

Der Unfallchirurg Weiterbildung

Allogene Knochentransplantation und Knochenbanking

T. v. Garrel, L. Gotzen,

**Klinik für Unfallchirurgie
Philipps-Universität Marburg
Leiter: Prof. Dr. L. Gotzen**

1998

**Korrekturadresse:
Dr. Thomas von Garrel
Klinik für Unfallchirurgie
Philipps-Universität
Baldingerstraße
35043 Marburg
06421 286216**

Lernziele

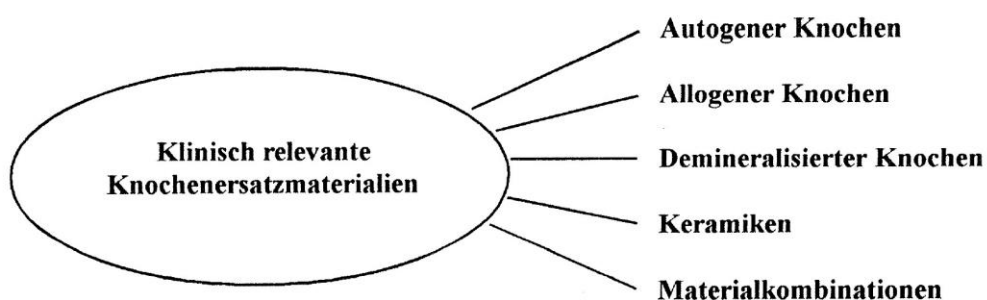
Es sollen im nachfolgenden Beitrag die wissenschaftlichen und praktischen Grundlagen der allogenen Knochentransplantation und des Knochenbanking auf der Basis der aktuellen Erkenntnisse vermittelt werden. Die von der Bundesärztekammer 1996 in aktualisierter Fassung erlassenen Richtlinien zum Führen einer Knochenbank werden dargestellt und ergänzend kommentiert. Da auch bei strenger Beachtung der Richtlinien keine vollständige Transplantatsicherheit in Bezug auf die Übertragung von Krankheitserregern zu erreichen ist, werden die gebräulichen Verfahren zur Knochensterilisation und Knochendesinfektion vorgestellt. Ausführlicher eingegangen wird auf die 80°C-Thermobehandlung, die sich in der Praxis bewährt hat sowie ohne größeren organisatorischen und finanziellen Aufwand kliniksintern etablieren läßt. Auch die Kostenseite für das in der klinikseigenen Knochenbank vorgehaltene Transplantat wird angesprochen und ein Vergleich zu kommerziell vertriebenem Knochen sowie keramischen Ersatzmaterialien vorgenommen.

Knochendefekte stellen ein häufiges und nach wie vor schwieriges Therapieproblem dar. Es ist davon auszugehen, daß sich bei ca. 15 % aller Operationen am Skelettsystem die Notwendigkeit zum Knochenersatz ergibt, um Stabilität und Form des betroffenen Skelettabschnitts wiederherzustellen zu können [135].

Theoretisch lassen sich folgende Eigenschaften eines „idealen“ **Knochenersatzes** formulieren:

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

Keines der Ersatzmaterialien, die sich in der klinischen Anwendung befinden, ist in der Lage, sämtliche oben genannten Qualitäten auf sich zu vereinigen.



Unabhängig vom verwendeten Knochenersatzmaterial kommt für dessen Einheilungs- und Integrationsprozesse der Qualität des Transplantatlagers größte Bedeutung zu. Nach Lexer werden **drei Arten von Transplantatlager** unterschieden [85]:

- > Ersatzstarkes Lager
- > Ersatzschwaches Lager
- > Ersatzunfähiges Lager

Das ersatzstarke Lager zeichnet sich aus durch gute Vaskularisation, während beim ersatzunfähigen Lager das Gewebe im Defektbereich weitgehend avital ist oder eine erheblich verminderte Durchblutung aufweist, häufig kombiniert mit ossärer Instabilität [42]. Bei solch ungünstigen biologischen und biomechanischen Verhältnissen sind zur Verbesserung der Einheilungsbedingungen des Knochenersatzmaterials vorbereitende chirurgische Maßnahmen wie Weichteil- und Knochendebridement, Osteosynthesen und Weichteilrekonstruktionen erforderlich.

Bei der Auswahl des Ersatzmaterials sind die Lagerqualitäten unbedingt zu berücksichtigen. Je ersatzschwächer das Lager ist, desto höhere Anforderungen sind an die biologische Potenz des Knochenersatzes zu stellen [42,60].

Die autogene Spongiosa ist allen anderen Knochenersatzmaterialien hinsichtlich der biologischen Wertigkeit überlegen. Vor allem beim Vorliegen eines ersatzschwachen Lagers stellt derzeit das körpereigene Spongiosatransplantat nach wie vor den Goldstandard dar. Durch die Bereitstellung von gentechnisch erzeugten und hochgradig osteoinduktiv wirkenden Knochenwachstumsfaktoren scheinen sich jedoch für die nahe Zukunft Alternativen zu bieten [107,136].

Wenn große Defekte aufzufüllen und zu überbrücken sind, stößt der autogene Knochenersatz wegen der begrenzten Verfügbarkeit an seine Grenzen. Darüberhinaus gibt es weitere Limitierungen. Bei Kindern, Schwerverletzten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand stellt die Entnahme von großen Transplantaten durch die damit verbundene Ausweitung des Operations- und Gewebetraumas einen oftmals nicht vertretbaren Zweiteingriff dar. Die Entnahmeoperationen gehen mit einer relativ hohen Komplikationsrate einher [47,55]. So wird die Hämatomrate mit bis zu 64% angegeben [108]. Häufig sind auch Nervenläsionen und Infektionen. Nicht selten kommt es als Folge der Entnahme großer Transplantate zu Frakturen. Selbst über Organverletzungen und Eingeweideherniationen wird im Zusammenhang mit der Becken-spanentnahme in der Literatur berichtet [15].

Entwicklung der allogenen Knochentransplantation und des Knochenbanking

1881 wurde erstmals von Macewen über die erfolgreiche Verpflanzung von Fremdknochen berichtet [89]. Die Verwendung allogener Transplantate blieb zunächst auf Einzelfälle beschränkt [8,33]. Es handelte sich dabei um frischen Knochen, der meist von Amputaten gewonnen wurde. Lexer berichtete 1908 nicht nur über die erfolgreiche Transplantation von großen, allogenen Knochensegmenten, sondern auch von ganzen Gelenken [84]. Wegen der begrenzten Verfügbarkeit von frischem allogenen Knochenmaterial begann man sich frühzeitig, mit der Konservierung zu beschäftigen. Bereits 1861 wurden von Ollier sowie nach ihm von Grohé und Marpurgo experimentelle Untersuchungen zur Gewebekühlung publiziert [56,94,98]. Als Begründer der Kältekonservierung gilt jedoch Carrel, der 1912 über die Erfahrungen französischer Kriegschirurgen berichtete, die gekühlten Knochen bis zur Verwendung monatelang lagerten [26]. Nach eigenen Untersuchungen empfahl Carrel eine Kühlung bei Temperaturen von minus 1 bis 2°C.

Vermehrt durchgeführt wurden allogene Knochentransplantationen aber erst mit Einführung der systematischen Kryokonservierung durch Inclan, Bush, Garber und Wilson in den 40iger Jahren [24,25,69,133]. Dabei verwendete Bush erstmals Tiefkühlgeräte, die eine Transplantatlagerung über Monate bei Temperaturen um minus 25°C ermöglichten. Er prägte auch den Begriff des Knochenbanking, der sämtliche Schritte von der Transplantatgewinnung bis zur Transplantatfreigabe beinhaltet.

