen Datenmenge), in dem man die Werte der einzelnen Variablen auf verschiedene Klassen verteilt. Die Variablen sollen hiermit folglich kategorisiert werden. Dann ist es möglich die sich dort gebildeten Klassen zur weiteren Analyse zu nutzen. Ist hingegen eine optimale Klassierung der Werte nicht möglich, so lässt das auf die fehlende Assoziation/ den nicht vorhandenen Zusammenhang der zu untersuchenden Variablen schließen.

Mittels ordinaler Regression wird versucht, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Werte einer Variablen unter dem Einfluss einer anderen Variablen vorherzusagen.

## 2.6 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hatte bezüglich des Studienprotokolls der vorliegenden Dissertation keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse geäußert. Der Dissertation wurde die Studiennummer 4320 zugeordnet.

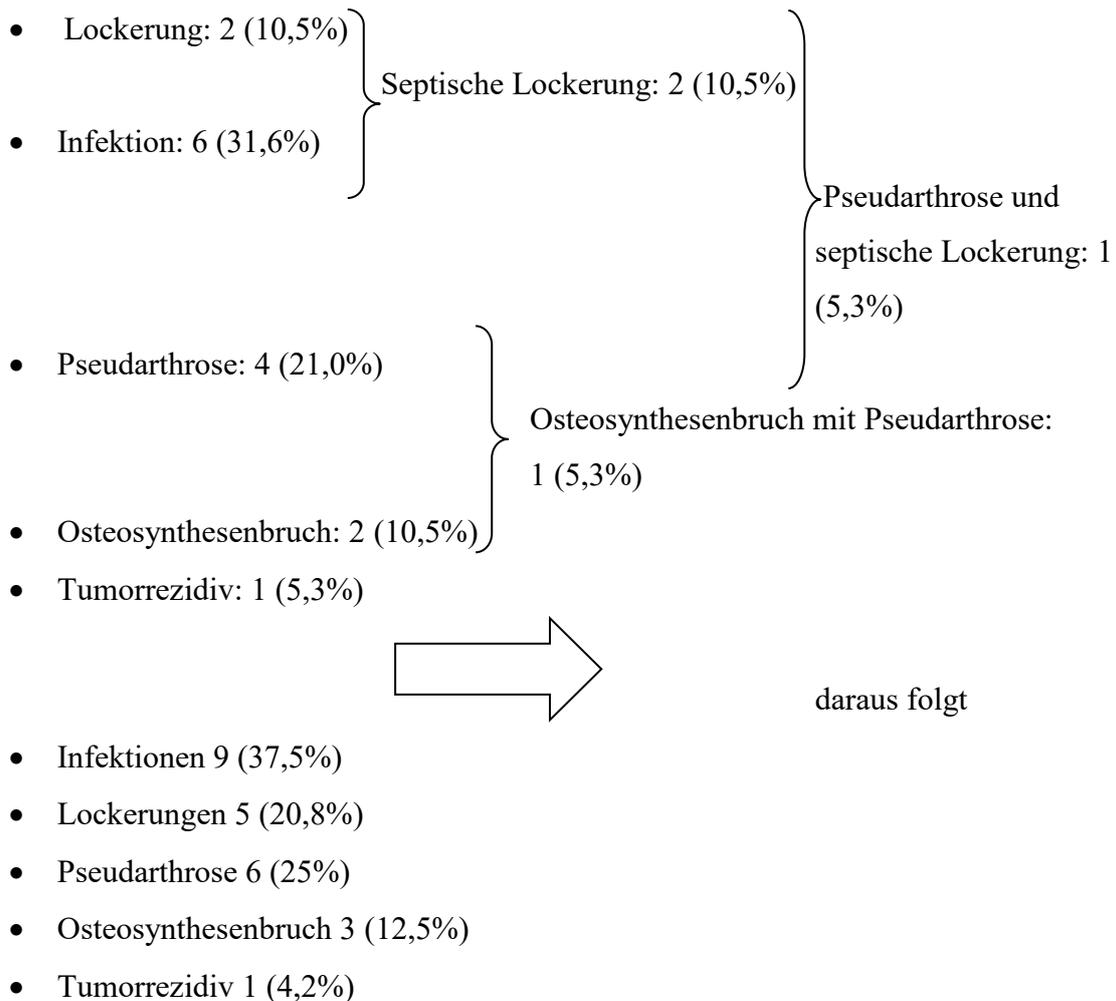
## 3 Ergebnisse

### 3.1 Die verschiedenen Gruppen der Einheilung

#### 3.1.1 Quantitative Verteilung der Einheilungsgruppen und der dazugehörigen Revisionsindikationen

Von den 185 Operationen, in denen ein allogener Femurkopf transplantiert wurde und eine radiologische Nachbeobachtung stattfand, kam es in 19 Fällen (10,3%) zu einer Entfernung des Transplantates in einer darauffolgenden Revisionsoperation. Das Transplantat zeigte sich in diesen Fällen intraoperativ avital und nicht mit dem Empfängerknochen verwachsen.

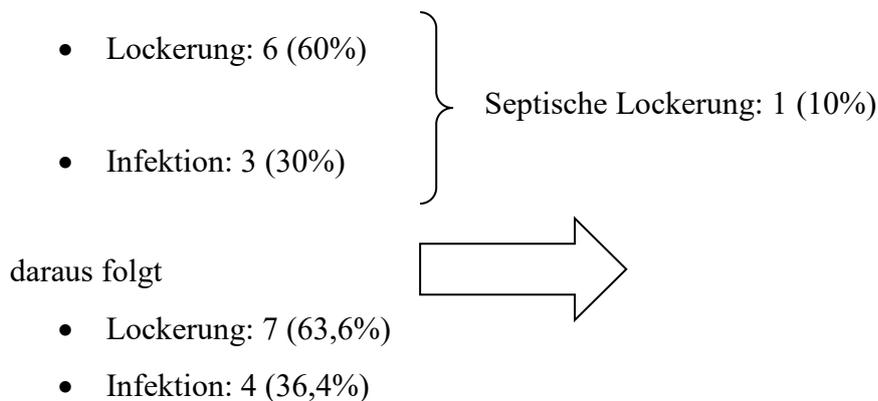
Von den 19 Fällen war eine Infektion des Transplantationsgebietes mit insgesamt 9 Fällen der häufigste Grund für eine Entfernung des eingesetzten allogenen Femurkopfes, wobei dreimal zur Infektion zusätzlich eine Lockerung der Osteosynthese beziehungsweise der Prothesenkomponente vorlag und wiederum davon einmal die septische Lockerung auch noch von einer Pseudarthrosenbildung begleitet wurde. Unter Miteinbeziehen dieses einen Falles war die Bildung der Pseudarthrose insgesamt in 6 Fällen die Indikation für eine Revisionsoperation, in welcher dann der allogene Femurkopf aufgrund Avitalität wieder entfernt werden musste. Ebenfalls in einem Einzelfall trat unter diesen 6 Fällen der Pseudarthrosenbildung eine Kombination der Pseudarthrose mit einem Bruch der vorher eingesetzten Osteosynthese auf. Insgesamt stellte der Osteosynthesenbruch in dieser Gruppe der Transplantatentfernung, wenn man wieder den Fall der Kombination des Osteosynthesenbruchs mit der Pseudarthrosenbildung einschließt, in 3 Fällen die Indikation zur Revisionsoperation. Eine Prothesen-/ oder Osteosynthesenlockerung führte insgesamt in 5 Fällen, dabei dreimalig in Verbindung mit einer Infektion und wiederum davon einmal in Kombination mit einer Pseudarthrosenbildung, zu einer Revisionsoperation mit Entfernung des allogenen Knochenersatzes. Ein Rezidiv eines Knochentumors war in der Studiengruppe eine einmalige Indikation für eine Transplantatentfernung. (Abb. 7 und Abb. 11 Gruppe A)



**Abb. 7: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe A für die Revisionsoperationen, in welchem das allogene Knochentransplantat aufgrund von Avitalität entfernt werden musste**

23% der Transplantationsoperationen (42 Fälle) zeigten im Verlauf der radiologischen Beobachtung deutliche Zeichen der Einheilung. Sie wiesen durchgehende und ausgerichtet verlaufende Trabekelstrukturen, sowie eine Knochenhomogenität des eingesetzten allogenen Transplantates auf, ohne dass vorher eine Revisionsoperation stattgefunden hatte. In 10 der 42 Fälle kam es jedoch nach dem Sichtbarwerden dieser radiologischen Einheilungszeichen zu einer oder mehreren Revisionsoperationen im entsprechenden Transplantationsgebiet. Indikationen für die jeweils ersten Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation in dieser Gruppe waren aseptische Lockerungen der Prothesen-/ oder Osteosynthesenkomponente in 6 Fällen und Infektionen des Operationsgebietes ohne zusätzliche Lockerung der Prothesen-/ oder Osteosynthesenkomponente in 3 Fällen. In einem Fall kam es in dieser Gruppe nach dem Sichtbarwerden von radiologischen Einheilungszeichen im Röntgenbild zu einer Kombination aus einer Infektion und einer

Lockerung, welche dann die Indikation zu einer Revisionsoperation stellte. (Abb. 8 und Abb. 11 Gruppe B)

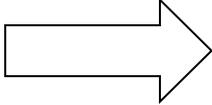


**Abb. 8: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe B für die zeitlich ersten Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation**

In 11 der 185 Transplantationsoperationen (6%) wurden die beschriebenen radiologischen Einheilungszeichen erst erkennbar, nachdem im entsprechenden Gebiet eine oder zwei Revisionsoperationen stattfanden, in welcher das Transplantat allerdings gar nicht oder nur zum Teil entfernt wurde, da es zum Zeitpunkt der Revisionsoperation schon vollständig oder teilweise mit dem Empfängerknochen verwachsen war. In 7 der 11 Transplantationsoperationen (63,6%) dieser Gruppe ging vor dem Erkennen von Einheilungszeichen in den radiologischen Bildern eine einzige Revisionsoperation voraus. In den übrigen 4 der 11 Operationen (36,4%), in welcher allogener Femurkopfknochen transplantiert wurde, folgten jeweils 2 Revisionsoperationen bis sich radiologischen Zeichen der Einheilung zeigten.

Die Lockerungen der Prothesen-/ oder Osteosynthesenkomponente waren in dieser Gruppe der häufigste Grund für die Revisionsoperationen. Im Anschluss an 4 Transplantationsoperationen folgten Revisionsoperationen aufgrund von aseptischen Lockerungen der Prothesen-/ oder Osteosynthesenkomponente, wobei sich von diesen 4 Fällen in zwei Fällen eine zweite Revisionsoperation vor der Einheilung anschloss. Bei diesen zweiten Revisionsoperationen handelte es sich einmal um die gleiche Indikation wie die erste Revisionsoperation, eine aseptische Lockerung, und in dem anderen Fall um eine Lockerung mit der Kombination einer Infektion. Alleinige Infektionen des Operationsgebietes, ohne zusätzliche Komponente einer Lockerung, machten in 3 Fällen die Indikation zur Revisionsoperation aus. Eine Fraktur war der Grund für eine Revisionsoperation in einem

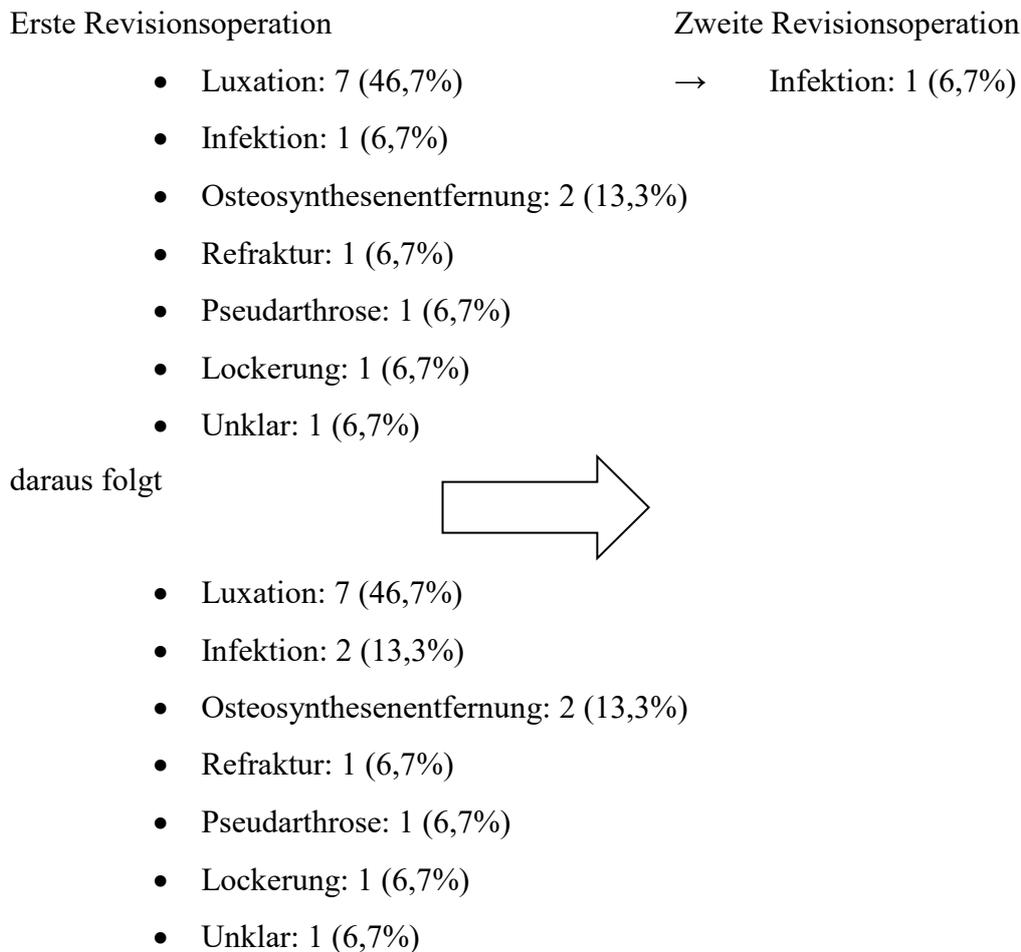
einzelnen Fall. Nach diesen Revisionsoperationen, die aufgrund einer Infektion oder einer Fraktur stattfanden, ließen sich deutliche Einheilungszeichen im Röntgenbild erkennen, ohne dass es vorher zu einer weiteren Operation kam. Jeweils in 3 Fällen bildeten rezidivierende Luxationen die Indikation zur Revisionsoperation. Dabei schloss sich zweimal vor der radiologischen Einheilung eine weitere Revisionsoperation aufgrund einer Infektion des Operationsgebietes an, wobei einmal zusätzlich zur Infektion eine Lockerung der Prothesen- oder Osteosynthesenkomponente vorlag. (Abb.9 und Abb. 11 Gruppe C)

Erste Revisionsoperation	Zweite Revisionsoperation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lockerung: 4 (26,7%)</li> <li>• Infektion: 3 (20,0%)</li> <li>• Luxation: 3 (20,0%)</li> <li>• Fraktur: 1 (6,7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Lockerung: 1 (6,7%)</li> <li>→ Septische Lockerung: 1 (6,7%)</li> <li>→ Infektion: 1 (6,7%)</li> <li>→ Septische Lockerung: 1 (6,7%)</li> </ul>
	
	daraus folgt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lockerung: 7 (41,2%)</li> <li>• Infektion: 6 (35,3%)</li> <li>• Luxation: 3 (17,6%)</li> <li>• Fraktur: 1 (5,9%)</li> </ul>	

**Abb. 9: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe C für die Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation, die vor dem Sichtbarwerden radiologischer Einheilungszeichen stattfanden**

In 8% der Transplantationsoperationen (14 Fälle) zeigten sich keine radiologischen Einheilungszeichen, weder vor noch nach stattgefundenener Revisionsoperation. Mindestens eine Revisionsoperation im Verlauf war für die Einteilung in diese Gruppe obligat. Die Entfernung des Transplantates wurde jedoch nicht vorgenommen. In 7 dieser 14 Fälle waren rezidivierende Luxationen der Grund für die nachfolgende Revisionsoperation, wobei sich in einem dieser 7 Fälle eine Revisionsoperation aufgrund einer Infektion des Operationsgebietes anschloss. In dieser Gruppe ist das der einzige Fall in welchem es nach der ersten Revisionsoperation zu einer weiteren Operation im Gebiet der allogenen Knochentransplantation kam. Zweimalig war die Entfernung des vorher in Verbindung mit

dem allogenen Femurkopfknochen eingesetzten Osteosynthesenmaterials die Indikation für eine Revisionsoperation. Jeweils in einem Fall wurde die Indikation zur Revisionsoperation in dieser Gruppe durch eine Lockerung der Prothesenkomponente, eine Refraktur, eine Pseudarthrosenbildung oder eine Infektion gestellt. Ebenfalls in einem Fall war die Indikation in der retrospektiven Recherche nicht mehr zu erschließen. (Abb. 10 und Abb. 11 Gruppe D)



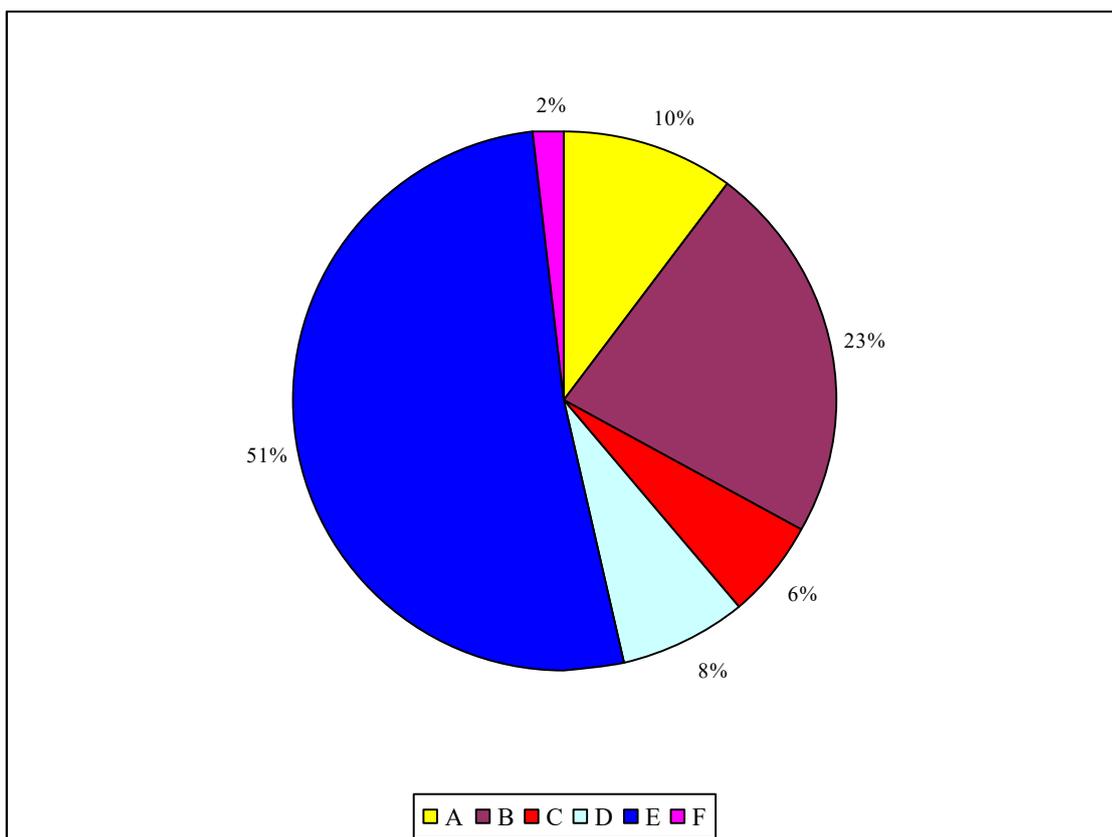
**Abb. 10: Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen der Gruppe D für die Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation**

Die größte Gruppe umfasst 96 Transplantationsoperationen und macht damit mehr als die Hälfte aller Transplantationsoperationen der Studie aus (51%). In dieser Gruppe fand nach Transplantationsoperation keine Revisionsoperation statt. Es wurden jedoch auch keine radiologischen Einheilungszeichen im Verlauf sichtbar. (Abb. 11 Gruppe E)

In 2% der Fälle (3 Transplantationsoperationen) war eine radiologische Beurteilung der Einheilung nicht möglich. Hierzu zählten die Transplantationsoperationen bei denen die Patienten eine in den Patientenakten dokumentierte Revisionsoperation in einem anderen

Krankenhaus bekommen hatten und dadurch keine Weiterbeurteilung stattfinden konnte. Oder es handelte sich um Patienten, die kurz nach Transplantationsoperation verstorben sind. Von diesen Patienten sind nur wenige postoperative Röntgenbilder vorhanden, die jedoch aufgrund der zeitlichen Nähe zum Operationszeitpunkt zur Analyse nicht ausreichten. (Abb. 11 Gruppe F)

Betrachtete man alle Transplantationsoperationen mit allogenen Femurkopf und ordnete diese in nur zwei verschiedene Gruppen ein, so stellte sich heraus, dass in 24% der Fälle entweder eine Revisionsoperation stattfand bevor eine radiologische Einheilung gesehen werden konnte, oder das Knochenimplantat entfernt werden musste (Gruppen A, C, D). In 74% der Fälle wurden hingegen keine weiteren Operationen im entsprechenden Transplantationsgebiet durchgeführt, oder es kam erst zu einer Revisionsoperation, nachdem deutliche radiologische Einheilungszeichen verzeichnet werden konnten (Gruppen B, E).



**Abb. 11: Einheilungsergebnisse nach Gruppen sortiert**

A: Keine radiologischen Einheilungszeichen, Entfernung des Transplantates, B: Radiologische Einheilung, keine Revisionsoperation vor Einheilung, Revisionsoperation nach radiologischer Einheilung möglich, C: Revisionsoperation vor Einheilung, radiologische Einheilungszeichen allerdings erst nach stattgefundenener Revisionsoperation, D: Revisionsoperation vor Einheilung, keine radiologischen Einheilungszeichen auch im weiteren Verlauf, E: Keine radiologischen Einheilungszeichen, keine Revisionsoperationen, F: Keine Angaben zur Einheilung möglich

### 3.1.2 Analysen bezogen auf die Avitalität des Transplantates mit der Folge der Transplantatentfernung

Das Alter des Empfängers sowie das Alter des Spenders spielten keine signifikante Rolle bei der Häufigkeit der Entwicklung einer Transplantatavitalität, so dass keine optimale Klassifizierung des Alters in Bezug auf die Entwicklung einer Avitalität vorgenommen werden konnte. Auch gab es innerhalb der Studie keine Annahme dafür, dass ein Zusammenhang zwischen der Avitalität beziehungsweise der Transplantatentfernung und des jeweiligen Geschlechtes von Spender oder Empfänger anzunehmen ist.

Bei der Betrachtung der jeweiligen Vorerkrankungen der Patienten zeigte sich ein signifikantes Ergebnis im Pearson-Chi-Quadrat-Test (Signifikanzwert 0,029) bei den Patienten mit einer Osteoporose. Während die Empfänger ohne Osteoporose nach der Transplantationsoperation in 8,0 % eine Avitalität des Transplantates entwickelten, musste bei jedem fünften Patienten (7 von 34 Fälle, 20,6 %) mit einer Osteoporose das allogene Transplantat im zeitlichen Verlauf wieder entfernt werden. Alle anderen Vorerkrankungen lieferten bezogen auf die Notwendigkeit einer Transplantatentfernung aufgrund einer Avitalität keine signifikanten Ergebnisse. (Tabelle 7)

<b>Vorerkrankung</b>	<b>Avitalität (%) ohne Vorerkrankung</b>	<b>Avitalität (%) mit Vorerkrankung</b>	<b>Signifikanzwert</b>
Diabetes mellitus	11,3	4,2	0,288
KHK, art. Hypertonie, Arteriosklerose	13,3	8,9	0,351
Kortikoide	11,2	0,0 11,1 bei lokaler Anwendung (Spray)	0,418
Osteoporose	8,0	20,6	0,029*
Zytostatika	10,8	0,0	0,326
Lungenerkrankungen	10,4	10,0	0,949
Bestrahlung	9,7	22,2	0,229
Antiphlogistika	10,7	0,0	0,360
Nephropathie	10,0	12,5	0,707
Alkoholismus	10,5	0,0	0,553

Hepatopathien	10,8	0,0	0,326
Malignom	10,3	10,5	0,976
Stoffwechselerkrankungen	11,2	8,8	0,608
Infektionserkrankungen	10,2	14,3	0,726
Nikotinabusus	11,6	17,4	0,121

**Tabelle 7: Ergebnisse des Vergleiches von Vorerkrankungen und der Entwicklung einer Avitalität mit der Folge der Entfernung des eingesetzten allogenen Transplantates**

Der Signifikanzwert ergab sich nach Berechnungen des Pearson-Chi-Quadrat-Tests. Die Häufigkeiten der Avitalitätsentwicklung und der Nichtentwicklung einer solchen sind jeweils bezogen auf die Vorerkrankung.

\* signifikantes Ergebnis

Ist der Transplantationsoperation eine Infektion im entsprechenden Gebiet vorausgegangen, so betrug die Häufigkeit der Transplantatentfernung im Verlauf 16,7%. Ohne eine solche frühere Infektion lag die Häufigkeit der Avitalitätsentwicklung bei 9,1%. Im Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte dieser Vergleich allerdings kein signifikantes Ergebnis (Signifikanzwert 0,212).

Auch war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der tiefen und der oberflächlichen Operationen, die der Transplantationsoperation vorausgegangen waren, und einer notwendigen Entfernung des allogenen Knochenmaterials in einer Revisionsoperation nachzuweisen.

Zwischen den verschiedenen Indikationsstellungen der Operationen in denen allogenes Femurkopfmateriale eingesetzt wurde und der Entwicklung einer Avitalität des Transplantates konnten einige signifikante Zusammenhänge in der Studie beobachtet werden. Die drei Indikationsstellungen die zur Transplantationsoperation führten und in denen das Transplantat wieder zu einem großen Anteil in einer späteren Revisionsoperation entfernt werden musste waren Frakturen, Osteosynthesenbrüche und die verzögerte Knochenheilung beziehungsweise die Entwicklung einer Pseudarthrose. Wurde das Knochenmaterial des allogenen Femurkopfes im Rahmen einer Operation zur Behandlung einer Fraktur eingesetzt, so kam es in 3 der 10 Fälle (30%) im weiteren Verlauf zur Notwendigkeit der Transplantatentfernung. Dieser Zusammenhang stellte sich im mit einer Signifikanz von 0,035 dar. Noch signifikantere Ergebnisse lieferten die Vergleiche zwischen der Behandlung einer Pseudarthrose oder eines Osteosynthesenbruches und der Entwicklung einer Transplantatavitalität. In 4 von 13 Fällen (30,8%), in denen der Femurkopf bei der Behandlung einer Pseudarthrose eingesetzt wurde, kam es zur Avitalität des allogenen Knochenmaterials (Signifikanzwert 0,012). Ebenfalls wurde bei Operationen aufgrund von

Osteosynthesebrüchen im Verlauf sehr signifikant (0,003) häufig eine Transplantatentfernung beobachtet. Wurde das Femurkopftransplantat im Rahmen eines Osteosynthesebruches als Knochenersatz eingesetzt, so musste es in 4 von 11 Fällen (36,4 %) zu einem späteren Zeitpunkt wieder aus dem Knochenlager des Empfängers herausgenommen werden. Wurde das Transplantat hingegen im Rahmen einer Lockerung einer Totalendoprothese verwendet, so war eine Entwicklung einer Avitalität im Verlauf sehr signifikant (0,008) selten (5 von 102 Fälle, 4,9 %).

Auch wurden in der Studie Analysen hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen verschiedenen Indikationsstellungen für Revisionsoperationen und der Entwicklung einer Transplantatavitalität durchgeführt. Die Indikationsstellungen der Revisionsoperationen, die in dieser Analyse betrachtet wurden, umfassten Lockerungen der Osteosynthese-/ oder der Prothesenkomponente, Infektionen, Luxationen, Frakturen, Osteosynthesenbrüche und Pseudarthrosenbildungen. Septische Lockerungen als Indikationen für eine Revisionsoperation wurden hierbei sowohl zu den Lockerungen der Osteosynthese-/ oder der Prothesenkomponente als auch zu den Infektionen gezählt. Unter Berücksichtigung aller Operationen, die der Operation mit der Verwendung von allogenem Femurkopfmateriale folgten, unabhängig davon, ob in dieser Operation das Transplantat aufgrund der Avitalität entfernt wurde, oder dieses in einer zeitlich früheren oder späteren Operation stattfand, zeigten sich auch hier signifikante Ergebnisse. Kam es nach der Transplantationsoperation im gleichen Operationsgebiet zu einer weiteren Operation aufgrund einer Infektion, so stellte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang (Signifikanzwert 0,000) zur Notwendigkeit der Entfernung des zuvor eingesetzten allogenen Knochentransplantates dar. Bei den 20 Transplantationsoperationen, denen eine Revisionsoperation wegen einer Infektion folgte, war in 9 Fällen (45,0%) das Transplantat avital. Ebenfalls hochsignifikant (Signifikanzwert 0,000) waren die Vergleiche der Transplantatentfernung mit den Fällen, bei denen ein Osteosynthesenbruch oder eine Pseudarthrose zu einer Revisionsoperation führten. Alle 4 Operationen (100%), die mit dem Einsetzen von allogenem Femurkopfmateriale durchgeführt wurden und die wegen eines Osteosynthesebruches revidiert werden mussten, zeigten im Verlauf ein Absterben des Transplantates. Bei den 7 Fällen, bei denen es nach der Transplantation des allogenen Knochenmaterials im Verlauf zu einer Pseudarthrosenbildung kam, musste in 6 Fällen (85,7%) das Transplantat wieder entfernt werden. Lockerungen der Osteosynthese-/ oder der Prothesenkomponente, zu denen in dieser Analyse auch die septischen Lockerungen gezählt wurden, wiesen ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang (Signifikanzwert 0,015) zu der Entwicklung einer Avitalität des eingesetzten Fremdknochens

auf. Kam es nach der Transplantationsoperation zu einer Revisionsoperation aufgrund einer Lockerung, so wurden 26,3% der allogenen Knochentransplantate wieder entfernt. Ohne eine Revisionsoperation aus dieser Indikation lag die Avitalitätsrate im Vergleich bei 8,4%. Bei den Transplantationsoperationen, die aufgrund Luxationen oder Frakturen revidiert werden mussten, zeigten sich hingegen keine signifikant höheren Raten an Transplantatentfernungen.

Mit einer Signifikanz von 0,003 (sehr signifikant) wies der Pearson-Chi-Quadrat-Test bei der Betrachtung einer nötigen Transplantatentfernung im Bezug zum jeweiligen Transplantationsgebiet Zusammenhänge auf. Die meisten Avitalitätsentwicklungen der allogenen Transplantate waren dabei prozentual im mittleren Femurschaft (44,4%) und im distalen Femurschaft (18,8%) zu erkennen. Ebenfalls eine sehr hohe Anzahl einer Transplantatentfernung boten Femurkopftransplantate, die im distalen Femurschaft und gleichzeitig in der proximalen Tibia eingesetzt wurden (50%), oder die Verwendung in der Wirbelsäulenchirurgie fanden (100%). Hierzu muss man allerdings sagen, dass nur ein Patient das Transplantat in der Wirbelsäule eingesetzt bekommen hat und nur 2 Patienten im distalen Femurschaft in Verbindung mit der proximalen Tibia mit allogenen Knochenmaterial versorgt wurden. Im Bereich der proximalen Tibia alleine lag die Rate der Avitalitätsentwicklung bei 8,3% und im Bereich des proximalen Femurschaftes beziehungsweise des Femurhalses bei 12,5%. Wurde das Knochenmaterial des allogenen Femurkopfes in das Acetabulum gesetzt, so betrug die Rate der Transplantate, die aufgrund einer Avitalität entfernt werden mussten, 6,1%. Kein Transplantat, das im proximalen Humerus, im Humerusschaft, im Glenoid, im supraacetabulären Becken oder im oberen Sprunggelenk Verwendung fand, musste im Verlauf entfernt werden. In diesen Bereichen wurde in der Studie jedoch sehr selten allogenes Knochenmaterial als Knochenersatz transplantiert.

Das Verwenden von Osteosynthesematerialien in den Operationen, in welchen das allogene Knochenmaterial eingesetzt wurde, führte bei einigen Osteosynthesematerialien zu einem signifikant höheren Vorkommen von Transplantatentfernungen in einer Revisionsoperation. Zu diesen Osteosynthesematerialien zählten Platten, der Fixateur interne und der Fixateur externe. Bei jeder dritten Operation (33,3%), in der es zu dem Einsetzen von Platten kam, musste das allogene Transplantat aufgrund einer Avitalität wieder im Verlauf herausgenommen werden (Signifikanzwert 0,000; hochsignifikant). Bei den Operationen ohne Plattengebrauch lag diese Zahl bei 7,3%. Es ließ sich auch ein sehr signifikantes Ergebnis (Signifikanzwert 0,003) bezüglich eines vermehrten Auftretens von Avitalitäten bei der Verwendung eines Fixateur interne beobachten. Allerdings wurde nur ein Patient in der Studie

mit einem solchen Fixateur interne versorgt und es handelte sich bei diesem Patienten zudem um den einzigen Patienten, bei dem das Femurkopfmateriale in der Wirbelsäule als Knochenersatz fundierte. Zudem war in diesem Fall eine Infektion des Transplantations- und Operationsgebietes Ursache für die Revisionsoperation. Die Aussagekraft dieses signifikanten Ergebnisses kann aufgrund des einmaligen Einsetzens dieser Osteosynthese und aufgrund der zahlreichen weiteren Faktoren wie die Revisionsoperation aufgrund der Infektion und den Transplantationsort, welche ebenfalls signifikante Zusammenhänge bezüglich der Avitalität lieferten, in Frage gestellt werden. In der Studie wurde in 3 Transplantationsoperationen mit allogenen Femurkopf ein Fixateur externe eingesetzt, worauf es bei 2 dieser 3 Operationen (66,7%) im Verlauf zu einer Revisionsoperation mit der Entfernung des Transplantates kommen musste. Es konnte somit auch hier im Pearson-Chi-Quadrat-Test ein sehr signifikanter Zusammenhang (Signifikanzwert 0,001) zwischen dem Gebrauch eines Fixateur externe und der Avitalität des allogenen Knochenmaterials nachgewiesen werden. Ein Fixateur externe wurde im Bereich des distalen Femurschaftes eingesetzt. Die anderen beiden Fixateur externe fanden Verwendung in Operationsgebieten, die den distalen Femurschaft und die proximale Tibia einschlossen. Eine weitere Auffälligkeit bei der Analyse der Avitalitätsentwicklung zeigte sich, wenn zusätzlich zur Knochentransplantation eine Prothese eingesetzt wurde. Sehr signifikant (0,001) selten war hierbei eine Entfernung des allogenen Femurkopfknochens im Verlauf nötig (6,3%).

In der Studie war bei der Verwendung von lokalen gentamycinhaltigen Antibiotika keine signifikant höhere oder niedrigere Rate an Avitalitätsentwicklungen des eingesetzten allogenen Femurkopfmateriale aufgefallen.

Ebenso spielte auch die Lagerungszeit, sowie der Zeitraum zwischen Entnahme und Transplantation des Femurkopfmateriale, keine signifikante Rolle in der Entstehung einer Avitalität.

Die unterschiedlichen Größen der allogenen Transplantate, die als Femurkopfböcke, sowie als große oder kleine Chips in den Empfängerknochen eingesetzt wurden, wiesen auch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Transplantatentfernung aufgrund eines Nichteinheilens des eingesetzten Spendermateriale auf.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung heterotoper Ossifikationen und einer Avitalität des Femurkopftransplantates war innerhalb der Studie nicht nachweisbar.

In der Studie konnte jedoch ein sehr signifikanter Zusammenhang (0,004) zwischen dem zusätzlichen Gebrauch von Knochenersatzmaterialien in der Transplantationsoperation mit allogenen Knochenmaterial und der Notwendigkeit der Transplantatentfernung in einer

Revisionsoperation festgestellt werden. Nach 4 von 9 (44,4%) Transplantationsoperationen, in denen neben dem allogenen Femurkopfmaterial auch Knochenmaterial aus autologer Fibula oder autologer Patella im Bereich des Empfängerknochens verpflanzt wurde, wurde das eingesetzte Transplantat in einer Revisionsoperation wieder entfernt. Eine fast genauso hohe Rate (40,0%) an Avitalitätsentstehungen mit nachfolgender Transplantatentfernung zeigte sich bei der zusätzlichen Verwendung von autologer Beckenkammpongiosa in Kombination mit autologer Patella oder autologer Fibula. Wurde neben dem allogenen Femurkopf zur Defektauffüllung im Empfängerknochen alleine von der autologen Beckenkammpongiosa Gebrauch gemacht, so belief sich der Wert der Transplantatentfernungen auf 20%. Ohne einen weiteren Knochenersatz neben dem allogenen Femurkopf waren 7,6% der eingesetzten Transplantate im Verlauf der Studie avital. Kein allogener Femurkopf musste entfernt werden, wenn zusätzlich von einem autologen Femurkopf oder einem chemisch hergestellten Knochenersatzmaterial wie Calciumphosphat Gebrauch gemacht wurde.