In der Folge erschienen zahlreiche Berichte über die Etablierung von Knochenbanken aus verschiedenen Ländern [24,25,69,133]. Bereits 1953 konnte FRANTZ eine Sammelstatistik über 3104 klinische Anwendungen von tiefgekühlten Knochentransplantaten vorlegen und über eine Erfolgsrate von 80 - 90 % berichten [46]. In der Folgezeit wurde allogener Knochen immer häufiger zur Auffüllung und Überbrückung ossärer Defekte verwendet. Zahlreiche positive Berichte über erfolgreich durchgeführte Transplantationen wurden veröffentlicht [14,53,83,105,116].

Mittlerweile werden in den USA jährlich ca. 300.000 – 400.000 allogene Knochentransplantate verwendet [2]. Nach einer Umfrage aus dem Jahre 1990 ist davon auszugehen, daß in Deutschland über 20.000 Transplantationen pro Jahr vorgenommen werden [72]. Während sich in den USA große, überregionale Gewebebanken etabliert haben, die eine Transplantatbereitstellung zumeist auf kommerzieller Basis betreiben, gibt es in Deutschland aufgrund der gesetzlichen Grundlage bislang keine derartigen Organisationsstrukturen. Für eine zentrale Sammlung, Aufbereitung, Lagerung und Verteilung allogener Gewebetransplantate müssen diese

als Arzneimittel zugelassen sein. Wird allogener Knochen jedoch unter fachlicher Aufsicht eines verantwortlichen Arztes gewonnen und vor Ort transplantiert, entfällt diese Zulassungspflicht. Dies bedeutet, daß ein allogenes Knochentransplantat nur klinisintern verwendet werden darf [10]. Aus diesem Grund werden in den meisten größeren unfallchirurgischen und orthopädischen Kliniken eigene Knochenbanken betrieben. Bei den Transplantaten handelt es sich überwiegend um Hüftköpfe, welche beim endoprothetischen Gelenkersatz anfallen und in geringem Umfang um Knochen, der von Organ- und Gewebespendern gewonnen wird.

Einen wesentlichen Wandel der allogenen Knochentransplantation und des Knochenbanking hat sich in Deutschland 1990 mit der erstmaligen Veröffentlichung von Richtlinien zum Führen einer Knochenbank durch die Bundesärztekammer vollzogen [134]. Aufgrund der 1988 in den USA erschienenen Veröffentlichung über die HIV-Übertragung durch ein tiefgefrorenes Knochentransplantat [28], wurde in den Richtlinien eine dreimonatige Quarantänelagerung der Transplantate mit anschließender erneuter HIV-Testung des Spenders vorgeschrieben. Um der HIV-Problematik gänzlich aus dem Wege zu gehen und aufgrund der organisatorischen Schwierigkeiten bei der Durchführung des zweiten HIV-Tests, sind nach eigenen Umfragen aus den Jahren 1989 und 1992 ca 25% der Knochenbanken geschlossen worden. Der Umfang der jährlich durchgeführten Knochentransplantationen verringerte sich um ca 30% [79]. Zur generellen Erhöhung der Transplantatsicherheit und zur Vermeidung der HIV-Zweitestung begann man in vielen Kliniken Knochen zu autoklavieren [128]. Alternativ zur allogenen Knochentransplantation gelangten vermehrt keramische Knochenersatzmaterialien zum Einsatz.

Ein- und Umbau des allogenen Knochentransplantates

Im Gegensatz zum autogenen Spongiosatransplantat, in dem die Osteoblasten zum Teil überleben und im Wirtslager selbst neuen Knochen bilden (Osteogenese), geht vom tiefgefrorenen, allogenen Knochentransplantat keine zelluläre Knochenbildung aus [5]. Die Tiefkühlung bewirkt einen nahezu vollständigen Zelltod. Überlebende Osteoblasten gehen bei der vaskulären Aufschlüsselung des Transplantats aufgrund immunologischer Reaktionen zugrunde [22].

Die ossäre Regenerationsleistung des allogenen Knochentransplantates beruht vor allem auf seiner osteokonduktiven und osteoinduktiven Potenz, die zum Transplantateinbau (Apposition von neuem gebildetem Knochen) und in der Folge zu einem schleichenden Abbau und Ersatz (Creeping Substitution) führen [8,20,58,75,112].

Osteokonduktion: Die osteokonduktive Potenz beruht darauf, daß der Knochen als Leitschiene für einwachsende Gefäße wirkt. Während vom kortikalen Knochen mit seiner dichten Lamellen-

struktur kaum eine osteokonduktive Wirkung ausgeht, bietet Spongiosa mit ihrem weiten, interkonnektierten Trabekelsystem optimale Bedingungen für eine rasche Gefäßeinsprossung und besitzt daher eine hohe osteokonduktive Potenz [54,115]. Mit den einsprossenden Gefäßkapillaren gelangen zunächst unspezifische Mesenchymzellen (Osteoprogenitorzellen) in das Transplantat. Sie differenzieren sich bald zu Osteoblasten, die sich entlang der Trabekelbalkchen anlegen und Osteoid produzieren [20]. Diese endostale Knochenneubildung läßt sich radiologisch als Zunahme der Knochendichte nachweisen und ist als Hinweis für die initiale Transplantatintegration zu werten [95]. Bei spongiösen Transplantaten sollte die poröse Struktur nicht durch zu feines Mahlen oder zu starke Kompressionsverdichtung zerstört werden, da hierdurch die osteokonduktive Potenz erheblich beeinträchtigt wird [40,75]. Bei kortikalem Knochen empfiehlt es sich eine artifizielle Porosierung (z.B. Anbohren) vorzunehmen.

Osteoinduktion: Bei der vaskulären Erschließung des allogenen Knochens werden aus seiner Matrix, d. h. der amorphen Knochengrundsubstanz, Proteine freigesetzt, die als lokale Mediatoren die Proliferation der Mesenchymzellen anregen und deren Differenzierung zu Osteoblasten induzieren [112,122].

URIST gelang es 1965 aus menschlichem und tierischem Knochen durch umfangreiche Reinigungsverfahren eine säurefeste und wasserunlösliche Proteinfraction, von ihm als Bone Morphologic Protein (BMP) bezeichnet, zu isolieren [123]. In der Zwischenzeit wurden zahlreiche Subtypen des BMP sowie weitere lokale Wachstumsfaktoren aus der Knochengrundsubstanz isoliert und deren Wirkung tierexperimentell analysiert [52,74,136].

Die Konzentration dieser Faktoren im Bankknochen ist abhängig vom Lebensalter des Spenders, der Transplantatbeschaffenheit, der Transplantatbehandlung und der Lagerungsdauer [75].

In verschiedenen Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß ab dem 40. Lebensjahr die osteoinduktive Kapazität signifikant abnimmt [71,97]. In quantitativen Analysen konnte Reddi zeigen, daß im kortikalen Knochen eine deutlich höhere Konzentration an wachstumstimulierenden Faktoren vorliegt als in der Spongiosa [104]. Dennoch wird das Kortikalistransplantat aufgrund der stark verzögert ablaufenden Revaskularisation wesentlich langsamer umgebaut als Spongiosa.

Bei langstreckigen kortikalen Massivtransplantaten sind nur an den Anschlußstellen Revitalisierungs- und Umbauvorgänge zu finden, während der größte Teil avital bleibt. Auch bei voluminösen Spongiosatransplantaten zieht sich der Integrationsprozeß über Jahre hin. Von manchen Autoren wird bezweifelt, ob es überhaupt zu einem vollständigen Umbau kommt [124]. In der klinischen Praxis ist dies dahingehend zu berücksichtigen, daß die Entfernung von Osteosyntheseimplantaten entweder gänzlich unterbleiben oder erst nach mehreren Jahren erfolgen sollte, um das Transplantat vor Überlastung zu schützen.

Übertragungsrisiko von Infektionserreger durch allogene, kryokonservierte Knochentransplantate

Mit der zunehmenden Verbreitung der allogenen Knochentransplantation rückten auch die damit verbundenen Gefahren für den Transplantatempfänger mehr ins Bewußtsein [73,132] (**Tab1.**). Im Vordergrund steht dabei die Übertragung von viralen und bakteriellen Krankheitserregern.

Tabelle 1: Relevante humanpathogene Erreger, die bei der allogenen Knochentransplantation übertragbar sind

Bakterien	Alle Bakterien können übertragen werden. Am häufigsten sind vegetative Bakterien, vor allem Staphylokokken und Streptokokken.
Viren	Hepatitis-A-Virus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-Delta-Virus, Cytomegalievirus, Epstein Barr Virus, HIV I + II, HTLV-I, Parvovirus, Rabiesvirus
Andere	Treponema pallidum, Trypanosomen, Malaria plasmodien, Mikrofilarien, Babesia microti
Prionen	Creutzfeldt-Jacob-Agens

Bakterielles Erkrankungsrisiko

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, bewegen sich die Angaben über die bakterielle Besiedlungsrate von allogenen, unter sterilen Bedingungen entnommenen Knochentransplantaten in der Literatur zwischen 1% bis 92% [91,126]. Diese extreme Spannweite läßt sich am ehesten durch Unterschiede in den mikrobiologischen Untersuchungstechniken erklären [50] (**Tab.2**). Dabei werden Staphylokokken- und Streptokokkenspezies als häufigste Kontaminanten angegeben.

Tabelle 2: Bakterielle Besiedlungsrate von allogenem Knochen, der unter sterilen Bedingungen entnommen wurde.

Autor	Jahr	Kontaminationsrate
FITZGERALD [45]	1973	30%
DOPPELT [36]	1981	37%
MALININ [90]	1986	65%
KUNER [83]	1986	5%
BETTIN [11]	1991	22%
CHASE [30]	1991	13%
KNAEPLER [77]	1991	16%
BLOEM [13]	1993	55%
MARKIEWICZ [91]	1993	51%
GARRISON [51]	1993	20%
BARRIOS [7]	1994	6.6%
VEEN [126]	1994	92%
HUSTED [68]	1996	>1%
DEIJKERS [35]	1997	53%

Eine bakterielle Kontamination führt nicht zwangsläufig zu einer Infektion beim Empfänger, da es sich zumeist um Bakterienspezies mit niedriger Pathogenität und geringer Keimzahl handelt. Die in der Literatur angegebenen Infektionsraten nach Transplantation von allogenen, kryokonservierten Knochen schwanken zwischen 4 bis 15% [88,105,116,120] wobei keineswegs erwiesen ist, daß die Transplantate allein ursächlich für die Infektion verantwortlich sind.

Virales Erkrankungsrisiko

Über Einzelfälle von Hepatitis und Tollwut durch allogene Gewebetransplantate ist berichtet worden [39,66]. Analog zum Infektionsrisiko bei Bluttransfusionen und Gabe von Blutderivaten wird heute das Übertragungsrisiko von Hepatitiden bei der allogenen Knochentransplantation mit 1:10.000-50.000 für Hepatitis C und 1:100.000 für Hepatitis B angegeben [57]. Eine Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist zwar durch allogene Dura mater-Transplantate bekannt [29], über eine solche Infektion durch allogenen Knochen wurde bisher nicht berichtet.

1988 veröffentlichte das Center for Disease Control (CDC) in den USA den ersten Fall einer HIV-Infektion durch ein tiefkühlkonserviertes, allogenes Knochentransplantat [28]. 1990 konnte Buck HIV aus Sehnen- und Knochenmaterial verstorbener AIDS-Patienten nachweisen und außerdem zeigen, daß durch Tiefkühlung oder Gefriertrocknung von Knochen und Bindegewebe die Infektiosität nur graduell reduziert wird [17]. Er berechnete das HIV-Infektionsrisiko für die allogene Knochentransplantation bei strenger Spenderauswahl und serologischer Testung mit 1:1.000.000 [16]. Weitere Berichte über HIV-Infektionen durch allogene Knochentransplantate haben das Risikobewußtsein erheblich verschärft [111,113].

Erkrankungsrisiko bei rhesusinkompatibler Knochentransplantation

Eine allogene Knochentransplantation bei ABO-Blutgruppenungleichheit kann zwar zum Nachweis einer Antikörperbildung beim Empfänger führen, eine Morbidität ergibt sich daraus nicht [76]. Hingegen wurde in der Literatur mehrfach über das Auftreten eines Morbus haemoliticus neonatorum nach rhesusinkompatibler Knochentransplantation berichtet [70]. Bei rh-negativen Transplantatempfängerinnen in gebärfähigem Alter darf daher kein rh-positiver Knochen verwendet werden. Die Transplantation eines rh-negativen Knochen ist hingegen unbedenklich.

Richtlinien zum Führen einer Knochenbank

In den USA wurde 1976 die American Association of Tissue Banks (AATB) als Dachorganisation großer überregionaler Gewebebanken gegründet und erstmals mit den Standards for Tissue Banking Richtlinien zum Umgang mit allogenen Gewebetransplantaten erlassen, welche jährlich aktualisiert werden [1]. Für Europa wurden solche Richtlinien 1990 und 1991 mit der Gründung der European Association of Tissue Banks (EATB) und der European Association of Musculo Skeletal Transplantation (EAMST) formuliert [43,44].

Für Deutschland wurden spezielle Richtlinien zum Betreiben einer Knochenbank erstmals 1990 durch den wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer erlassen und zuletzt 1996 in einer 2. Fassung aktualisiert [134,135].

Aktuelle Richtlinien zum Führen einer Knochenbank des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer aus dem Jahre 1996 [135]

I. Kriterien für die Auswahl allogener Spender

Bei allen Knochenspendern ist die Spendetauglichkeit durch Anamnese, Untersuchungs- und Laboratoriumsbefunde ärztlich zu beurteilen.

Von der Knochenspende auf Dauer auszuschließen sind Spender,

- die an einer Protozoonose: Babesiose, Trypanosomiasis (Chagas-Schlafkrankheit), Leishmaniasis oder an Malaria erkrankt sind oder waren oder in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind,
- die an Syphilis, Brucellose, Rickettsiose oder Rückfallfieber erkrankt sind oder waren,
- bei denen eine HCV- oder HIV-Infektion nachgewiesen wurde, unabhängig davon, ob Krankheitserscheinungen aufgetreten sind,
- die einer Gruppe mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiko für eine HBV-, HCV- oder HIV-Infektion angehören, angehört oder dieser zugeordnet werden müssen (homo- und bisexuelle Männer, intravenös Drogenabhängige, männliche und weibliche Prostituierte, Strafgefangene, Asylbewerber aus entsprechend epidemiologisch belasteten Ländern)
- die an einer infektiösen Hepatitis unklarer Ätiologie erkrankt sind oder waren,
- die jemals mit Hypophysenhormonen (zum Beispiel Wachstumshormon) humanen Ursprungs behandelt worden sind,
- bei denen in der Familie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit aufgetreten ist,
- die Dura-mater- oder Korneatransplantate erhalten haben,
- die an bösartigen Neoplasien leiden oder litten (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinome der Haut und Basaliome),
- die alkoholkrank, medikamentenabhängig oder rauchgiftsüchtig oder dessen begründet verdächtig sind,
- die ständig mit Arzneimitteln behandelt werden, nach individueller Entscheidung durch den Arzt.