Die Verwendung von Knochenersatzmaterialien vor der Transplantationsoperation mit allogenen Femurkopfmaterial zeigte hingegen keine signifikanten Zusammenhänge zur Avitalitätsentwicklung im Pearson-Chi-Quadrat-Test. (Tabelle 8)

<b>Signifikanter Zusammenhang zur Avitalitätsentwicklung</b>	<b>Kein signifikanter Zusammenhang zur Avitalitätsentwicklung</b>
Vorerkrankung: Osteoporose↑	Andere untersuchte Vorerkrankungen
Indikationen für die Transplantationsoperation: Frakturen↑, Pseudarthrosen↑, Osteosynthesenbrüche↑, Lockerungen↓	Andere Indikationen für die Transplantationsoperation
Indikationen für die Revisionsoperation: Infektionen↑, Pseudarthrosen↑, Osteosynthesenbrüche↑, Lockerungen↑	Indikationen für die Revisionsoperation: Frakturen, Luxationen
Osteosynthesematerialien: Platten↑, Fixateure (interne, externe) ↑, Prothesen↓	Andere Osteosynthesematerialien
Zusätzlich verwendete Knochenersatzmaterialien bei der Transplantationsoperation	Vorausgegangene verwendete Knochenersatzmaterialien (zeitlich vor Transplantationsoperation)
Transplantationsgebiet	
	Alter Empfänger und Alter Spender

	Geschlecht Empfänger und Geschlecht Spender
	Vorausgegangene Infektion (zeitlich vor Transplantationsoperation)
	Lokale Antibiotika
	Lagerungszeit des Transplantates
	Größe des Transplantates
	Entstehung heterotoper Ossifikationen
	Vorausgegangene Operation (zeitlich vor Transplantationsoperation), tief und oberflächlich

**Tabelle 8: Darstellung verschiedener signifikanter und nicht signifikanter Zusammenhänge bezüglich der Avitalitätsentwicklung und nachfolgender Entfernung des allogenen Transplantates im Verlauf**

↑ positive Korrelation, ↓ negative Korrelation

### 3.1.3 Analysen bezogen auf die Einheilungsgruppen

Wurden die Transplantationsoperationen wie in dem Abschnitt „Material und Methoden“ beschrieben nicht in 5, sondern nur in 2 verschiedene Einheilungsgruppen gegliedert, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in dem Einheilungsverhalten zwischen den beiden Geschlechtern, weder bei den Empfängern, noch bei den Spendern.

Auch das Alter der Empfänger bei Transplantationsoperation sowie das Alter der Spender bei der Entnahmeoperation des Femurkopfes ließen in Bezug auf die beiden Einheilungsgruppen keine optimale Klassierung zu, da die Assoziation zwischen diesen beiden Untersuchungskriterien zu schwach oder gar nicht ausgebildet war. Festzuhalten war allerdings, dass das mittlere Alter der Empfänger und der Spender in der Gruppe des Transplantatversagens mit 69,3 Jahren für die Empfänger und 67,6 Jahren für die Spender etwas höher lag als bei der Gruppe, welcher die Transplantationsoperationen zugeteilt wurden bei denen entweder keine Revisionsoperation stattfand, oder das Transplantat im Verlauf der Studie vor einer eventuellen Revisionsoperation radiologische Einheilungszeichen erkennen ließ. In dieser Gruppe betrug das Empfängeralter durchschnittlich 66,2 Jahre und das Alter der Spender 64,4 Jahre.

Ebenso war aufgrund mangelnder Assoziation auch keine optimale Klassierung bei der Analyse von der Lagerungszeit des Transplantates und den beiden Einheilungsgruppen möglich, so dass man davon ausgehen kann, dass die Lagerungszeit für die Einheilung des

Transplantates in den Empfängerknochen keine entschiedene Rolle zugewiesen werden kann. Der Mittelwert der Lagerungszeit lag des Weiteren in den beiden Gruppen mit 94,8 Tagen, in der Gruppe des Transplantatversagens, und mit 93,8 Tagen, in der Gruppe der Transplantateinheilung, sehr nah beieinander.

Ein Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Voroperationen, sowohl tiefe als auch oberflächliche, und der Einheilung des Transplantates war ebenfalls nicht zu finden. Auch hier ließ sich wegen der mangelnden Assoziation keine optimale Klassierung auf dem Boden dieser Faktoren durchführen.

Mit einem Signifikanzwert von 0,034 im Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass die Osteoporose als einzige der verschiedenen Vorerkrankungen, die in der Studie berücksichtigt wurden, negativ auf das Einheilungsverhalten des eingesetzten allogenen Femurkopfmateri als einwirkt. Während bei den Patienten, bei denen eine Osteoporose diagnostiziert war, zu 38,2% der eingesetzte allogene Femurkopf wieder entfernt werden musste, oder eine Revisionsoperation stattfand bevor es zu einer radiologischen Einheilung des Transplantates kommen konnte, betrug diese Prozentzahl des Transplantatversagens bei den Patienten ohne Osteoporose hingegen nur 20,9%.

Einen sehr signifikanten Zusammenhang (Signifikanzwert 0,007) ließ sich auch zwischen den beiden Einheilungsgruppen und stattgehabter Infektionen erkennen. Während 43,3% der Transplantationsoperationen, denen eine Infektion vorausgegangen waren, der Gruppe des Transplantatversagens zugeteilt wurden, war ein solches Versagen der Transplantateinheilung bei den Operationen ohne vorheriger Infektion nur nach jeder fünften (20,4%) Transplantationsoperation zu beobachten.

Außerdem zeigten sich sehr signifikante Unterschiede bei den Einteilungen in die beiden Gruppen in Bezug auf die verschiedenen Lokalisationen des allogenen Transplantates (Signifikanzwert 0,001). Ähnlich wie bei der Analyse der Avitalität waren der Femurschaft und der Bereich des distalen Femurschaftes in Kombination mit der proximalen Tibia die Körperstellen, in denen das Transplantat am ehesten entfernt werden musste, oder es zu einer Revisionsoperation vor dem Erkennen von Einheilungszeichen im Röntgenbild kam. Wurde das Transplantat in den Femurschaft transplantiert, so wurden 77,8% dieser Transplantationsoperationen in die Gruppe des fehlenden Einheilens eingeteilt. In dem Bereich des distalen Femurschaftes in Zusammenhang mit der proximalen Tibia lag diese Zahl bei 100%. Ebenso wurden die Fälle in denen das allogene Knochen transplantat im Bereich des oberen Sprunggelenkes und der Wirbelsäule verwendet wurde komplett der Gruppe des fehlenden Einheilens zugeordnet. Hier handelte es sich jedoch bei den beiden

Lokalisationen jeweils immer nur um einen Patienten. Jede fünfte Transplantationsoperation (21,7%), die im Bereich des Acetabulums vorgenommen wurde, und jede vierte (25,0%) Operation mit allogenen Femurkopfmateriale im Bereich des proximalen Femurschaftes beziehungsweise des Femurhalses wurde in der Studie in die Gruppe des Transplantatversagens aufgenommen. Im distalen Femurschaft fielen 18,8% der Transplantationsoperationen in diese Gruppe hinein. Keine Transplantatentfernung und keine Revisionsoperationen vor dem Erkennen von Einheilungszeichen wurden nach dem Stattfinden einer allogenen Knochen transplantation im Bereich des proximalen Humerus, des Humerusschaftes, des Glenoids und des supraacetabulären Beckens durchgeführt.

Die Indikation für eine Operation mit dem Einsatz von allogenen Femurkopfmateriale, die im Zusammenhang mit den beiden Einheilungsgruppen hochsignifikante Ergebnisse (Signifikanzwert 0,000) lieferte, war die einer Fraktur. Es zeigte sich, dass Transplantationsoperationen, die aufgrund einer Fraktur durchgeführt wurden, zu 80,0% der Gruppe des Transplantatversagens zugewiesen werden mussten. Ohne Fraktur lag dieser Wert bei 21,4%. Bei den Transplantationsoperationen, die auf dem Boden einer Prothesenreimplantation beruhten, zeigten sich Ergebnisse bezogen auf die beiden Einheilungsgruppen mit einem Signifikanzwert von 0,003 (sehr signifikant). In die Gruppe des Transplantatversagens fielen 80,0% der Patienten, die das allogene Knochenmaterial während einer Arthrodesoperation erhalten hatten. Eine alleinige Prothesenreimplantation zeigte bei 37,5% der Fälle eine Avitalität des eingesetzten Transplantates im Verlauf oder eine Revisionsoperation vor dem Erkennen von radiologischen Zeichen der Einheilung. Ohne die Indikationsstellung einer Prothesenreimplantation oder einer Arthrodesose lag diese Zahl bei 20,8%. Alle anderen Indikationsstellungen wie Arthrose, Lockerungen, Knochentumore, Pseudarthrosenbildungen und Osteosynthesenbrüche lieferten keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf die beiden Einheilungsgruppen.

Bei den Osteosynthesematerialien zeigten die Platten mit einem Signifikanzwert von 0,002 (sehr signifikant) und der Einsatz eines Fixateur externe mit einem Signifikanzwert von ebenfalls 0,002 (sehr signifikant), dass sie mit der Einteilung in die beiden Einheilungsgruppen in einem entscheidenden Zusammenhang standen. In die Gruppe der fehlenden Einheilung wurden mehr als die Hälfte (52,4%) aller Transplantationsoperationen mit dem zusätzlichen Einsatz von Platten eingeteilt. Bei den drei Transplantationsoperationen, bei denen es zur Verwendung von einem Fixateur externe kam, mussten alle drei Operationen (100%) dieser Gruppe zugewiesen werden.

Auch der Gebrauch von zusätzlich eingesetzten Knochenersatzmaterialien stand in einem signifikanten Zusammenhang (0,045) zu der Einteilung in die beiden Einheilungsgruppen. Ohne zusätzliches Knochenersatzmaterial heilte das allogene Transplantat zu 77,6% radiologisch ein, oder es fanden zumindest keine Revisionsoperationen im Studienverlauf statt. Folglich wurde nur jede fünfte Operation (22,4%) vor der radiologischen Einheilung revidiert, oder es musste aufgrund einer Avitalität das Transplantat entfernt werden, wenn neben dem Material des allogenen Femurkopfes kein weiteres Knochenersatzmaterial zum Einsatz kam. Häufiger kam es jedoch zu einem Transplantatversagen, wenn zusätzliches Knochenersatzmaterial neben dem allogenen Transplantatknochen verwendet wurde. Auffallend hohe Zuordnungen zu der Gruppe des fehlenden Einheilens waren bei den Transplantationsoperationen zu verzeichnen, die zusätzlich mit autologem Fibulaspan oder autologer Patella (66,7%) versorgt wurden. Auch bei der Verwendung von autologer Beckenkammpongiosa wurden 40% der Transplantationsoperationen, egal ob die autologe Beckenkammpongiosa neben dem allogenen Femurkopfmaterial alleine oder in Kombination mit autologer Fibula oder autologer Patella als Knochenersatz diente, dieser Gruppe des fehlenden Einheilens beziehungsweise des Transplantatversagens zugeordnet.

Die Verwendung von vorausgegangenen Knochenersatzmaterialien spielte ebenso wie die Größe des eingesetzten allogenen Transplantates keine signifikante Rolle bei der Einteilung in die beiden Gruppen der Einheilungsbeurteilung. Ebenso keine signifikanten Ergebnisse lieferten in diesem Zusammenhang die Entstehung von heterotopen Ossifikationen und die Benutzung lokaler Antibiotika. (Tabelle 9)

<b>Signifikanter Zusammenhang zur Einheilung (2-Gruppen-Einteilung)</b>	<b>Kein signifikanter Zusammenhang zur Einheilung (2-Gruppen-Einteilung)</b>
Vorerkrankung: Osteoporose↑	Andere untersuchte Vorerkrankungen
Indikationen für die Transplantationsoperation: Frakturen↑, Prothesenreimplantation/Arthrodesen↑	Andere Indikationen für die Transplantationsoperation
Osteosynthesematerialien: Platten↑, Fixateur externe↑	Andere Osteosynthesematerialien
Zusätzlich verwendete Knochenersatzmaterialien bei der Transplantationsoperation	Vorausgegangene verwendete Knochenersatzmaterialien (zeitlich vor Transplantationsoperation)
Transplantationsgebiet	

Vorausgegangene Infektion (zeitlich vor Transplantationsoperation)	
	Alter Empfänger und Alter Spender
	Geschlecht Empfänger und Geschlecht Spender
	Tiefe oder oberflächliche vorausgegangene Operation (zeitlich vor Transplantationsoperation)
	Lokale Antibiotika
	Lagerungszeit des Transplantates
	Größe des Transplantates
	Entstehung heterotoper Ossifikationen

**Tabelle 9: Darstellung verschiedener signifikanter und nicht signifikanter Zusammenhänge bezüglich der Einheilung des allogenen Femurkopfmateri als.**

### 3.1.4 Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Faktoren, die in den Analysen bezogen auf das Einheilungsverhalten des Transplantates signifikante Ergebnisse geliefert haben

In den Analysen bezogen auf das Einheilungsverfahren stellten sich die oben genannten signifikanten Zusammenhänge heraus. So trat eine Avitalitätsentwicklung des allogenen Knochenmaterials beispielsweise häufiger auf, wenn das Femurkopfttransplantat im Rahmen einer Pseudarthrosenbehandlung oder im Rahmen eines Osteosynthesebruches eingesetzt wurde. Allerdings zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Zusammenhang (Signifikanzwert 0,000) zwischen den beiden Indikationsstellungen untereinander. In 6 der 11 Fälle (46,2 %) in denen das allogene Knochenmaterial bei der Behandlung des Osteosynthesebruches eingesetzt wurde, war die Behandlung einer Pseudarthrose in gleicher Operation und am gleichen Operationsgebiet eingeschlossen.

Des Weiteren konnten auch hochsignifikante Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Indikationsstellungen für die Transplantationsoperation wie der Behandlung von Pseudarthrosen und Osteosynthesebrüchen und der Verwendung zusätzlichem Knochenersatzmaterials dargestellt werden (Signifikanzwert jeweils 0,000). Bei den 7 Transplantationsoperationen, die aufgrund einer Pseudarthrosenbildung revidiert werden mussten, wurde im Voraus bei der Transplantationsoperation mit allogenen Femurkopfmateri als nur eine dieser 7 Operationen (14,3%) ohne Zuhilfenahme zusätzlicher Knochenersatzmaterialien durchgeführt. In den anderen 6 Revisionsoperationen wurde neben

der Verwendung von allogenen Femurkopf der zusätzliche Einsatz von autologer Patella oder autologer Fibula oder der zusätzliche Einsatz von autologer Beckenkammspongiosa oder eine Kombination aus autologer Beckenkammspongiosa und autologer Patella oder Fibula vorgenommen.

Und auch ergab sich zwischen der Verwendung solcher zusätzlichen Knochenersatzmaterialien und der Plattenosteosynthese wiederum ein hochsignifikanter Zusammenhang (Signifikanzwert 0,000), ebenso wie zwischen der Plattenosteosynthese und den beiden Indikationsstellungen des Osteosynthesebruchs und der Pseudarthrose (Signifikanzwert jeweils 0,000, hochsignifikant).

Die genaue Lokalisation des allogenen Transplantates war hochsignifikant (Signifikanzwert jeweils 0,000) in einem Zusammenhang stehend mit den Indikationsstellungen Pseudarthrose und Osteosynthesebruch, sowie zu der Plattenosteosynthese und der Verwendung zusätzlichem Knochenersatzmaterials. Jede dritte Platte (33,3%), die in einer Operation mit allogenen Knochenmaterial zusammen eingesetzt wurde, fand im mittleren Femurschaft ihren Platz. Ebenfalls jede dritte Platte (33,3%) wurde im Bereich des distalen Femurschaftes verschraubt. Besonders der mittlere und der distale Femurschaft zeigten signifikant hohe Raten an Avitalitätsentwicklungen. 76,9 % der Transplantationsoperationen, die aufgrund einer verzögerten Knochenheilung mit der Folge der Entwicklung eines ersatzschwachen Knochenlagers stattfanden (Pseudarthrosenbildung), fielen beispielsweise auf den Bereich des mittleren und distalen Femurschaftes.

Somit bestand nicht nur eine enge Verknüpfung zwischen den beiden Indikationsstellungen der Pseudarthrose und des Osteosynthesebruchs untereinander, sondern es ließ sich auch zusätzlich nachweisen, dass bei solchen Indikationsstellungen vermehrt Plattenosteosynthesen und anderweitige zusätzliche Knochenersatzmaterialien Verwendung fanden und der bevorzugte Lokalisationsort im Bereich des mittleren und distalen Femurschaftes zu finden war. Alle diese genannten Punkte verhielten sich zueinander signifikant, erhöhten jedoch auch für sich alleine betrachtet in der Studie signifikant das Risiko einer Avitalitätsentwicklung und wirkten sich somit negativ auf die Einheilung des Transplantates aus. Die Ergebnisse waren aufgrund der vielen signifikanten Verbindungen allerdings niemals für sich alleine, sondern immer in einem komplexen Zusammenhang, zu betrachten.

So wie sich die beispielhaft aufgeführten Verknüpfungen darstellten, konnten noch viele weitere signifikante Zusammenhänge in der Studie nachgewiesen werden. (Tabelle 10)

<b>Merkmal</b>	<b>Signifikante Merkmale im Bezug zum Merkmal der Spalte 1</b>
1	2 ↑ (0,009), 3 ↑ (0,008), 4 ↑ (0,000), 8 ↑ (0,000), 9 ↑ (0,003), 11 ↑ (0,000), 14 ↑ (0,044)
2	1 ↑ (0,009), 11 ↑ (0,000), 12 a ↑ (0,000), 15 ↑ (0,000)
3	1 ↑ (0,008), 4 ↑ (0,000), 5 ↓ (0,000), 8 ↑ (0,000), 11 ↑ (0,000), 13 ↑ (0,000), 14 ↑ (0,000), 15 ↑ (0,000)
4	1 ↑ (0,000), 3 ↑ (0,000), 5 ↓ (0,000), 8 ↑ (0,000), 9 ↑ (0,000), 11 ↑ (0,000), 13 ↓ (0,000), 14 ↑ (0,000), 15 ↑ (0,000)
5	3 ↓ (0,000), 4 ↓ (0,000), 6 ↓ (0,000), 7 ↓ (0,014), 8 ↓ (0,002), 9 ↓ (0,023), 11 ↓ (0,000), 12 b ↓ (0,050), 13 ↑ (0,000), 14 ↓ (0,000), 15 ↑ (0,000), 16 ↓ (0,000)
6	5 ↓ (0,000), 7 ↑ (0,000), 8 ↑ (0,000), 12 b ↑ (0,000), 13 ↑ (0,000), 14 ↑ (0,028), 15 ↑ (0,000), 16 ↑ (0,000)
7	5 ↓ (0,014), 6 ↑ (0,000), 10 ↑ (0,002), 12 a ↑ (0,003), 16 ↑ (0,000)
8	1 ↑ (0,000), 3 ↑ (0,000), 4 ↑ (0,000), 5 ↓ (0,002), 6 ↑ (0,000), 9 ↑ (0,000), 11 ↑ (0,000), 12 b ↑ (0,006), 13 ↓ (0,000), 14 ↑ (0,000), 15 ↑ (0,000)
9	1 ↑ (0,003), 4 ↑ (0,000), 5 ↓ (0,023), 8 ↑ (0,000), 11 ↑ (0,000), 13 ↓ (0,011), 15 ↑ (0,037)
10	7 ↑ (0,002), 12 a ↑ (0,003)
11	1 ↑ (0,000), 2 ↑ (0,000), 3 ↑ (0,000), 4 ↑ (0,000), 5 ↓ (0,000), 8 ↑ (0,000), 9 ↑ (0,000), 13 ↓ (0,000), 14 ↑ (0,000),

	15 ↑ (0,000)
12 a	2 ↑ (0,000), 7 ↑ (0,003), 10 ↑ (0,003), 15 ↑ (0,000)
12 b	5 ↓ (0,050), 6 ↑ (0,000), 8 ↑ (0,006), 13 ↓ (0,001), 14 ↑ (0,001), 15 ↑ (0,000), 16 ↑ (0,000)
13	3 ↑ (0,000), 4 ↓ (0,000), 5 ↑ (0,000), 6 ↑ (0,000), 8 ↓ (0,000), 9 ↓ (0,011), 11 ↓ (0,000), 12 b ↓ (0,001), 14 ↓ (0,000), 15 ↑ (0,000)
14	1 ↑ (0,044), 3 ↑ (0,000), 4 ↑ (0,000), 5 ↓ (0,000), 6 ↑ (0,028), 8 ↑ (0,000), 11 ↑ (0,000), 12 b ↑ (0,001), 13 ↓ (0,000), 15 ↑ (0,000)
15	2 ↑ (0,000), 3 ↑ (0,000), 4 ↑ (0,000), 5 ↑ (0,000), 6 ↑ (0,000), 8 ↑ (0,000), 9 ↑ (0,037), 11 ↑ (0,000), 12 a ↑ (0,000), 12 b ↑ (0,000), 13 ↑ (0,000), 14 ↑ (0,000), 16 ↑ (0,034)
16	5 ↓ (0,000), 6 ↑ (0,000), 7 ↑ (0,000), 12 b ↑ (0,000), 15 ↑ (0,034)

**Tabelle 10: Darstellung der signifikanten Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Merkmalen, die in den Analysen bezogen auf das Einheilungsverhalten des Transplantates signifikante Ergebnisse geliefert haben**

1: Vorerkrankung Osteoporose, 2: Indikation Fraktur, 3: Indikation Pseudoarthrose, 4: Indikation Osteosynthesenbruch, 5: Indikation Lockerung, 6: Indikation Prothesenreimplantationen/Arthrodeese, 7: Revisionsindikation Infekt, 8: Revisionsindikation Pseudarthrose, 9: Revisionsindikation Osteosynthesenbruch, 10: Revisionsindikation Lockerung, 11: Osteosynthese Platten, 12 a: Osteosynthese Fixateur interne, 12 b : Osteosynthese Fixateur externe, 13: Prothese, 14: Zusätzlich verwendetes Knochenersatzmaterial, 15: Transplantationslokalisierung, 16: Vorausgegangene Infektion

↑ positive Korrelation, ↓ negative Korrelation

( ) Signifikanzwert

### 3.2 Zusammenhänge der radiologischen Einheilungskriterien

Die Einheilung des Knochentransplantates war dann vorhanden, wenn im Röntgenbild durchgehende und ausgerichtete Trabekelstrukturen und eine Knochenhomogenität im

Transplantat selber, aber auch im Übergang des Transplantates zum Empfängerknochen, erkenntlich waren. Außerdem durften sich keine Saumbildungen oder Lysezonen zwischen dem Transplantat und dem Empfängerknochen darstellen.

In der Studie wurden diese Beurteilungskriterien, die zur Definition der radiologischen Einheilung herangezogen wurden, jeweils miteinander in ihrem Auftreten verglichen und beobachtet, ob sich ein Zusammenhang in diesem Auftreten finden lässt. Unter anderem wurde getestet, ob man durch das Vorhandensein eines Beurteilungskriteriums auf das Vorhandensein eines anderen Beurteilungskriteriums schließen kann.

Mit einem hochsignifikanten Ergebnis (Signifikanzwert 0,000) im Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von durchgehenden und ausgerichteten Trabekelstrukturen und dem Vorhandensein einer Knochenhomogenität. Insgesamt in 281 radiologischen Bildern waren beide Kriterien nebeneinander sichtbar. In den analysierten Röntgenbildern fand sich des Weiteren kein einziges Bild in welchem sich die Trabekelstrukturen durchgehend und ausgerichtet darstellten und gleichzeitig eine homogene Knochendichte nicht erkenntlich war. Andersherum wurde allerdings in 13 radiologischen Bildern eine vorhandene Homogenität der Knochendichte beschrieben, während die Trabekelstrukturen nicht der Einheilungsdefinition entsprachen. Bei diesen 13 Röntgenbildern handelt es sich immer um Aufnahmen, die zeitlich kurz vor dem Auftreten von durchgehenden und ausgerichteten Trabekelstrukturen angefertigt wurden. Es ließ sich dementsprechend schlussfolgern, dass die Knochendichte schneller homogen im Röntgenbild erscheinen kann, als dass die Trabekelstrukturen den Einheilungskriterien entsprechen. Ist die Knochenhomogenität schon erkennbar, kann man von dem baldigen Sichtbarwerden ausgerichteter und durchgehender Trabekelstrukturen ausgehen.

Keine signifikanten Zusammenhänge im Pearson-Chi-Quadrat-Test lieferten hingegen die Vergleiche der Saum-/ und Lysezonenbildung zwischen Transplantat und Empfängerknochen mit der Knochenhomogenität und den durchgehenden und ausgerichteten Trabekelstrukturen. Jedoch wurde bei 4 Transplantationsoperationen mit der Verwendung von allogenen Femurkopfmateriale in den postoperativen radiologischen Bildern ein deutlicher Saum oder eine Lysezone zwischen dem eingesetzten allogenen Transplantat und dem Knochen des Empfängers beschrieben, wobei dabei niemals gleichzeitig homogene Knochenstrukturen oder durchgehende und ausgerichtete Trabekelstrukturen sichtbar waren. Auffallend ist hierbei, dass von den 4 Fällen in der sich anschließenden Revisionsoperation dreimalig (75%) die Entfernung des avitalen Transplantates vorgenommen werden musste und nur in einem Fall (25%) eine Transplantaterhaltung möglich war.

### 3.3 Revisionsoperationen

#### 3.3.1 Häufigkeiten der oberflächlichen Revisionsoperationen

Bei den meisten Empfängern von allogenen Femurkopfmaterial mussten nach dem Stattfinden der Transplantationsoperation keine oberflächlichen Revisionsoperationen mehr angeschlossen werden (87,8% der Transplantationsoperationen). Nur ungefähr nach jeder zehnten Transplantationsoperation (12,2%) kam es zu der Notwendigkeit einer solchen oberflächlichen Revisionsoperation, in welcher die Knochensubstanz im Bereich des Transplantatknochens nicht maßgeblich beeinträchtigt wurde. Es ließ sich feststellen, dass bei 7,9% (15 Fälle) der Operationen in welchen allogenes Knochenmaterial aus der krankenhauseigenen Knochenbank verwendet wurde, zu einem späteren Zeitpunkt einmalig eine oberflächliche Revisionsoperation durchgeführt wurde. Die Notwendigkeit von zwei oberflächlichen Revisionsoperationen war nach 5 Transplantationsoperationen gegeben. In jeweils einem Fall (jeweils 0,5%) schlossen sich nach der Operation, in welcher allogener Femurkopf eingesetzt wurde, 3, 5, oder 9 oberflächliche Revisionsoperationen an. (Tabelle 11)

Anzahl der oberflächlichen Revisionsoperationen	Anzahl der Transplantationsoperationen
0	166 (87,8%)
1	15 (7,9%)
2	5 (2,6%)
3	1 (0,5%)
5	1 (0,5%)
9	1 (0,5%)

**Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeit der Transplantationsoperationen bezogen auf die Anzahl der oberflächlichen Revisionsoperationen**

#### 3.3.2 Häufigkeiten der tiefen Revisionsoperationen

Von den insgesamt 189 vorgenommenen Transplantationsoperationen mit allogenen Femurkopfmaterial, kam es im genannten Studienzeitraum in über 70% (133 Fälle) zu keiner sich anschließenden größeren Revisionsoperation. Folglich war jedoch nach fast 30% der Operationen, in welcher allogenes Femurkopfmaterial eingesetzt wurde, eine anschließende Operation im entsprechenden Transplantationsgebiet im weiteren Verlauf notwendig.

In 16,9% (32 Fälle) kam es im Anschluss an die Transplantationsoperation zu einer einzelnen tiefen Revisionsoperation. Bei 11 Operationen (5,8%) mit der Verwendung eines allogenen Femurkopfes wurden zwei tiefe, den Empfängerknochen maßgeblich beeinflussende, Revisionsoperationen im Studienzeitraum angeschlossen. Zu drei weiteren größeren Operationen kam es in 3,2% (6 Fälle) aller Transplantationsoperationen. Vier tiefe Revisionsoperationen mussten bei 2 Transplantationsoperationen (1,1%) und fünf tiefe Revisionsoperationen bei einer einzelnen Operation (0,5%) mit Verwendung eines Femurkopftransplantates durchgeführt werden. Die maximale Anzahl an tiefen Revisionsoperationen lag im Studienzeitraum bei sechs. Insgesamt viermal (2,1%) wurden sechs größere Operationen nach der Durchführung einer Operation mit allogem Femurkopfmateriale im entsprechenden Transplantationsgebiet angeschlossen. (Tabelle 12)

Anzahl der tiefen Revisionsoperationen	Anzahl der Transplantationsoperationen
0	133 (70,4%)
1	32 (16,9%)
2	11 (5,8%)
3	6 (3,2%)
4	2 (1,1%)
5	1 (0,5%)
6	4 (2,1%)

**Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeit der Transplantationsoperationen bezogen auf die Anzahl der tiefen Revisionsoperationen**

### 3.3.3 Zusammenhang zwischen den tiefen und oberflächlichen Revisionsoperationen

Es konnte zwischen der Anzahl der tiefen und der oberflächlichen Revisionsoperationen eine positive Korrelation nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient lag hierbei nach Kendall- Tau- b hochsignifikant (0,000) bei 0,254.

Bei 65,1% (123 Fälle) der Transplantationsoperationen schloss sich weder eine tiefe noch eine oberflächliche, die Knochensubstanz der Empfängerregion nicht maßgeblich beeinflussende, Revisionsoperation an.

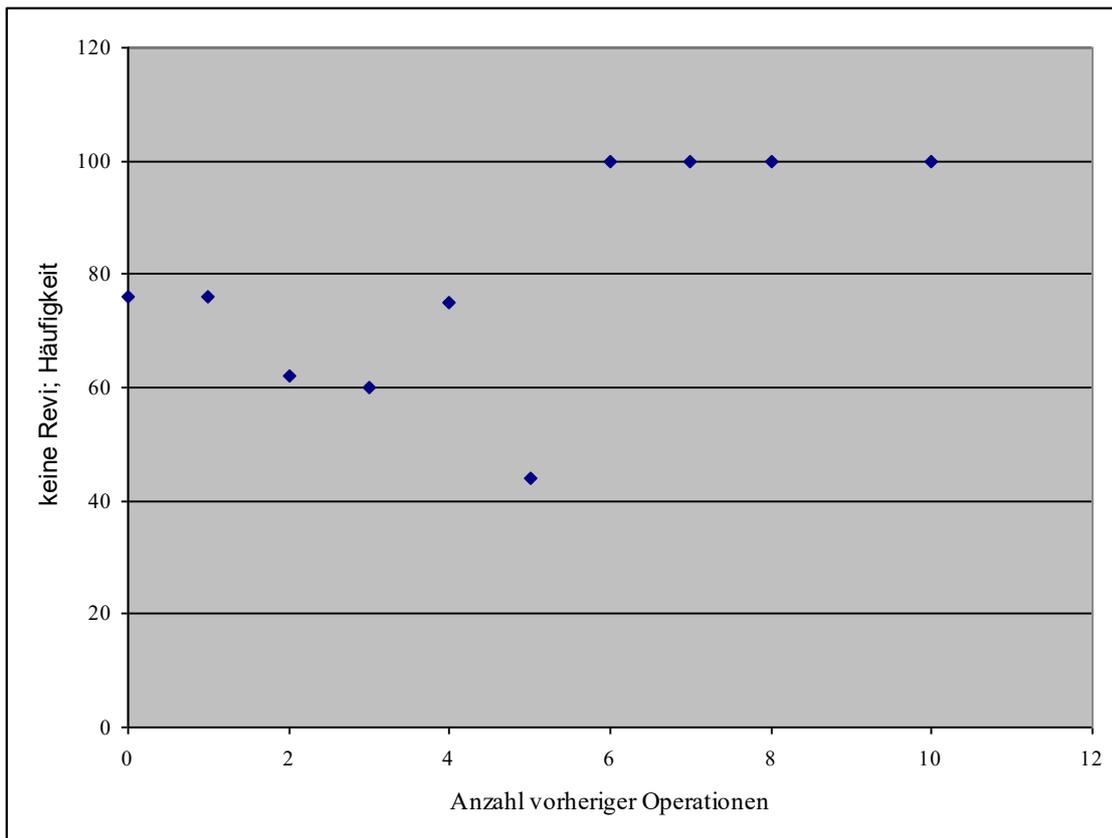
Kam es im zeitlichen Verlauf zu der Notwendigkeit von 3 oder mehr oberflächlichen Revisionsoperationen, was in 3 Fällen zu beobachten war, so wurden daneben auch jeweils 6 tiefe Revisionsoperationen durchgeführt. Es handelte sich in diesen 3 Fällen immer um die

Behandlung einer nachfolgenden Infektion des Gebietes in welchem das allogene Knochenmaterial eingesetzt wurde.

#### 3.3.4 Zusammenhang zwischen tiefen Revisionsoperationen und vorherigen tiefen Operationen sowie vorheriger Infektionen

Die Vermutung, dass Patienten, die das allogene Knochenmaterial in einem vielfach voroperierten Gebiet eingesetzt bekommen haben, vermehrt nachoperiert werden mussten, ließ sich im statistischen Pearson-Chi-Quadrat-Test nicht signifikant nachweisen (Signifikanzwert 0,920).

Bei den Transplantationsoperationen, denen keine oder nur eine Operation vorausgegangen ist, kam es in jeweils 76,2 % zu keiner Revisionsoperation. Fanden vor der Verwendung von allogenem Knochenmaterial allerdings 2 oder 3 tiefe Operationen im entsprechenden Transplantationsgebiet statt, so lag der Anteil der Fälle denen sich nach der Transplantation keine nachfolgende tiefe Operation anschloss, bei 62,9% beziehungsweise bei 60,0%. Bei 5 vorausgegangen tiefen Operationen, waren nur in 44,4% der Transplantationsoperationen keine weiteren Revisionsoperationen von Nöten. Es zeigte sich jedoch auch, dass bei den Fällen die 4 Voroperationen vorwiesen, der Prozentsatz der Transplantationsoperationen, denen keine weiteren Revisionsoperationen folgten, wiederum bei 75,0% lag und bei den Transplantationsoperationen mit 6 oder mehr Voroperationen sogar in keinem Fall eine Revisionsoperation nach Transplantationsoperation dokumentiert war. (Abb. 12)



**Abb. 12: Zusammenhang zwischen der Anzahl der tiefen vorherigen Operationen und der Häufigkeit (in Prozent, %) der Transplantationsoperationen, denen keine tiefe Revisionsoperation nach allogener Femurkopftransplantation angeschlossen wurde.**

Revi: Revisionsoperation

Bei 30 Transplantationsoperationen mit allogem Femurkopfmaterial kam es im Vorfeld zu einer Infektion des späteren Operationsgebietes. Von diesen 30 Fällen waren im Anschluss an die Transplantation über die Hälfte (53,3%), nämlich 16 Fälle revisionsbedürftig. War keine Infektion im Vorherein abgelaufen, so war noch nicht einmal jede vierte Transplantationsoperation (24,7%) von einer anschließenden Revisionsoperation betroffen. Auch der Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte mit einem Signifikanzwert von 0,003, dass ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der tiefen Revisionsoperationen und einer Infektion, die vor der Transplantationsoperation im entsprechenden Gebiet vorhanden war, anzunehmen ist.

### 3.3.5 Häufigkeitsverteilungen für die Indikationen der tiefen Revisionsoperationen allgemein

Von den insgesamt beschriebenen 56 ersten Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation wurden 10 Revisionsoperationen (17,9%) erst nach Sichtbarwerden der radiologischen Einheilungszeichen vorgenommen. Dabei war die Lockerung

beziehungsweise die Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese mit 6 beschriebenen Fällen (10,7%) der häufigste Grund. Eine Infektion stellte mit 3 Fällen (5,4%) den zweithäufigsten Grund dar. Eine septische Lockerung der Prothesenkomponente oder Osteosynthese wurde in einem Fall verzeichnet (1,8%).

Fand die erste Revisionsoperation statt, bevor radiologische Einheilungszeichen erkenntlich wurden, so stellten rezidivierende Luxationen mit 11 Fällen (19,6%) die häufigste Indikation für eine Revisionsoperation dar. Lockerungen der Prothesenkomponente oder Osteosynthese, sowie Infektionen im Operationsgebiet machten mit jeweils 8 Fällen (14,3%) die zweithäufigste Indikation für eine Revisionsoperation aus. Die Kombination einer Lockerung der Prothesen-/ oder Osteosynthesenkomponente und einer Infektion als Grund für die erste Revisionsoperation vor dem Vorhandensein radiologischer Einheilungszeichen wurde in einem Fall (1,8%) beobachtet. Ebenfalls als Einzelfall (1,8%) waren ein Tumorrezidiv und eine Fehlstellung der anatomischen Strukturen die jeweilige Indikation für eine Revisionsoperation. Die Bildung einer Pseudarthrose führte in 4 Fällen (7,1%) zu einer Revisionsoperation, die bevor radiologische Einheilungszeichen vorhanden waren unmittelbar der Transplantationsoperation folgte. In einem Fall (1,8%) trat die Pseudarthrose in Verbindung mit einer septischen Lockerung des Osteosynthesenmaterials auf. In einem anderen Fall (1,8%) begleitete ein Osteosynthesenbruch die Pseudarthrose. Ein alleiniger Osteosynthesebruch als Indikation für eine Revisionsoperation nach stattgefundener Transplantation eines allogenen Femurkopfes wurde in 3 Fällen (5,4%) beobachtet. Eine Refraktur oder eine erstmalige Fraktur in der Nähe des Transplantationsgebietes war in 4 Fällen (57,1%) Ursache der notwendigen Revisionsoperation. Eine Osteosynthesenentfernung wurde bei 2 Patienten (3,6%) der Transplantationsoperation angeschlossen. Auch hier war eine radiologische Einheilung zum Zeitpunkt der Revisionsoperation noch nicht erkenntlich.