Von der Knochenspende zeitlich begrenzt zurückzustellen sind Personen,

- bei denen eine HBV-Infektion nachgewiesen wurde bzw. die eine Hepatitis B durchgemacht haben, für fünf Jahre; solche Personen sind nur dann für eine Knochenspende geeignet, wenn virologische Kriterien sicher eine erloschene Kontagiosität anzeigen,
- nach Besuch von Malaria-Endemiegebieten und Auftreten von Fieberschüben: solche Personen sind nur dann für eine Knochenspende geeignet, wenn 12 Monate keine Fieberschübe mehr aufgetreten sind und der Nachweis von Plasmodien-Antikörpern negativ ausfällt,
- die intimen Kontakt mit Personen hatten, die einer Gruppe mit erhöhtem Infektionsrisiko für HBV, HCV und HIV angehören, für 12 Monate,
- die aus einem Staat eingereist sind, in dem sich eine HBV-, HCV- oder HIV-Infektion vergleichsweise stark ausgebreitet hat: zum Beispiel Afrika südlich der Sahara, Karibik, Südostasien, Südamerika, für 12 Monate nach dem letzten Aufenthalt,
- nach Impfung gegen Tollwut (als Prophylaxe nach Exposition) für 12 Monate,
- nach Besuch von Malaria-Endemiegebieten für mindestens sechs Monate, wenn während und nach dem Aufenthalt keine Fieberschübe aufgetreten oder sonstige Hinweise für eine Malaria beobachtet worden sind,

- die Blutkomponenten, Plasmaderivate und Hyperimmunglobuline (ausgenommen Humanalbumin und Eigenblut) in den letzten sechs Monaten erhalten haben,
- nach Stichverletzungen mit durch Blut kontaminierten Injektionsnadeln für sechs Monate,
- die sich einer Akupunktur unterzogen haben, falls diese nicht von einem Arzt durchgeführt wurde, für sechs Monate,
- die sich Tätowierungen unterzogen oder bei denen Durchbohrungen der Haut zur Befestigung von Schmuck durchgeführt wurde, soweit nicht glaubhaft nachgewiesen werden kann, daß sterile Bedingungen eingehalten wurden, für sechs Monate,
- nach Verabreichung von Sera tierischen Ursprungs für sechs Monate,
- nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen (zum Beispiel gegen Poliomyelitis, Gelbfieber, Röteln, Masern, Mumps, Typhus, Cholera) für vier Wochen,
- nach anderen als den erwähnten Infektionskrankheiten (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte) für mindestens vier Wochen nach Abklingen der Symptome,
- nach Applikation von Tot- bzw. Toxoidimpfstoffen oder gentechnisch hergestellten Impfstoffen (Poliomyelitis inaktiviert, Typhus inaktiviert, Fleckfieber, Diphtherie, Influenza, Cholera inaktiviert, Tetanus, FSME, Hepatitis A) ist keine Zurückstellung erforderlich, wenn der Spender ohne klinische Symptome und bei Wohlbefinden ist.

II. Zusätzliche Ausschluß-Kriterien bei Verstorbenen

- Tod durch Vergiftung.
- Eintritt des Todes länger als 24 Stunden zurückliegend, wenn der Spender nicht innerhalb von sechs Stunden nach Eintritt des Todes gekühlt wurde. In allen anderen Fällen keine Entnahme später als 12 Stunden nach Eintritt des Todes.
- Dauer der künstlichen Beatmung länger als drei Tage vor Feststellung des Todes.
- Die Entnahme von Knochen oder Knochenteilen von dem Verstorbenen setzt dessen vorliegendes Einverständnis bzw. die Einwilligung der Angehörigen voraus.

III. Laboruntersuchungen

Die Blutentnahmen für die Laboruntersuchungen haben unmittelbar vor oder nach der Knochenentnahme zu erfolgen. Die Ergebnisse nachstehender Untersuchungen müssen negativ sein.

- Hepatitis-B-Virus-Antigen (HBsAG)
- Hepatitis-B-core-Antikörper (HBcAK)
- Hepatitis-C- Virus-Antikörper (HCV-A K)
- HIV-Antikörper (HIV 1/2)
- Syphilis-Serologie (TPHA - Test)
- Sechs Monate nach Entnahme des zur Transplantation vorgesehenen Knochens ist eine zweite Testung auf HIV-Antikörper durchzuführen. ⊕
- Da bei Mädchen und bei Frauen im gebärfähigen Alter rhesuskompatibel (Faktor D) transplantiert werden muß, ist der Rhesusfaktor des Knochenspenders ebenso wie die AB0-Blutgruppe zu dokumentieren.

IV. Untersuchung des Explantates

Das Explantat muß bei bakteriologischer Untersuchung steril sein. Dies ist durch Entnahme geeigneter Proben und deren bakteriologische Untersuchung sicherzustellen.

V. Verarbeitung und Lagerung der Explantate

Unmittelbar nach ihrer Entnahme sollen die Knochen hygienisch einwandfrei verpackt werden. Dies geschieht mit einer Dreifach-Weichverpackung oder mit einer Einfach-Hartverpackung. Eine adäquate Kryokonservierung ist bei einer Lagerungstemperatur von -70°C und tiefer gewährleistet. Die Kontrolle einer permanenten Kühlung ist sicherzustellen. Die Lagerungszeit sollte fünf Jahre nicht überschreiten.

VI. Dokumentation

Für die Transplantation von Knochen und Knochenteilen ist eine Dokumentation anzulegen, diese soll folgendes umfassen:

- Unterschriebene Einverständniserklärung von Spender und Empfänger,
- unterschriebener Anamnesebogen vom Lebendspender,
- ärztliche Bestätigung über die Berücksichtigung der zusätzlichen Ausschlußkriterien bei Knochenentnahme von Verstorbenen,
- Dokumentationsbögen über die Laboruntersuchungen,
- Dokumentationsbögen über bakteriologische Untersuchungen,
- Blutgruppen von Spender und Empfänger,
- Datum und Uhrzeit der Knochenentnahme und der -transplantation
- Einverständniserklärung des Spenders bzw. Empfängers zur Durchführung eines HIV-Antikörper-Tests sechs Monate nach Knochenentnahme,
- Die Kennzeichnung des Knochentransplantates und der dazugehörigen Begleitdokumente zur späteren Identifikation ist sicherzustellen.

⊕ Die 2. Fassung der deutschen Knochenbankrichtlinien von 1996 gestattet bei Nichtdurchführbarkeit der zweiten HIV-Testung nach 6 Monaten als Voraussetzung zur Transplantatverwertung eine Behandlung mit einem validierten Verfahren (thermische Behandlung oder Bestrahlung).

Kommentar zu den deutschen Knochenbankrichtlinien

Klinikinterne Knochenbankorganisation

Empfehlenswert ist eine schriftliche Niederlegung der klinikseigenen Knochenbankregularien, in denen die Aufgabenverteilung und Verantwortlichkeiten unter Berücksichtigung der deutschen Richtlinien festgehalten sind. Die Knochenbank sollte von einem Facharzt und einem erfahrenen Vertreter geleitet werden. Diese haben die Einhaltung der Richtlinien zu überwachen und sollten sich durch regelmäßige Fortbildungen über neue Erkenntnisse zum Knochenbankmanagement informieren. Es sollte eine jährliche Überarbeitung der klinikinternen Richtlinien vorgenommen werden. Nur so läßt sich eine höchstmögliche Sicherheit bei der Verwendung allogener Knochentransplantate erreichen.