Unabhängig von der Beurteilung der Einheilung des Knochentransplantates, waren folglich die Lockerung oder Migration der Prothesenkomponente beziehungsweise der eingesetzten Osteosynthese mit 14 Fällen (25,0%) die häufigste Indikation für die erste Revisionsoperation nach Transplantation eines allogenen Femurkopfes. Bei jeweils jeder fünften Operation (19,6%) waren die Gründe für eine Revisionsoperation, die unmittelbar der Transplantationsoperation anschloss, das Vorhandensein rezidivierender Luxationen. Eine Infektion des Transplantationsgebietes bildete ebenfalls bei jeder fünften Operation (19,6%) die Indikation zur Revisionsoperation. Septische Lockerungen, die sowohl der Gruppe der Lockerungen als auch der Gruppe der Infektionen zugeordnet werden können, wurden in insgesamt 2 Fällen beobachtet (3,6%). Folglich machten Lockerungen oder Migrationen der

Prothesenkomponente beziehungsweise der Osteosynthese, Infektionen des Transplantationsgebietes und Luxationen des Gelenkes, welches in die Versorgung mit allogenem Femurkopfknochen eingebunden war, zusammen 67,9% aller Revisionsoperationen aus, die sich als erste Operation der Transplantationsoperation anschlossen.

In Bezug auf die Komplikationsrate, kann man formulieren, dass in 7,4% (14 der 189 Transplantationsoperationen) eine Infektion unmittelbar der allogenen Transplantationsoperation folgte und eine Revisionsoperation dadurch notwendig werden ließ. Ebenfalls in 7,4% kam es in Anschluss an die Transplantation mit allogenem Femurkopf zu einer Revisionsoperation aufgrund einer aseptischen Lockerung (9%, wenn septische Lockerungen eingeschlossen wurden). Bei der Luxation als Ursache für eine Revisionsoperation ließ sich dieser Wert auf 5,8% (11 der 189 Transplantationsoperationen) berechnen. (Tabelle 13)

<b>Indikationen für die erste Revisionsoperation nach Transplantation</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Prozentangabe</b>
Gesamt	56	100%
<b>Nach radiologischer Einheilung</b>		
Lockerung/ Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	6	10,7%
Infektion	3	5,4%
Septische Lockerung der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	1	1,8%
<b>Vor radiologischer Einheilung</b>		
Lockerung/ Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	8	14,3%
Infektion	8	14,3%

Septische Lockerung der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	1	1,8%
Osteosynthesenbruch	3	5,4%
Osteosynthesenentfernung	2	3,6%
Fraktur/ Refraktur	4	7,1%
Pseudarthrose	4	7,1%
Pseudarthrose mit Osteosynthesenbruch	1	1,8%
Pseudarthrose mit septischer Lockerung der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	1	1,8%
Luxation	11	19,6%
Fehlstellung	1	1,8%
Tumorrezidiv	1	1,8%
Indikation unklar	1	1,8%

**Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die erste Revisionsoperation nach Transplantationsoperation**

Bei den 20 Transplantationsoperationen, denen sich nach erster Revisionsoperation eine zweite Revisionsoperation anschloss, fanden 16 dieser Revisionsoperationen (80,0%) vor und 4 Revisionsoperationen (20,0%) nach radiologischer Einheilung des allogenen Femurkopfmaterials statt.

Bei den Revisionsoperationen, die nach radiologischer Einheilung durchgeführt wurden, handelte es sich jeweils in einem einzelnen Fall um eine Prothesenreimplantation nach vorausgegangener Infektion, eine Luxation, eine Infektion des Transplantationsgebietes und eine Lockerung/ Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese (jeweils 5,0%).

Die 16 anderen Revisionsoperationen, die jeweils als zweite Revisionsoperation im entsprechenden Transplantationsgebiet folgten und bei denen zum Zeitpunkt der Revisionsoperation keine radiologischen Einheilungszeichen sichtbar waren, teilten sich folgendermaßen auf: In 11 Fällen (55%) war eine Infektion, 3-mal in Kombination mit einer Lockerung der Prothesenkomponente beziehungsweise mit einer Lockerung der eingesetzten Osteosynthese, für die Notwendigkeit der Durchführung einer zweiten Revisionsoperation

verantwortlich. Wohingegen die Lockerung der Prothesenkomponente oder der Osteosynthese ohne Infektion nur in einem einzelnen Fall die Indikation zur erneuten Revisionsoperation stellte (5,0%). Ebenfalls jeweils einen einzelnen Fall (jeweils 5,0%) bildeten rezidivierende Luxationen, eine Pseudarthrosenbildung, eine Prothesenreimplantation und eine Palacosplombenentfernung bei der Erkrankung eines Knochentumors den Grund zur zweiten Revisionsoperation nach allogener Transplantationsoperation. (Tabelle 14)

<b>Indikationen für die zweite Revisionsoperation nach Transplantation</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Prozentangabe</b>
Gesamt	20	100%
<b>Nach radiologischer Einheilung</b>		
Lockerung/ Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	1	5,0%
Infektion	1	5,0%
Luxation	1	5,0%
Prothesenreimplantation	1	5,0%
<b>Vor radiologischer Einheilung</b>		
Lockerung/ Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	1	5,0%
Infektion	8	40,0%
Septische Lockerung der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	3	15,0%
Pseudarthrose	1	5,0%
Luxation	1	5,0%
Prothesenreimplantation	1	5,0%

Palacosplombenentfernung bei Tumor	1	5,0%
---------------------------------------	---	------

**Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die zweite Revisionsoperation nach Transplantationsoperation**

Bei 11 Transplantationsoperationen kam es im Verlauf der Studie zu der Notwendigkeit einer dritten Revisionsoperation.

5 dieser Revisionsoperationen fanden nach radiologischer Einheilung statt. Dabei wurden 3 Operationen (27,3%) aufgrund einer Infektion und jeweils eine Operation (jeweils 9,1%) auf dem Boden einer Prothesenreimplantation und eines Osteosynthesenwechsels durchgeführt.

Vor einer radiologisch sichtbaren Einheilung fanden 6 Operationen, die sich als dritte Revisionsoperation nach Transplantationsoperation mit allogenen Femurkopf darstellten, statt. Dabei war die Indikation in 5 Fällen (45,5%) eine Infektion. Eine Prothesenreimplantation stellte hier einen Einzelfall dar (9,1%). (Tabelle 15)

<b>Indikationen für die dritte Revisionsoperation nach Transplantation</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Prozentangabe</b>
Gesamt	11	100%
<b>Nach radiologischer Einheilung</b>		
Infektion	3	27,3%
Prothesenreimplantation	1	9,1%
Osteosynthesenwechsel	1	9,1%
<b>Vor radiologischer Einheilung</b>		
Infektion	5	45,5%
Prothesenreimplantation	1	9,1%

**Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die dritte Revisionsoperation nach Transplantationsoperation**

In 6 Fällen, 4 davon nach dem Sichtbarwerden von Einheilungszeichen im Röntgenbild, wurde nach der Transplantation mit allogenem Femurkopfmateriale eine vierte Revisionsoperation angeschlossen.

Insgesamt stellte mit 66,6% (4 Fälle) eine Infektion die häufigste Indikation für eine vierte Revisionsoperation dar, wobei hier eine radiologische Einheilung des Transplantates in 2 der 4 Fälle nicht erkenntlich war. Weitere Indikationen bildeten in einem Fall rezidivierende Luxationen (16,7%) und in einem anderen Fall eine Prothesenreimplantation (16,7%). In diesen beiden Einzelfällen wies das Knochenransplantat vor der Revisionsoperation eine radiologische Einheilung auf. (Tabelle 16)

<b>Indikationen für die vierte Revisionsoperation nach Transplantation</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Prozentangabe</b>
Gesamt	6	100%
<b>Nach radiologischer Einheilung</b>		
Infektion	2	33,3%
Luxation	1	16,7%
Prothesenreimplantation	1	16,7%
<b>Vor radiologischer Einheilung</b>		
Infektion	2	33,3%

**Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die vierte Revisionsoperation nach Transplantationsoperation**

Bei den 3 Transplantationsoperationen, denen sich nach Operation mit der Verwendung von allogenem Knochenmaterial eine fünfte Revisionsoperation anschloss, wurde eine dieser Revisionsoperationen auf dem Boden einer Infektion durchgeführt (33,3%). Hier zeigten sich zum Zeitpunkt der Operation noch keine radiologischen Zeichen der Einheilung.

Die beiden anderen Revisionsoperationen hingegen fanden statt, als radiologische Einheilungszeichen im Röntgenbild zu sehen waren. Die Indikationen für die Revisionsoperation waren dabei in einem Fall eine Prothesenreimplantation (33,3%) und in dem anderen Fall rezidivierende Luxationen (33,3%). (Tabelle 17)

<b>Indikationen für die fünfte Revisionsoperation nach Transplantation</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Prozentangabe</b>
Gesamt	3	100%
<b>Nach radiologischer Einheilung</b>		
Luxation	1	33,3%
Prothesenreimplantation	1	33,3%
<b>Vor radiologischer Einheilung</b>		
Infektion	1	33,3%

**Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die fünfte Revisionsoperation nach Transplantationsoperation**

Bei 3 Transplantationsoperationen mit allogenes Knochenmaterial, fanden sechs Revisionsoperationen statt.

In zwei Fällen (66,6%) war dabei eine Infektion des Transplantationsgebietes Grund für die Durchführung einer sechsten Revisionsoperation, wobei einmal eine radiologische Einheilung zum Zeitpunkt dieser sechsten Revisionsoperation vorhanden war und in dem andern Fall nicht. Eine Prothesenreimplantation stellte in einem Einzelfall (33,3%) die andere Indikation für eine sechste Operation im Anschluss an eine Transplantationsoperation mit Femurkopfmaterial dar. Eine radiologische Einheilung des eingesetzten Transplantates war in diesem Fall zuvor definiert worden. (Tabelle 18)

<b>Indikationen für die sechste Revisionsoperation nach Transplantation</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Prozentangabe</b>
Gesamt	3	100%
<b>Nach radiologischer Einheilung</b>		
Infektion	1	33,3%
Prothesenreimplantation	1	33,3%

<b>Vor radiologischer Einheilung</b>		
Infektion	1	33,3%

**Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für die sechste Revisionsoperation nach Transplantationsoperation**

Betrachtet man alle Revisionsoperationen zusammen, die nach den 189 Transplantationsoperationen durchgeführt wurden, unabhängig davon ob es sich um die erste, zweite, dritte, vierte, fünfte, oder sechste Revisionsoperation handelt, so zeigte sich, dass die Infektion im Bereich des Operationsgebietes die häufigste Indikation für eine weitere Operation darstellte. Insgesamt 41,4% (41 Fälle) der Revisionsoperationen beruhten auf dem Boden einer Infektion, wobei von diesen 41 Fällen 5-mal eine Kombination der Infektion mit einer Lockerung der Prothesenkomponente beziehungsweise der Osteosynthese vorlag und in einem Fall eine Pseudarthrosenbildung zusätzlich zur Infektion und Lockerung zu finden war. In 26,8% (11 Fälle) war hierbei das Knochenmaterial des allogenen Femurkopfes trotz Infektion zum Operationszeitpunkt eingeeilt. Anders gesehen war in 73,2% (30 Fälle) eine Einheilung des allogenen Femurkopftransplantates in die Umgebung des Empfängerknochens zum Zeitpunkt der Revisionsoperationen im Röntgenbild nicht ersichtlich, wenn die Revisionsoperation aufgrund einer Infektion durchgeführt werden musste.

Zu den gerade erläuterten 5 (5,1%) septischen Lockerungen, war in weiteren 16 Fällen (16,2%) eine Lockerung der Prothesenkomponente beziehungsweise der Osteosynthese oder die Migration dieser ohne die Komponente einer Infektion Grund für eine nachfolgende Operation im Gebiet der Femurkopftransplantation. Zählt man noch den Fall hinzu in dem die Lockerung in Verbindung mit einer Infektion und einer Pseudarthrosenbildung auftrat, war mehr als jede fünfte Revisionsoperation (22 Fälle; 22,2%) aufgrund einer Lockerung oder Migration der Prothesenkomponente oder der Osteosynthese notwendig, wodurch folglich diese Lockerungen oder Migrationen die zweithäufigste Indikation zur Revisionsoperation darstellten. 36,4% (8 Fälle) dieser Revisionsoperation, die aufgrund von Lockerungen oder Migrationen stattfanden, zeigten beim Operationszeitpunkt eine radiologische Einheilung des allogenen Femurkopfmaterials, wohingegen bei den meisten Revisionsoperationen, nämlich in den anderen 63,6% (14 Fälle), solche radiologischen Einheilungszeichen noch nicht ersichtlich waren.

Ebenfalls waren rezidivierende Luxationen häufig der Grund für eine Operation im Gebiet des vorher durchgeführten allogenen Knocheneinsatzes. Insgesamt 15-mal, wobei 20%

dieser Operationen (3 Fälle) nach und 80% (12 Fälle) vor dem Einheilen des Knochentransplantates im Röntgenbild durchgeführt wurden, bildeten die Luxationen im Studienzeitraum den Grund zur Revisionsoperation und machten somit 15,2 % aller Revisionsoperationen aus.

Prothesenreimplantationen und die Bildung einer Pseudarthrose waren jeweils in 7 Fällen (7,1%) die Indikationsstellung für eine Revisionsoperation. In einem Fall (1,0%) trat dabei die Bildung der Pseudarthrose in Verbindung mit einer septischen Lockerung der Prothesenkomponente oder der eingesetzten Osteosynthese auf. In einem anderen Fall (1,0%) war neben der Pseudarthrose ein Osteosynthesenbruch zu verzeichnen. In keinem Fall (0,0%) war eine Einheilung des allogenen Knochenmaterials radiologisch ersichtlich, wenn die Bildung einer Pseudarthrose vorlag. Anders sah das bei den 7 Prothesenreimplantationen aus. Hier waren 5 dieser 7 Reimplantationen (71,4%) erst nach dem Erkennen von radiologischen Einheilungszeichen durchgeführt wurden.

Kam es im Anschluss der allogenen Transplantationsoperation zu einer Fraktur beziehungsweise zu einer Refraktur (4 Fälle; 4,0%), so war eine radiologische Einheilung auch hier in keinem Fall zum Zeitpunkt der durch die Fraktur/Refraktur bedingten Revisionsoperation ersichtlich.

Zu einem Bruch der eingesetzten Osteosynthese kam es im Studienzeitraum dreimalig (3,0%). Zweimalig (2,0%) war der Grund für eine Revisionsoperation eine Entfernung der Osteosynthese. Auch hier immer zu einem Zeitpunkt in welchem die radiologischen Bilder noch keine Transplantateinheilung zeigten.

Jeweils Einzelfälle, die zu einer Revisionsoperation führten (jeweils 1,0%), waren ein Osteosynthesenwechsel, eine postoperative Fehlstellung der anatomischen Strukturen nach der Transplantationsoperation, ein Rezidiv eines Knochentumors und eine Palacosplombenentfernung, ebenfalls im Zusammenhang mit einem Tumorleiden. In einem Fall war die Indikation für die Revisionsoperation im Rahmen der Studienrecherche nicht ersichtlich. Bei allen Einzelfällen, ausgenommen der Fall des Osteosynthesenwechsels, war zum Zeitpunkt der Revisionsoperation in den Röntgenbildern das Transplantat noch nicht eingeeilt. (Tabelle 19)

<b>Indikation für die Revisionsoperation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Davon jeweils nach radiologischer Einheilung</b>	<b>Davon jeweils vor radiologischer Einheilung</b>
Gesamt	100%	100%	
Lockerung/ Migration der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	16 (16,2%)	7 (43,8%)	9 (56,3%)
Infektion	35 (35,4%)	10 (28,6%)	25 (71,4%)
Septische Lockerung der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	5 (5,1%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)
Osteosynthesenbruch	3 (3,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Osteosynthesenentfernung	2 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Osteosynthesenwechsel	1 (1,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Fraktur/ Refraktur	4 (4,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
Pseudarthrose	5 (5,1%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
Pseudarthrose mit Osteosynthesenbruch	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Pseudarthrose mit septischer Lockerung der Prothesenkomponente oder Osteosynthese	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Luxation	15 (15,2%)	3 (20,0%)	12 (80,0%)
Fehlstellung	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Tumorrezidiv	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Palacosplombenentfernung bei Tumor	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Prothesenreimplantation	7 (7,1%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Indikation unklar	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)

**Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für alle Revisionsoperationen nach Transplantationsoperation, unabhängig von der jeweiligen Anzahl der Revisionsoperation**

### 3.4 Transplantatgröße

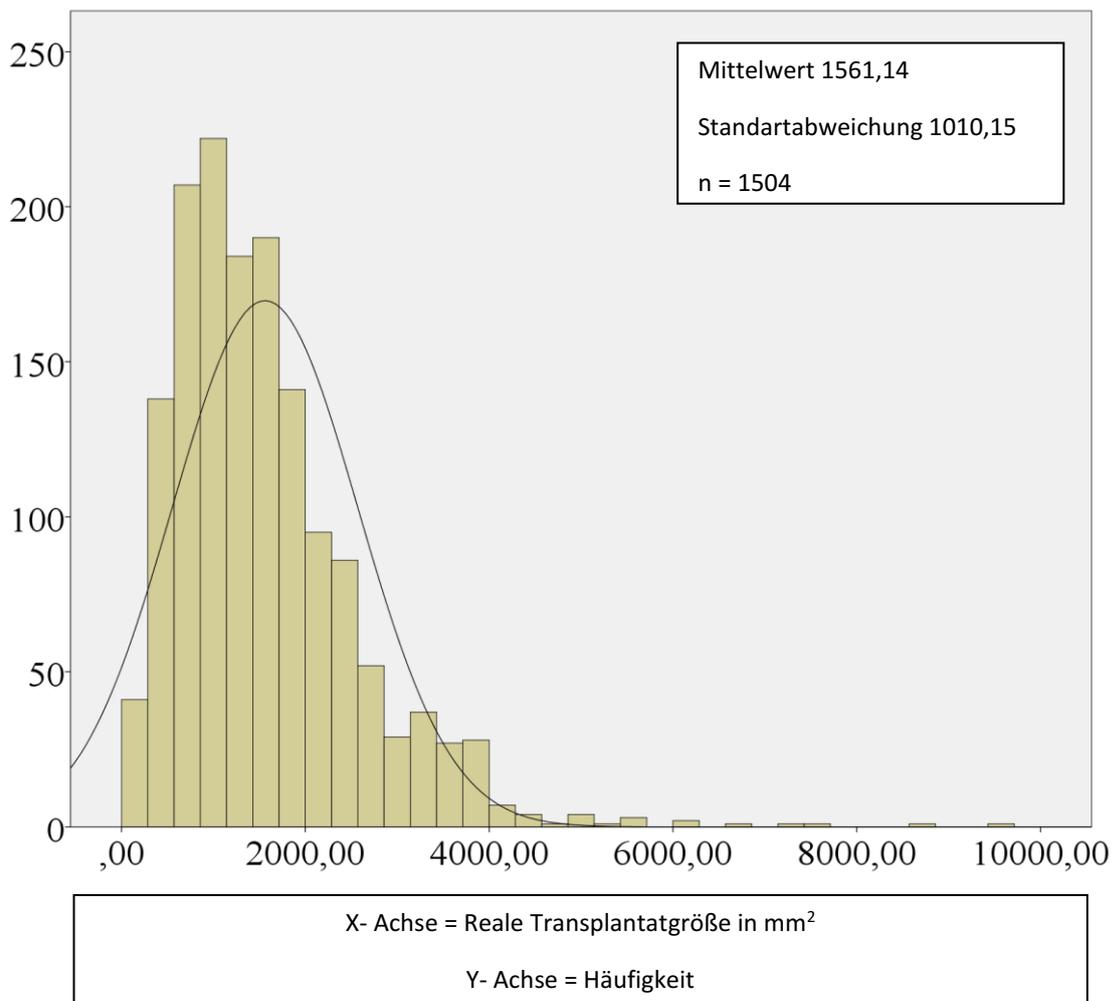
#### 3.4.1 Verteilung der Transplantatgröße allgemein

Unter Berücksichtigung der 1504 ausgemessenen Röntgenbilder lag der Mittelwert der realen ausgerechneten Transplantatgröße bei 1.561,14 mm<sup>2</sup>. Der Median betrug 1.510,04 mm<sup>2</sup>. Allerdings handelte es sich um eine breite Streuung der Werte. Die Varianz zeigte sich bei 1.020.402,11 mm<sup>2</sup> und die Spannweite bei 9549,61 mm<sup>2</sup>. Minimum und Maximum gaben Werte von 0 mm<sup>2</sup> und 9549,61 mm<sup>2</sup> an. (Tabelle 20)

	<b>Statistik</b>	<b>Standardfehler</b>
<b>Mittelwert</b>	1.561,14	26,05
<b>95 % Konfidenzintervall für Mittelwert</b>	<b>Untergrenze</b> <b>Obergrenze</b>	1.510,04 1.612,23
<b>Median</b>	1.375,99	
<b>Varianz</b>	1.020.402,11	
<b>Standardabweichung</b>	1.010,15	
<b>Minimum</b>	0,00	
<b>Maximum</b>	9549,61	
<b>Schiefe</b>	1,78	0,06
<b>Kurtosis</b>	6,71	0,13

Tabelle 20: Deskriptive Statistik der realen Transplantatgröße aller gemessenen Röntgenbilder (Angaben in mm<sup>2</sup>)

Bezüglich des durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte man mit einer Signifikanz von 0,000 (hochsignifikant) nicht von einer Normalverteilung in der Grundgesamtheit ausgehen. Die gegebene Verteilung der Werte war im Vergleich zur Normalverteilungskurve steilgipflig (Kurtosis 6,71). Außerdem erkannte man eine Asymmetrie der Verteilung innerhalb der verschiedenen Transplantatgrößen. Bei den großen Transplantaten zeigte sich im Vergleich zu den kleineren Transplantaten eine stärkere Streuung der Werte (Schiefe 1,78). (Abb. 13 und Tabelle 20)



**Abb. 13: Histogramm für die ausgerechneten realen Transplantatgrößen (in mm<sup>2</sup>) mit Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab**

n: Anzahl der Röntgenbilder

### 3.4.2 Unterschied der Transplantatgröße in Abhängigkeit von zusätzlichem Knochenersatzmaterial

Da die Transplantatgrößen in der durchgeführten Studie immer mit zusätzlichem Knochenersatzmaterial, falls dieses eingesetzt wurde, ausgemessen wurden, wurden alle Transplantatgrößen hinsichtlich dieser Gegebenheit nochmals in zwei Fallgruppen aufgeteilt und in Vergleich zueinander betrachtet. Die erste Fallgruppe bildeten die ausgemessenen Transplantatgrößen, bei denen keine weiteren Knochenersatzmaterialien, weder in der betrachteten Transplantationsoperation noch in einer vorherigen oder späteren Operation im entsprechenden Operationsgebiet, benutzt wurden. Alle anderen Transplantatgrößen wurden der anderen Gruppe zugewiesen. Hierbei zeigte sich in der ersten Fallgruppe ein Mittelwert von 1420 mm<sup>2</sup> Transplantatfläche. In der Fallgruppe mit weiteren Knochenersatzmaterialien ließ sich hingegen ein Mittelwert von 2007 mm<sup>2</sup> nachweisen. Die Transplantatflächen dieser

Fallgruppe waren folglich im Durchschnitt  $587 \text{ mm}^2$  größer als in der Fallgruppe, in der nur die Transplantation eines allogenen Knochenersatzes stattgefunden hatte und keine weiteren Knochenersatzmaterialien zum Einsatz kamen. Der Levene- Test zeigte, dass mit einer Signifikanz von 0,000 (hochsignifikant) die Varianzen der Transplantatgrößen in den beiden Fallgruppen nicht identisch sind. Auch im angeschlossenen Mann-Whitney-U-Test, welcher zwei unabhängige Verteilungen, hier die Transplantatgrößen mit und ohne zusätzlichen Knochenersatz, auf ihre Homogenität testet, konnte hochsignifikant (0,000) die Nullhypothese, beide Gruppen würden einer gleichen Grundgesamtheit entstammen, verworfen werden.

### 3.4.3 Veränderung der Transplantatgröße im Zeitverlauf

Betrachtet man die ersten postoperativen Röntgenbilder, die in der Regel innerhalb weniger Tage nach Transplantationsoperation angefertigt wurden, mit den Röntgenbildern des entsprechenden Operationsgebietes, die zeitlich gesehen jeweils die letzten postoperativen Röntgenbilder innerhalb der Studie sind, und zieht einen Vergleich zwischen beiden Gruppen, so muss man festhalten, dass der Mittelwert der realen ausgerechneten Transplantatgröße bei den frühen postoperativen Röntgenbildern um  $286,41 \text{ mm}^2$  kleiner ist als der Mittelwert der realen ausgerechneten Transplantatgröße bei den zeitlich späten Röntgenbildern. Liegt der Mittelwert der Transplantatgröße bei den frühen Röntgenbildern bei  $1214,07 \text{ mm}^2$ , so liegt dieser Wert bei den späten Röntgenbildern bei  $1500,48 \text{ mm}^2$ . Einige Transplantate konnte man im Studienverlauf radiologisch nicht mehr nachweisen, beziehungsweise war eine Abgrenzung vom angrenzenden Empfängerknochen nicht mehr möglich, so dass die kleinsten Transplantatgrößen in der Gruppe der zeitlich späten Röntgenbilder mit einer Größe von  $0 \text{ mm}^2$  gemessen wurden. Bei der Gruppe der frühen postoperativen Röntgenbilder lag das Minimum hingegen bei  $116,72 \text{ mm}^2$ . Das Maximum in der zeitlich frühen Gruppe betrug  $4669,92 \text{ mm}^2$ . In der späten Gruppe zeigte sich hingegen ein Maximum von  $6635,23 \text{ mm}^2$ . In 72 der Fälle verkleinerte sich das Transplantat im Laufe der Studienzeit. Bei den anderen 114 Fällen wurde hingegen keine Veränderung der Transplantatgröße, oder eine Vergrößerung des Transplantates betrachtet. Die größte Verkleinerung, die im Verlauf an einem Transplantat radiologisch betrachtet werden konnte, umfasste einen Verkleinerungsumfang von  $2496,26 \text{ mm}^2$ . Die größte Vergrößerung machte  $5532,56 \text{ mm}^2$  aus. Alle Größenangaben, sowohl die Transplantatgrößen in den frühen als auch in den zeitlich späten Röntgenbildern und auch die Differenz aus diesen beiden, weisen eine große Varianz auf. Beispielsweise lag die Varianz dieser Differenz bei  $1.104.413,03 \text{ mm}^2$ . Die Wertestreuung in der Studie ist bezüglich der

Transplantatgröße und deren zeitlichen Entwicklung folglich sehr groß. Da einem Patienten der allogene Femurkopf an zwei verschiedenen Stellen eingesetzt wurde, wurde dieser Patient doppelt berechnet und die Gesamtanzahl der betrachteten und radiologisch nachgemessenen Transplantationsoperationen betrug insgesamt somit 186. (Tabelle 21)

<b>Statistik</b>	<b>Erste gemessene Größe des Transplantates postoperativ</b>	<b>Letzte gemessene Größe des Transplantates innerhalb der Studie</b>	<b>Differenz der Größe des Transplantates zwischen den ersten und letzten Röntgenbildern</b>
<b>Mittelwert</b>	1214,07	1500,48	286,41
<b>Median</b>	945,99	1338,41	212,02
<b>Standardabweichung</b>	876,47	994,70	1050,91
<b>Varianz</b>	768.199,20	989.432,74	1.104.413,03
<b>Minimum</b>	116,72	0	-2496,26
<b>Maximum</b>	4669,92	6635,23	5532,56

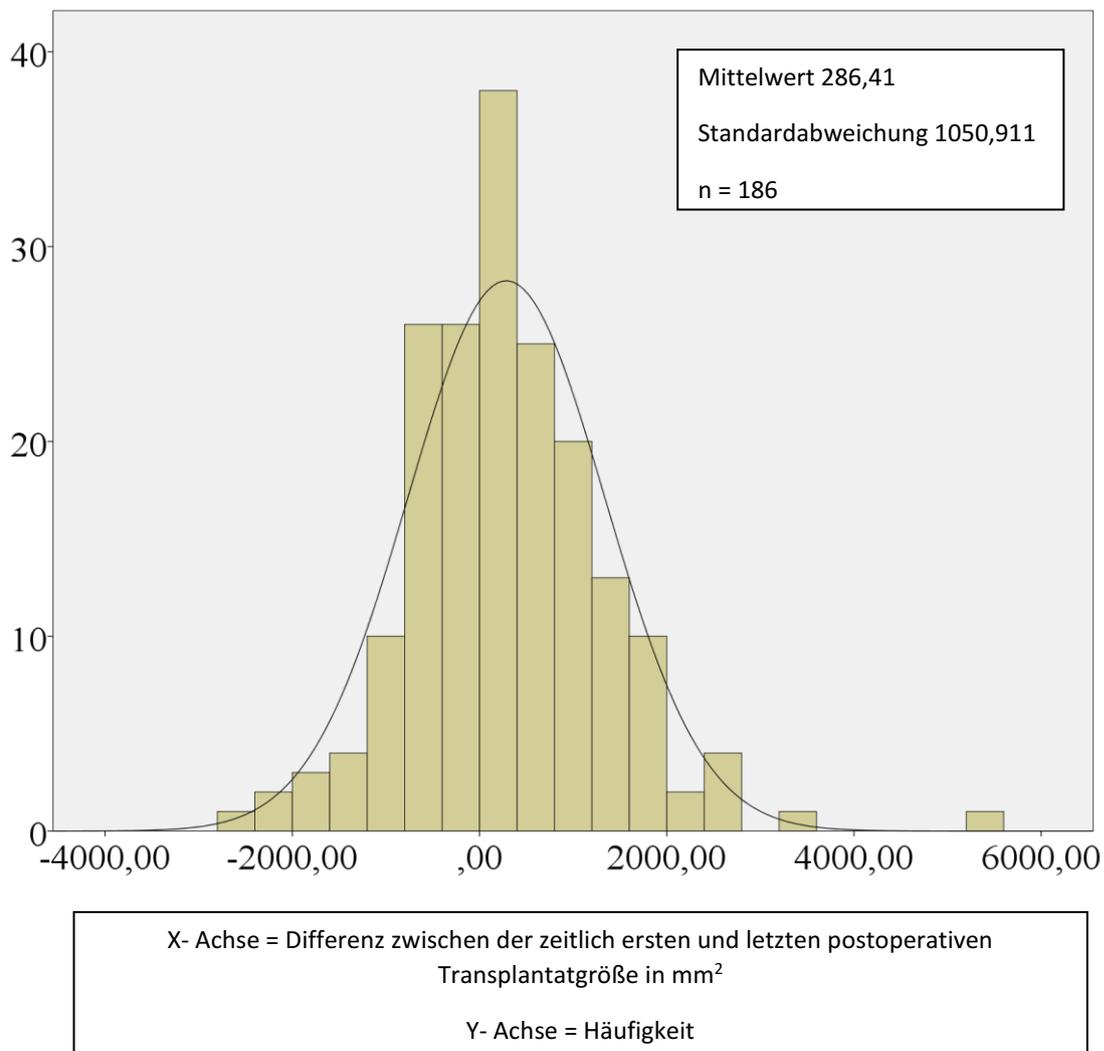
**Tabelle 21: Deskriptive Statistiken der ersten gemessenen Transplantatgröße postoperativ, der letzten gemessenen Transplantatgröße innerhalb der Studie und der Differenz der Transplantatgröße zwischen jeweils den ersten und letzten gemessenen Röntgenbildern.**

Angaben in mm<sup>2</sup>. Anzahl der berücksichtigten allogenen Femurkopftransplantate = 186

Sowohl die zeitlich frühen als auch die zeitlich späten Transplantatgrößen zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Test mit einer Signifikanz von 0,000 (hochsignifikant), dass von einer Normalverteilung nicht ausgegangen werden konnte. In beiden Fällen war die Werteverteilung im Vergleich zur Normalverteilungskurve steilgipflig (Kurtosis 2,92 in den zeitlich frühen Röntgenbildern und 3,81 in den zeitlich späten Röntgenbildern) und es zeigte sich keine symmetrische Verteilung der Transplantatgrößenwerte, sondern im Vergleich eine stärkere Wertestreuung im Bereich der größeren Transplantaten als bei den kleineren Transplantatgrößen (Schiefe 1,69 in den zeitlich frühen Röntgenbildern und 1,45 in den zeitlich späten Röntgenbildern).

Im Hinblick auf die Verteilung der berechneten Differenzgrößen der allogenen Transplantate zwischen den jeweiligen ersten postoperativen Röntgenbildern und den zeitlich späteren Röntgenbildern konnte man mit einer Signifikanz von 0,059 im Kolmogorov-

Smirnov-Test von einer Normalverteilung der Werte ausgehen. Auch hier ließ sich jedoch im Vergleich zu der Normalverteilungskurve eine Steilgipfligkeit in der Werteverteilung erkennen (Kurtosis 3,12). In der Verteilungsform lag der Grad der Schiefe bei 0,73. Das zeigte eine geringe Asymmetrie der Werteverteilung bezogen auf den Mittelwert, die vor allem im Bereich der größeren Transplantate zu finden war. (Abb. 14)



**Abb. 14:** Histogramm für die Differenz zwischen den zeitlichen ersten und letzten postoperativen ausgerechneten realen Transplantatgrößen (in mm<sup>2</sup>) mit Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab  
n: Anzahl der Transplantationsoperationen

### 3.4.4 Veränderung der Transplantatgröße nach einer Revisionsoperation

In der Studie wurde beobachtet wie sich die Größe des eingesetzten allogenen Femurkopftransplantates änderte, wenn eine Revisionsoperation am vorherigen Transplantationsgebiet vorgenommen wurde und es dabei weder zu einer vollständigen Transplantatentfernung noch zu einem erneuten Einsetzen eines allogenen Femurkopfes kam.

Insgesamt wurden 45 solcher Revisionsoperationen analysiert. In vier Fällen kam es dabei zu einer Hinzufügung von zusätzlichem Knochenmaterial zum schon vorhanden Femurkopfttransplantat. Hier zeigte sich dann dreimalig (75%) in den Röntgenbildern eine Vergrößerung des Transplantates nach dem Stattfinden der Revisionsoperation. In dem anderen Fall zeigte sich das Transplantat nach der Revisionsoperation trotz der Verwendung von weiterem Knochenersatzmaterial, das ebenfalls in die Größenmessung miteinbezogen wurde, in seiner Größe verringert.

In den übrigen 41 Revisionsoperationen wurden keine weiteren Knochenersatzmaterialien benutzt. Hierbei waren, verglichen mit dem letzten präoperativen Röntgenbild, über 70% (29 Fälle) der allogenen Transplantate im Röntgenbild nach der Revisionsoperation verkleinert. In etwas weniger als 30% (12 Fälle) stellte sich die Transplantatgröße nach durchgeführter Revisionsoperation vergrößert dar, obwohl kein weiteres Knochenersatzmaterial dem Transplantat hinzugefügt wurde. Bei den 29 gemessenen Verkleinerungen betrug der durchschnittliche Größenverlust des Transplantates  $293,33 \text{ mm}^2$ . Die Größenzunahme lag bei den anderen 12 Fällen im Durchschnitt bei  $221,62 \text{ mm}^2$ .

Insgesamt ließ sich beobachten, dass das allogene Transplantat nach einer Revisionsoperation im Mittel um  $157,51 \text{ mm}^2$  kleiner gemessen wurde, wenn kein weiteres Knochenersatzmaterial in der Revisionsoperation Verwendung fand. Wurde jedoch zusätzliches Knochenersatzmaterial dem Transplantat in der Revisionsoperation hinzugefügt, so lag die durchschnittliche Veränderung der Transplantatgröße durch die Revisionsoperation bei einer Zunahme von  $538,53 \text{ mm}^2$ .

#### 3.4.5 Zusammenhang der Transplantatgröße mit der Anzahl der tiefen Revisionsoperationen

Es wurde untersucht, ob die Zahl der tiefen Revisionsoperationen in einem Zusammenhang mit der tatsächlichen ausgerechneten Größe des Transplantates steht. Dazu wurde das Modell der ordinalen Regression angewandt, mit dem die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Revisionsoperationen (Faktoren) durch die Transplantatgröße (abhängige Variable) vorhergesagt werden kann. Das Signifikanzniveau der Vorhersagbarkeit für alle Fälle lag nach Pearson bei 0,433 für alle untersuchten Fälle beziehungsweise bei 0,857 für die Fälle ohne zusätzlich verwendetem Knochenersatz. Die Nullhypothese, dass keine Abhängigkeit besteht musste folglich angenommen werden. Die Anzahl der tiefen Revisionsoperationen war nicht von der Größe der eingesetzten Knochentransplantate abhängig.