Spenderscreening

Die Erhebung einer ausführlichen Anamnese beim Spender hinsichtlich Vorerkrankungen und Risikogruppenzugehörigkeit ist von entscheidender Bedeutung zur Minimierung der Übertragungsgefahr einer viralen Infektion durch allogene Knochentransplantate. In der zweiten Fassung der deutschen Richtlinien zum Führen einer Knochenbank von 1996 ist das Spektrum der Risikogruppenzugehörigkeit deutlich erweitert worden. Die aufgeführten anamnestischen Ausschlußkriterien sollten unbedingt Beachtung finden. In den Richtlinien wird zwar eine körperliche Untersuchung des potentiellen Knochenspenders angesprochen, aber nicht näher erläutert. Beim körperlichen Screening sollte gezielt auf opportunistischen Infektionen (z.B. Soor), Lymphknotenvergrößerungen, Karposi-Sarkome und neurologische Erkrankungen untersucht werden.

Nach der Anamneseerhebung und der körperlichen Untersuchung muß eine schriftliche Einverständniserklärung des Spenders zur weiteren Verwendung seines Gewebes sowie der notwendigen serologischen Untersuchungen auf HIV und Hepatitiden eingeholt werden. Bei verstorbenen Spendern muß das schriftliche Einverständnis der Angehörigen zur Transplantatentnahme vorliegen.

Der standardisierte Anamnesebogen, wie er in den Richtlinien vorgestellt wird, ist nur bedingt tauglich. Der größte Anteil der allogenen Knochentransplantate in Deutschland entfällt auf Hüftköpfe, die von älteren Patienten beim totalendoprothetischen Hüftgelenkersatz gewonnen werden. Standardisierte Fragen nach kürzlich stattgefundenem, sexuellen Kontakt mit Angehörigen einer HIV-Risikogruppe oder Tätowierungen innerhalb der letzten 6 Monate stoßen bei diesen Patienten häufig auf Unverständnis oder Ablehnung, so daß eine einfühlsame, individuelle Anamneseerhebung zum Spenderscreening vorzuziehen ist.

Virologische Untersuchung

Nach den aktuellen Richtlinien ist bei der serologischen Erstuntersuchung des Spenders die Bestimmung des Hepatitis B-e-Antigens (HB-e-Ag), der Hepatitis B-core-Antikörper (HB-c-Ak), der Hepatitis C-Antikörper (HCV-Ak) sowie der HIV-I und -II Antikörper vorgeschrieben. Dabei ist zu beachten, daß mit der gängigen HIV-Testung verschiedene Subtypen des HIV (z.B. Subtyp O) nicht erfaßt werden [110]. Sechs Monate nach Transplantatentnahme ist eine Zweittestung auf HIV I+II-Antikörper am Lebendspender oder bei Organspendern an den Empfängern vorzunehmen. Mit der Durchführung dieser Untersuchung läßt sich eine HIV-Übertragung jedoch nicht vollständig ausschließen, da seltene Fälle einer noch späteren Serokonversion beschrieben wurden [65,103].

Der organisatorische Aufwand der Knochenbank hat sich mit Einführung der Zweittestung erheblich erhöht [121]. Häufig können Transplantate nicht freigegeben werden, da eine Zweituntersuchung des Spenders nicht vorliegt. Die dadurch erhöhte Verwerfungsrate führt zu einer finanziellen Mehrbelastung, da die kostenintensive serologische Ersttestung bereits erfolgt ist [64,121].

Eine zweite Testung auf Hepatitis B und C wird in den neuen Richtlinien nicht gefordert. Sie sollte aber unbedingt durchgeführt werden, da es auch bei der Infektion mit Hepatitis-Viren eine serodiagnostische Lücke bis zum Auftreten der ersten nachweisbaren Antikörper im Blut gibt [19]. In den amerikanischen und europäischen Regularien zur Knochenbankführung ist diese zusätzliche Hepatitisserologie nach sechs Monaten obligat [43,44].

In der Präambel zu den aktuellen Richtlinien ist niedergelegt, daß als Alternative zum zweiten HIV-Test eine Transplantatbehandlung durch ein validiertes Verfahren (Bestrahlung oder thermische Behandlung) gestattet ist [135].

Bakteriologische Untersuchung

Die Knochenbankrichtlinien schreiben die bakteriologische Untersuchung des Knochens durch Entnahme geeigneter Proben vor. Dabei wird die Art der Probenentnahme nicht präzisiert. In eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die häufig verwendeten Watteträgerabstriche nur eine Sensitivität von durchschnittlich 60% aufweisen und damit keine geeignete Nachweismethode einer möglichen bakteriellen Besiedlung darstellen. Weitaus sicherer ist es, den Knochen intensiv zu spülen und von der Spülflüssigkeit Proben für die aerobe und anaerobe bakteriologische Untersuchung zu entnehmen [51].

Transplantatverpackung

Die Verpackung der Transplantate hat sicher und hygienisch einwandfrei zu erfolgen. Hierzu ist eine dreifache Weichverpackung (sterile Kunststoffbeutel) oder eine einfache Hartverpackung vorgeschrieben. Es empfiehlt sich bei der Hartverpackung, den Schraubverschluß des Transplantatbehälters durch einen Klebestreifen gegen unbeabsichtigtes Öffnen zu sichern. Auf der Transplantatverpackung sollte eine eindeutige Kennzeichnung (z.B. fortlaufende Transplantatnummer) gut leserlich angebracht sein. Diese sollte wisch- und temperaturresistent sein, um eine mögliche Verwechslung auszuschließen.

Transplantatkonservierung

Die gebräulichste Konservierungstechnik von allogenem Knochen stellt die Tiefkühlagerung bei Temperaturen zwischen -30 bis -80°C dar [119]. Der eutektische Punkt des Knochens, d.h. die Temperatur, bei der alle Gewebekomponenten in gefrorenem Zustand vorliegen, wird bereits bei -28°C erreicht [4]. Untersuchungen von Ascherl und EHRLICH zeigten allerdings, daß erst bei einer Lagerungstemperatur von -80°C das proteolytische Enzymsystem der Zellen (z.B. Kollagenasen) gänzlich zum Stillstand kommt [5,41]. Auch die Antigenität allogenen Knochens, welche zu Abstoßungsreaktionen führen kann, wird durch eine Konservierung bei solch tiefen Temperaturen deutlich reduziert [22]. Daher sollte die Transplantatkonservierung nur bei -80°C erfolgen. Wie zahlreiche Untersuchungen zeigten, kommt es bei dieser Tieffrierung zu fast keinem oder nur geringem Festigkeitsverlust des Knochens [5,101].

Um einen kontinuierlichen Kühlprozeß zu gewährleisten, muß das Tiefkühlaggregat mit einer CO₂-Kühlfalle, Notstromversorgung und einem Temperatur-Grenzwertalarm versehen sein. Außerdem empfiehlt sich die Installation eines Temperaturschreibers, um die lückenlose Tiefkühlung zu dokumentieren. Eine technische Wartung der Tiefkühleinrichtung sowie hygienische Überwachung (Abklatschpräparate) sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Dokumentation und Transplantatfreigabe

Der exakten Dokumentation kommt beim Knochenbanking ein hoher Stellenwert zu und obliegt dem Leiter der Knochenbank bzw. seinem Vertreter. Wie in den Richtlinien ausgeführt ist, sollte für jedes Knochentransplantat ein eigener Dokumentationsbogen angelegt werden. Als nützlich hat es sich erwiesen, in die Dokumentation Angaben zur Größe und Beschaffenheit des Transplantates (ggf. Polaroidfoto mit Zentimeterangabe) aufzunehmen, wodurch die spätere Auswahl bei der Verwendung erleichtert wird. Die Freigabe der Transplantate hat nur durch den Leiter der Knochenbank oder seinen Vertreter schriftlich zu erfolgen.