### 3.4.6 Verhältnis des radiologischen Einbauverhaltens zur Transplantatgröße

Um das radiologische Einbauverhalten bezüglich der Transplantatgröße zu untersuchen, wurde eine optimierte Klassierung der Transplantatgröße nach dem Vorhandensein oder Fehlen von durchgängigen und ausgerichteten Trabekelstrukturen, die ein radiologisches Einheilungszeichen darstellen, durchgeführt. Sowohl für die gemessenen als auch für die später ausgerechneten tatsächlichen Größen der Transplantatflächen ergaben sich hierbei jeweils zwei Gruppen, die sich nahezu deckungsgleich zueinander verhielten. In der ersten Klasse wurden die Röntgenbilder zusammengefasst, in denen die ausgerechnete reale Transplantatgröße zwischen  $0 \text{ mm}^2$  und  $224 \text{ mm}^2$  betrug. Die zweite Klasse erfasste alle Röntgenbilder, in denen diese Größe über  $224 \text{ mm}^2$  ausmachte. Insgesamt 30 berechnete Transplantatgrößen fanden sich somit in der ersten Klasse und 1474 berechnete Transplantatgrößen in der zweiten Klasse wieder. In der kleineren ersten Klasse war bei 70% der Röntgenbilder die Trabekelstruktur des Transplantates durchgehend und ausgerichtet, während in der größeren zweiten Klasse gerade mal jedes fünfte Röntgenbild (21,2%) eine solche durchgehende und ausgerichtete Trabekelstruktur vorweisen konnte. (Tabelle 22)

Unter Berücksichtigung des Mittelwertes der größeren zweiten Klasse, welcher bei  $1590 \text{ mm}^2$  lag und der dazugehörigen Standardabweichung von  $999 \text{ mm}^2$  ergab sich, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Transplantatgröße von über  $600 \text{ mm}^2$  mit einer nicht durchgehenden und nicht ausgerichteten Trabekelstruktur einhergeht. Die Klassifizierung der Transplantatgröße nach der Trabekelstruktur stimmte nahezu mit der Klassifizierung der Transplantatgröße nach der Knochenhomogenität, welche ebenfalls in der Definition der radiologischen Einheilung berücksichtigt wurde, überein, so dass hier eine Übertragung vorgenommen werden kann.

Klasse	Endpunkt		Anzahl der Fälle nach dem Niveau der Trabekelstruktur (ausgerichtet und durchgehend)		
	Unterer	Oberer	nein	ja	Gesamtsumme
1	0,00	223,67	9	21	30
2	223,67	9549,61	1216	258	1474
<b>Gesamtsumme</b>			1225	279	1504

Tabelle 22: Optimierte Klassierung der realen Transplantatgröße (in  $\text{mm}^2$ ) unter Berücksichtigung der Trabekelstruktur

### 3.5 Einheilungszeit

#### 3.5.1 Zeitraum bis zur radiologischen Einheilung

In der Studie wurde analysiert, ab welchem Zeitpunkt die radiologischen Einheilungszeichen erkennbar waren. Sowohl die Homogenität der Knochenstruktur, als auch die Durchgängigkeit der Trabekelstruktur mussten hierfür nachweisbar sein. Es zeigte sich, dass ohne eine weitere Revisionsoperation eine radiologische Einheilung im Mittel ungefähr 1000 Tage dauerte (Mittelwert 1.003,91 Tage). Mit einer Revisionsoperation vor der radiologisch erkenntlichen Einheilung betrug dieser Mittelwert 747 Tage. Der Median ohne stattgefundenener Revisionsoperation lag bei 540 Tagen und mit vorheriger Revisionsoperation bei 398 Tagen. Die früheste radiologische Einheilung war nach 199 Tagen erkennbar, wenn keine Operation nach der Transplantationsoperation mehr stattgefunden hatte. Die späteste radiologische Einheilung lag in dieser Gruppe bei 2.627 Tagen. In der Gruppe, die die Transplantationsoperationen mit folgender Revisionsoperation einschloss, lagen Minimum und Maximum in der Studie bei 32 Tagen und 2.443 Tagen. In beiden Gruppen war die Streuung der Variablenwerte sehr groß. Die Varianz in der Gruppe ohne Revisionsoperation zeigte einen Wert von 780.648,49 Tagen. 657.137,40 Tage war die Varianz der radiologischen Einheilungsdauer in der Gruppe mit Revisionsoperation. (Tabelle 23)

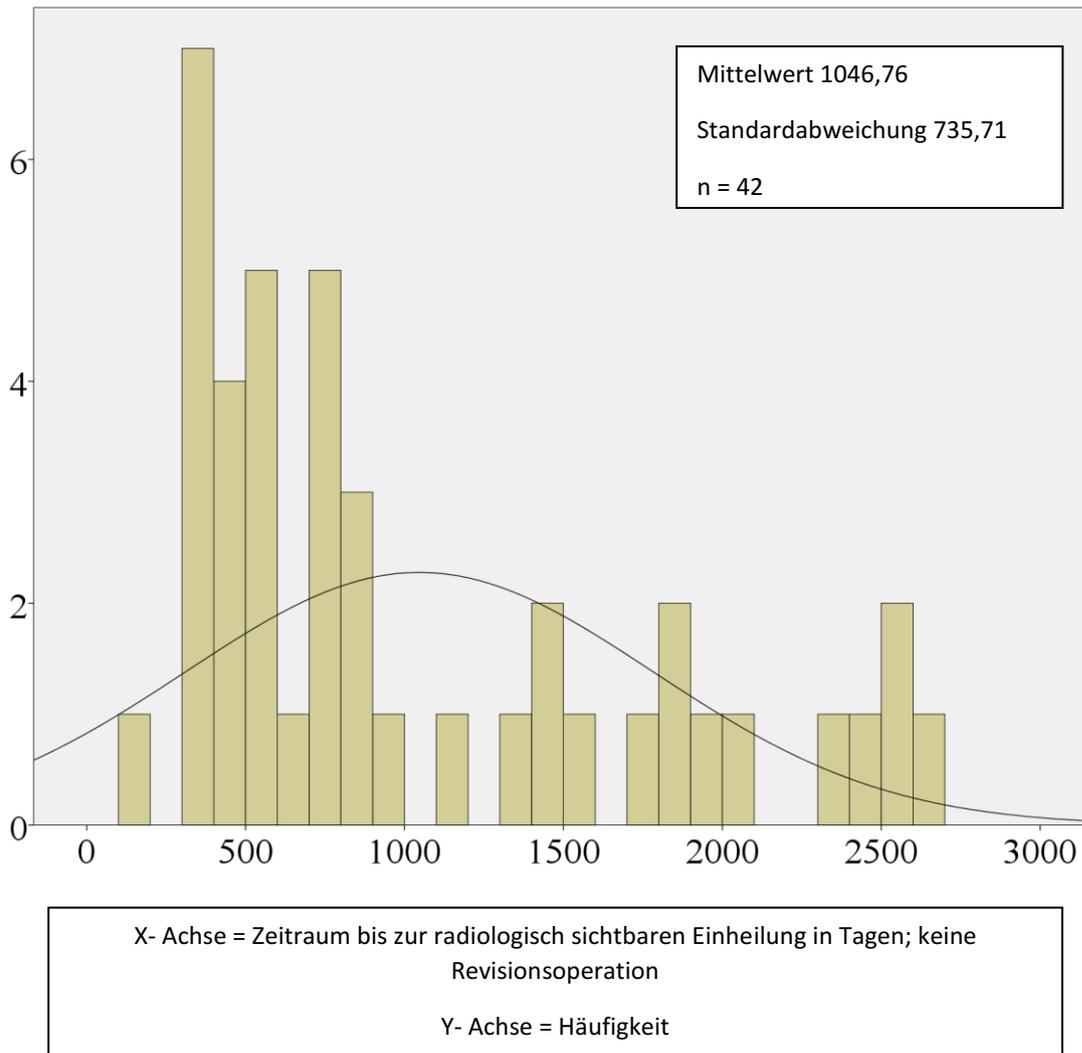
		<b>Statistik</b>	<b>Standardfehler</b>
<b>Zeitraum der Einheilung ohne Revision in Tagen (n = 42)</b>	<b>Mittelwert</b>	1.003,91	266,40
	<b>95 % Konfidenzintervall für Mittelwert</b>	<b>Untergrenze</b> 410,34 <b>Obergrenze</b> 1.597,48	
	<b>Median</b>	540,00	
	<b>Varianz</b>	780.648,49	
	<b>Standardabweichung</b>	883,54	
	<b>Minimum</b>	199	
	<b>Maximum</b>	2.627	
	<b>Schiefe</b>	1,15	0,66
	<b>Kurtosis</b>	-0,32	1,28
	<b>Zeitraum der Einheilung mit Revision in Tagen (n = 11)</b>	<b>Mittelwert</b>	747,00
<b>95 % Konfidenzintervall für Mittelwert</b>		<b>Untergrenze</b> 202,40 <b>Obergrenze</b> 1.291,60	
<b>Median</b>		398,00	
<b>Varianz</b>		657.137,40	
<b>Standardabweichung</b>		810,640	

<b>Minimum</b>	32	
<b>Maximum</b>	2.443	
<b>Schiefe</b>	1,28	0,66
<b>Kurtosis</b>	0,45	1,28

**Tabelle 23: Deskriptive Statistik des Zeitraumes bis zur radiologisch sichtbaren Einheilung aufgeteilt in zwei Gruppen. Unterscheidungsmerkmal der Gruppen ist das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Revisionsoperationen vor radiologischer Einheilung (Angaben in Tagen)**

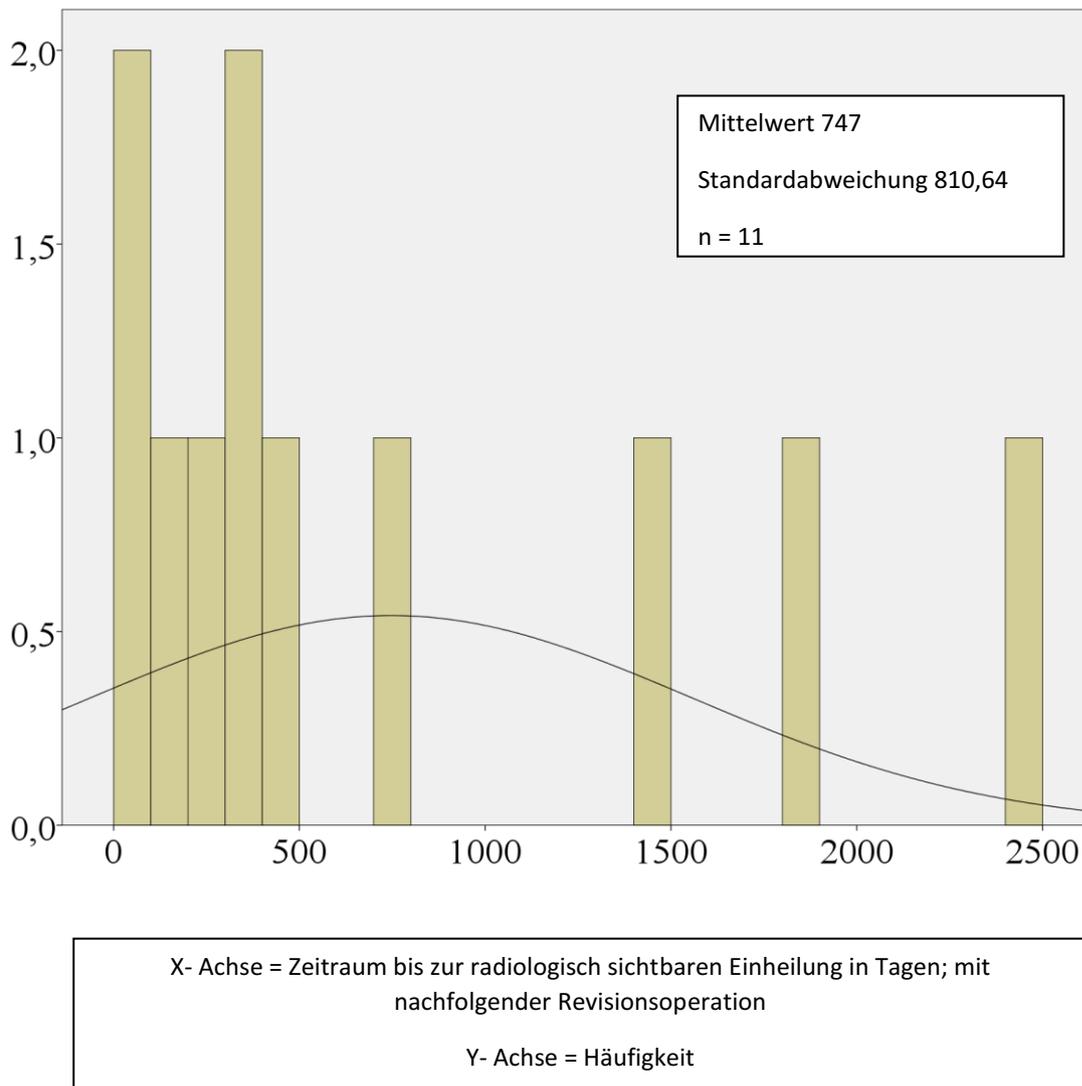
n: Anzahl der Transplantationsoperationen

In den Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte für den Zeitraum der radiologischen Einheilung weder in der Gruppe mit noch in der Gruppe ohne stattgefunderer Revisionsoperation eine Normalverteilung der Werte in der Grundgesamtheit angenommen werden. Die Signifikanz hierfür lag in der Gruppe ohne Revisionsoperation bei 0,009 (sehr signifikant). In der Gruppe mit Revisionsoperation lag der Signifikanzwert bei 0,022 (signifikant). Steilgipfliger als die Normalverteilung war die Werteverteilung der radiologischen Einheilungsdauer in der Gruppe der Transplantationsoperationen mit nachfolgenden Revisionsoperationen. Weniger steil als die Normalverteilung hingegen war die Werteverteilung in der Gruppe ohne Revisionsoperationen. In beiden Gruppen streuten hohe Werte stärker als niedrige Werte (Schiefe in der Gruppe ohne Revisionsoperation 1,15, Schiefe in der Gruppe mit Revisionsoperation 1,28). (Abb. 15, Abb. 16 und Tabelle 23)



**Abb. 15: Histogramm für den Zeitraum (in Tagen) bis zur radiologisch sichtbaren Einheilung, bei den Transplantationsoperationen ohne nachfolgender Revisionsoperation. Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab**

n: Anzahl der Transplantationsoperationen



**Abb. 16: Histogramm für den Zeitraum (in Tagen) bis zur radiologisch sichtbaren Einheilung, bei den Transplantationsoperationen mit nachfolgender Revisionsoperation. Normalverteilungskurve als Vergleichsmaßstab**

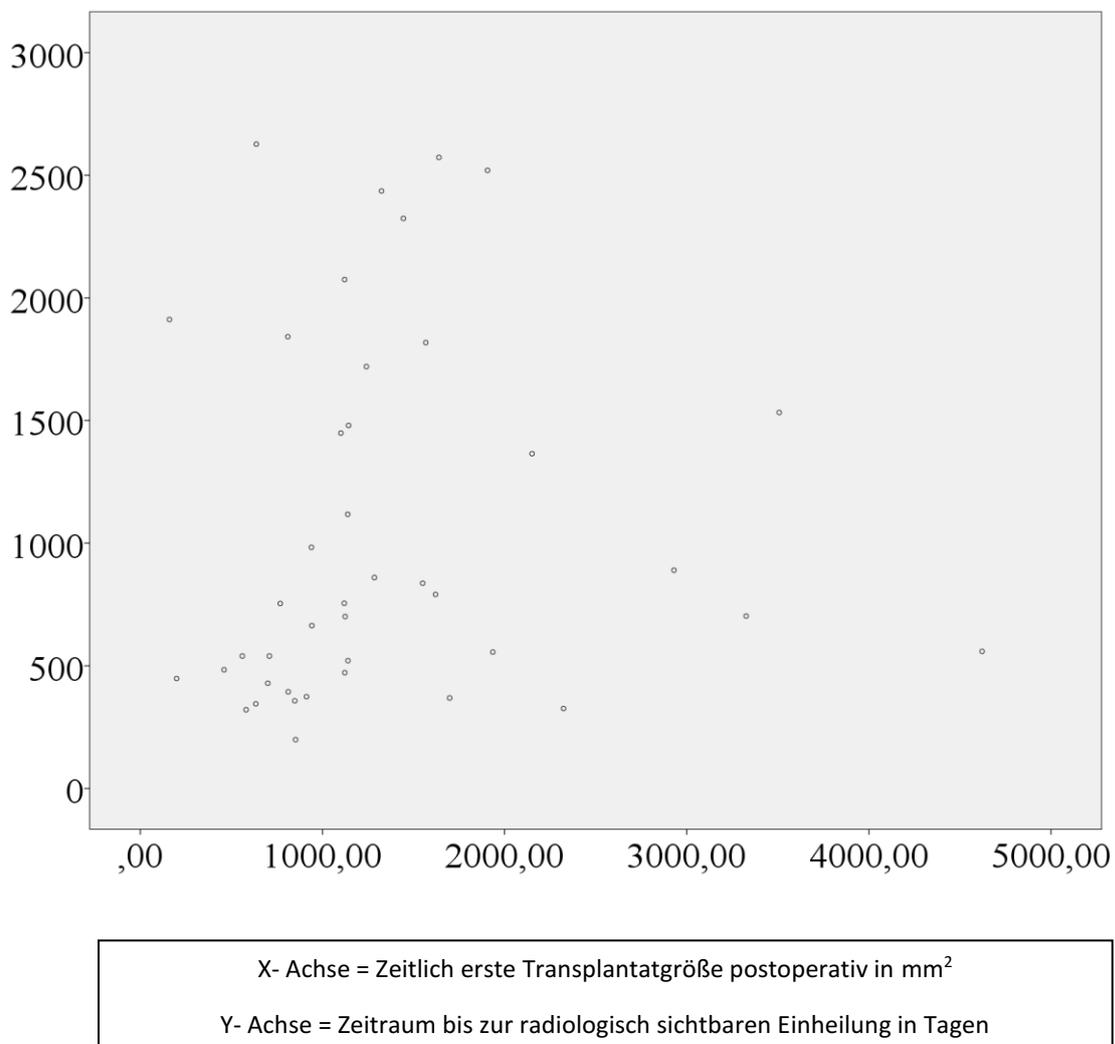
n: Anzahl der Transplantationsoperationen

### 3.5.2 Korrelation zwischen der Transplantatgröße und der Einheilungszeit

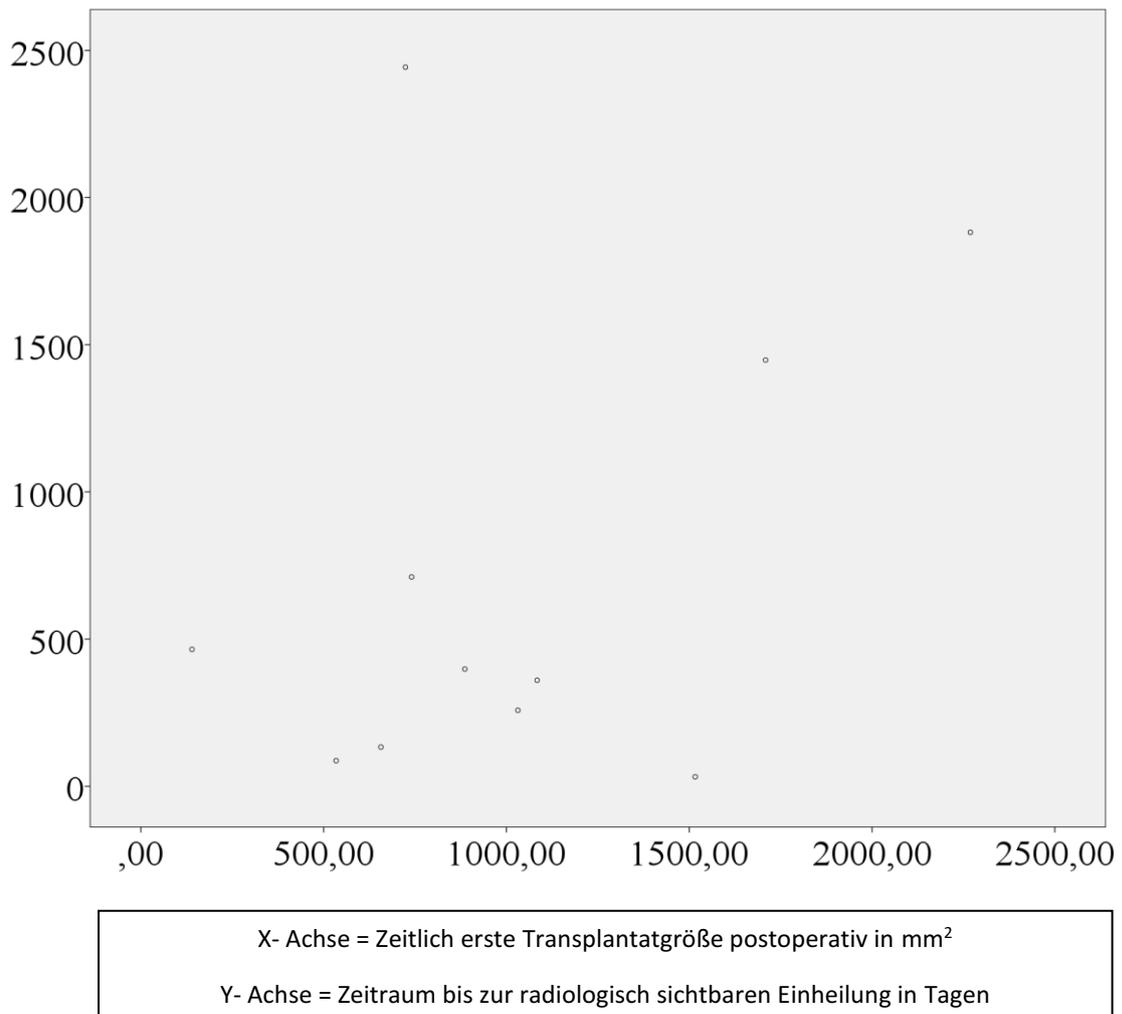
Sowohl bei den Transplantationsoperationen mit nachfolgender Revisionsoperation, als auch bei den Transplantationsoperationen ohne Revisionsoperation zeigten sich nur sehr schwach ausgeprägte bis nahezu kaum vorhandene positive Korrelationen zwischen der zeitlich erstmalig berechneten postoperativen Transplantatgröße des eingesetzten allogenen Femurkopfes und der Dauer bis zur erkennbaren radiologischen Einheilung. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei den Transplantationsoperationen ohne Revisionsoperationen bei nur 0,052. Bei den Transplantationsoperationen mit Revisionsoperationen lag dieser Wert mit 0,425 höher und zeigte somit eine im Vergleich stärker ausgeprägte positive Korrelation

an, wobei die Korrelationen in beiden Fällen nicht signifikant waren (Signifikanzwert bei den Transplantationsoperationen ohne Revisionsoperation 0,746, Signifikanzwert bei den Transplantationsoperationen mit Revisionsoperation 0,192). (Abb. 17, Abb.18)

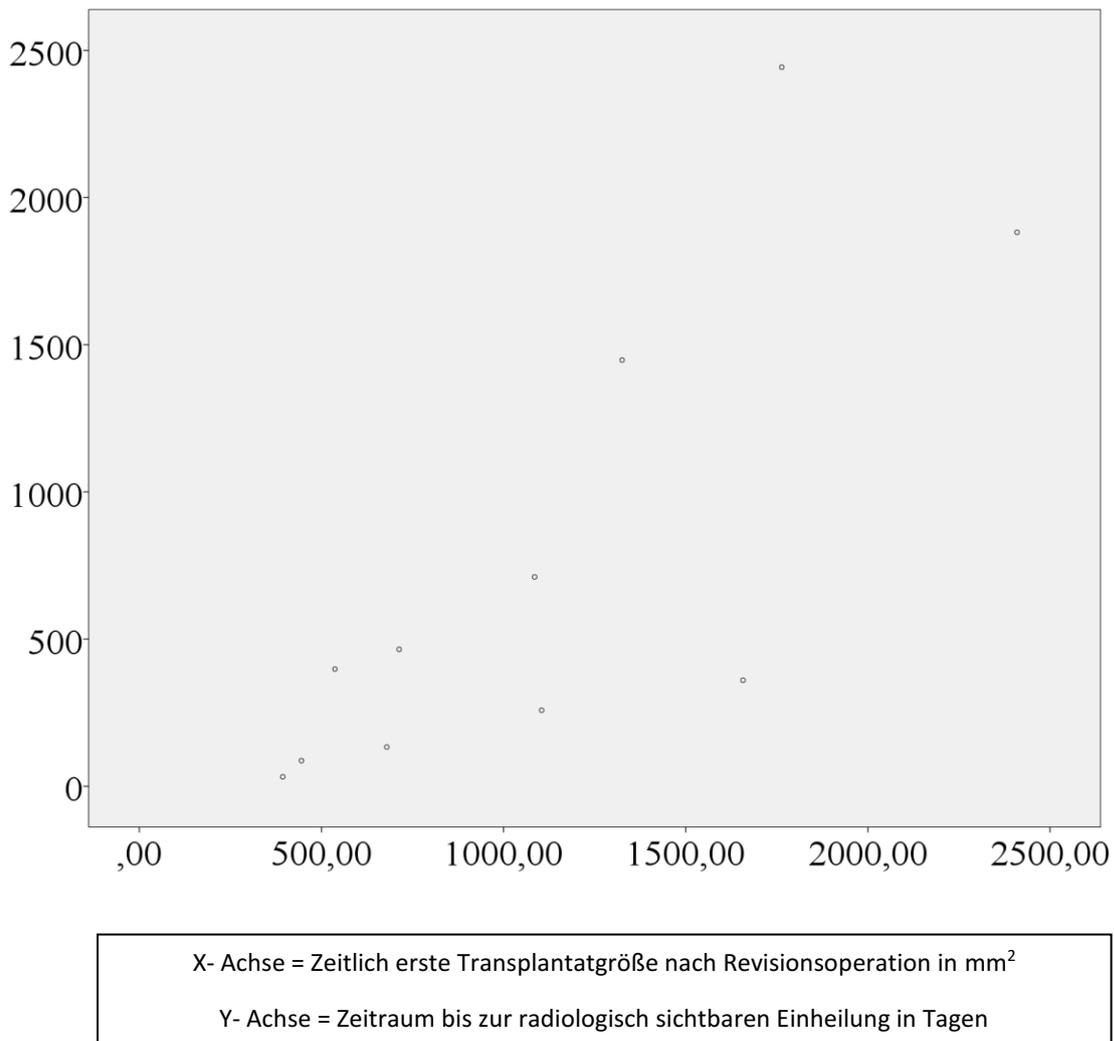
Anders verhielt es sich bei der Berechnung der Korrelation, wenn man in der Gruppe der Transplantationsoperationen, bei denen vor dem Erkennen radiologischer Einheilungszeichen eine oder zwei Revisionsoperationen stattfanden, die in den zeitlich ersten postoperativen Röntgenbildern nach letzter Revisionsoperation vor der Einheilung gemessenen Transplantatgrößen und nicht die Transplantatgrößen der zeitlich ersten postoperativen Röntgenbilder nach allogener Transplantationsoperation zur Analyse benutzt. Die hier bestimmte positive Korrelation zwischen Transplantatgröße und Einheilungsdauer von 0,782 war sehr signifikant (Signifikanzwert 0,004). (Abb. 19)



**Abb. 17: Streudiagramm zur Darstellung möglicher Korrelationen zwischen der zeitlich ersten postoperativen Transplantatgröße und dem Zeitraum bis zur radiologische sichtbaren Einheilung in Tagen. Betrachtet werden 42 Transplantationsoperationen, bei denen keine Revisionsoperation vor der radiologischen Einheilung stattfand.**



**Abb. 18: Streudiagramm zur Darstellung möglicher Korrelationen zwischen der zeitlich ersten postoperativen Transplantatgröße und dem Zeitraum bis zur radiologische sichtbaren Einheilung in Tagen. Betrachtet werden 11 Transplantationsoperationen, bei denen eine oder zwei Revisionsoperationen vor der radiologischen Einheilung stattfanden.**



**Abb. 19:** Streudiagramm zur Darstellung möglicher Korrelationen zwischen der zeitlich ersten postoperativen Transplantatgröße nach Revisionsoperation und dem Zeitraum bis zur radiologische sichtbaren Einheilung in Tagen. Betrachtet werden 11 Transplantationsoperationen, bei denen eine oder zwei Revisionsoperationen vor der radiologischen Einheilung stattfanden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Revisionsoperationen

#### 4.1.1 Die Komplikationsrate und Häufigkeiten der Revisionsoperationen

Im Verlauf der Studie wurde bei den 189 durchgeführten Transplantationsoperationen in 56 Fällen (30 %) mindestens einer tiefen, die Knochensubstanz maßgeblich beeinflussenden, Revisionsoperation dokumentiert. Somit lag die Erfolgsrate der allogenen Transplantationsoperation bei ungefähr 70 %, wenn man den Aspekt der Revisionsoperationen alleine betrachtet. Nahm man von den insgesamt 56 Revisionsoperationen 10 Revisionsoperationen aus der Wertung, weil sie erst nach dem

Sichtbarwerden von radiologischen Einheilungszeichen stattgefunden haben, so erhöhte sich die Erfolgsrate auf ungefähr 74% (2% der Transplantationsoperationen nicht auswertbar). Die Nachbeobachtungszeit der Studie lag zwischen minimal 21 Monaten und maximal fast 13 Jahren.

In den meisten Studien, die sich mit allogenen Transplantationsoperationen befassten, wurde nur eine einzige spezifische Indikation berücksichtigt. Diese Studie hingegen umfasste ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit den unterschiedlichsten Indikationen für eine allogene Knochentransplantation. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde dadurch erschwert und die Erfolgsrate wies eine sehr große Schwankungsbreite auf. Doch auch in der Literatur sind für Operationen mit allogenen Knochentransplantaten uneinheitliche Erfolgsquoten zwischen 60% und 95% angegeben (Gotzen et al., 1997).

Mankin et al. befasste sich 1982 beispielsweise mit dem Einsatz kryokonservierter allogener Knochentransplantate von Leichenspendern bei der Behandlung maligner Tumore. 73,8 % der dort beschriebenen 106 Patienten berichteten von einer erfolgreichen Transplantationsoperation, wobei neben den lokalen Revisionsoperationen auch Fernmetastasen und eine schlechte postoperative Funktionsfähigkeit zum Ausschluss aus der Erfolgsgruppe führten. In der Behandlung von Riesenzelltumoren im Bereich des Kniegelenkes, berichtete Muscolo et al. (1993) von einer sehr ähnlichen Erfolgsquote. Er sprach in 76% der Fälle von einem sehr guten oder guten Ergebnis unter Verwendung allogener Knochentransplantate zur Defektfüllung.

In der Wirbelsäulenchirurgie untersuchte Junge et al. (2000) 290 Patienten, die ein allogenes entweder kryokonserviertes oder thermodesinfiziertes Spongiosatransplantat erhalten hatten. Es wurde nur von 3 Revisionsoperationen aufgrund einer Schraubenlockerung berichtet, wobei in 2 dieser 3 Fälle das Transplantat bereits knöchern eingehilt war und belassen werden konnte. Somit war in dieser Studie die Revisionsrate sehr gering. Knop et al. (1999, 2000, 2001), der sich bei insgesamt 682 Patienten ebenfalls mit allogenen Transplantaten bei Wirbelsäulenverletzungen beschäftigte, berichtete von einer Revisionsrate von 6%, wobei hierbei nicht nur die Revisionsoperationen an der Transplantationsstelle, sondern auch die Revisionsoperationen an der Entnahmestelle bei der eventuellen Verwendung eines autogenen Transplantates berücksichtigt worden.

In der hier vorliegenden Studie machten die Operationen an der Wirbelsäule nur 1 % aus und in 23 Fällen waren Knochentumore die Ursache für eine allogene Knochentransplantation. Die Indikation der Knochentumore bildete somit mit insgesamt nur 12% der Operationen hinter den Totalendoprothesenlockerungen und den

Prothesenreimplantationen die dritthäufigste Indikation zur allogenen Knochentransplantation. Hingegen wurden knapp über 70% aller Femurkopffransplantationen bei Operationen im Hüftgelenksbereich eingesetzt (69% Acetabulum, 4% Femurhals oder proximaler Femur). Aufgrund dessen soll im Folgenden auf die Literatur, welche sich mit der Verwendung allogener Knochentransplantate bei Revisionsoperationen im Hüftgelenksbereich befasst, ein vermehrtes Augenmerk gerichtet werden.

Siemssen beschäftigte sich 2003 mit allogenen Knochentransplantaten in der Revisionsalloarthorplastik des Hüftgelenks und nahm dabei eine Unterteilung des Patientenkollektivs in zwei verschiedene Gruppen vor. Diese unterschieden sich in der sekundären Desinfektion des allogenen kryokonservierten Transplantates. Während die Transplantate der einen Gruppe mittels Gamma-Strahlen desinfiziert wurden (125 Patienten), wurde in der anderen Gruppe die Thermodesinfektion angewandt (103 Patienten). Als Versager definierte Siemssen alle Revisionsoperationen, die mit einem erneuten Wechsel der Pfannenkomponente einhergingen, oder wo eine mechanische Lockerung im radiologischen Befund nachgewiesen werden konnte. Die Versagerquote der thermodesinfizierten Knochentransplantate wurde mit 10,2 % angegeben (11,7% bei den mittels Gammastrahlen vorbehandelten allogenen Knochentransplantaten).

Behboudi-Tabrizi (2000) untersuchte 46 Patienten, welche ein allogenes thermodesinfiziertes Knochentransplantat in Zusammenhang mit der Implantation von Bruch-Schneider-Schalen erhalten hatten, und berichtete in 6,25% der Fälle von einer notwendigen Revisionsoperation.

Von einer Komplikationsrate, die mit 11,6% angegeben wird, berichtete Kmie'c in einer Studie aus dem Jahr 2015. Es wurden Revisionsoperationen der Pfannenkomponente von Hüfttotalendoprothesen beurteilt, bei denen zusätzlich in 81,2% der Fälle mit einem bestrahlten kryokonservierten allogenen Knochentransplantat gearbeitet wurde. Der Knochendefekt betrug mindestens IIb nach Paprosky.

Grabuz et al. (1996) gab eine über 45%ige Revisionsrate bei Patienten an, die im Rahmen einer Hüftoperation ein allogenes Knochentransplantat erhalten hatten. In etwa der Hälfte der Revisionsoperationen war das allogene Knochentransplantat bereits eingeeilt und konnte belassen werden (Komplikationsrate dann 24%, statt 45%). Das Knochentransplantat wurde zur Desinfektion vor dem Einsetzen mit 2,5 Mrad bestrahlt. Wichtig ist, dass der Knochendefekt der Hüfte, welcher durch das Transplantat behoben wurde, mindestens 50% des Acetabulums umfassen musste um in die Studie eingeschlossen zu werden.

Man geht folglich allgemein von einer größeren Komplikations- und Revisionsrate aus, wenn große Knochendefekte wie beispielsweise in der genannten Studie von Grabuz behandelt werden müssen (Abolghasemian et al., 2014).

Bei der Behandlung von Pseudarthrosen wird in der Regel immer eine relativ hohe Komplikationsrate erwartet, da es sich hierbei ausnahmslos um ein sehr ersatzschwaches Transplantatlager handelt. Die Durchblutung und die Stabilität sind im Bereich der Pseudarthrose deutlich herabgesetzt, so dass der transplantierte Ersatzknochen eine hohe Regenerationsfähigkeit aufweisen muss. Aus diesem Grund wird in der Behandlung der Pseudarthrose häufig autogener Knochen, beispielsweise aus dem Beckenkamm, verwendet (Hanslik L., 1971; Fernandez-Bances et al. 2013). Auch in dieser Studie, wo in 6% der Fälle das allogene Femurkopfmaterial zur Behandlung der Pseudarthrose eingesetzt wurde, griff man in 2/3 der Fälle zusätzlich auf die Verwendung autogener Knochenersatzmaterialien zurück. Dennoch musste jedes dritte allogene Knochentransplantat, welches zur Behandlung der Pseudarthrose eingesetzt wurde, im Verlauf der Studie aufgrund einer Avitalität in einer Revisionsoperation wieder entfernt werden. Die Versagerquote lag hier mit 30% erwartungsgemäß relativ hoch. In einer Studie aus dem Jahr 2000 untersuchten Cohen et al. in der Wirbelsäulenchirurgie die Behandlung von Pseudarthrosen mittels autologem Beckenkamm und verglich diese Gruppe mit einer Gruppe, die anstelle des autologen Beckenkammes allogenen Knochenersatz erhielten. Obwohl die Fusionsrate in beiden Gruppen gut war, waren die funktionellen Ergebnisse dem gegenüber in beiden Gruppen nicht sehr zufriedenstellend. Auch diese Studie unterstreicht wiederum die Schwierigkeit in der Behandlung der Pseudarthrose.

Knaepler et al. (1991) beschäftigte sich mit allogenen, allerdings autoklavierten und meistens dem Wirbelkörper eines Multiorganspenders entstammten Knochentransplantaten bei einem ähnlich dieser Studie sehr gemischten Patientengut (71 Patienten). Die häufigsten Indikationen waren hierbei Frakturen im Schaftbereich (25%) und der Wirbelsäule (21%). Die Komplikationsrate wurde mit 18,7% beschrieben und lag somit unter der Komplikationsrate dieser Studie. Dennoch ist auch hier eine Vergleichbarkeit nur bedingt möglich, denn alleine die Indikationsverteilungen waren prozentual in beiden Studien zu verschieden (Frakturen als am häufigsten genannte Indikation bei Knaepler, Totalendoprothesenlockerungen vor allem im Bereich der Hüfte als häufigste Indikation für einen allogenen Knochenersatz und nur 5% Frakturbehandlungen in dieser Studie).

Neben der beschriebenen Schwierigkeit die Revisionshäufigkeit beziehungsweise die Komplikationsrate in die Fachliteratur aufgrund der bestehenden Heterogenität des Studienkollektives mit den verschiedenen Indikationsstellungen einordnen zu können, da jede Indikation mit einer anderen erwartungsgemäßen Komplikationswahrscheinlichkeit behaftet ist, muss man davon ausgehen, dass noch weitere Faktoren für die große Schwankungsbreite der Komplikationsrate verantwortlich sind.

Einige Autoren schlossen alle Revisionsoperationen in die Versagerquote mit ein, andere berücksichtigten das eventuell schon stattgefundenen Einheilen des Transplantates vor der Revisionsoperation und nahmen diesbezüglich eine weitere Aufteilung vor, wodurch sich die Komplikationsrate verringerte.

Auch die Definition der Versagerquote wurde von Autor zu Autor unterschiedlich vorgenommen. Oft wurden allein die Revisionsoperationen in die Versagerquote gezählt. In anderen Studien wurden auch radiologische Lockerungen ohne eine notwendige Folgeoperation als Versagen des Transplantates gewertet. Die klinische postoperative subjektive und/oder objektive Verbesserung des Patientenzustandes beziehungsweise der Gelenkfunktion floss in einigen Studien ebenfalls in die Erfolgswertung mit ein. Auch Revisionsoperationen an sekundären Körperstellen (z.B. Beckenkamm zur zusätzlichen Entnahme autologer Spongiosa) wurden bei der Definition des Versagens in vereinzelt Studien berücksichtigt. Die großen Unterschiede bei den Angaben der Erfolgsrate beziehungsweise der Versagerquote in der Literatur bezüglich der Verwendung allogenen Knochenmaterials sind somit auch ein Stückweit durch die verschiedenen Methodiken der unterschiedlichen Studien zu erklären.

Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass in den verglichenen Studien zwar immer allogenes Knochenmaterial, allerdings nicht immer thermodesinfizierter Femurknochen, sondern zum Teil auch anderweitig desinfizierter allogener Knochenersatz eingesetzt wurde. Siemssen (2003) wies zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den thermodesinfizierten und bestrahlten Transplantaten auf, stellte jedoch minimal vermehrte Fälle von Versagern bei den gammabestrahlten Knochen-Transplantaten fest. Bei der Autoklavierung hingegen berichtete Knaepler et al. (1994) von einer deutlich erhöhten Komplikationsrate (21%). Diesem gegenüber steht die Studie von Wagner und Pesch (1989). Hier wurden keine transplantatbedingten Komplikationen mit autoklavierten Knochen-Transplantaten bei der Acetabulumrekonstruktion verzeichnet. In der Zusammenschau der Literatur ist es folglich durchaus denkbar, dass sich die unterschiedlichen Verfahren der Desinfektion und

Behandlungsmethoden ebenfalls auf die Höhe der Komplikationsrate auswirken können und somit für die große Schwankungsbreite der Komplikationsraten mitverantwortlich sind.

Ein weiterer Faktor ist zudem die unterschiedliche Nachbeobachtungszeit. Je länger die Nachbeobachtungszeit der Studie ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer notwendigen Revisionsoperation kommt. Bei Knop lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 2,3 Jahren. Siemssen beschrieb eine mittlere Verlaufsbeobachtung von 4-5 Jahren. Die Nachbeobachtungszeit von Grabuz lag bei 7 Jahren und 7,2 Jahre bei Krzysztof.

Neben transplantatbedingten Revisionsoperationen muss man des Weiteren berücksichtigen, dass es immer auch transplantatunabhängige Gründe für Revisionsoperationen gibt. Es müssen neben einem passenden Knochenersatz auch angemessene und richtig eingesetzte Osteosynthesematerialien verwendet werden, um einen Operationserfolg verzeichnen zu können. Zu steil eingesetzte Prothesen, oder Osteosynthesen der falschen Größe oder Form, können ebenso eine Revisionsoperation bedingen, wie ein versagendes Knochentransplantat. Ebenso spielt die Erfahrung des Operateurs eine nicht zu unterschätzende Rolle (Buchholz, 1990). Auch patientenbedingte Ursachen wie der Gesundheitszustand oder die individuellen anatomischen Voraussetzungen sowie eine frühzeitige Überbelastung können die Komplikationsrate erhöhen.

#### 4.1.2 Die verschiedenen Indikationen für die Revisionsoperationen

Bei den 56 Revisionsoperationen, die der Transplantationsoperation mit allogenen Knochenmaterial unmittelbar folgten, machten Infektionen des Transplantationsgebietes, Lockerungen oder Migrationen der Prothesenkomponente beziehungsweise der Osteosynthese und Luxationen zusammen 67,9% der Indikationen aus. Auch in der Betrachtung aller Revisionsoperationen des Studienzeitraumes, unabhängig ob es sich um die erste, zweite, dritte oder vorerst letzte Revisionsoperation nach stattgefundener Transplantation handelte, waren diese 3 Indikationen mit zusammen 72,9% am häufigsten vertreten (Infektion 41,4%, Lockerung/ Migration 22,2% (aseptisch 16,2%, septisch 5,1%), Luxation 15,2%). Alle anderen Indikationen für eine Revisionsoperation waren dem gegenüber eher selten.

Eine Infektion, die häufigste Indikation für eine Revisionsoperation innerhalb der Studie, war auch bei Knaepler et al. (1991) mit ungefähr 45 % aller Komplikationen, und damit mit ähnlich hohem prozentualen Anteil wie in dieser Studie (41,4%), die am meisten aufgetretene Komplikation. Insgesamt folgte in der vorliegenden Studie in 7,4% der allogenen Transplantationsoperationen eine Revisionsoperation aufgrund einer Infektion ohne vorherige

weitere Revisionsoperation. Bei Knaepler wurde diese Komplikationsrate der Infektion nach Transplantationsoperation mit 8,4% angegeben. Gästrin und Lövestad (1989) beschrieben bei allgemeinen orthopädischen Operationen eine postoperative Infektionsrate, die zwischen 2,8% und 34,6% lag. Der entscheidende Faktor hierbei war, ob es sich um ein sauberes, oder kontaminiertes beziehungsweise bereits infiziertes Operationsgebiet handelte. Beobachteten sie die postoperative Infektionsrate unabhängig von der Qualität der Kontamination, sondern berücksichtigten die unterschiedlichen Operationsindikationen mit den verschiedenen Operationsverfahren, so lag die durchschnittliche Infektionsrate bei 6,9%. In etwas mehr als der Hälfte der verschiedenen Operationsverfahren (52,4%) wurde die postoperative Infektionsrate sogar über 10% beschrieben. Die postoperative Infektionsrate innerhalb dieser Studie mit 7,4% liegt also nicht deutlich über der allgemeinen Infektionsrate großer orthopädischer Operationen. Im Vordergrund für die Beurteilung steht in der Regel die Frage um welche spezifische Operationsindikation und um welches Operationsverfahren es sich handelt, da jede Operation mit einem anderen postoperativen Risiko behaftet ist. Die vorliegende Patientenheterogenität dieser Studie mit den verschiedensten Indikationen stellte diesbezüglich eine Schwierigkeit für die Beurteilung dar. Auch haben Revisionsoperationen, wie die Mehrzahl der Operationen dieser Studie, ein etwa dreifach höheres Risiko für eine postoperative Infektion als primär durchgeführte Operationen (Taylor et al., 1990).

Die Frage, ob durch das allogene Knochentransplantat die Infektionsgefahr grundsätzlich erhöht ist, wird in der Literatur verneint (Eastlund, Strong, 2003). Man kann außerdem aufgrund der mehrfach nachgewiesenen effektiven Abtötung von vegetativen Bakterien, Viren und Pilzen durch das Thermodesinfektionsverfahren (Knaepler et al., 1992b; von Garrel et al., 1997; Pruss et al., 2001a und 2003a) nicht davon ausgehen, dass der allogene Femurkopf den Ursprung eines postoperativen Infektes darstellt. Vielmehr muss bei den beobachteten Infektionen eine nachträgliche Kontamination im Rahmen der Transplantationsoperation beispielsweise durch die Hautflora des Patienten oder durch das Operationspersonal stattgefunden haben.

Nur in 26,8% war das Knochenmaterial des allogenen Femurkopfes zum Zeitpunkt der Revision eingeeilt, wenn ein Infekt des Operationsgebietes vorlag. Auch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Avitalitätsentwicklung des Transplantates und einer postoperativen Infektion nachgewiesen werden. Man kann davon ausgehen, dass eine Einheilung durch eine Infektion verhindert oder erschwert wird, denn durch den Infekt und der daraus folgenden notwendigen Revision, muss das Transplantat in der Regel entfernt werden. Auch wird in infizierte Bereiche kein erneutes Knochentransplantat eingesetzt, um

ein Übergreifen der Infektion auf das Transplantat zu verhindern (Frommelt, 2012). Allerdings muss man auch berücksichtigen, dass bei einem frühen Infekt eine Transplantateinheilung, die auch radiologisch sichtbar ist, zeitlich gesehen noch gar nicht möglich ist.

Es ließ sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Revisionsoperationen und einer Infektion, die vor der Transplantationsoperation im entsprechenden Gebiet vorhanden war, darstellen, so dass immer von einer höheren Komplikationsrate ausgegangen werden muss, wenn das Operationsgebiet in der Vergangenheit infiziert war, auch wenn dann zum Zeitpunkt der Transplantationsoperation keine sichtbaren Infektionszeichen mehr vorliegen. Die vorausgegangene Infektion wird vor allem als erhöhtes Risiko für eine Reinfektion angesehen (Decking et al., 2010; Anagnostakos, Kohn, 2011).

Eine positive Korrelation zeigte sich in der Studie zwischen der Häufigkeit einer tiefen und einer oberflächlichen Revisionsoperation, besonders dann, wenn sich das Transplantationsgebiet postoperativ infizierte. Zu erklären ist dieses durch die verschiedenen Behandlungen von Wundinfektionen, die nicht immer ausschließlich aus großen Revisionsoperationen bestehen, sondern in vielen Fällen von wiederholten Wunddébridements begleitet werden.

Die Lockerung beziehungsweise Migration der Prothesenkomponente oder der Osteosynthese war die zweithäufigste Indikation für eine Revisionsoperation (22,2%). 70% der allogenen Transplantate wurden in dieser Studie im Hüftgelenksbereich eingesetzt, mehrheitlich im Rahmen von Operationen der Hüftendoprothetik. Aseptische Lockerungen sind im Allgemeinen in der Hüftendoprothetik mit Abstand die häufigste Ursache für Revisionsoperationen (Renkawitz et al., 2011; Malchau et al. 2000). In einer Studie an 439 Patienten machten Revisionseingriffe aufgrund einer aseptischen Lockerung nach stattgefundener Hüftgelenksoperation 55% aller Revisionsursachen aus (Clohisy, 2004). Prozentsätze, die mit 76% sogar noch höher liegen, wurden ebenfalls angegeben (Renkawitz et al., 2011; Malchau et al. 2000). Siemssen (2003), der allogene Knochentransplantate in der Hüftendoprothetik untersuchte, dokumentierte eine Lockerungsrate von 10,2% (aseptische Lockerungsrate von 8,3%) bei den thermodesinfizierten Femurköpfen. Innerhalb dieser Studie folgte bei alleiniger Betrachtung der ersten Revisionsoperationen nach allogener Transplantation in 7,4% eine aseptische und in 1,6% eine septische Lockerung, so dass sich im Vergleich zu Siemssen nur eine gering niedrigere Lockerungsrate darstellt.

Nach Wechseloperationen ist das Risiko für ein Implantatversagen generell erhöht (Malchau et al., 2000). Ebenso ist bei einem großen Knochendefekt, der in der Regel auch mit einer erhöhten Instabilität des Wirtslagers einhergeht, allgemein von einem höheren Komplikationsrisiko auszugehen (Abolghasemian et al., 2014).

In der Zusammenschau ist in Bezug auf die Hüftendoprothetik somit nicht von einer erhöhten Lockerungsrate durch die Verwendung allogener Knochentransplantate auszugehen.

Wiederum ist auch bei der Beurteilung der Lockerung/ Migration einer Prothesenkomponente, aufgrund der Heterogenität der Indikationsstellungen für eine Transplantationsoperation innerhalb der Studie, eine direkte Einordnung in die Literatur erschwert möglich. Knaepler et al. (1991) berichtete von einer notwendigen Revision aufgrund einer Metalllockerung oder eines Bruchs, die nur 4,2% aller Revisionen ausmachte und somit deutlich unter der Prozentzahl dieser Studie lag. Es wurde dabei jedoch auch ein zu dieser Studie sehr verschiedenes Patientenkollektiv, mit allogenen Transplantationsoperationen vor allem in der Frakturbehandlung, gefolgt von Tumorresektionen und Korrekturosteotomien, betrachtet.

Eine radiologische Einheilung des allogenen Femurkopfmaterials war bei einer aseptischen Lockerung in 36,4% zu verzeichnen, wohingegen in nur einem Fall (20%) der septischen Lockerungen eine solche Einheilung bereits stattgefunden hatte. Im Vergleich zu einer aseptischen Lockerung, ist laut der Studie bei Revisionsoperationen aufgrund einer Lockerung mit zusätzlich vorhandener Infektionskomponente somit ein höheres Risiko für ein noch nicht eingeheltes Knochentransplantat anzunehmen. Der Grund ist auch hier wieder, dass eine Infektion das Einheilen des allogenen Transplantates verhindert oder zumindest deutlich erschwert. Eine gewisse Anzahl an unerkannten Infektionen bei der Diagnosestellung der aseptischen Lockerung muss angenommen werden. Das Ausmaß dieser unerkannten Infektionen wird zwischen 4 und 13% angegeben (Moojen et al., 2010). Es ist denkbar, dass dieser Faktor die Beurteilung dahingehend beeinflusst, dass auch bei einigen vermutlichen aseptischen Lockerungen eine unerkannte Infektion die Einheilung des Transplantates erschwerte.

Bei den Luxationen, die dritthäufigste Ursache einer Revisionsoperation (15,2%), war ebenfalls nur in 20% eine radiologische Einheilung des Transplantates zum Operationszeitpunkt vorhanden. Somit lag die radiologische Einheilungsrate hiermit prozentual sogar unter der radiologischen Einheilungsrate der Infektion. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass 45% aller Luxationen in den ersten 2 postoperativen Wochen stattfinden (Sanz-Reig et al., 2013), so dass es sich hierbei um eine in der Regel zeitlich sehr frühe

Komplikation handelt. Eine Einheilung des Transplantates ist nach so kurzer Zeit natürlich nicht möglich.

Der allogenen Transplantation dieser Studie folgte bei alleiniger Betrachtung der ersten Revisionsoperation in 5,8% eine Luxation. Bei einer Revisionsoperation innerhalb der Hüftendoprothetik wird die allgemeine Luxationsgefahr mit 7,4% angegeben (Alberton et al, 2002). Sinnvoll ist es noch eine Unterscheidung zwischen einer Primärversorgung und einem Revisionseingriff vorzunehmen, wobei die Luxationsrate nach Primärversorgung mit einer Inzidenz zwischen 0 und 5% deutlich unter der Inzidenz der Luxationsrate nach einem Revisionseingriff, welche zwischen 5 und 20% angegeben wird, liegt (Mahoney, Pellicci, 2003; Wetters et al., 2013; Padgett, Warashina, 2004; Morrey, 1992; Turner, 1994; Patel et al., 2007).

Keine bereits stattgefundenene radiologische Einheilung konnte dokumentiert werden, wenn es im Verlauf zu der Entwicklung einer Pseudarthrose kam, oder ein Osteosynthesenbruch die Ursache für eine Revisionsoperation stellte. Auch bei einer Fraktur oder Refraktur im Bereich des Transplantationsgebietes war zum Zeitpunkt der Revisionsoperation keines der allogenen Transplantate eingeheilt. Auf eine ausführliche Diskussion dieser Aspekte der erschwerten Einheilung wird im Kapitel „Analysen der Einheilungsgruppen und der Avitalitätsentwicklung“ eingegangen.

Die prozentual höchste radiologische Einheilungsrate mit insgesamt 71,4% bildeten die Revisionsoperationen, bei denen eine Prothesenreimplantation durchgeführt wurde. Viele Reimplantationen fanden erst nach einer gewissen Zeitspanne zur Voroperation als sogenannte zweizeitige Operation statt (Thabe, Schill, 2007), sodass das Knochenransplantat zeitlich gesehen gute Einheilungschancen hatte. Wurde das allogene Transplantat jedoch während einer Prothesenreimplantation oder Arthrodesen eingesetzt und fand die Prothesenreimplantation nicht erst im zeitlichen Verlauf nach der Transplantationsoperation statt, so war die Einheilung innerhalb der Studie signifikant reduziert. Grund könnten wiederum die oftmals vor der Prothesenreimplantation stattgefundenen Infektionen sein, die das Operationsgebiet wie oben beschrieben so stark beeinflussten, dass sie der Einheilung des Transplantates entgegenwirkten. Andererseits ist der Ausschluss eines persistierenden Infekts eine Voraussetzung für die Reimplantation einer Endoprothese (Cuckler, 2005; Hanssen et al., 1994), so dass auch hier ein gewisser Anteil an unerkannten Infektionen angenommen werden muss (Moojen et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich darstellen, dass aufgrund der Heterogenität des Patientengutes innerhalb der Studie die Beurteilungen der verschiedenen Komplikationen

mittels Analysen bezüglich der Revisionsoperationen eingeschränkt durchzuführen sind. Eine Einordnung in die Literatur ist somit nur bedingt möglich. Festzuhalten ist allerdings, dass die Erfolgsrate der Studie im Bereich der angegebenen Erfolgsrate von 60-95% (Gotzen et al., 1997) für Operationen mit allogenen Knochentransplantaten liegt und die postoperative Infektionsrate im Bereich der Infektionsrate für große orthopädische Operationen (Gästrin und Lövestad, 1989) nicht übersteigt. Sowohl bei der Beurteilung der Luxationsrate, als auch bei der Beurteilung der aseptischen Lockerung, sowie der Infektion, muss berücksichtigt werden, dass es sich in der Regel bei den allogenen Transplantationsoperationen um die Behandlung großer Knochendefekte und um Revisionsoperationen handelt, die mit einem generell erhöhten Komplikationsrisiko einhergehen (Taylor et al., 1990, Malchau et al., 2000, Abolghasemian et al., 2014). Allgemein konnte durch den Einsatz des allogenen Knochenmaterials in der Studie kein erhöhtes Risiko für eine Komplikation festgestellt werden.

## 4.2 Die verschiedenen Gruppen der Einheilung

### 4.2.1 Ergebnisse der Einheilungsgruppen und die zu berücksichtigenden Einschränkungen aufgrund des Studiendesigns

In der Diskussion der Revisionshäufigkeit beziehungsweise Komplikationsrate wurde der Erfolg der Transplantationsoperation mit 74% beschrieben. Zu diesem Prozentsatz fand weder eine Revisionsoperation statt, bevor die Einheilung des Transplantates im Röntgenbild ersichtlich war, noch musste das allogene Knochentransplantat aufgrund einer Avitalität entfernt werden. Wichtig zu benennen ist hierbei, dass in über der Hälfte (51%) aller Transplantationsoperationen zu keinem Zeitpunkt radiologische Einheilungszeichen sichtbar waren, da in diesen Fällen in der Regel der Nachbeobachtungszeitraum zu klein war. Würde diese große Anzahl nicht berücksichtigt werden, so wäre die Erfolgsrate von 74% zu hoch angesetzt, denn nur in 23% der Transplantationsoperationen wurden sichere Einheilungszeichen dokumentiert, ohne dass es zuvor zu einer Revisionsoperation kam.

Anders herum lag das Versagen des Transplantates bei 24%. Betrachtet man diese Gruppe des Transplantatversagens genauer, so wurde in 10,3 % aller Transplantationsoperationen eine Avitalität des Transplantates festgestellt. In 6% wurden erst radiologische Einheilungszeichen erkennbar nachdem eine Revisionsoperation stattfand. In weiteren 8% kam es zur Notwendigkeit einer Revisionsoperation ohne Transplantatentfernung, ohne dass man jedoch radiologische Einheilungszeichen im Verlauf der Studie, weder vor noch nach der Revisionsoperation, dokumentieren konnte. Auch bei

diesen 8% war der Nachbeobachtungszeitraum in der Regel sehr gering, so dass das allogene Transplantat alleine aus zeitlicher Perspektive keine Einheilung darbieten konnte.

Zusammenfassend lässt sich in fast 60% der Fälle innerhalb der Studie die zu kurze Nachbeobachtungszeit als Einschränkung festhalten, da man hierbei zwar eine radiologische Einheilung im Verlauf erwarten, diese jedoch nicht beweisen konnte. Besonders bei den Analysen bezogen auf die beiden Einheilungsgruppen darf man diesen Aspekt nicht aus dem Auge verlieren, da vor allem in der Erfolgsgruppe in über 2/3 der Fälle (51% der 74% Erfolgsrate) eine radiologische Einheilung nicht nachweisbar war, sondern nur eine fehlende Revisionsoperation beobachtet werden konnte. Und selbst der Aspekt der fehlenden Revisionsoperation ist kritisch zu betrachten, da man, obwohl man dieses in der Studie gemacht hat, nicht automatisch davon ausgehen kann, dass alle Patienten bei Problemen nach der Transplantationsoperation in das Krankenhaus, welche die Transplantation vorgenommen hat, zurückkehren. Es könnte folglich vorgekommen sein, dass einige Patienten eine Avitalität des Transplantates entwickelt haben, jedoch nach der allogenen Transplantation nicht mehr ins Johanna-Etienne-Krankenhaus gekommen sind, so dass diese Patienten dennoch, dann fälschlicherweise, zu der Gruppe der erfolgreichen Einheilung gezählt wurden.

Diese Fehlerquellen sind im folgenden Kapitel in Bezug auf die Analysen der Einheilungsgruppen zu berücksichtigen. Die Analysen der Avitalitätsentwicklung sind hiervon nicht beeinflusst.

#### 4.2.2 Analysen der Einheilungsgruppen und der Avitalitätsentwicklung

Sowohl in der Beurteilung der Avitalität also auch bei der Unterscheidung zwischen Transplantatversagen und Erfolgsgruppe spielten das Alter und das Geschlecht des Empfängers und auch des Spenders keine signifikante Rolle. Es ist jedoch nachgewiesen, dass mit zunehmendem Alter durch die Abnahme von Wachstumsfaktoren und durch die ablaufenden hormonellen Umstellungen, wie beispielsweise eine Reduktion der Östrogene, die Knochensubstanz maßgeblich beeinflusst wird (Rensing, Rippe, 2014). Auch die Osteoinduktion ist durch die Abnahme der Wachstumsfaktoren im Alter reduziert. Der Wachstumsfaktor, welcher hier vor allem eine Rolle spielt, ist das BMP 2 (*bone morphogenetic protein 2*) (Urist, Strates, 1971; Hara et al., 2015; Wolski et al., 2015). Warum das Patientenalter in der Studie nicht signifikant den Erfolg der Transplantation beeinflusste, könnte daran liegen, dass auch jüngere Patienten ein erhöhtes Risiko für Revisionsoperationen aufweisen können. Eine erhöhte Komplikationsrate bei jungen Patienten beschrieben sowohl Siemssen (2003) und Buchholz (1990), als auch Wirtz und Niethard (1997), die sich alle mit

Operationen im Bereich der Hüftendoprothetik beschäftigten. Als Ursachen wurden sowohl eine erhöhte Aktivität und ein vermehrtes Körpergewicht der jüngeren Patienten, als auch die unterschiedlichen Indikationsstellungen für eine Totalendoprothese wie vermehrte rheumatische und posttraumatische Coxarthrosen oder Gelenkdysplasien, benannt.

Ebenso war die Lagerungszeit des allogenen Transplantates laut der Studie nicht entscheidend für die Einheilung und hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Avitalität. Die durchschnittliche Lagerungszeit innerhalb der Studie lag bei 94 Tagen (3 Monaten). Diese mittelfristige Lagerungszeit von 3 Monaten bei niedrigen Temperaturen liefert die beste osteoinduktive Kapazität. Lange Lagerungszeiten über 12 Monate sollen die Qualität der allogenen Knochen deutlich reduzieren (Ascherl et al., 1986). Innerhalb der Studie wurden diese 12 Monate Lagerungszeit nur einmalig überschritten, so dass alleine aufgrund dieser geringen Zahl von nur einem einzigen Patienten ein zu der Studie von Ascherl übereinstimmendes Ergebnis nicht erreicht werden konnte. Zudem sind mittlerweile vermehrt Meinungen vertreten, die auch bei einer verlängerten Kryokonservierung von 4 bis 5 Jahren von keiner Verschlechterung der biomechanischen Eigenschaften des allogenen Knochenersatz ausgehen (Rozen et al., 2009; Salai et al., 2000).

Als einzige der untersuchten Vorerkrankungen stellte sich die Osteoporose als signifikanter Faktor für eine gestörte Transplantateinheilung und auch für eine erhöhte Avitalitätsentwicklung heraus. Eine allgemein erhöhte Komplikationsrate in der orthopädischen Chirurgie bei Patienten mit Osteoporose ist schon seit langem bekannt (Russell, 2013). Die Einnahme von Kortikoiden, welche die Entstehung einer Osteoporose begünstigen (Azzopardi, Ellul, 2013), war hingegen nicht signifikant bezüglich der Einheilung. Mittels Tierexperimenten konnte jedoch bereits nachgewiesen werden, dass eine durch eine Ovariectomie und durch die Gabe von Kortikoiden ausgelöste Osteoporose die Osteoinduktion aufgrund eines erniedrigten rhBMP 2 (*recombinant human bone morphogenetic protein 2*) deutlich stört (Lee et al., 2015).

Als weiterer Punkt konnte innerhalb der Studie signifikant nachgewiesen werden, dass die Verwendung zusätzlicher Knochenersatzmaterialien mit einer erhöhten Avitalitätsentwicklung und auch mit einer schlechteren Einheilung des Transplantates einhergeht. Sind der allogenen Transplantationsoperation vorherige Operationen vorausgegangen, in denen bereits Knochenersatzmaterialien zum Einsatz kamen, so war hingegen kein signifikanter Zusammenhang zur Einheilung darzustellen. Um dieses ausreichend erklären zu können, muss hinzugefügt werden, dass wie im Ergebnisteil der Dissertation schon dargestellt, die zusätzlichen Knochenersatzmaterialien vermehrt in

ersatzschwache Knochenlager wie bei der Behandlung der Pseudarthrose eingesetzt wurden. Besonders bei der Pseudarthrosenbehandlung konnten deutlich erhöhte Avitalitätsentwicklungen und schlechte Transplantateinheilungen dokumentiert werden. Die Kombination von Pseudarthrose und dem zusätzlichen Einsatz von vor allem autologem Knochenmaterial wird häufig durchgeführt, denn gerade die autologen Knochenersatzmaterialien wie die Beckenkammpongiosa besitzen hohe osteoinduktive, osteokonduktive und osteogenetische Eigenschaften und sind somit als „Goldstandard“ in der Pseudarthrosenbehandlung anzusehen (Hanslik L., 1971; Fernandez-Bances et al. 2013). Außerdem ist für eine gute Einheilung besonders die poröse und gut vaskularisierte Knochenspongiosa, welche sich im Beckenkamm in ausreichender Menge befindet, hilfreich und der Knochenkortikalis deutlich überlegen (Matti, 1932; Burchardt, 1983). Es ist somit anzunehmen, dass der signifikante Zusammenhang bezüglich der erhöhten Komplikationsrate nicht durch die zusätzlichen Knochenersatzmaterialien erklärbar ist, sondern vor allem wegen der schlechten Einheilungsrate bei der Pseudarthrose vorliegt. Junge et al. (2000) konnte in der Wirbelsäulenchirurgie ebenfalls keinen Unterschied bei dem Erfolg zwischen der alleinigen allogenen Transplantationsoperation und der zusätzlichen Verwendung autogener Spongiosa ausmachen. Es muss des Weiteren berücksichtigt werden, dass gerade bei großen Knochendefekten auf zusätzliche Knochenersatzmaterialien zurückgegriffen wurde und auch die großen Knochendefekte immer mit einer höheren Komplikationsrate behaftet sind (Abolghasemian, 2014).

Wie bei den zusätzlichen Knochenersatzmaterialien hat die Behandlung des Osteosynthesebruches ein signifikant erhöhtes Risiko für eine gestörte Einheilung und Avitalitätsentwicklung. Der Osteosynthesenbruch trat jedoch ebenfalls signifikant häufig in Verbindung mit einer Pseudarthrose auf, so dass auch hier nicht der Osteosynthesenbruch selbst, sondern die Pseudarthrose mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ursache der schlechten Transplantateinheilung darstellt. Auch die signifikant schlechten Transplantateinheilungen im Bereich des mittleren und distalen Femurschaftes sowie unter der Verwendung einer Plattenosteosynthese, lassen sich hinreichend über die Verbindung der Pseudarthrose erklären, da alle gerade genannten Faktoren signifikant häufig zeitgleich mit einer Pseudarthrosenbehandlung auftraten.

Die Verwendung eines Fixateurs ist in der Studie ebenfalls mit einem schlechten Transplantateinheilen beziehungsweise einer Avitalitätsentwicklung verbunden. Auch hier muss hinzugefügt werden, dass der Fixateur externe innerhalb der Studie alleine bei der Arthrodesen des Kniegelenkes nach vorausgegangener Infektion zusätzlich zum allogenen

Transplantat eingesetzt wurde und die vorausgegangene Infektion für sich alleine schon ein erhöhtes Komplikationsrisiko beinhaltet. Außerdem wurde nur einmalig ein Fixateur interne zusätzlich zum Transplantat verwendet, so dass aufgrund der minimalen Fallzahl eine aussagekräftige Interpretation nicht möglich ist.

Es ist denkbar, dass durch die Verwendung von Osteosynthesen und eine damit verbundene Störung der Durchblutung (Kunze et al., 1981) die Transplantateinheilung beeinflusst wird. Selten kann jedoch auf eine notwendige stabilisierende Osteosynthese verzichtet werden. Andererseits ist es auch möglich, dass die Osteosynthese das Transplantat schützt. Durch den Einsatz von Endoprothesen zusätzlich zum allogenen Knochentransplantat war eine Avitalitätsentwicklung beispielsweise signifikant selten. In einer Studie von Itoman und Sekiguchi (1996) und in der Studie von Grabuz et al. (1996) wurde darauf hingewiesen, dass durch die Verwendung einer Stützschele in der Hüftendoprothetik das allogene Transplantat vor großer Belastung geschützt und damit auch das Transplantateinheilen erleichtert wird.

Die Behandlung von Frakturen mittels unterstützender allogener Knochentransplantation ging mit einem erhöhten Risiko für eine schlechte Transplantateinheilung und Entwicklung einer Avitalität einher. Hier lassen sich ebenfalls zu anderen Faktoren, die wiederum signifikant das Einheilen des Transplantates negativ beeinflussten, Verbindungen schaffen. So traten Frakturen vermehrt auf, wenn eine Osteoporose als Vorerkrankung bekannt war. Auch die Verwendung von Plattenosteosynthesen wurde signifikant häufig zur Frakturbehandlung eingesetzt. Eine weitere signifikante Verbindung war zwischen der Frakturbehandlung und der Transplantatlokalisation vor allem im Bereich des Femurschaftes auszumachen. Folglich ist auch bei den Frakturen eine unabhängige Beurteilung nicht möglich. Zhu et al. (2014) berichtete beispielsweise von einem besseren funktionellen Ergebnis und einer geringeren Pseudarthrosenentwicklung, wenn bei der Behandlung von proximalen Trümmerbrüchen des Oberarms zusätzlich zur Plattenosteosynthese autologer Beckenkamm verwendet wurde. Auch Matassi et al. (2012) dokumentierte positive Ergebnisse bei der Verwendung allogener Fibula zusätzlich zur Plattenosteosynthese bei instabilen Oberarmfrakturen.

Ob die genannten einzelnen Faktoren ebenfalls für sich alleine das Risiko für eine Avitalität und eine schlechte Transplantateinheilung fördern, kann aufgrund des engen Zusammenhanges der Faktoren untereinander mit dieser Studie folglich nicht geklärt werden. In der Literatur sind hierzu keine hinreichenden Angaben zu finden. Es müssten Studien entwickelt werden, die die jeweiligen Faktoren nochmals einzeln bezüglich ihrer Auswirkung

auf die Einheilung des Transplantates untersuchen. Inwieweit dieses umsetzbar ist, ist fraglich.

In einem infizierten Wirtslager wurden keine allogenen Femurkopftransplantate eingesetzt. Kam es im Verlauf jedoch zu einer Revisionsoperation aufgrund einer postoperativen Infektion, so zeigte sich das Transplantat signifikant häufig avital. Ebenso war die Einheilung des Transplantates gestört, wenn das Transplantationsgebiet vor der Transplantation schon einmal infiziert war. In dem Kapitel „Die verschiedenen Indikationen für die Revisionsoperationen“ wurde auf den Aspekt der Infektion schon ausführlich eingegangen.

Der Einsatz von lokalen Antibiotika bei der Transplantationsoperation ließ auf keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich einer verbesserten oder auch verschlechterten Transplantateinheilung schließen. Auch die Avitalitätsentwicklung war nicht durch den Einsatz lokaler Antibiotika beeinflusst. In einer Studie an Ratten wurde beschrieben, dass lokal angewendete Antibiotika wie Chloramphenicol oder Methicillin die Fähigkeit der Osteogenese reduzieren (Gray, Elves, 1981). Auch Miclau et al. und Edin et al. beschrieb in mehreren Studien die toxische Wirkung von einigen Antibiotika wie Tobramycin, Cefazolin und Ciprofloxacin in höheren Konzentrationen auf die Osteoblastenproliferation. Vancomycin hingegen wurde von den Osteoblasten deutlich besser toleriert (Miclau et al. 1995, Edin et al. 1996, Miclau et al. 1998), so dass man davon ausgehen kann, dass einige Antibiotika wenig Einfluss auf die Knochenneubildung und Knochenregeneration haben und somit gut verträglich sind. Im Johanna-Etienne-Krankenhaus wurde vornehmlich mit Gentamicin als lokales Antibiotikum gearbeitet. Chang et al. (2013) zeichnete einige Vorteile von lokal angewendetem Gentamicin gegenüber anderen Antibiotika auf, da es über eine breite antibakterielle Wirkung verfügt, die Antibiotikafreisetzung über einen langen Zeitraum stattfindet und die Druckfestigkeit des Knochenzementes, wenn es diesem beigemischt wird, nicht signifikant negativ beeinflusst wie es beispielsweise Imipenem tun. Eine deutliche Reduzierung der Reinfektionsrate bei Patienten mit infizierter Pseudarthrose der Tibia von 95,6% auf 82% durch den Einsatz von Antibiotika-imprägnierter autogener Spongiosa gegenüber unbehandelter autogener Spongiosa wurde von Chan et al. (2000) dokumentiert. Er zeigte somit die Effektivität der Infektbehandlung und wies zusätzlich darauf hin, dass keine nachteiligen Effekte auf den Einbau der Antibiotika-imprägnierten Spongiosa zu erwarten sind.

Generell muss man sich fragen, ob die radiologische Auswertung wie sie in dieser und auch in vielen anderen Studien zur Beurteilung der Transplantateinheilung durchgeführt

wurde, das richtige Verfahren ist. Mall et al. (2010) kritisierte eine schlechte Beurteilungsfähigkeit der Transplantateinheilung anhand einfacher Röntgenbilder und untersuchte 40 Patienten mit einer Hüftgelenksrevision. In der Studie quantifizierte Mall die Transplantatgröße, prozentuale Defektgröße und Einheilung verschiedener Knochenersatzmaterialien mittels Computertomographie und kam zu dem Entschluss, dass die Beurteilung der Defektfüllung und Heilung mittels Röntgenbildern in der Literatur prinzipiell überschätzt wird. In den Ergebnissen von Mall wurde jeweils nur durchschnittlich 17-47% des Knochendefektes durch das Knochenersatzmaterial oder Knochenransplantat ausgefüllt. Die Kontaktfläche zwischen dem eingesetzten Knochenmaterial und dem Empfängerknochen machten in der CT-Kontrolle nur durchschnittlich 14,4- 35,5% aus. In einigen Studien konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass die radiologische Beurteilung der Knocheneinheilung nicht mit histologischen Untersuchungen übereinstimmen. Im Vergleich zur entsprechenden Histologie wird die radiologische Einheilung ebenfalls massiv überschätzt. Während radiologisch eine komplette Integration ins Wirtslager dokumentiert wird, sind histologisch oft nur die Randbereiche des eingesetzten Knochens eingehilt (Massin et al., 1995; Hooten et al., 1996).

### 4.3 Transplantatgröße

#### 4.3.1 Die verschiedenen Transplantatgrößen und Veränderungen der Transplantatgrößen im Verlauf

Der Mittelwert der Transplantatgröße aller Röntgenbilder lag bei 1.561,14 mm<sup>2</sup>, wobei eine breite Streuung der Werte zu verzeichnen war. Diese breite Streuung lässt sich nicht ausschließlich dadurch erklären, dass eine unterschiedliche Menge des allogenen Knochenersatzmaterials, je nach der Größe des jeweiligen Knochendefektes, verwendet wurde. Man muss auch berücksichtigen, dass bei der Ausmessung der Transplantatgröße nicht immer zwischen reinem allogenen Femurkopfmateriel und einer Mischung aus allogenem und anderem Knochenersatzmaterial, wie beispielsweise autologer Beckenkammpongiosa, unterschieden werden konnte und somit das allogene Femurkopfmateriel falsch zu groß gemessen wurde. Dieser Aspekt ließ sich innerhalb der Studie schon deutlich als Fehlerquelle identifizieren, da die Transplantatgrößen der Fallgruppe mit zusätzlichem Knochenersatzmaterial im Durchschnitt 587 mm<sup>2</sup> größer war als die Größe der Transplantate in der Vergleichsgruppe mit alleinigem allogenen Femurkopfmateriel.