Die signifikante Unterlegenheit des autoklavierten gegenüber unbehandeltem allogenen Knochen beruht vor allem auf der Inaktivierung osteoinduktiver Proteine (z.B. BMP) [23,62]. Urist hat bereits 1967 den völligen Wirkungsverlust von BMP bei Temperaturen von über 100°C beschrieben [125]. Auch bei der klinischen Anwendung zeigte sich die Minderwertigkeit des autoklavierten Knochens [61,80]. Hinzu kommt, daß METAK in thermophysikalischen Untersuchungen nachgewiesen hat, daß die kliniksübliche Autoklavierung (121°C für 20 min. oder 134°C für 5 min) keine homogene Hitzedurchdringung von größeren Transplantaten wie humane Hüftköpfe erbringt [92]. Durch Wärmebehandlung wird die Antigenität allogener Knochentransplantate deutlich vermindert. So konnte Llyod-Robert 1952 keine Immunreaktionen bei Verwendung autoklavierten Knochens nachweisen [86]. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten Burwell und Gowland [22].

- Pasteurisation

Die thermische Inaktivierung des wärmelabilen HIV kann schon bei einer Temperatur von 57°C in 30 Minuten erreicht werden [114]. Daher hat sich die Wärmebehandlung durch Pasteurisation bei 60°C für 10 Stunden bei der Herstellung von Blutprodukten etabliert [63]. Dieses Verfahren hat sich für die Inaktivierung aller Viren, die eine Proteinhülle besitzen, als wirksam erwiesen. Eine Inaktivierung zahlreicher vegetativer Keime ist mit dieser Methode ebenfalls gegeben, jedoch zeigen einige humanpathogene Erreger (z.B. Clostridien) in diesem Temperaturbereich ein ungehindertes Wachstum [27,93]. Ein Festigkeitsverlust des Knochens tritt bei der Pasteurisation nicht auf [38,77]. Die T-Antigene der Zelloberflächen werden nach Billingham bereits bei einer Temperatur von 50°C zerstört [12]. Über positive klinische Erfahrungen mit pasteurisierten allogenen Knochentransplantaten haben Nakanishi und Toma berichtet [96,117].

- 80°C-Thermobehandlung

Die Wärmebehandlung von Hüftkopfpräparaten mit 80°C wurde von v.Garrel und Knaepler eingehend untersucht [48,49,64,77,78]. Als Grundlage für die praktische Anwendung der Wärmebehandlung zur Knochendesinfektion wurde an Hüftköpfen von unterschiedlicher Größe und Dichte im Wasserbad, das innerhalb von 30 Minuten auf 80°C erhitzt wurde, die zeitliche und örtliche Wärmeausdehnung analysiert und die Einwirkungszeit ermittelt, die auch im Zentrum von sehr großen Hüftköpfen für mindestens 10 Minuten zu dieser Temperatur führt (**Abb.2**).

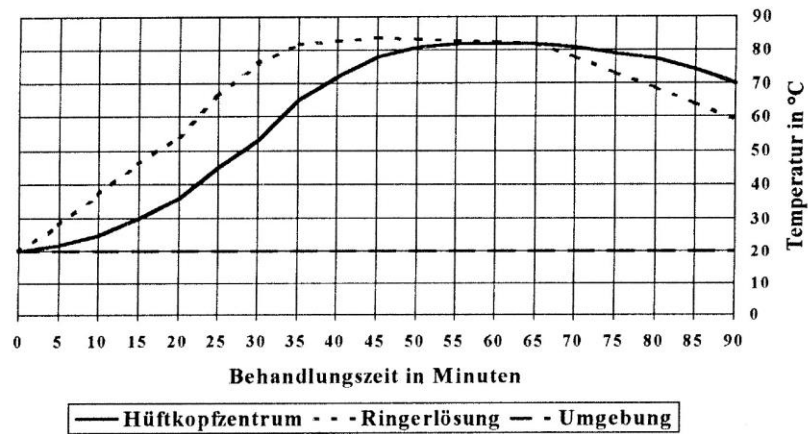


Abb.2: Temperaturentwicklung im Zentrum eines großen Hüftkopfpräparates (Durchmesser 52 mm) bei Erwärmung in Ringerlösung, die innerhalb von 30 Minuten auf 80°C erhitzt und über weitere 30 Minuten auf einem Temperaturniveau von 83°C gehalten wurde. Bei diesem Hüftkopf wird die Zieltemperatur von 80°C im Zentrum nach 50 Minuten erreicht und bleibt über 20 Minuten konstant.

Die bakterielle Desinfektionswirkung der 80°C Wärmebehandlung wurde durch Inaktivierungsversuche mit hoch angereicherten Suspensionen von klinisch relevanten Bakterienstämmen, die in das Zentrum humaner Hüftköpfe appliziert wurden, nachgewiesen [77].

In gleicher Weise wurde die virale Desinfektionswirkung bestätigt, wobei HIV sowie als Modellvirus für Hepatitis C das BVDV (bovine viral diarrhoea virus) und als Modellvirus für Hepatitis-B das CPV (canine parvovirus) verwendet wurden [32,49] (**Abb. 3**).

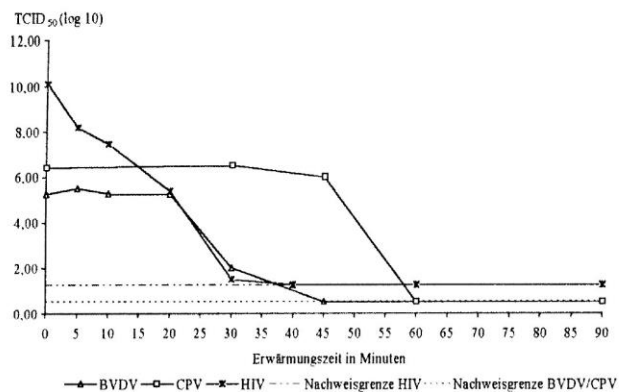


Abb.3: Inaktivierungskinetiken für BVDV (Modellvirus für Hepatitis C), CPV (Modellvirus für Hepatitis B) und HIV bei der Thermodesinfektion von zentral kontaminierten allogenen Hüftköpfen, die in gleicher Weise behandelt wurden wie in Abb 2 beschrieben. Nach 40-minütiger Behandlungszeit findet sich eine vollständige Inaktivierung von BVDV, nach 45 Minuten von HIV und nach 60 Minuten von CPV bei einer Gesamtbehandlungszeit von 90 Minuten. (Untersuchungen durchgeführt in Zusammenarbeit mit dem Max v. Pettenkofer Institut der LMU München und dem CLB (Central Laboratory of the Netherland Red Cross Blood Transfusion Service, Amsterdam).

Die 80°C Wärmebehandlung führt nicht zu einem wesentlichen Festigkeitsverlust des Knochens. Tierexperimentell wies der 80°C erhitze gegenüber dem autoklavierten Knochen eine deutlich bessere Einheilung auf. Die höhere biologische Wertigkeit beruht zum einen auf die weitgehend erhaltene osteoinduktive Wirkung. Wie verschiedene Untersucher zeigen konnten, besitzt das mit 80°C behandelte Transplantat zwischen 80 bis 50% seiner osteoinduktiven Kapazität [62,99]. Zum anderen wird die osteokonduktive Wirkung durch die Wärmebehandlung nicht beeinträchtigt. Weiterhin wurde in eigenen Untersuchungen eine Inaktivierung des Rhesusfaktors mit der 80°C-Thermobehandlung nachgewiesen [31].

Auf der Basis dieser umfassenden Grundlagenforschung wurde für den klinischen Einsatz zusammen mit der Firma Telos das Marburger Wärmedesinfektionssystem für allogene Hüftkopfpräparate entwickelt (Lobator sd-1) (Abb.4).