In der Regel wird von einer allogenen Femurkopfgröße von ungefähr 50 mm<sup>2</sup> ausgegangen (Jerrosch et al., 2012a). Die in der Studie gemessenen durchschnittlichen

Transplantatgrößen lagen deutlich über diesem Wert von 50 mm<sup>2</sup>. Durch den Einsatz zusätzlicher Knochenersatzmaterialien lässt sich diese große Diskrepanz zwischen den Größenangaben allerdings nicht ausreichend erklären. Auch wurde nur in 18 Transplantationsoperationen (9,5%) das Material von 2 Femurköpfen anstelle eines einzelnen Femurkopfes verwendet, so dass es weitere Gründe für die deutlich größeren Flächenangaben geben muss. So kann beispielsweise der hohe Prozentsatz an verwendeten Knochenchips innerhalb der Studie (87,2% der Transplantationsoperationen), teils in Verbindung mit Blocktransplantaten, für eine Vergrößerung der Flächenangabe mitverantwortlich gemacht werden, weil die Chips aufgrund ihrer relativ lockeren Verbindung untereinander im zweidimensionalen Röntgenbild eine Flächenvergrößerung vortäuschen können. Auch durch die flexible Verteilung der Chips, an unterschiedlichen Stellen des Knochendefektes, lässt sich annehmen, dass sich dadurch die gemessene Transplantatgröße fälschlicherweise vergrößern kann.

Der Aspekt von Messfehlern ist innerhalb der Studie ebenfalls nicht zu unterschätzen. Die häufig verwendeten Osteosynthesematerialien überdeckten in der Regel zumindest teilweise das Transplantat im radiologischen Bild. Somit war das Ausmessen selten genau möglich. Die Ergebnisse der Veränderungen der Transplantatgröße im Zeitverlauf, deren Berechnungen Teil der Studie waren, zeigen ebenfalls, dass man von einer großen Ungenauigkeit der ausgemessenen Transplantatgrößen ausgehen kann. So verkleinerte sich in 72 Fällen das Transplantat im Laufe der Studienzeit. Bei den anderen 114 Fällen wurde hingegen keine Veränderung der Transplantatgröße, oder sogar eine Vergrößerung des Transplantates beobachtet. Die gemessenen Verkleinerungen lassen sich durch den knöchernen Einbau erklären, der es im Verlauf schwierig macht zwischen Spenderknochen und angrenzendem Empfängerknochen zu unterscheiden. Der knöcherne Umbau und die Revaskularisation beginnt am Rand des Transplantates, dort wo der Kontakt zum Empfängerknochen besteht (von Garrel, Gotzen, 1998; Hooten et al. 1996; Enneking, Campanacci 2001). Ist am Rande das Transplantat eingeheilt und damit schwer vom Empfängerknochen zu unterscheiden, kann es im radiologischen Bild verkleinert wirken. Die gemessenen Vergrößerungen des Transplantates, ohne dass es zu einer erneuten Operation im entsprechenden Gebiet oder einer Zuführung weiteren Knochenmaterials gekommen ist, scheinen vorerst schwer verständlich. Ursache für eine gemessene Vergrößerung können zum einen wieder Ungenauigkeiten in der Messung sein. Andererseits konnte in pathologischen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass sich häufig über einen Zeitraum von ungefähr 12 Monaten zwischen Transplantat und Empfängerknochen ein Überbrückungskallus bildet und

der transplantierte Knochen ausgehend vom Empfängerknochen von einer äußeren Knochenschicht überdeckt wird, von deren Stelle dann der weitere Knochenumbau stattfindet (Enneking WF, Campanacci, 2001). Es ist denkbar, dass die Kallusbildung und Ummantelung des Transplantates im Rahmen des Umbau- und Einbauprozesses zu einer Vergrößerung des Transplantates im Röntgenbild führen kann.

Nach Revisionsoperationen ohne Entfernung des vorher eingesetzten allogenen Knochenmaterials, wurde das Transplantat im Mittel um  $157,51\text{mm}^2$  kleiner gemessen als vor der Revisionsoperation. Voraussetzung war, dass kein zusätzliches Knochenmaterial dem Transplantat in der Revisionsoperation hinzugefügt wurde. Wurde hingegen zusätzliches Knochenmaterial verwendet, so lag die Veränderung der Transplantatgröße durch die Revisionsoperation bei einer durchschnittlichen Zunahme von  $538,53\text{mm}^2$ . Erklären lässt sich das Ergebnis der Transplantatverkleinerung durch die Revisionsoperation damit, dass in den tiefen Revisionsoperationen maßgeblich die Knochensubstanz und damit auch das eingesetzte Transplantat beeinflusst wird. So müssen häufig kleinere Teile des Transplantates, beispielsweise bei einem Prothesenwechsel, entfernt werden um eine neue knöcherne Halterung für die Revisionsprothese formen zu können. In der Regel handelt es sich hierbei um noch nicht eingehheilte Transplantatteile. Für den Aspekt einer Messungengenauigkeit spricht, dass in 30% solcher Revisionsoperationen das Transplantat größer als vor der Revisionsoperation gemessen wurde, obwohl kein weiteres Knochenersatzmaterial dem Transplantat hinzugefügt wurde. Ein Grund hierfür kann jedoch auch sein, dass es im Rahmen der Revisionsoperation zu einer Veränderung der Lage des Transplantates gekommen ist und das Transplantat daraufhin in den radiologischen Bildern fälschlicherweise größer erscheint als zuvor.

#### 4.3.2 Zusammenhänge zwischen der Transplantatgröße und der Einheilung beziehungsweise der Komplikationsrate

Siemssen (2003) dokumentierte eine deutlich höhere Versagerquote und Lockerungsrate bei großen Blocktransplantaten (18% Versagerquote), welche zusätzlich durch Schrauben fixiert werden mussten, im Vergleich zu Knochentransplantaten, die zuvor zu Chips und Mehl verarbeitet worden (8,5% Versagerquote). Auch Gross (1998), der in der Hüftchirurgie abhängig von der Defektgröße des Wirtslagers bei kleineren Defekten gemahlene Transplantatknochen und bei segmentalen Defekten, welche mehr als 50% des Acetabulums ausmachen, Blocktransplantate in Verbindung mit zementierten Stützschaalen und fixierenden Spongiosaschrauben einsetzte, berichtete von einer geringeren Erfolgsrate der großen

Blocktransplantate (76%) im Vergleich zu der Erfolgsquote bei dem Einsatz kleiner Knochentransplantate (86%). Regel et al. (1992) beschrieben eine Pseudarthrosenrate von 50% nach Knochentransplantationsoperationen, wenn Defekte von mehr als 10 cm behandelt werden mussten. Ebenso gaben Bauer und Muschler (2000) in ihrer Übersichtsarbeit an, dass man nur bei kleinen allogenen Knochentransplantaten von einer vollständigen Integration ins Wirtslager ausgehen kann, während die größeren Transplantate in der Regel eingeschränkt umgebaut werden. Die knöchernen Umbauvorgänge und Revitalisierungsvorgänge werden bei sehr großen Transplantaten so beschrieben, dass sie zuerst nur am Übergang zum Empfängerknochen zu finden sind und eine vollständige Integration mehrere Jahre dauern kann (von Garrel, Gotzen 1998). Auch kann der transplantierte Knochen je nach Größe nekrotisch bleiben (Enneking, Campanacci, 2001). Hooten et al. untersuchte 1996 zwei allogene Knochenblöcke, die bei großen Defekten der Hüfte eingesetzt wurden und aufgrund des Versterbens der Patienten histologisch untersucht werden konnten. Nach längstens 48 Monaten galten die Transplantate zwar radiologisch als eingeeilt und als gut funktionierend, histologisch ließ sich jedoch nur eine Revaskularisation von nicht mehr als 2 mm unter dem Transplantat nachweisen. Auch waren nur bei dem direkten Kontakt mit lebendigem Wirtsknochen Anzeichen von Knochenwachstum ersichtlich. Die histologischen Untersuchungen ließen sich somit nicht mit dem radiologischen und klinischen Bild in Übereinstimmung bringen. Auch Massin et al. (1995) beschrieben, dass bei der Beurteilung der Einheilung von Knochentransplantaten die histologischen Untersuchungen oftmals eine schlechte und unvollständige Einheilung des eingesetzten Knochenstückes zeigen, während man alleine unter Berücksichtigung der radiologischen Bilder von einer bereits kompletten Einheilung ausgeht.

In dieser Studie ließ sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verarbeitung des allogenen Femurkopfes als Block, Chip oder Mehl und der Bildung einer Avitalität mit nachfolgender Transplantatentfernung darstellen. Gleiches Ergebnis zeigte sich bei der Beurteilung der radiologischen Einheilung bezogen auf die beiden Einheilungsgruppen.

Auch die Anzahl der tiefen Revisionsoperationen war in der statistischen Auswertung nicht von der ausgemessenen Transplantatgröße abhängig. Ebenso konnte mittels der Studie nicht bewiesen werden, dass die Anzahl der zeitlich vor der Transplantationsoperation durchgeführten Operationen die Revisionsrate signifikant erhöht, auch wenn man vor allem in oftmals voroperierten Gebieten eine Zunahme der Knochendefektgröße und somit eine sich darauf beruhende Revisionshäufigkeit erwartet (Abolghasemian, 2014).

Es zeigte sich jedoch in der Studie, passend zu der Fachliteratur, die von einer erschweren Einheilung bei großen Blocktransplantaten berichtet (von Garrel, Gotzen, 1998; Gross 1998; Hooten et al., 1996; Siemssen, 2003; Starker et al., 1998), dass 70% der Röntgenbilder bei einer Transplantatgröße zwischen 0 mm<sup>2</sup> und 224 mm<sup>2</sup> radiologische Einheilungszeichen mit durchgehender und ausgerichteter Trabekelstruktur und homogener Knochendichte aufweisen. Wird die Transplantatgröße hingegen größer gemessen, so kann gerade einmal jedes fünfte Röntgenbild (21,2%) solche Einheilungszeichen vorweisen. In den Ergebnissen ließ sich somit formulieren, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Transplantatgröße von über 600 mm<sup>2</sup> mit einer nicht durchgehenden und nicht ausgerichteten Trabekelstruktur sowie inhomogener Knochendichte einhergeht. Doch aufgrund der beschriebenen Annahme der hohen Messungenauigkeit innerhalb der Studie muss dieses Ergebnis ebenfalls kritisch bewertet werden. 38,7% aller Transplantate wurden im zeitlichen Verlauf aufgrund der stattfindenden Einheilung kleiner gemessen als zu Beginn der Transplantation, was in der Regel wie oben beschrieben mit der knöchernen Integration und dem knöchernen Umbau im Einheilungsverlauf zu erklären ist. Nach dem Einheilungsvorgang ist eine Trennlinie zwischen Empfängerknochen und Transplantat nicht mehr richtig erkenntlich (Behboudi-Tabrizi, 2000). Eine bestehende Korrelation zwischen kleinen Transplantaten und radiologischen Einheilungszeichen innerhalb der Studie ist in diesem Zusammenhang somit nicht mehr verwunderlich. Man kann dieses Ergebnis folglich dahingehend verbessern, dass eine radiologisch sichtbare Transplantatverkleinerung im Verlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen Einheilungsprozess spricht, als dass man prinzipiell von keiner stattfindenden Einheilung bei großen Transplantaten ausgeht.

Man muss bei der Beurteilung der Einheilung zwischen kleinen Transplantaten, die zuvor zu Knochenchips oder Knochenmehl verarbeitet wurden und großen Blocktransplantaten, immer berücksichtigen, dass große Knochendefekte, welche den Einsatz eines Blocktransplantates, eine Vergrößerung des Operationsgebietes und in der Regel auch zusätzliche unterstützende Osteosynthesematerialien benötigen, per se mit einer größeren Komplikationsrate behaftet sind. Das Blocktransplantat kann bei großen Knochendefekten aufgrund der Stabilitätsgebung nicht komplett durch Knochenchips oder Knochenmehl ersetzt werden, auch wenn eine schlechtere Einheilung zu erwarten ist. Bei der Verwendung von Knochenzement zur Auffüllung größerer Knochendefekte in Bereich der Hüftpfanne, wie es früher der Fall war, wurden zudem eine deutlich höhere Revisionsrate (vierfach erhöhte Lockerungsrate) beschrieben als bei der Verwendung allogener Knochenblöcke (Otto et al.,

1996). Auch Wirtz und Niethard (1997) zeigten bei einem zementfreien Vorgehen ein reduziertes Vorkommen von aseptischen Hüftendoprothesenlockerungen auf.

#### 4.4 Zeitraum der radiologischen Einheilung

Die radiologische Einheilung wurde in der Studie definiert durch eine Knochenhomogenität, eine durchgehende und ausgerichtete Trabekelstruktur sowie dem Fehlen von Saumbildungen oder Lysezonen zwischen dem Transplantat und dem Empfängerknochen. Es ließ sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen durchgehender und ausgerichteter Trabekelstruktur und der Knochenhomogenität darstellen, wobei die Knochenhomogenität zeitlich gesehen in manchen Fällen schon vor den ausgerichteten Trabekelstrukturen erkennbar war. Eine radiologische Einheilung wurde innerhalb der Studie ohne nachfolgende Revisionsoperation frühestens nach 199 Tagen und spätestens nach 2.627 Tagen beschrieben. Im Mittel war diese nach 1000 Tagen ersichtlich. In der Gruppe, die die Transplantationsoperationen mit folgender Revisionsoperation einschloss, lagen Minimum und Maximum bei 32 Tagen und 2.443 Tagen. In beiden Gruppen war die Streuung der Werte sehr groß.

Behboudi-Tabrizi (2000) beschrieb eine radiologisch an Knochenhomogenität und durchgehender Trabekelstruktur erkennbare Integration des Transplantates in den Knochen des Empfängers nach spätestens 2 Jahren. Allogene Knochentransplantate, die vor weniger als 12-18 Monaten eingesetzt wurden, wiesen wolkige Aufhellungen als Zeichen des knöchernen Umbaus auf. Auch Junge et al. (2000), der sich mit allogenen Knochentransplantaten in der Wirbelsäulenchirurgie befasste, beschrieb einen bis zu 24 Monaten andauernden knöchernen Einbau.

Eine Einschränkung innerhalb der Studie bestand darin, dass die Patienten nach der Transplantationsoperation nicht zu bestimmten Zeitpunkten zur radiologischen Verlaufsbeobachtung einbestellt wurden, sondern in der Regel erneute gesundheitliche Probleme, die die Patienten wieder ins Krankenhaus kommen ließen, zu einer Verlaufsrontgenaufnahme führten. Somit lässt sich erklären, dass bei 51% der Transplantationsoperationen weder eine Revisionsoperation angeschlossen wurde noch eine radiologische Einheilung erkenntlich war, da der größte Teil der Patienten nach der Transplantationsoperation in den ambulanten Bereich entlassen wurde und sich somit der weiteren Beobachtung für die Studie entzog. Auch die großen Streuungen der Werte bezüglich der Einheilungsdauer lassen sich hiermit ausreichend erklären. Wurden die Zeitpunkte der radiologischen Einheilung als sehr spät dargestellt, so war die Ursache in der

Regel darin zu finden, dass es vorher zu keiner entsprechenden radiologischen Aufnahme gekommen war. Der Mittelwert der Einheilungsdauer ist durch diese Tatsache im Vergleich zu den durchschnittlichen Zeiten der Einheilungsdauer von maximal 2 Jahren (730 Tagen), wie es in der Literatur beschrieben ist, ebenfalls als falsch hoch zu werten. Die Einheilungsdauer wird auch in der vorliegenden Studie mit 1-2 Jahren angenommen, denn nahezu alle allogenen Knochentransplantate, die nach dieser durchschnittlichen Einheilungszeit im Röntgenbild analysiert wurden und vorher nicht aufgrund einer Avitalität entfernt werden mussten, wiesen radiologische Einheilungszeichen auf.

Innerhalb der Gruppe, in der die radiologischen Bilder der Transplantate analysiert wurden, bei denen es im Verlauf zu einer Revisionsoperation kommen musste, war die niedrigste Einheilungszeit mit 32 Tagen deutlich unter der zu erwartenden Einheilungszeit. Dieses ist ein Einzelfall und dadurch erklärbar, dass es innerhalb der Revisionsoperation zu einer Teilentfernung des Transplantates gekommen ist und nur die wenigen bereits eingehheilten Teile belassen wurden. In der Studie wurde dementsprechend eine positive Korrelation zwischen Einheilungsdauer und Transplantatgröße beschrieben, wenn eine Revisionsoperation durchgeführt wurde. Transplantate, die durch die Revisionsoperation verkleinert wurden, ließen folglich eine kürzere Einheilungsdauer erkennen. Wurde hingegen keine Revisionsoperationen durchgeführt, oder berücksichtigte man nur die Transplantatgröße vor und nicht nach der Revisionsoperation, so war diese Korrelation nahezu kaum vorhanden.

#### 4.5 Schlussfolgerung

In der Studie zeigte der klinische Einsatz von allogenen thermodesinfizierten Femurköpfen eine gute Erfolgsrate von 74% und lag somit im Bereich der in der Literatur angegebenen Erfolgsrate für allogene Knochentransplantate zwischen 60% und 95% (Gotzen et al., 1997). Bei der Beurteilung der am häufigsten beobachteten Komplikationen (Infektion, Lockerung und Luxation) war es wichtig zu berücksichtigen, dass es sich in der Regel bei den allogenen Transplantationsoperationen um die Behandlung großer Knochendefekte und um Revisionsoperationen handelt, die mit einem generell erhöhten Komplikationsrisiko einhergehen (Taylor et al., 1990, Malchau et al., 2000, Abolghasemian et al., 2014). Im Allgemeinen lag die Komplikationsrate der Studie nicht über denen anderer großer und vergleichbarer orthopädischer Operationen und durch den Einsatz des allogenen Knochenmaterials konnte in der Studie kein erhöhtes Risiko für eine Komplikation festgestellt werden.

Mehrere patientenbezogene und transplantatbezogene Zusammenhänge, die signifikant häufig mit einem Transplantatversagen verbunden waren, konnten mittels der Studie nachgewiesen werden: Eine Osteoporose des Patienten, die Verwendung zusätzlicher Knochenersatzmaterialien, die Behandlung von Frakturen, Pseudarthrosen oder Osteosynthesebrüchen, die Verwendung des allogenen Knochenersatzes im Rahmen einer Arthodese oder einer Prothesenreimplantation, der Einsatz von bestimmten Osteosynthesen wie Platten oder eines Fixateurs, die Lokalisation im mittleren oder distalen Femurschaft, sowie vorausgegangene Infektionen im Operationsgebiet. Einige dieser Faktoren wie beispielsweise eine Osteoporose des Patienten oder die Behandlung einer Pseudarthrose sind per se mit einem erhöhten Operationsrisiko und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Komplikationen behaftet (Russell, 2013; Fernandez-Bances et al. 2013). Zudem konnte aufgrund des engen Zusammenhanges der Faktoren untereinander nicht geklärt werden, ob die Faktoren für sich alleine gesehen ebenfalls das Risiko für eine Avitalität und eine schlechte Transplantateinheilung fördern. In der Literatur sind hierzu keine hinreichenden Angaben zu finden. Es müssten Studien entwickelt werden, die die einzelnen Faktoren nochmals einzeln bezüglich ihrer Auswirkung auf die Einheilung des Transplantates untersuchen. Inwieweit dieses umsetzbar ist, ist fraglich.

Innerhalb der Studie gestaltete sich die radiologische Beurteilung mit einigen Einschränkungen, denn in über der Hälfte (51%) aller Transplantationsoperationen waren zu keinem Zeitpunkt radiologische Einheilungszeichen sichtbar, da in diesen Fällen in der Regel der Nachbeobachtungszeitraum zu klein war. Außerdem war eine annähernd richtige Ausmessung der Transplantatgröße kaum möglich. Gründe hierfür lagen vor allem in den oft benutzten Osteosynthesematerialien, die das Transplantat teilweise verdeckten, oder in der fehlenden Abgrenzung zwischen den verschiedenen zusätzlich eingesetzten Knochenersatzmaterialien und dem allogenen Femurkopfrtransplantat. Auch die Beurteilung der realen Verteilung des Knochentransplantates innerhalb des Empfängerknochens war mittels des zweidimensionalen Röntgenbildes nicht umsetzbar. Generell muss man sich fragen, ob die radiologische Auswertung anhand einfacher Röntgenbilder wie sie in dieser und auch in vielen anderen Studien zur Beurteilung der Transplantateinheilung durchgeführt wurde, das richtige Verfahren ist, da die Einheilung radiologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit massiv überschätzt wird (Massin et al., 1995; Hooten et al., 1996; Mall et al., 2010). Eine Beurteilung mittels Computertomographie würde deutlich aussagekräftigere Befunde liefern. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung ist es jedoch nicht zulässig aus alleiniger Forschungsarbeit und ohne klinische Notwendigkeit, solche Untersuchungen in

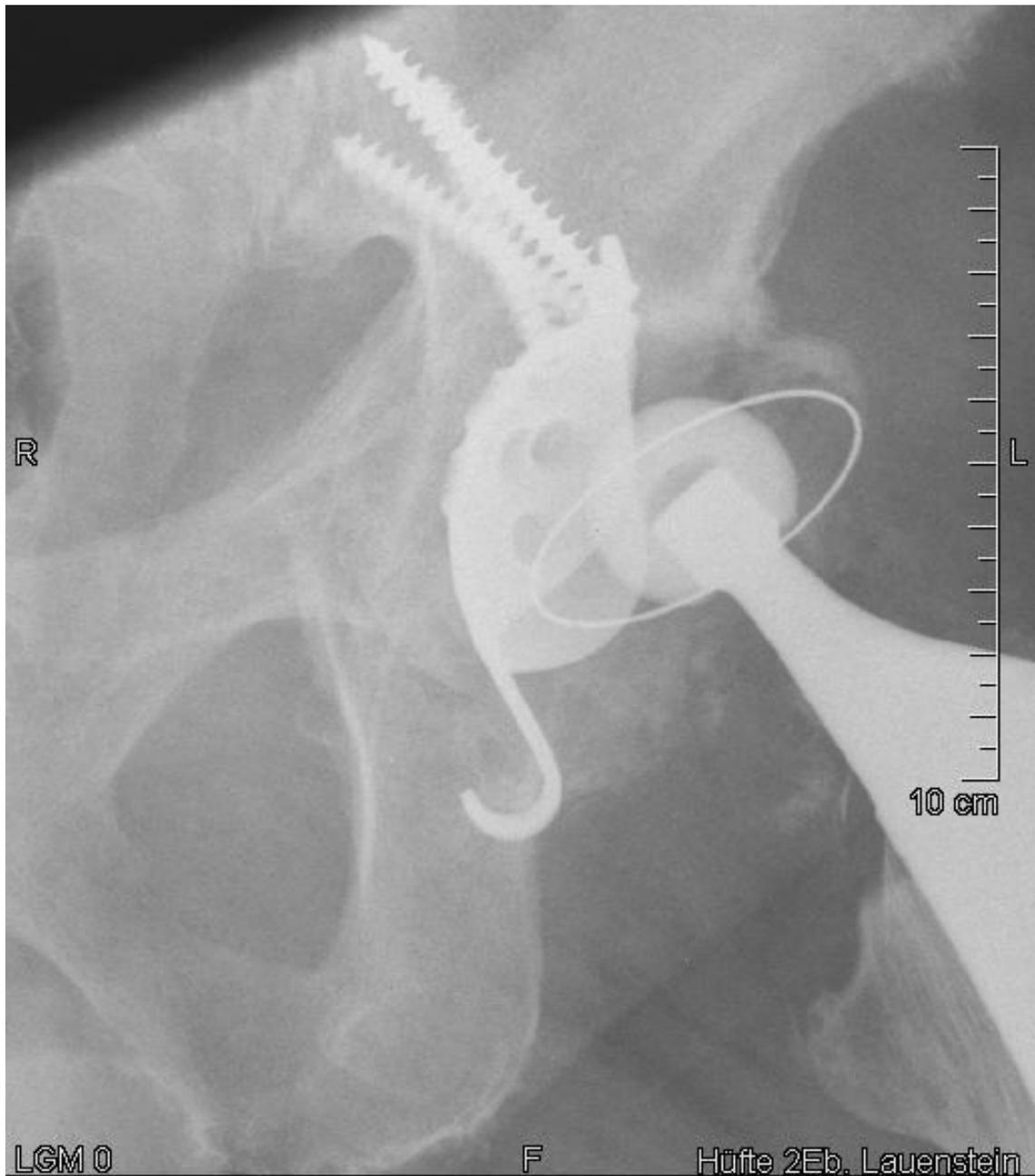
einem vergleichbar großen Stichprobenumfang, wie er in dieser Studie vorlag, durchzuführen. Zur radiologischen Beurteilung lässt sich letztendlich jedoch hinzufügen, dass alle eingesetzten Femurkopftransplantate unabhängig ihrer Größe radiologische Einheilungszeichen aufwiesen, wenn eine ausreichende Nachbeobachtungszeit gegeben war und es zu keinen Komplikationen kam, die eine Revisionsoperation notwendig machten.

Aufgrund der hohen Sicherheit und der weitgehend erhaltenen biologischen Wertigkeit sowie der guten biomechanischen Eigenschaften des behandelten Knochens ist das Thermodesinfektionsverfahren anderen Desinfektionsmaßnahmen überlegen (Knaepler et al., 1991b; Knaepler et al., 1992b; Knaepler et al., 1994; von Garrel et al., 1997; von Garrel, Gotzen, 1998; Pruss et al., 2001a; Pruss et al., 2003a; Pruss et al., 2003c; Ooura et al., 1990). Zudem bietet der allogene Knochenersatz einige Vorteile wie eine gute Verfügbarkeit und eine fehlende Komorbidität, da ein zusätzlicher Eingriff wie bei dem autologen Knochenersatz nicht notwendig ist (Maronna U., 2012; Greenwald et al., 2001; Calori et al., 2011). Obwohl der autologe Knochenersatz auch heute noch als „*golden standard*“ gilt und besonders aufgrund seiner guten biologischen Wertigkeit geschätzt wird (Gazdag, 1995; Betz, 2002, Finkemeier 2002, Vaccaro et al., 2002), stellt die klinische Verwendung der allogenen thermodesinfizierten Femurköpfe schlussfolgernd zum heutigen Zeitpunkt eine gute Möglichkeit zur Knochendefektauffüllung dar.

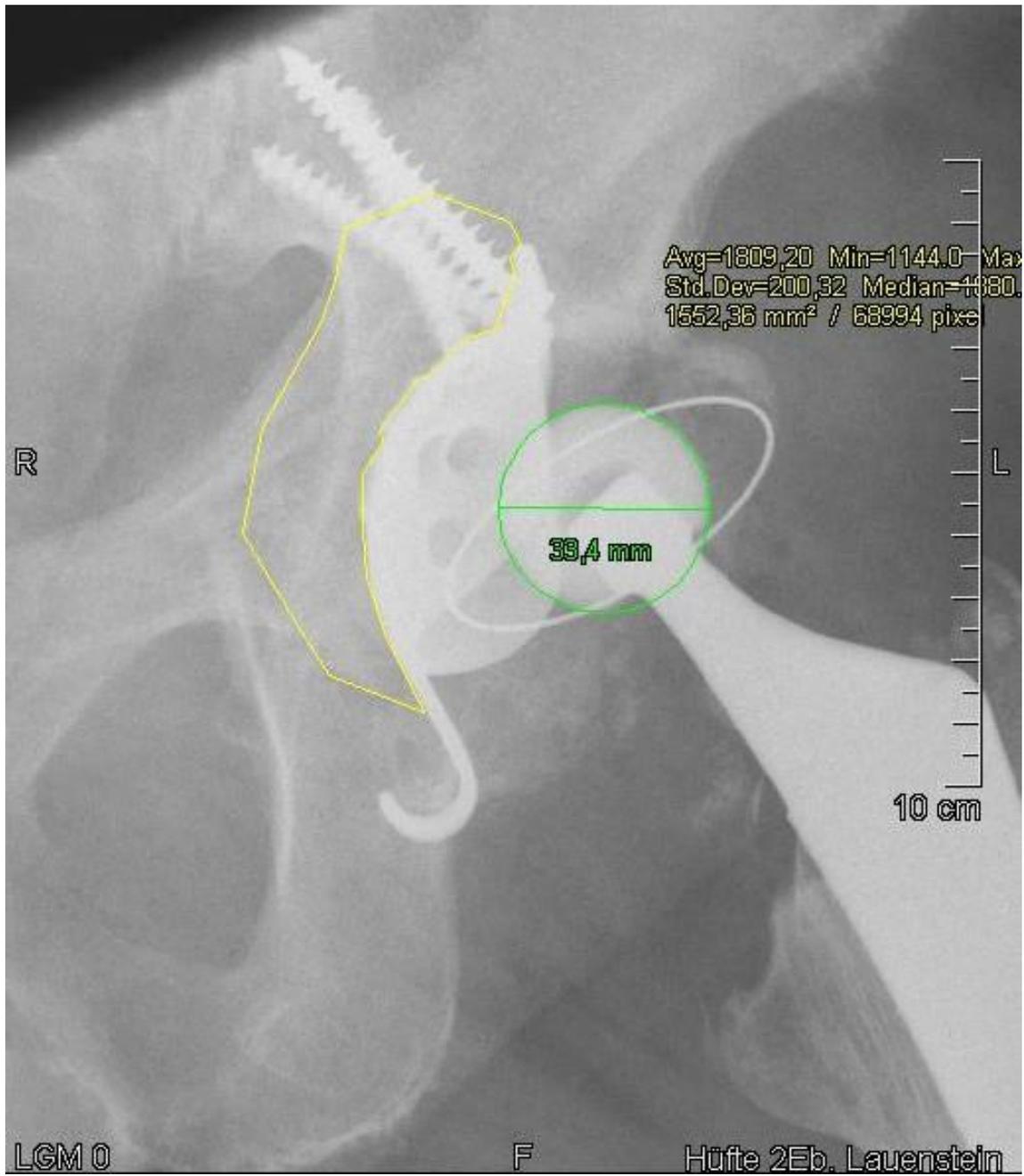
## 5 Klinische Beispiele

### 5.1 Patient Nummer 1

Die folgenden drei Abbildungen (Abb. 20, 21, 22) zeigen die Hüfte eines Patienten, welcher bei einer Hüftpfannenwechseloperation einen halben allogenen Femurkopf und zusätzlich allogene Spongiosachips eingesetzt bekommt. Der Grund für die Revisionsoperation war eine Luxation des Prothesenkopfes. Abb. 20 und Abb. 21 sind zwei Tage nach der Transplantationsoperation entstanden. Es handelt sich in beiden Abbildungen um das selbe Röntgenbild, einmal mit Transplantatflächenmessung und Prothesenhüftkopfmessung (Abb. 21) und einmal ohne diese (Abb. 20). Abb. 22 ist drei Jahre und einen Monat nach der Transplantationsoperation entstanden und zeigt eine radiologische Einheilung des Transplantates mit durchgehender und gleichmäßiger Trabekelstruktur und einer Knochenhomogenität. Zwischen den beiden ersten Abbildungen (Abb. 20 und Abb. 21) und der Abb. 22 fand keine weitere Operation im Transplantationsgebiet statt.



**Abb. 20: Röntgenbild linke Hüfte Lauenstein, 2 Tage nach Transplantationsoperation mittels halbem Femurkopf und Spongiosachips**



**Abb. 21: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 20 mit zusätzlichen Messungen**  
gelb: Transplantatflächenmessung, grün: (Prothesen) Hüftkopfmessung



**Abb. 22: Röntgenbild linke Hüfte Lauenstein, 3 Jahre und 1 Monat nach Transplantationsoperation. Das Knochentransplantat ist eingeeilt.**

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: (Prothesen) Hüftkopfmessung

## 5.2 Patient Nummer 2

Im nächsten Fallbeispiel erhielt eine Patientin aufgrund einer aseptischen Pfannenlockerung und Protrusion bei Zustand nach zementierter Hüfttotalendoprothese eine Hüftgelenksrevisionsoperation der rechten Seite. Zur Rekonstruktion des Pfannenbodens wurde hierbei ein als Block und große Spongiosachips verarbeitetes allogenes

Femurkopftransplantat verwendet. Abb. 23 und Abb. 24 sind am vierten postoperativen Tag angefertigt worden. Abb. 25 ist zwei Jahre nach der Hüftgelenksrevision entstanden und zeigt eine radiologische Einheilung des Transplantates mit den beschriebenen radiologischen Einheilungszeichen. Innerhalb dieser zwei Jahre fand keine weitere Operation im Transplantationsgebiet statt.



**Abb. 23: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), 4 Tage nach Transplantationsoperation mittels Blocktransplantat und großen Spongiosachips**

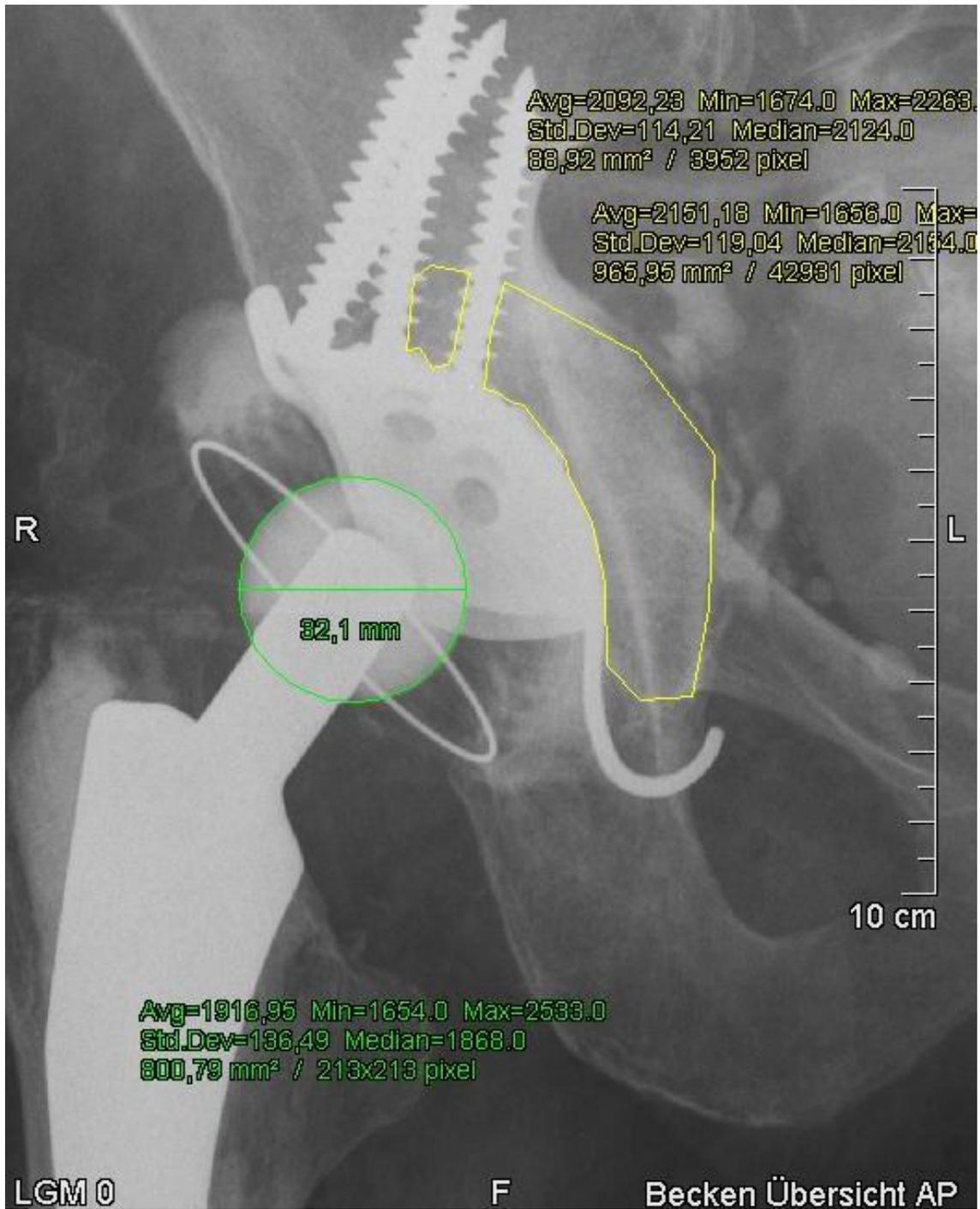


Abb. 24: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 23 mit zusätzlichen Messungen  
 gelb: Transplantatflächenmessung, grün: (Prothesen) Hüftkopfmessung

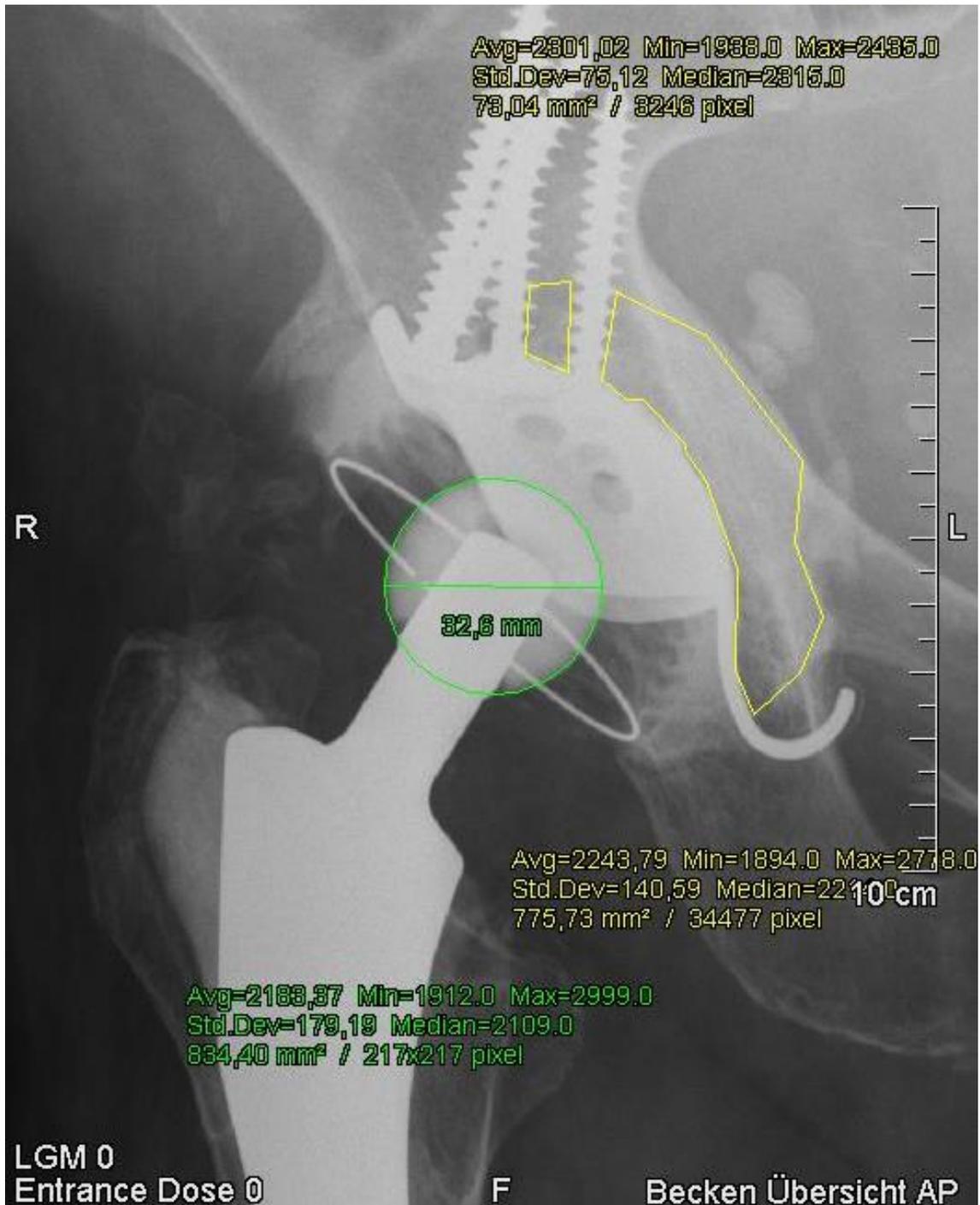


Abb. 25: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), 2 Jahre nach Transplantationsoperation. Das Knochentransplantat ist eingeeilt.

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: (Prothesen) Hüftkopfmessung

### 5.3 Patient Nummer 3

Bei der Patientin des nächsten klinischen Fallbeispiels wurde ein nicht ossifizierendes Fibrom im rechten distalen Femur entfernt. Zudem wurde eine Spongiosaplastik mit Spongiosachips aus allogenen Femurknochen vorgenommen. Abb. 26 und Abb. 27 zeigen das Operationsgebiet am ersten postoperativen Tag. Knapp ein Jahr später kam die Patientin

zur Verlaufskontrolle erneut ins Krankenhaus. Zu diesem Zeitpunkt konnten beim allogenen Knochentransplantat die Zeichen der radiologischen Einheilung bereits nachgewiesen werden (Abb. 28).



**Abb. 26: Röntgenbild rechtes Knie lateral, 1 Tag nach Transplantationsoperation mittels Spongiosachips**



Abb. 27: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 26 mit zusätzlicher Messung  
gelb: Transplantatflächenmessung



**Abb. 28: Röntgenbild rechtes Knie lateral, knapp 1 Jahr nach Transplantationsoperation. Das Knochentransplantat ist eingeeilt.**

#### 5.4 Patient Nummer 4

Das nächste Fallbeispiel zeigt die Behandlung einer supracondylären Mehrfragmentfraktur des distalen linken Femurs mittels winkelstabiler 10-Loch-Platte und zusätzlicher Defektauffüllung durch allogenen Femurbankknochen. Abb. 29 und Abb. 30 sind

zwei Tage nach dieser Transplantationsoperation entstanden. Es handelt sich in beiden Abbildungen um das selbe Röntgenbild, einmal ohne und einmal mit Transplantatflächenmessung und Längenmessung der eingesetzten Osteosynthese. Aufgrund einer Plattenverbiegung nach Vollbelastung kam es bei der Patientin knapp einen Monat nach der ersten Operation zur Notwendigkeit einer Revisionsoperation. Die gebogene Winkelplatte musste explantiert werden, dafür erhielt die Patientin eine neue Winkelplatte sowie eine zusätzliche ventrale Plattenversorgung. Der damals eingesetzte allogene Femurkopf wurde nicht entfernt. Medialseitig wurde zum vorhandenen allogenen Femurkopf eine fibulare Spananlagerung vorgenommen. Abb. 31 zeigt das Operationsgebiet drei Wochen nach dieser Revisionsoperation. Zweieinhalb Monate nach der ersten Revisionsoperation musste das avitale allogene Femurkopftransplantat entfernt werden, weil es zu einer verzögerten Knochenbruchheilung gekommen war. Die Defektauffüllung wurde daraufhin aus einem Gemisch aus autologer Beckenkammpongiosa und aus Fremdspongiosa eines erneuten allogenen Femurkopfes durchgeführt. Die fibulare Spananlagerung blieb erhalten. Abb. 32 ist zwei Tage nach dieser erneuten Revisionsoperation entstanden. Ein weiteres halbes Jahr weiter kam es zu einer dritten Revision. Dieses Mal aufgrund eines Plattenbruchs der lateralen Platte und der Ausbildung einer Femur-Pseudarthrose. Abb. 33 stellt das Operationsgebiet 5 Tage vor dieser erneuten Revision dar. Abb. 34 zeigt gleiches Gebiet einen Tag nach der Revision, in welcher die alten Osteosynthesen entfernt wurden und eine winkelstabile Doppelplattenosteosynthese eingesetzt wurde. Weiterhin musste das in der vorherigen Operation eingesetzte Knochenmaterial zur Defektfüllung bis auf den Fibulaspan entfernt werden. Die erneute Defektauffüllung fand durch allogene Spongiosa eines weiteren Femurkopfes statt. Abb. 35 ist das letzte Röntgenbild der Patientin, welches innerhalb des Studienzeitraumes im klinikinternen Röntgensystem eingelesen wurde. Es ist 8 Monate nach der letzten Revisionsoperation entstanden. Die eingesetzte allogene Femurkopfspongiosa ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht radiologisch eingeheilt.



Abb. 29: Röntgenbild linkes Knie AP, 2 Tage nach Transplantationsoperation mittels Spongiosachips

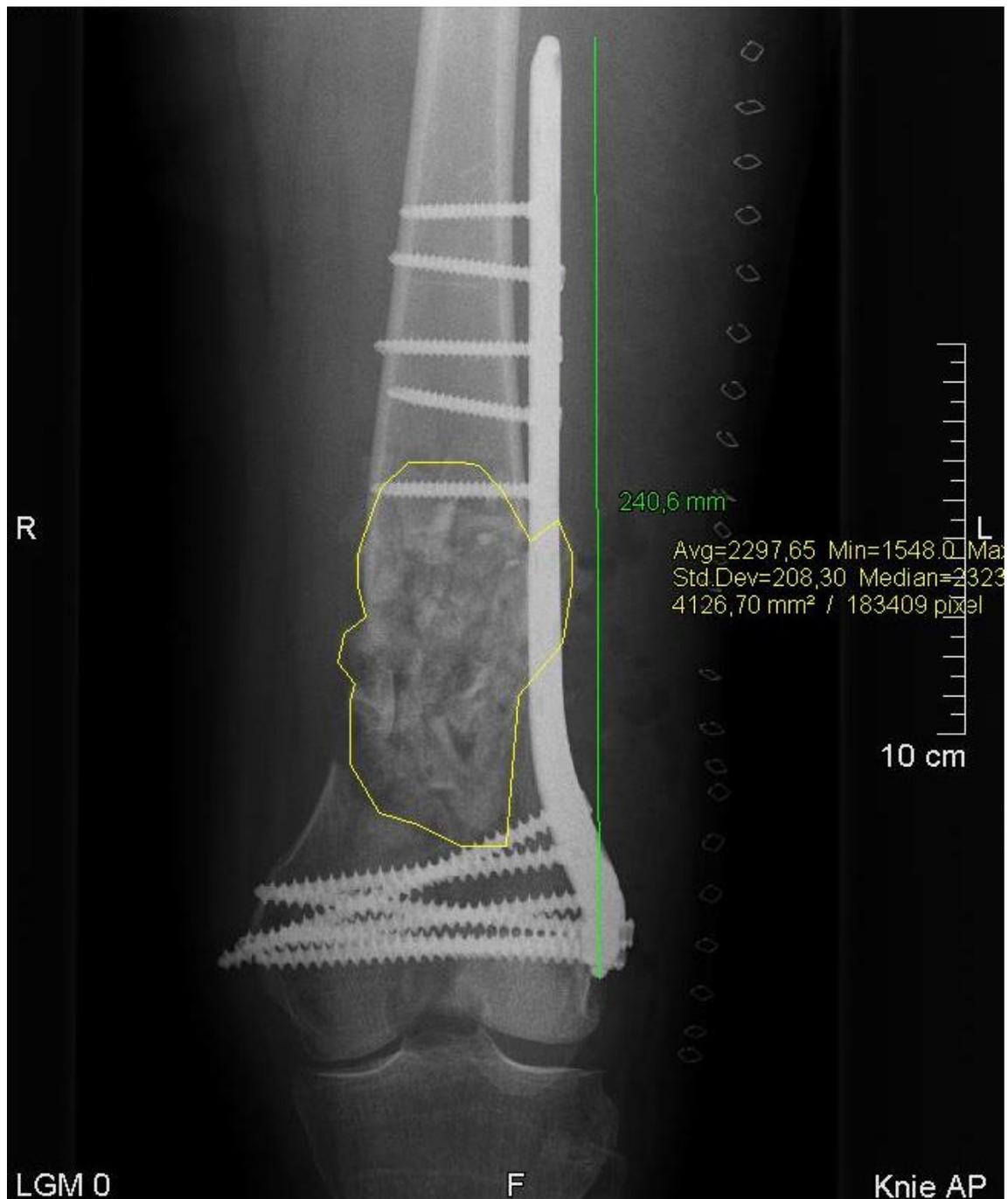
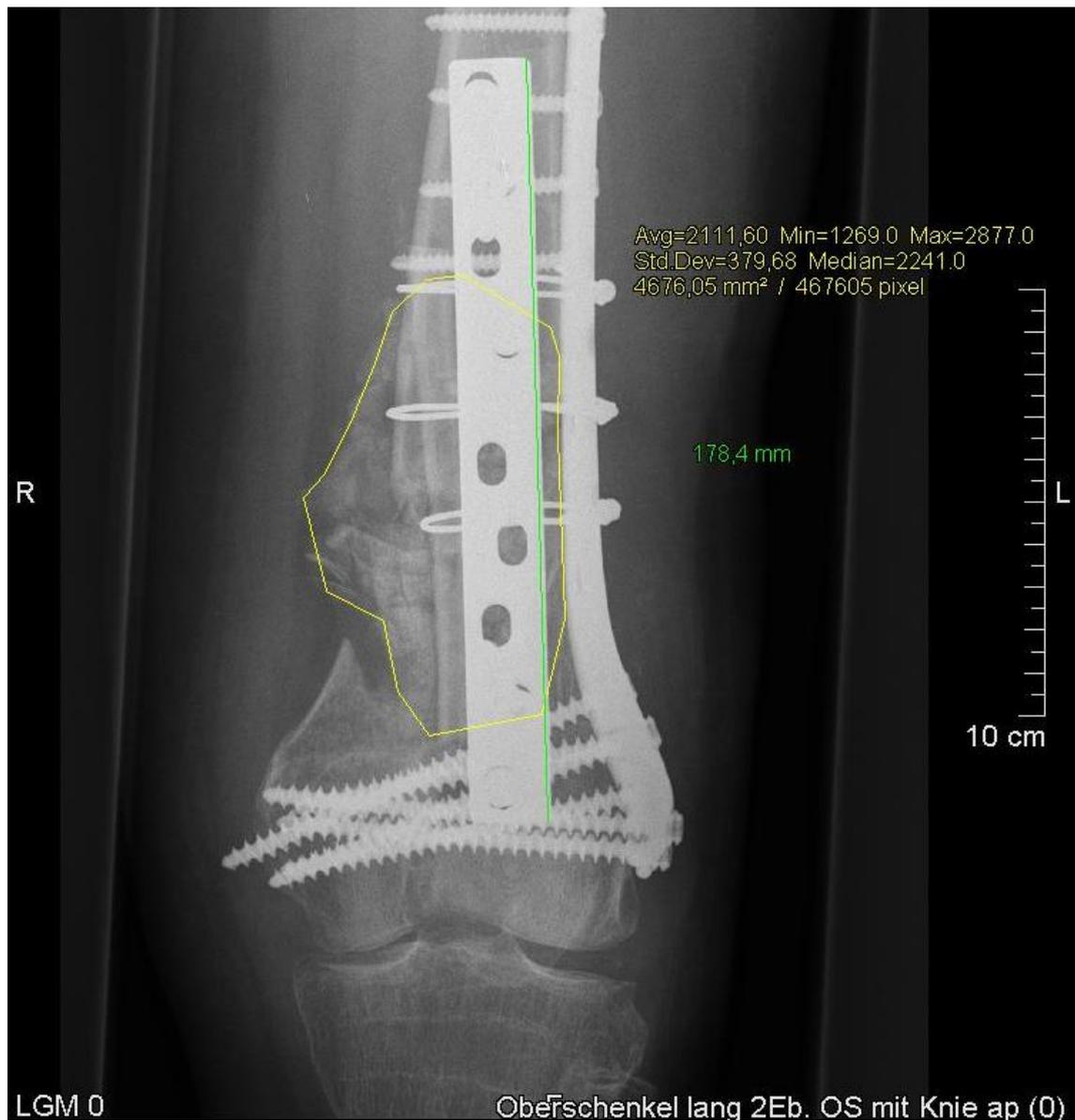
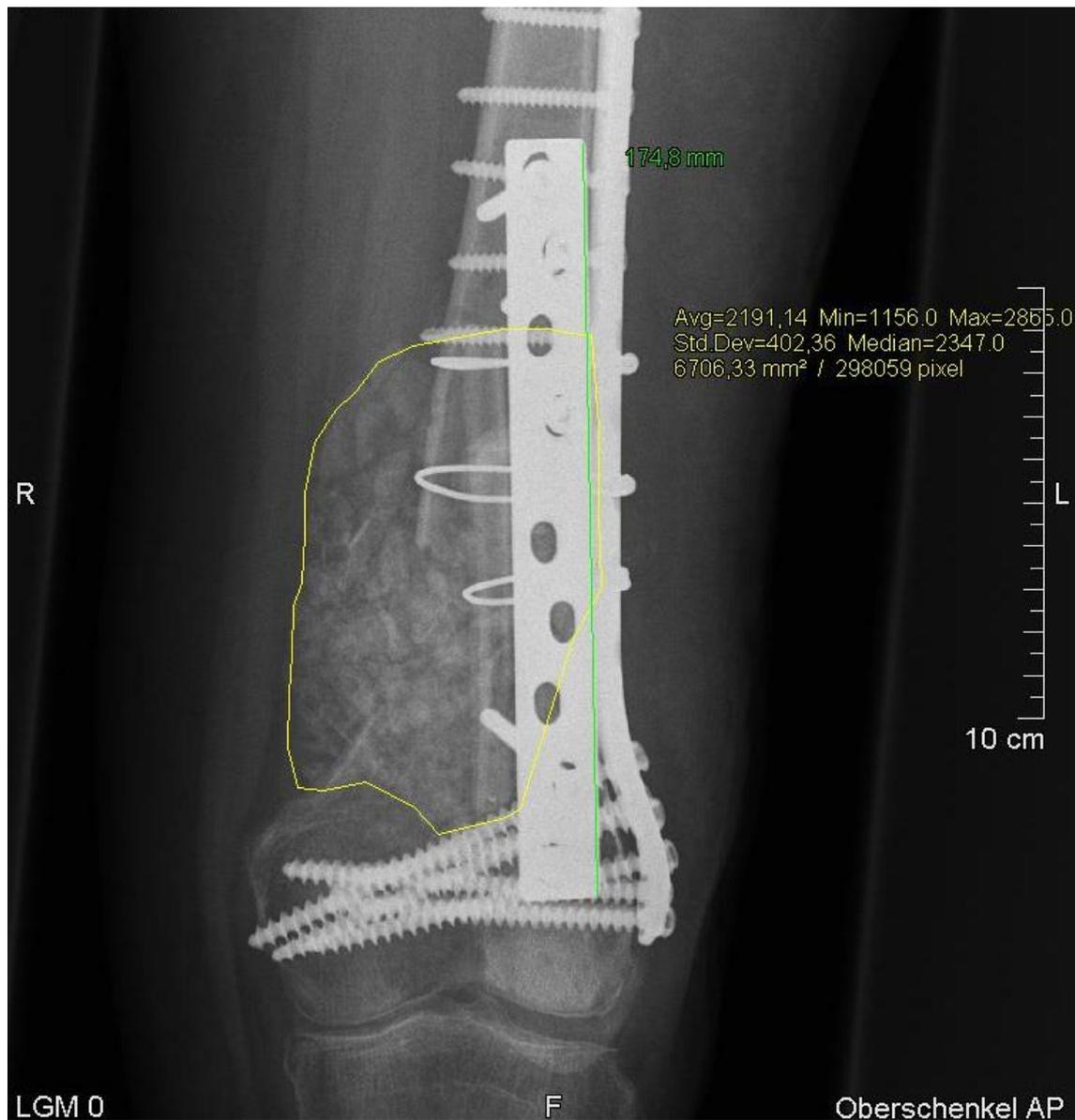


Abb. 30: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 29 mit zusätzlichen Messungen  
 gelb: Transplantatflächenmessung, grün: Osteosynthesenmessung



**Abb. 31: Röntgenbild linker Oberschenkel mit Knie AP, fast 2 Monate nach primärer Transplantationsoperation. Das Osteosynthesenmaterial mussten aufgrund einer Plattenverbiegung gewechselt werden, dem vorhandenen allogenen Femurkopfmaterial wurde eine fibuläre Spananlage zugefügt.**

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: Osteosynthesenmessung



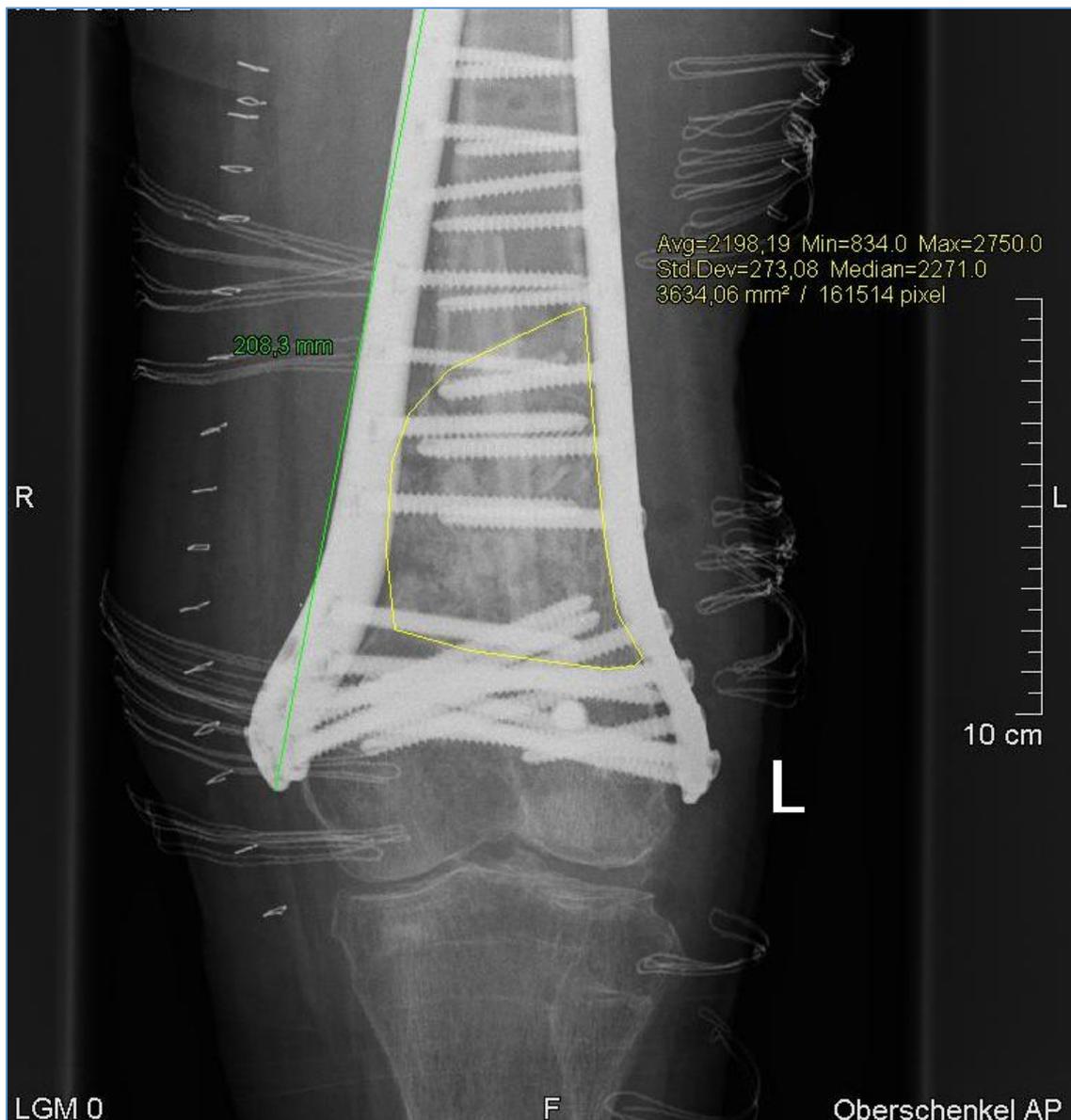
**Abb. 32: Röntgenbild linker Oberschenkel AP, nach erneuter Revisionsoperation aufgrund einer verzögerten Knochenbruchheilung. Die allogene avitale Femurkopfspongiosa musste entfernt werden und die neue Defektauffüllung wurde mit einem Gemisch aus autologer Beckenkammspongiosa und aus Fremdspongiosa eines weiteren allogenen Femurkopfes durchgeführt. Die fibuläre Spananlagerung blieb erhalten.**

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: Osteosynthesenmessung



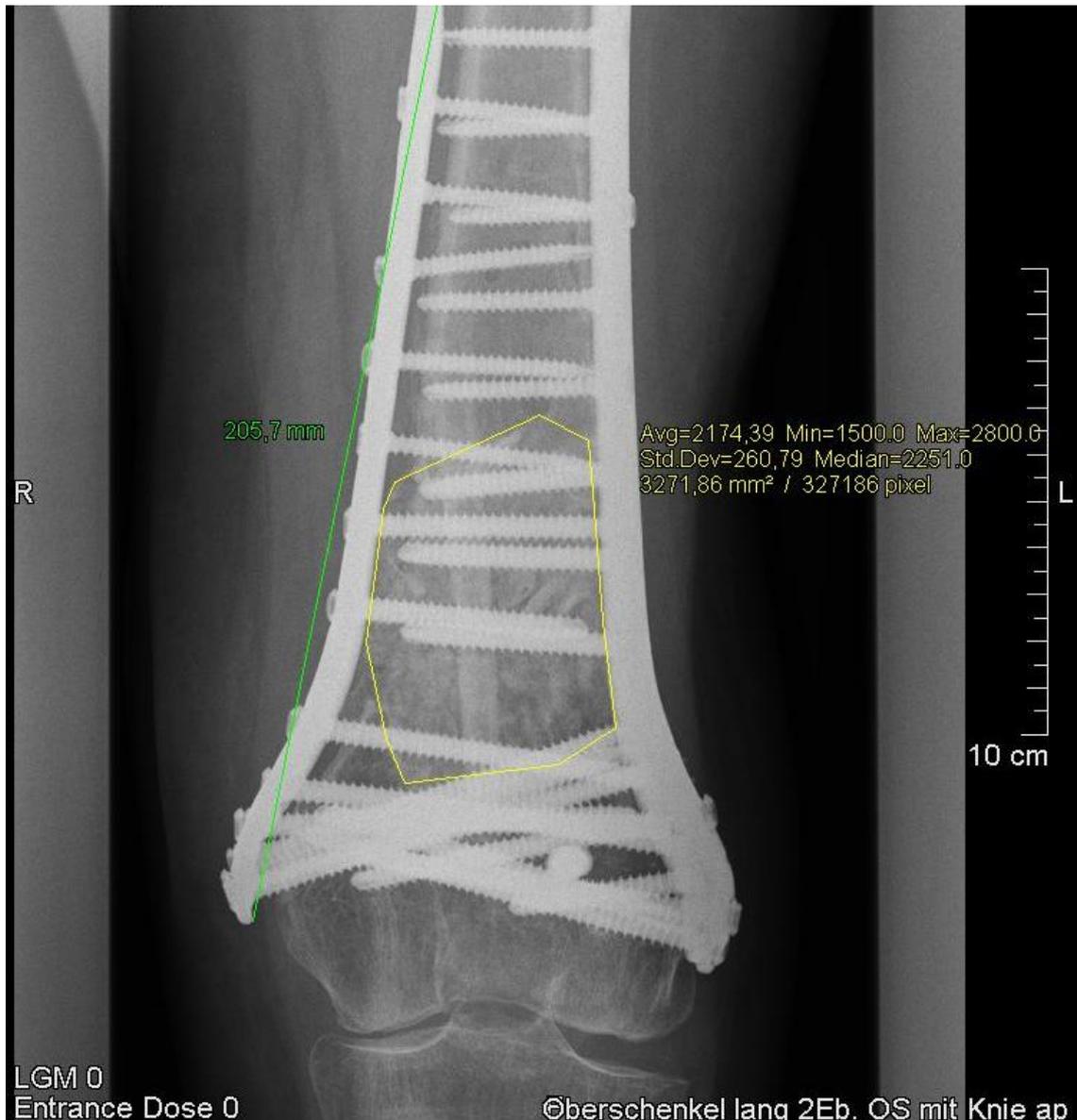
**Abb. 33: Röntgenbild linker Oberschenkel AP. Plattenbruch der lateralen Platte und Ausbildung einer Femur-Pseudarthrose.**

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: Osteosynthesenmessung



**Abb. 34: Röntgenbild linker Oberschenkel AP, erster postoperativer Tag nach der dritten Revisionsoperation, welche aufgrund der Femur-Pseudarthrosenbildung und des Plattenbruchs durchgeführt werden musste. Die alten Osteosynthesen wurden entfernt und eine winkelstabile Doppelplattenosteosynthese eingesetzt. Das in der vorherigen Operation eingesetzte Knochenmaterial wurde bis auf den Fibulaspan ebenfalls entfernt. Die neue Defektfüllung wurde durch allogene Spongiosa eines weiteren Femurkopfes vorgenommen.**

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: Osteosynthesenmessung



**Abb. 35: Röntgenbild linker Oberschenkel mit Knie AP, acht Monate nach der letzten Revisionsoperation. Das eingesetzte Knochenersatzmaterial ist radiologisch noch nicht eingeeilt.**

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: Osteosynthesenmessung

### 5.5 Patient Nummer 5

Die folgenden Abbildungen zeigen die Hüfte eines Patienten nach Hüfttotalendoprothesen-Reimplantation. Abb. 36 und Abb. 37 sind 3 Tage nach dieser Hüfttotalendoprothesen-Reimplantation entstanden. Zusätzlich zu der Hüfttotalendoprothese wurde in der Operation eine Defektauffüllung mittels allogem Femurkopf vorgenommen. Der allogene Femurkopf wurde hierbei alleinig als Blocktransplantat verwendet. Vor dieser Operation hat der Patient schon mehrere Operationen innerhalb des Transplantationsgebietes erhalten, unter anderem kam es zum Einsatz einer Interimprothese nach septischem Totalendoprothesenausbau. Zweieinhalb Monate nach der Hüfttotalendoprothesen-

Reimplantation musste der allogene Femurkopf wieder entfernt werden und eine erneute Interimsprothese eingesetzt werden, da es zu einer weiteren Infektion innerhalb des Operationsgebietes gekommen war. Abb. 38 bildet die rechte Hüfte 2 Tage vor dieser Revisionsoperation ab. Das Transplantat zeigt zu diesem Zeitpunkt noch keine Zeichen der radiologischen Einheilung. Letzen Endes erhielt der Patient nach weiteren zweifachen Wechsel der Interimsprothese eine Girdlestone-Situation.

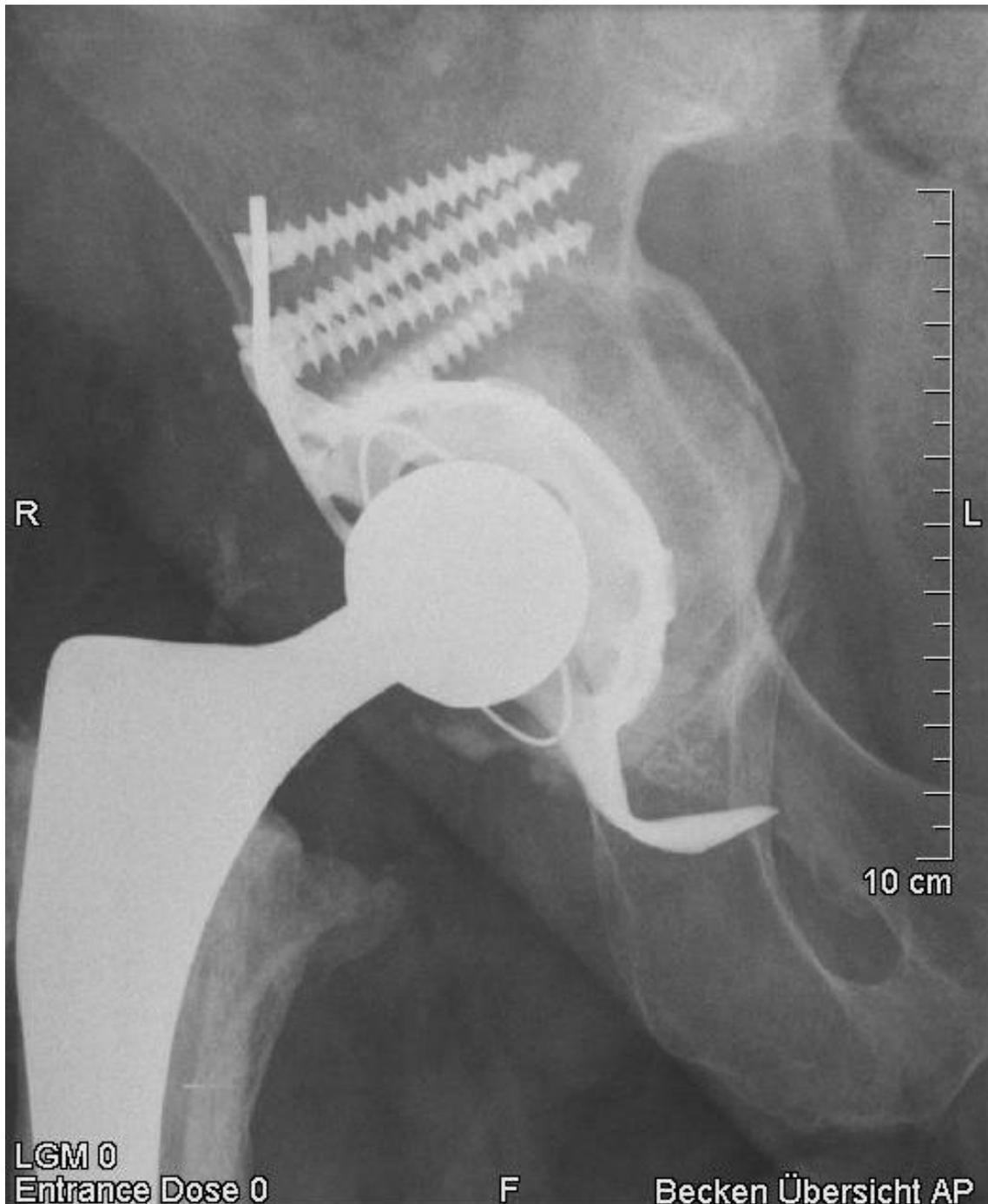
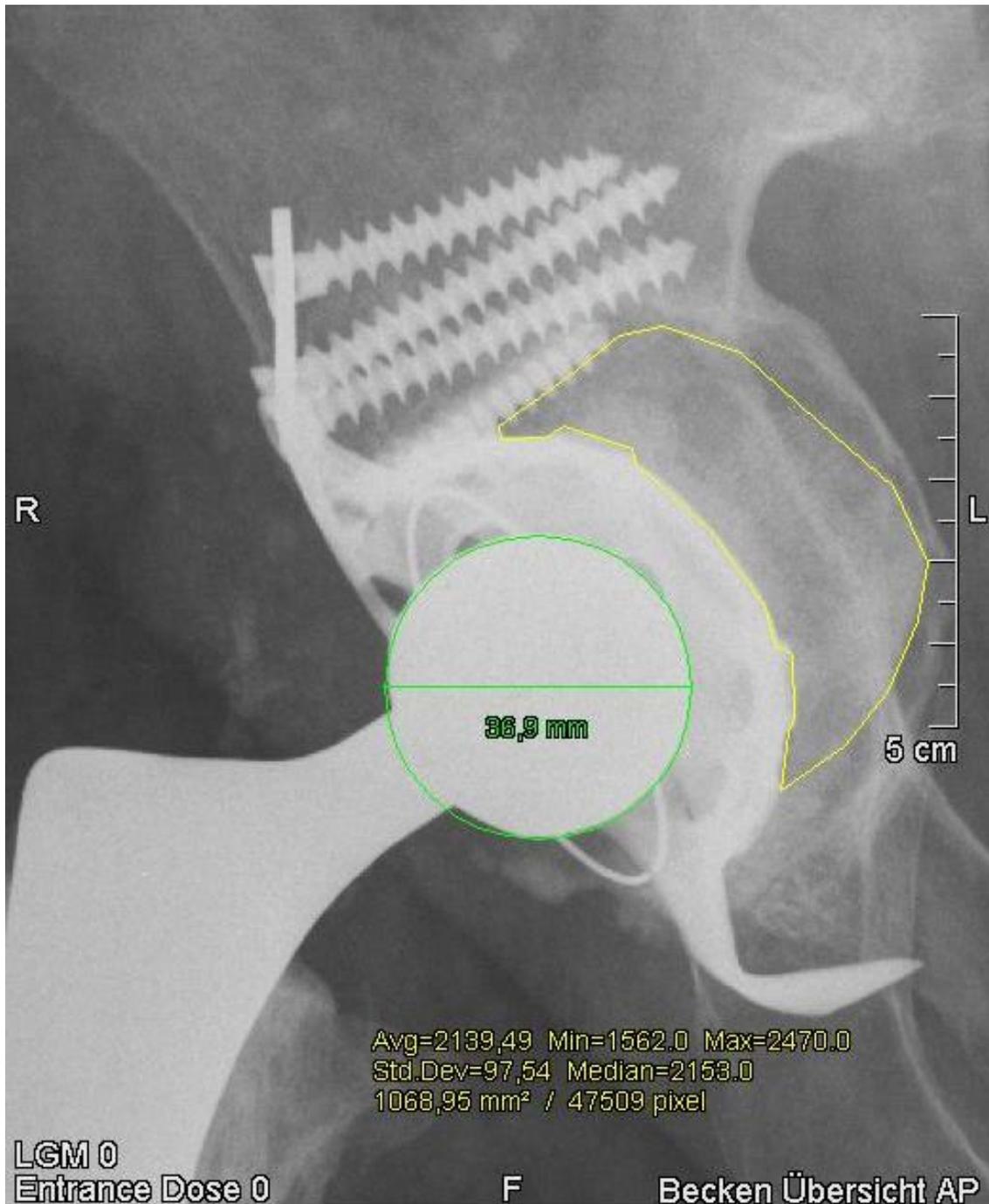
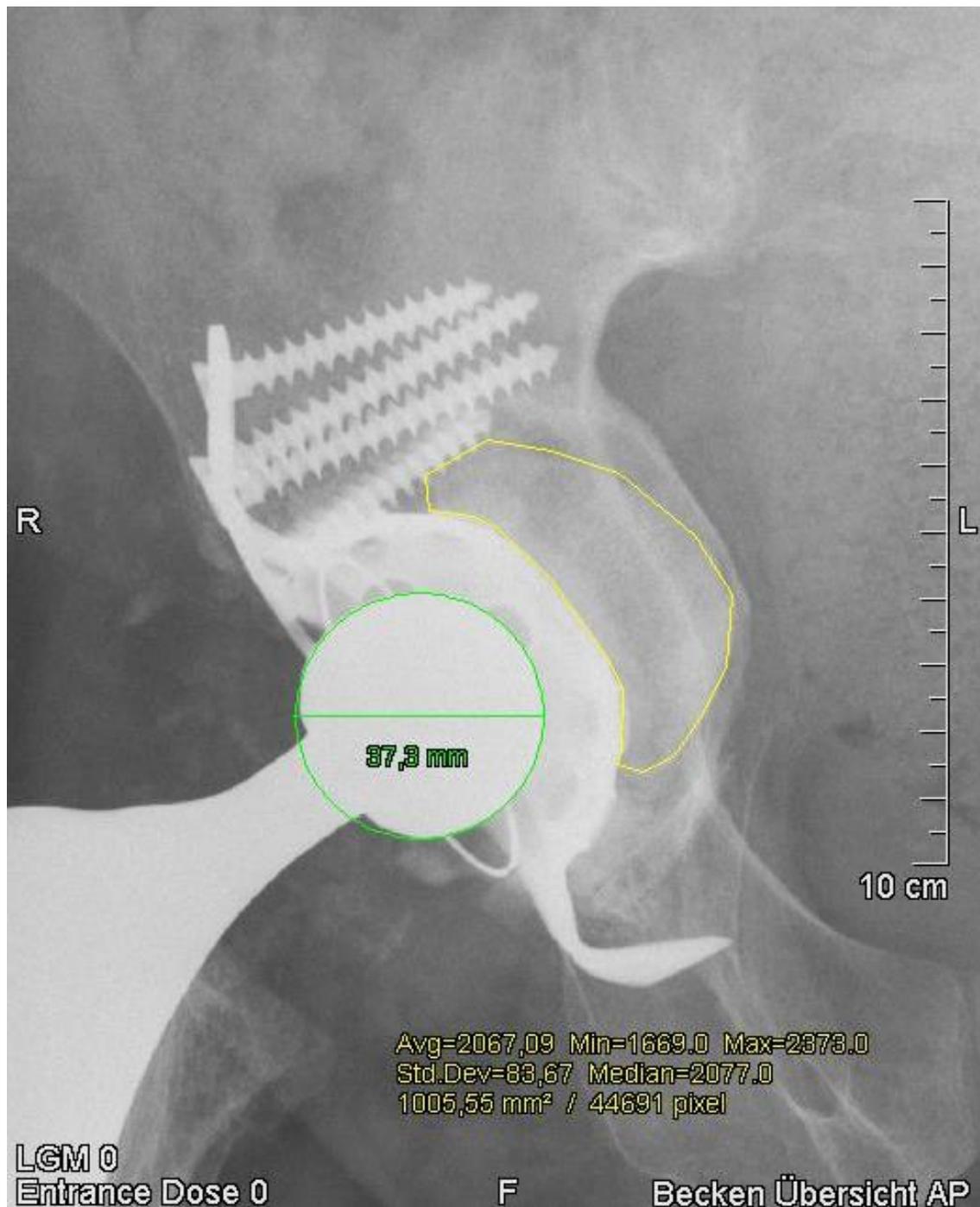