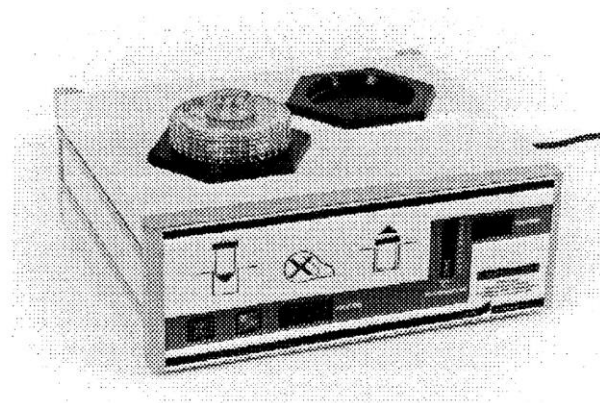
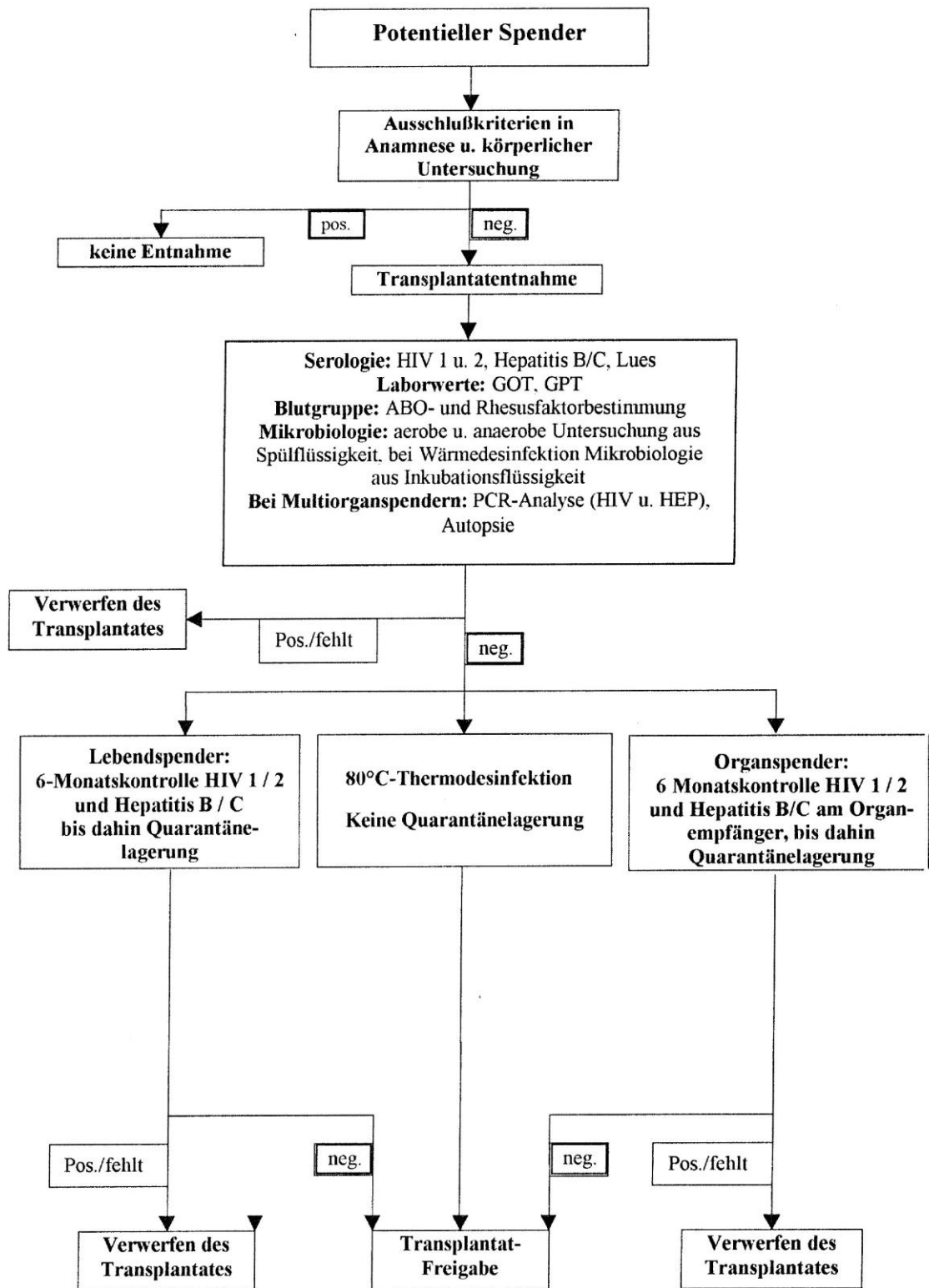


Abb 4: Lobator sd-1 zur thermischen Desinfektion allogener Hüftkopftransplantate

Der auf dem Operationstisch entknorpelte und in den Transplantatbehälter eingebrachte Hüftkopf wird sofort thermobehandelt. Nach der Abkühlungsphase wird die Inkubationsflüssigkeit unter sterilen Bedingungen umgefüllt. Aus ihr werden Proben zur aeroben und anaeroben mikrobiologischen Untersuchung gewonnen. Bis zur Verwertung des Transplantates wird dieses bei -80°C kryokonserviert. In der **Tabelle 3** sind die Vor- und Nachteile der Kryokonservierung und der 80°C- Thermodesinfektion vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 3: Vor- und Nachteile des kryokonservierten und 80°C thermodesinfizierten allogenen Knochentransplantates

Kryokonserviertes Transplantat	80°C-thermodesinfiziertes Transplantat
Erhaltene osteoinduktive Potenz	Herabgesetzte osteoinduktive Potenz
Kein Festigkeitsverlust	Festigkeitsverlust von 10-15 %
2. HIV-Test erforderlich	Kein 2. HIV-Test erforderlich
Eingeschränkte virale Sicherheit	Hohe virale Sicherheit
Eingeschränkte bakterielle Sicherheit	Hohe bakterielle Sicherheit
Rhesusantigenität vorhanden	Keine Rhesusantigenität



Aktualisierter Algorithmus für das Knochenbanking unter Berücksichtigung der 80°C-Thermodesinfektion und der international vorgeschriebenen Hepatitis-Testung nach 6 Monaten.

Indikationen für die allogene Knochentransplantation

Das Indikationsspektrum für die allogene Knochentransplantation ist breit gefächert und erstreckt sich auf nahezu alle Pathologien und Bereiche des Skelettsystems.

- Bei der Osteosynthese von Frakturen dient allogener Knochen zur Auffüllung und Überbrückung von Defekten, zur Anlagerung an denudierte Fragmente sowie zur Unterfütterung und Abstützung angehobener Gelenkflächen. Im Rahmen der Primärversorgung von Frakturen mit schwerem Weichteilschaden sollte allerdings wegen der erhöhten Infektionsgefahr keine allogene Spongiosaplastik vorgenommen werden, sondern sekundär bei gesicherter Weichteilheilung.
- Zur Sanierung von oligodystrophen und atrophischen Pseudarthrosen eignen sich besonders spongiöse Blockinterponate, die aufgrund ihrer hohen Festigkeit wesentlich zur Stabilität der Osteosynthese beitragen.
- Bei ossären Substanzdefekten nach Infektdebridement sollte die Indikation zur allogenen Knochenverpflanzung nur dann gestellt werden, wenn ein ersatzstarkes Transplantatlager vorliegt und Keimfreiheit besteht. Es empfiehlt sich, in das Wirtslager zur Erlangung einer lokalen Bakterizidie einen resorbierbaren Antibiotikaträger (z.B. Sulmycin Implant) mit einzubringen.
- Hüftkopftransplantate eignen sich besonders gut für additive Korrekturen von Fehlstellungen. Sie lassen sich in Größe und Form paßgerecht zuschneiden und ergeben eine solide Abstützung.
- Vielseitig einsetzbar sind allogene Knochentransplantate bei Fusionsoperationen an der Wirbelsäule. Insbesondere bei erforderlicher Korporektomie resultieren lange Defektstrecken, die nur schwer mit autogenem Knochenmaterial zu überbrücken sind. Mit großen allogenen Spongiosablocktransplantaten und adäquater osteosynthetischer Stabilisierung lassen sich belastungsfähige Spondylodesen erstellen, die keiner äußeren Protektion bedürfen. Dorsalseitig werden allogene Transplantate als interspinale H-Späne und zur interlaminären Spongiosaanlagerung verwendet.