Abb. 36: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), 3 Tage nach Transplantationsoperation mittels allogem Femurkopf als Blocktransplantat



**Abb. 37: Gleiches Röntgenbild wie in Abbildung 36 mit zusätzlichen Messungen**  
 gelb: Transplantatflächenmessung, grün: (Prothesen)Hüftkopfmessung



**Abb. 38: Röntgenbild rechte Hüfte (Becken Übersicht AP), zweieinhalb Monate nach Transplantationsoperation und 2 Tage vor der Revisionsoperation aufgrund eines Infektes des Operationsgebietes. Das Knochentransplantat ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht radiologisch eingeeilt und muss in der Revisionsoperation entfernt werden.**

gelb: Transplantatflächenmessung, grün: (Prothesen)Hüftkopfmessung

## 6 Literaturverzeichnis

Abolghasemian M., Sadeghi Naini M., Tangsataporn S., Lee P., Backstein D., Safir O., Kuzyk P., Gross AE., **2014**. *Reconstruction of massive uncontained acetabular defects using allograft with cage or ring reinforcement: an assessment of the graft's ability to restore bone stock and its impact on the outcome of re-revision*, The Bone & Joint Journal 96-B (3): pp. 319-324

Akkus O., Belaney RM., Das P., **2005**. *Free radical scavenging alleviates the biomechanical impairment of gamma radiation sterilized bone tissue*, Journal of orthopaedic research 23(4): pp. 838-845

Alberton GM., High WA., Morrey BF., **2002** *Dislocation after revision total hip arthroplasty: an analysis of risk factors and treatment options*, The Journal of Bone & Joint Surgery 84-A (10): 1788-1792

Albrektsson T., Johansson C., **2001**. *Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration*, European Spine Journal, 10 (2), pp: 96-101

Anagnostakos K., Kohn D., **2011**. *Hüftgelenksinfektionen- Ergebnisse einer Umfrage unter 28 orthopädischen Universitätskliniken*. Orthopäde 40: pp. 781-792, Springer-Verlag

Ascherl R., Morgalla M., Geissdörfer K., Schmeller ML., Langhammer H., Lechner F., Blümel G., **1986**. *Experimental studies and clinical aspects of cold-preserved allogenic spongiosa*, Orthopäde 15(1): pp. 22-29

Aulakh TS., Jayasekera N., Kuiper JH., Richardson JB., **2009**. *Long-term clinical outcomes following the use of synthetic hydroxyapatite and bone graft in impaction in revision hip arthroplasty*, Biomaterials 30(9): pp. 1732-1738

Azzopardi N., Ellul P., **2013**. *Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset*. Inflammatory Bowel Diseases 19(6): pp. 1173-1178

Bajammal SS., Zlowodzki M., Lelwica A., Tornetta P 3rd., Einhorn TA, Buckley R., Leighton R., Russell TA., Larsson S., Bhandari M., **2008**. *The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. A meta-analysis of randomized trials*, The Journal of bone and joint surgery. American volume 90(6): pp. 1186-1196

Balsly CR., Cotter AT., Williams LA., Gaskins BD., Moore MA., Wolfenbarger L Jr., **2008**. *Effect of low dose and moderate dose gamma irradiation on the mechanical properties of bone and soft tissue allografts*, Cell and tissue banking 9(4): pp. 289-298

Bauer TW., Muschler GF., **2000**. *Bone graft materials. An overview of the basic science*, Clinical orthopaedics and related research 371: pp. 10-27

Bauer TW., Dhert WJ., **2010**. *Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty*, Acta Orthopaedica 81(6): pp. 667-673

Behboudi-Tabrizi N. **2000**. *Ergebnisse nach Implantation von Bruch-Schneider-Stützschaalen bei ausgedehnten Azetabulumdefekten infolge Endoprothesenlockerung*. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität. Frankfurt am Main

Betz RR., **2002**. *Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions*, Orthopedics 25(5): pp. 561-570

Bohner M., **2001**. *Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery*, European spine journal 10(2): pp. 114-121

Buchholz, H.W., **1990**. *Die Reimplantation von totalen Hüftendoprothesen mit Knochenzement*. In: Die gelockerte Hüftendoprothese: Ursache und therapeutische Konsequenzen, Ascherl, R. (Hrsg.), Schattauer Stuttgart, pp. 221-235

Bucholz RW., Carlton A., Holmes R., **1989**. *Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures*, Clinical orthopaedics and related research 240: pp. 53-62

Buchholz RW., **2002**. *Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes*, Clinical orthopaedics and related research 395: pp. 44-52

Bundesministerium für Gesundheit, **2014**. *Bericht der Bundesregierung über die Situation der Versorgung der Bevölkerung mit Gewebe und Gewebezubereitungen nach Artikel 7a Gewebegesetz*, unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf\\_misc/Bericht-BReg-Gewebe.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_misc/Bericht-BReg-Gewebe.pdf) (abgerufen am 01. April 2016)

Burchardt H., **1983**. *The biology of bone graft repair*, Clinical Orthopaedics and Related Research 174: pp. 28-42

Calori GM., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C., **2011**. *The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs?*, Injury 42(2): pp. 56-63

Cameron HU., Macnab I., Pilliar RM., **1977**. *Evaluation of biodegradable ceramic*, Journal of biomedical materials research 11(2): pp. 179-186

Cameron HU., **1992**. *Tricalcium phosphate as a bone graft substitute*, Contemporary orthopaedics 25(5): pp. 506-508

Campbell DG., Li P., Stephenson AJ., Oakeshott RD., **1994**. *Sterilization of HIV by gamma irradiation. A bone allograft model*. International orthopaedics 18(3): pp. 172-176

Campbell DG., Li P., **1999**. *Sterilization of HIV with irradiation: relevance to infected bone allografts*, The Australian and New Zealand journal of surgery 69(7): pp. 517-521

Chan YS., Ueng SW., Wang CJ., Lee SS., Chen CY., Shin CH., **2000**. *Antibiotic-impregnated autogenic cancellous bone grafting is an effective and safe method for the management of small infected tibial defects: a comparison study*, The Journal of Trauma 48(2): pp. 246-255

Chang Y., Tai CL., Hsieh PH., Ueng SW., **2013**. *Gentamicin in bone cement: A potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty*, Bone and Joint Research 2(10): pp. 220-206

Clohisy JC., Calvert G., Tull F., McDonald D., Maloney WJ., **2004.** *Reasons for revision hip surgery: a retrospective review.* Clinical Orthopaedics & Related Research 429: pp. 188-192

Cohen DB., Chotivichit A., Fujita T., Wong TH., Huckell CB., Sieber AN., Kostuik JP., Lawson HC., **2000.** *Pseudarthrosis repair. Autogenous iliac crest versus femoral ring allograft.* Clinical Orthopaedics and Related Research 371: pp. 46-55

Cuckler JM., **2005.** *The infected total knee: management options,* The Journal of Arthroplasty, 20 (4 Suppl 2): pp. 33-36

Cypher TJ., Grossman JP., **1996.** *Biological principles of bone graft healing,* The Journal of foot and ankle surgery, 35(5): pp. 413-417

Decking R., Flören M., Reichel H., **2010.** *Komplikationen in der Endoprothetik.* In: *Komplikationen in Orthopädie und Unfallchirurgie: vermeiden- erkennen- behandeln,* Wirth C.J., Mutschler W-E., Bischoff H-P., Püschmann H., Neu J. (Hrsg.), pp. 366-392, Thieme

De Long WG Jr., Einhorn TA., Koval K., McKee M., Smith W., Sanders R., Watson T., **2007.** *Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis,* The Journal of bone and joint surgery 89(3): pp. 649-658

Eastlund T., Strong M., **2004.** *Infectious disease transmission through tissue transplantation.* In: *Advances in Tissue Banking,* World Scientific, Vol. 7: pp. 51-131

Edin ML., Miclau T., Lester GE., Lindsey RW., Dahners LE., **1996.** *Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro,* Clinical Orthopaedics and Related Research 333: pp. 245-251

Enneking WF., Campanacci DA, **2001.** *Retrieved human allografts: a clinicopathological study.* The Journal of Bone & Joint Surgery Am. 83A (7): pp. 971-986

Fernandez-Bances I., Perez-Basterrechea M., Perez-Lopez S., Nuñez Batalla D., Fernandez Rodriguez MA., Alvarez-Viejo M., Ferrero-Gutierrez A., Menendez-Menendez Y., Gracia-Gala JM., Escudero D., Paz Aparicio J., Carnero Lopez S., Lopez Fernandez P., Gonzalez

Suarez D., Otero Hernandez J., **2013**. *Repair of long-bone pseudoarthrosis with autologous bone marrow mononuclear cells combined with allogenic bone graft*, *Cytotherapy* 15(5): pp. 571-577

Fillingham YA., Lenart BA, Gitelis S., **2012**. *Function after injection of benign bone lesions with a bioceramic*, *Clinical orthopaedics and related research* 470(7): pp. 2014-2020

Fillingham Y., Jacobs J., **2016**. *Bone grafts and their substitutes*, *The bone & joint journal* 98-B (1 Suppl A): pp. 6-9

Finkemeier CG., **2002**. *Bone-grafting and bone-graft substitutes*, *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 84-A (3): pp. 454-64

Frommelt L., **2012**. *Indikationen für die Zugabe von Antibiotika*, In: *Knochentransplantation, Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen*, Jerosch J., Katthagen B.-D., Pruß A. (Hrsg.): pp. 35-44, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln

Garbuz D., Morsi E., Gross AE., **1996**. *Revision of the acetabular component of a total hip arthroplasty with a massive structural allograft. Study with a minimum five-year follow-up*, *The journal of bone and joint surgery* 78(5): pp. 693-697

Gästrin B., Lövestad A., **1989**. *Postoperative wound infection: Relation to different types of operation and wound contamination categories in orthopaedic surgery*. *Journal of Hospital Infection* 13(4): pp. 387-393

Gazdag AR., Lane JM., Glaser D., Forster RA., **1995**. *Alternatives to Autogenous Bone Graft: Efficacy and Indications*, *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 3(1): pp. 1-8

Giannoudis PV., Dinopoulos H., Tsiridis E., **2005**. *Bone substitutes: an update*, *Injury* 36(3): pp. 20-27

Gotzen L., von Garrel T., Hofmann C., **1997**. *Knochenersatz Aktueller Stand und Perspektiven*, In: Unfallchirurgie in Deutschland. Bilanz und Perspektiven, Oestern H.J., Probst J. (Hrsg.), Springer-Verlag, pp. 394-421

Gray JC., Elves MW., **1981**. *Osteogenesis in bone grafts after short-term storage and topical antibiotic treatment. An experimental study in rats*, Journal of Bone and Joint Surgery Br. 63-B (3): pp. 441-445

Greenwald AS., Boden SD., Goldberg VM., Khan Y., Laurencin CT., Rosier RN., American Academy of Orthopaedic Surgeons, The Committee on Biological Implants, **2001**. *Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications*, The Journal of bone and joint surgery. American volume 83-A (2 suppl 2): pp. 98-103

Grob D., **1989**. *Autologous bone grafts: problems at the donator side*, In: Bone Transplantation, Aebi M., Regazzoni P. (Hrsg.): p. 245, Springer-Verlag

Gross A.E., **1999**. *Revision arthroplasty of the acetabulum with restoration of bone stock*. Clin Orthop Relat Res. 369: pp. 198-207

Hanslik L., **1971**. *Der klinische Wert des Knochentransplantates*. Langenbeck's Archiv für Chirurgie 329: pp. 996-1003

Hanssen AD., Rand JA., Osmon DR., **1994**. *Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 309: pp. 44-55

Hara T., Kakudo N., Morimoto N., Horio O., Ogura T., Kusumoto K. **2015**. *Effect of aging on the osteoinductive activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rats*, Journal of Surgical Research, 195(1): pp. 377-383

Harrington KD., Johnston JO., Kaufer HN., Luck JV Jr., Moore TM., **1986**. *Limb salvage and prosthetic joint reconstruction for low-grade and selected high-grade sarcomas of bone after wide resection and replacement by autoclaved [corrected] autogenic grafts*, Clinical orthopaedics and related research 211: pp. 180-214

Heiß C., Maier GS., Gelinsky M., Hose D., Schnettler R., **2013**. *Klinische Verwendung osteologischer Biomaterialien*, Osteologie 22(3): pp. 173-178

Heng BC., Cao T., Stanton LW., Robson P., Olsen B., **2004**. *Strategies for directing the differentiation of stem cells into the osteogenic lineage in vitro*, Journal of Bone and Mineral Research 19(9): pp. 1379-1394

Hofmann C., von Garrel T., Gotzen L., **1996**. *Bone bank management using a thermal disinfection system (Lobator SD-1). A critical analysis*, Unfallchirurg 99(7): pp. 498-508

Hooten JP Jr., Engh CA., Heekin RD., Vinh TN., **1996**. *Structural bulk allografts in acetabular reconstruction. Analysis of two grafts retrieved at post-mortem*. The Journal of Bone & Joint Surgery Br. 78(2): pp. 270-275

Issa JP., Gonzaga M., Kotake BG., de Lucia C., Ervolino E., Iyomasa M., **2016**. *Bone repair of critical size defects treated with autogenic, allogenic, or xenogenic bone grafts alone or in combination with rhBMP-2*, Clinical oral implants research 27(5): pp. 558-566

Itoman M., Sekiguchi M., **1996**. *Allograft reconstruction of acetabular bone defects combined with reinforcement ring in revision total hip arthroplasty*, In: Czitrom, Andrei A., Winkler H. (Hrsg.), Orthopaedic allograft surgery, pp: 119-123, Springer Verlag

Jarcho M., **1981**. *Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics*, Clinical Orthopaedics and Related Research 157: pp. 259-278

Jerosch J., Boos M., Neuhäuser C. **2012a**. *Kosten-Nutzen-Analyse einer lokalen Knochenbank*, In: Knochentransplantation, Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen, Jerosch J., Katthagen B.-D., Pruß A. (Hrsg.): pp. 35-44, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln

Jerosch J., Katthagen B.-D., Pruß A., **2012b**: *Knochentransplantation, Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen*, p. XI (Vorwort), Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln

Junge A., von Garrel T., Celik I., Schädel-Höpfner M., Gotzen L., **2000**. *Zur Verwendung allogener Knochentransplantate in der Wirbelsäulenchirurgie*. Osteosynthese International, 8 (Seppl 1): pp. 231-234

Khan SN., Camias FP Jr., Sandhu HS., Diwan AD., Girardi FP., Lane JM., **2005**. *The biology of bone grafting*, The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 13(1): pp. 77-86

Kmie'c K., Dorman T., Andrzej G., Synder M., Kozlowski P., Sibi'nski M., **2015**. *Early results of revision acetabular cup using antiprotrusion reconstruction rings and allografts*. Indian Journal of Orthopaedics 49(3): pp. 317-322

Knaepler H., Ascherl R., Kretschmer V., **1990**. *Immunization against blood group antigens by allogeneic bone transplantation*, Der Chirurg 61(11): pp. 830-832

Knaepler H., Haas H., Püschel HU., **1991a**. *Biomechanical properties of heat and irradiation treated spongiosa*, Unfallchirurgie 17(4): pp. 194-199

Knaepler H., Ascherl R., von Garrel T., Gotzen L., **1991b**. *Richtlinien zur allogenen Knochentransplantation*, Chirurg, 62 (10): pp. 763-765

Knaepler H., Koch F., Bugany H., **1992a**. *Studies on HIV inactivation in allogeneic bone transplants using chemical disinfection and radioactive irradiation*, Unfallchirurgie 18(1): pp. 1-6

Knaepler H., von Garrel T., Seipp HM., Ascherl R., **1992b**. *Experimental studies of thermal disinfection and sterilization of allogeneic bone transplants and their effects on biological viability*, Der Unfallchirurg 95(10): pp. 477-484

Knaepler H., von Garrel T., Seipp HM., Ascherl R., Gotzen L., **1992c**. *Autoklavierung von allogenen Knochentransplantaten als Alternative zur konventionellen Knochenbank?*, Orthopädische Praxis 1: pp. 18-22

Knaepler H., von Garrel T., Gürtler L., **1994**. *Die allogene Knochentransplantation- eine aktuelle Standortbestimmung*. Deutsches Ärzteblatt 91(15A): pp. 1052-1057

Knop C., Blauth M., Bühren V., Hax P.-M., Kinzl L., Mutschler W., Pommer A., Ulrich C., Waagner S., Wenckbach A., Wentzensen A., Wörsdörfer O., **1999**. *Operative Behandlungen von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs Teil 1: Epidemiologie*, Unfallchirurg, 102: pp. 924-935

Knop C., Blauth M., Bühren V., Hax P.-M., Kinzl L., Mutschler W., Pommer A., Ulrich C., Waagner S., Wenckbach A., Wentzensen A., Wörsdörfer O., **2000**. *Operative Behandlungen von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs Teil 2: Operation und röntgenologische Befunde*, Unfallchirurg, 103: pp. 1032-1047

Knop C., Blauth M., Bühren V., Arand M., Egbers H.-J., Hax P.-M., Nothwang J., Oestern H.-J., Pizanis A., Roth R., Wenckbach A., Wentzensen A., **2001**. *Operative Behandlungen von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs Teil 3: Nachuntersuchung*, Unfallchirurg, 104: pp. 583-600

Kühne JH., Refior HJ., **1993**. *Possibilities for HIV inactivation in homologous bone transplants*, Unfallchirurgie 19(5): pp. 313-317

Kunze KG., Faupel L., Rittstieg U., Hofmann M., **1981**. *Changes of bone-perfusion in osteosynthesis of the femur with a marrow-nail (author's transl)*, Unfallchirurgie 7(4): pp. 185-190

Lane JM., Tomin E., Bostrom MP., **1999**. *Biosynthetic bone grafting*, Clinical orthopaedics and related research 367: pp. 107-117

Lee JH., Baek HR., Lee KM., Zheng GB., Shin SJ., Shim HJ., **2015**. *Effects of ovariectomy and corticosteroid induced osteoporosis on the osteoinductivity of rhBMP-2 in a segmental long-bone defect model*, Tissue Engineering Part A

Lieberman JR., Daluiski A., Einhorn TA., **2002**. *The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications*, The Journal of bone and joint surgery. American volume 84-A (6): pp. 1032-1044

Lin WP., Lin J., **2010**. *Allografting in locked nailing and interfragmentary wiring for humeral nonunions*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 468(3): pp. 852-860

Loty B., Courpied JP., Tomeno B., Postel M., Forest M., Abelanet R., **1990**. *Bone allografts sterilized by irradiation. Biological properties procurement and results of 150 massive allografts*, International orthopaedics 14(3): pp. 237-242

Mahoney CR., Pellicci PM., **2003**. *Complications in primary total hip arthroplasty: avoidance and management of dislocations*. Instructional course lectures, 52: pp. 247-255

Malchau H., Herberts P., Södermann P., Odén A., **2000** *Prognose der totalen Hüftarthroplastik. Aktualisierung und Validierung der Daten des Schwedischen Nationalen Hüftarthroplastik-Registers 1979-1998*, 67. Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 15.-19. März 2000, Orlando, USA

Malinin T., Brown MD., **1996**. *Arthrodesis of the spine with bone allografts*, In: Orthopaedic allograft surgery, Czitrom AA., Winkler H. (Hrsg.), Springer Verlag, pp: 193-201

Mankin HJ, Doppelt SH, Sullivan TR, Tomford WW, **1982**. *Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone*. Cancer 50(4): pp. 613-630

Maronna U. **2012**. In: Knochentransplantation, Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen, Jerosch J., Katthagen B.-D., Pruß A. (Hrsg.): pp. IX (Gleitwort), Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln

Massin P., Bocquet L., Hutten D., Badelon O., Duparc J., **1995**. *Radiographic and histologic observations of autoclaved and non autoclaved allografts in the distal femoral metaphysis in dogs*, Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur, 81(3): pp. 189-97

Matassi F., Angeloni R., Carulli C., Civinini R., Di Bella L., Redl B., Innocenti M., **2012**. *Locking plate and fibular allograft augmentation in unstable fractures of proximal humerus*, Injury 43(11): pp. 1939-1942

Matti H., **1932**. *Über die Behandlung von Pseudarthrosen mit Spongiosatransplantation*, Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie, mit besonderer Berücksichtigung der Frakturenlehre und der orthopädisch-chirurgischen Technik 31(1): pp. 218-231

McAndrew MP., Gorman PW., Lange TA., **1988**. *Tricalcium phosphate as a bone graft substitute in trauma: preliminary report*, Journal of orthopaedic trauma 2(4): pp. 333-339

Medawar PB., **1944**. *The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council*, Journal of anatomy 78(Pt 5): pp. 176-199

Miclau T., Edin ML., Lester GE., Lindsey RW., Dahners LE., **1995**. *Bone toxicity of locally applied aminoglycosides*, Journal of Orthopaedic Trauma 9(5): pp. 401-406

Miclau T., Edin ML., Lester GE., Lindsey RW., Dahners LE., **1998**. *Effect of ciprofloxacin on the proliferation of osteoblast-like MG-63 human osteosarcoma cells in vitro*, Journal of Orthopaedic Research 16(4): pp. 509-512

Moojen DJ., von Hellemond G., Vogely HC., Burger BJ., Walenkamp GH., Tulp NJ., Schreurs BW., de Meulemeester FR., Schot CS., van de Pol I., Fujishiro T., Schouls LM., Bauer TW., Dhert WJ., **2010**. *Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty*, Acta Orthopaedica 81(6): pp. 667-673

Moore WR., Graves SE., Bain GI., **2001**. *Synthetic bone graft substitutes*, ANZ journal of surgery 71(6): pp. 354-361

Morrey BF., **1992**. *Instability after total hip arthroplasty*, Orthopaedic Clinics of North America, 23(2): pp. 237-248

Muscolo DL., Ayerzy MA., Calabrese ME., Gruenberg M., **1993**. *The use of a bone allograft for reconstruction after resection of giant-cell tumor close to the knee*. The Journal of Bone & Joint Surgery 75(11): pp. 1656-1662

Nauth A., Giannoudis PV., Einhorn TA., Hankenson KD., Friedlaender GE., Li R., Schemitsch EH., **2010**. *Growth factors: beyond bone morphogenetic proteins*, Journal of orthopaedic trauma 24(9): pp. 543-546

Nauth A., Ristevski B., Li R., Schemitsch EH., **2011**. *Growth factors and bone regeneration: how much bone can we expect?*, Injury 42(6): pp. 574-579

Nguyen HQ., Deporter DA., Pilliar RM., Valiquette N., Yakubovich R., **2004**. *The effect of sol-gel-formed calcium phosphate coatings on bone ingrowth and osteoconductivity of porous-surfaced Ti alloy implants*, Biomaterials 25(5): pp. 865-876

Nguyen H., Morgan DA., Forwood MR., **2007a**. *Sterilization of allograft bone: is 25 kGy the gold standard for gamma irradiation?*, Cell and tissue banking 8(2): pp. 81-91

Nguyen H., Morgan DA., Forwood MR., **2007b**. *Sterilization of allograft bone: effects of gamma irradiation on allograft biology and biomechanics*, Cell and tissue banking 8(2): pp. 93-105

Ooura K., Ikenaga M., Kotoura Y., Yamamuro T., **1990**. *Die Fähigkeit zur Osteokonduktion des erhitzten Knochens* (Übersetzung aus dem Japanischen), The Japanese Orthopaedic Association 64(8)

Oreffo RO., **2004**. *Growth factors for skeletal reconstruction and fracture repair*, Current opinion in investigational drugs 5(4): pp. 419-423

Otto K.B., Nierder E., Klüber D., **1996**. *Major Loss of Acetabular Bone Stock at Revision Total Hip Arthroplasty*. In: Orthopaedic Allograft Surgery, Czitrom AA., Winkler H. (Hrsg.), Springer Verlag, pp. 113-117

Padgett DE., Warashina H., **2004**. *The unstable total hip replacement*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 420: pp. 72-79

Patel PD., Potts A., Froimson MI., **2007**. *The dislocating hip arthroplasty: prevention and treatment*, The Journal of Arthroplasty, 22(4 Suppl 1): pp. 86-90

Pitzen T., Kränzlein K., Steudel WI., Strowitzki M., **2004**. *Complaints and findings at the iliac crest donor site following anterior cervical fusion*, Zentralblatt für Neurochirurgie 65(1): pp. 7-12

Pruss A., Kao M., Kiewewetter H., von Versen R., Pauli G., **1999**. *Virus safety of avital bone tissue transplants: evaluation of sterilization steps of spongiosa cuboids using a peracetic acid- methanol mixture*, Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization 27(3): pp. 195-201

Pruss A., Hansen A., Kao M., Gürtler L., Pauli G., Benedix F., Von Versen R., **2001a**. *Comparison of the efficacy of virus inactivation methods in allogeneic avital bone tissue transplants*. Cell Tissue Bank 2(4): pp. 201-215

Pruss A., Baumann B., Seibold M., Kao M., Tintelnot K., von Versen R., Radtke H., Dörner T., Pauli G., Göbel UB., **2001b**. *Validation of the sterilization procedure of allogeneic avital bone transplants using peracetic acid-ethanol*, Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization 29(2): pp. 59-66

Pruss A., Kao M., Gohs U., Koscielny J., von Versen R., Pauli G., **2002a**. *Effect of gamma irradiation on human cortical bone transplants contaminated with enveloped and non-enveloped viruses*, Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization 30(2): pp. 125-133

Pruss A., Perka C., Degenhardt P., Maronna U., Büttner-Janzen K., Paul B., Müller K., Klumpp C., Bruck JC., Von Versen R., **2002b**. *Clinical efficacy and compatibility of allogeneic avital tissue transplants sterilized with a peracetic acid/ethanol mixture*, Cell and tissue banking 3(4): pp. 235-243

Pruss A., Seibold M., Benedix F., Frommelt L., von Garrel T., Gürtler L., Dörffel Y., Pauli G., Göbel UB., **2003a**. *Validation of the 'Marburg bone bank system' for thermodisinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi, and spores*. *Biologicals* 31(4): pp. 287-294

Pruss A., Göbel UB., Pauli G., Kao M., Seibold M., Möning HJ., Hansen A., von Versen R., **2003b**. *Peracetic acid-ethanol treatment of allogeneic avital bone tissue transplants—a reliable sterilization method*, *Annals of transplantation* 8(2): pp. 34-42

Pruss A., Kao M., von Garrel T., Frommelt L., Gürtler L., Benedix F., Pauli G., **2003c**. *Virus inactivation in bone tissue transplants (femoral heads) by moist heat with the 'Marburg bone bank system'*, *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization* 31(1): pp. 75-82

Pruß A., Frommelt L., **2012a**. *Spenderauswahl und Labortestung*, In: *Knochentransplantation, Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen*, Jerosch J., Katthagen B.-D., Pruß A. (Hrsg.): pp. 13-18, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln

Pruß A., **2012b**. *Gewebeverarbeitung*, In: *Knochentransplantation, Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen*, Jerosch J., Katthagen B.-D., Pruß A. (Hrsg.): pp. 25-33, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln

Regel G., Südkamp NP., Illgner A., Buchenau A., Tscherne H., **1992**. *15 years allogeneic bone transplantation. Indications, treatment and results*, *Der Unfallchirurg* 95(1): pp. 1-8

Renkawitz T., Tingart M., Beckmann J., Kalteis T., Grifka J., Winkler R.U., Ellenberger M., Lorenz K-U., **2011** *Erkrankungen und Verletzungen von Hüftgelenk und Oberschenkel*, In: *Orthopädie und Unfallchirurgie: Für Praxis, Klinik und Facharztprüfung*, Grifka J., Kuster M. (Hrsg.), pp. 711-756, Springer-Verlag

Rensing L., Rippe V., **2014**. *Knochenskelett, Knorpel, Bänder und Sehnen*, In: *Altern, Zelluläre und molekulare Grundlagen, körperliche Veränderungen und Erkrankungen, Therapieansätze*, Rensing L., Rippe V. (Hrsg.), pp. 71-85, Springer Verlag Berlin Heidelberg

Roberts TT., Rosenbaum AJ., **2012**. *Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing*, *Organogenesis* 8(4): pp. 114-124

Rozen B., Brosh T., Salai M., Herman A., Dudkiewicz I., **2009**. *The effects of prolonged deep freezing on the biomechanical properties of osteochondral allografts*, *Cell and tissue banking* 10(1): pp. 27-31

Rueger JM., **1998**. *Bone substitution materials. Current status and prospects*, *Der Orthopäde* 27(7): pp. 72-79

Rueger JM., Hägele J., Lehmann W., Rücker A., Schlickewei C., **2010**. *Knochenaufbau-Knochenersatzmaterialien*, *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 5(5): pp. 295-314

Russell LA., **2013**. *Osteoporosis and orthopedic surgery: effect of bone health on total joint arthroplasty outcome*, *Current Rheumatology Reports*, 15(11): p. 371

Salai M., Brosh T., Keller N., Perelman M., Dudkiewitz I., **2000**. *The effects of prolonged cryopreservation on the biomechanical properties of bone allografts: a microbiological, histological and mechanical study*, *Cell and tissue banking* 1(1): pp. 69-73

Sanz-Reig J., Lizaur-Utrilla A., Miralles-Muñoz F., **2015**. *Risk factors for total hip arthroplasty dislocation and its functional outcomes*, *Revista Española de Cirugía Ortopédica Traumatología*, 59(1): pp. 19-25

Schmidmaier G., Schwabe P., Strobel C., Wildemann B., **2008**. *Carrier systems and application of growth factors in orthopaedics*, *Injury* 39(2): pp. 37-43

Schweiberer L., Hallfeldt K., Mandelkow H., **1986**. *Osteoid induction*, *Orthopäde* 15(1): pp. 3-9

Schwenzer N., Ehrenfeld M., **2011**. *Plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie*, In: *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, Schwenzer N., Ehrenfeld M. (Hrsg.): pp. 435-476, 4. Auflage, Thieme

Siemssen B., **2003**. *Allogene Knochentransplantate in der Revisionsarthroplastik des Hüftgelenks. Einfluß der Vorbehandlung des azetabulären Transplantates auf dessen Haltbarkeitserwartung gemessen an der Standzeit der Pfannenkomponente*. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Smith RA., Ingels J., Lochemes JJ., Dutkowsky JP., Pifer LL., **2001**. *Gamma irradiation of HIV-1*, Journal of orthopaedic research 19(5): pp. 815-819

Starker M., Kandziora F., Jäger A., Kerschbaumer F., **1998**. *Pfannenrekonstruktion mit Pfannenstützschalen*. Orthopäde 27 (6): pp. 366-374, Springer-Verlag

Summers BN., Eisenstein SM., **1989**. *Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion*, The Journal of bone and joint surgery. British volume 71(4): pp. 677-680

Takagi S., Chow LC., **2001**. *Formation of macropores in calcium phosphate cement implants*, Journal of materials science. Materials in medicine 12(2): pp. 135-139

Taylor G.J.S., Bannister G.C., Calder S., **1990**. *Perioperative wound infection in elective orthopaedic surgery*. The Journal of hospital infection 16: pp. 241-247

Teschner M., Küsswetter W., **1999**. *Gentechnisch induziertes Knochenwachstum*, Deutsches Ärzteblatt 96(28-29): A-1891/ B-1591/ C-1411

Thabe H., Schill S., **2007**. *Two-stage reimplantation with an application spacer and combined with delivery of antibiotics in the management of prosthetic joint infection*, Operative Orthopädie und Traumatologie 19(1): pp. 78-100

Thoma DS., Kruse A., Ghayor C., Jung RE., Weber FE., **2015**. *Bone augmentation using a synthetic hydroxyapatite/silica oxide-based and a xenogenic hydroxyapatite-based bone substitute materials with and without recombinant human bone morphogenetic protein-2*, Clinical oral implants research 26(5), pp. 592-598

Turner RS., **1994.** *Postoperative total hip prosthetic femoral head dislocations. Incidence, etiologic factors, and management*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 301: pp. 196-204

Urist MR., Silverman BF., Buring K., Dubuc FL., Rosenberg JM., **1967.** *The bone induction principle*, Clinical Orthopaedics and Related Research 53: pp. 243-283

Urist MR., Strates BS., **1971.** *Bone morphogenetic protein*, Journal of Dental Research, 50(6): pp. 1392-1406

Vaccaro AR., Chiba K., Heller JG., Patel TCh., Thalgott JS., Truumees E., Fischgrund JS., Craig MR., Berta SC., Wang JC., North American Spine Society for Contemporary Concepts in Spine Care, **2002.** *Bone grafting alternatives in spinal surgery*, The spine journal: official journal of the North American Spine Society 2(3): pp. 206-215

Vilmar K., Bachmann K.-D., **1996.** *Bekanntmachungen: Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Richtlinien zum Führen einer Knochenbank*, Deutsches Ärzteblatt 93(34-35): A-2166/ B-1872/ C-1748

Von Garrel T., Knaepler H., Gürtler L., **1997.** *Inactivation of HIV-1 in human femur heads using a heat disinfection system (Lobator SD-1)*, Unfallchirurg 100(5): pp. 375-381

Von Garrel T., Gotzen, **1998.** *Allogene Knochen transplantation und Knochenbanking*, Der Unfallchirurg 101(9): pp. 713-727

Wagner M., Pesch HJ., **1989.** *Autoclaved bone grafts in prosthesis replacement of the hip*, Der Orthopäde 18(5): pp. 463-467

Wetters NG., Murray TG., Moric M., Sporer SM., Paprosky WG., Della Valle CJ., **2013.** *Risk factors for dislocation after revision total hip arthroplasty*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 471(2): pp. 410-416

Wirtz D. C., Niethard F.U., **1997**. *Ursachen, Diagnostik und Therapie der aseptischen Hüftendoprothesenlockerung- eine Standortbestimmung*. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie, 135(4): pp. 270-280, Thieme

Wolski H., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J., Greber A., Pieńkowski W., Drews K., Kleiewski A., Seremak-Mrozikiewicz A., **2015**. *Polymorphism of bone morphogenetic protein (BMP 2) and osteoporosis etiology*, Ginekologia polska, 86(3): pp. 203-209

Zhu L., Liu Y., Yang Z., Li H., Wang J., Zhao C., Chen X., Zhang Y., **2014**. *Locking plate fixation combined with iliac crest bone autologous graft for proximal humerus comminuted fracture*, Chinese Medical Journal 127(9): pp. 1672-1676

Zimmermann G., Moghaddam A., **2011**. *Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes*, Injury 42(2): pp. 16-21

Zimmermann R., Gabl M., Lutz M., Angermann P., Gschwentner M., Pechlaner S., **2003**. *Injectable calcium phosphate bone cement Norian SRS for the treatment of intra-articular compression fractures of the distal radius in osteoporotic women*, Archives of orthopaedic and trauma surgery 123(1): pp. 22-27