- Insbesondere in der Endoprothetik ist die allogene Knochentransplantation unverzichtbar. Bei Wechseloperationen am Hüft- und Kniegelenk liegen oftmals ausgedehnte Defektsituationen vor, zu deren Auffüllung autogenes Knochenmaterial nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht.
- Sehr bewährt hat sich allogenes Knochenmaterial zur Defektauffüllung bei Knochenzysten und Enchondromen.
- Bei Skelettmetastasen und pathologischen Frakturen muß oftmals auf allogene Knochentransplantate zurückgegriffen werden, um einen biologischen Knochenersatz vornehmen zu können.
- Bei Resektion von primären Knochentumoren werden allogene Massivtransplantate zur Defektüberbrückung und Kontinuitätswiederherstellung herangezogen. Zur Gelenkrekonstruktion werden osteoartikuläre Transplantate verwendet.
- Allogener Knochen in Form von paßgerecht zugeschnittenen Spongiosablöcken und –scheiben läßt sich vorzüglich zum Knochenersatz am Becken verwenden, wenn dort große trikortikale Transplantate entnommen werden müssen.

Obwohl in der Auflistung sicherlich nicht alle Indikationen für die allogene Knochentransplantation berücksichtigt sind (z.B. Verwendung bei Arthrodesen), läßt sich doch aus ihr die große klinische Bedeutung des allogenen Knochenersatzes ablesen.

Klinische Anwendung thermodesinfizierter allogener Hüftkopftransplantate

Der Lobator sd-1 befindet sich seit 1992 im klinischen Einsatz. Mittlerweile arbeiten über 250 Knochenbanken weltweit damit. Mehr als 35.000 thermodesinfizierte Hüftkopftransplantate wurden bisher verwendet. In der eigenen Klinik wurden zwischen 1992 und 1997 505 Transplantationen vorgenommen (**Abb. 5**). 217 Transplantatempfänger sind in einer retro- und prospektiven Studie untersucht worden. Radiologisch zeigte sich insgesamt eine gute Transplantateinheilung. Die Infektionsrate betrug 4,6% [48]. In den Abbildungen 6-9 sind einige klinische Anwendungen dargestellt (**Abb.6-9**).

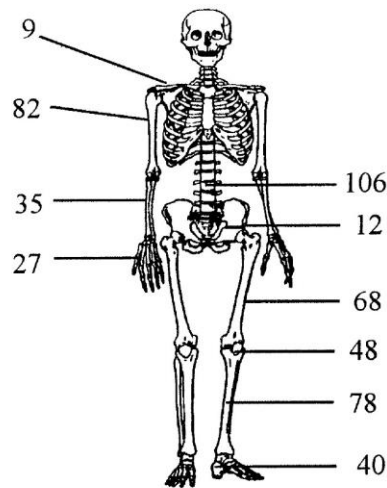


Abb 5: Lokalisationsverteilung der im Zeitraum von 1992-1997 verwendeten thermodesinfizierten Hüftköpfe (n=505)

Abbildung 6a-d:

- 6a:** III° offene distale C3-Femurfraktur links mit begleitender Tibiakopffraktur bei einem 25-jährigen Patienten nach Verkehrsunfall. Primärversorgung mittels Verschraubung und externer Transfixation.
- 6b:** Definitive Osteosynthese nach 1 Woche und Defektüberbrückung am Femur mit fünf Spongiosablöcken aus allogenen, thermodesinfizierten Hüftköpfen, zusätzliche Anlagerung von allogenen Spongiaschips und gemahlener Spongiosa.
- 6c:** Röntgenstatus nach fünf Monaten. Kein Instabilität- oder Resorptionszeichen, fortgeschrittene Transplantatintegration.
- 6d:** Radiologische Situation nach 48 Monaten mit stabiler Defektüberbrückung.

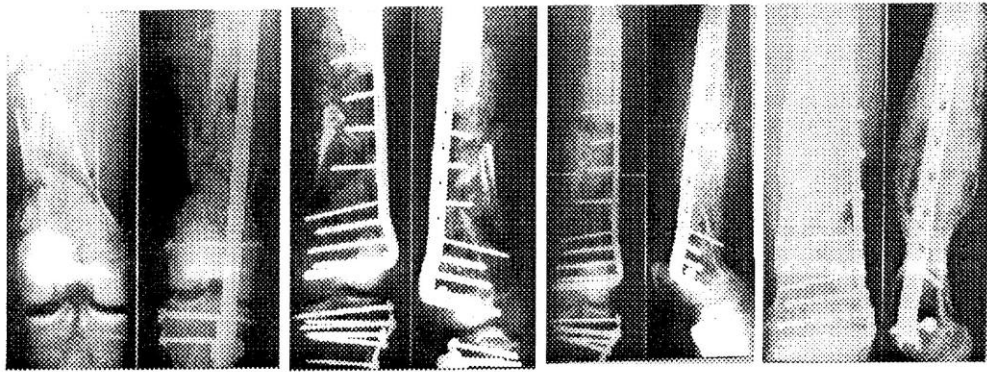


Abbildung 7a-c:

- 7a:** Komplette Burstungsfraktur LWK-4 bei einem 27-jährigen Patienten mit inkompletter Cauda-equina Symptomatik.
- 7b:** Korporektomie LWK-4 und ventrale Spondylodese mit allogenem, thermodesinfiziertem Hüftkopftransplantat und Plattenosteosynthese
- 7c:** Röntgenkontrolle 18 Monate nach der Spondylodese. Kein sekundärer Korrekturverlust. guter Transplantateinbau.

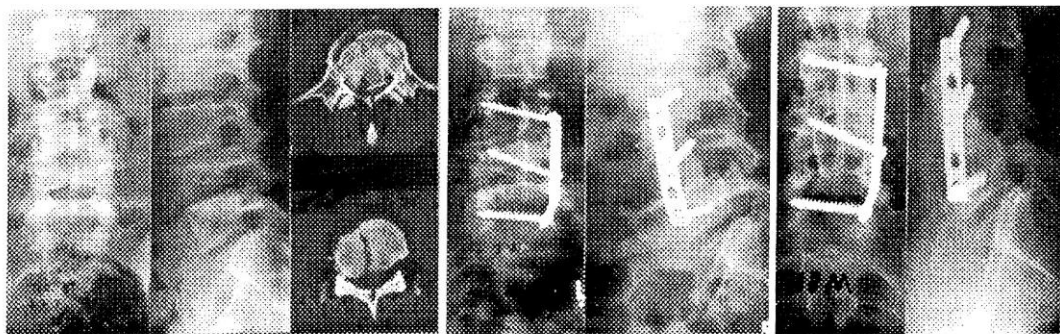


Abbildung 8a-c:

- 8a:** Pathologische proximale Tibiafraktur durch Enchondrom bei einem 14-jährigen Patienten
- 8b:** Röntgenstatus drei Monate nach Enchondromausräumung und Defektauffüllung mit thermodesinfizierter allogener Spongiosa sowie Plattenosteosynthese. Zu diesem Zeitpunkt bereits vollständige Konsolidierung.
- 8c:** Röntgenkontrolle nach Plattenentfernung, die 12 Monate postoperativ erfolgte. Gutes Remodelling mit weitgehend normaler Knochenstruktur

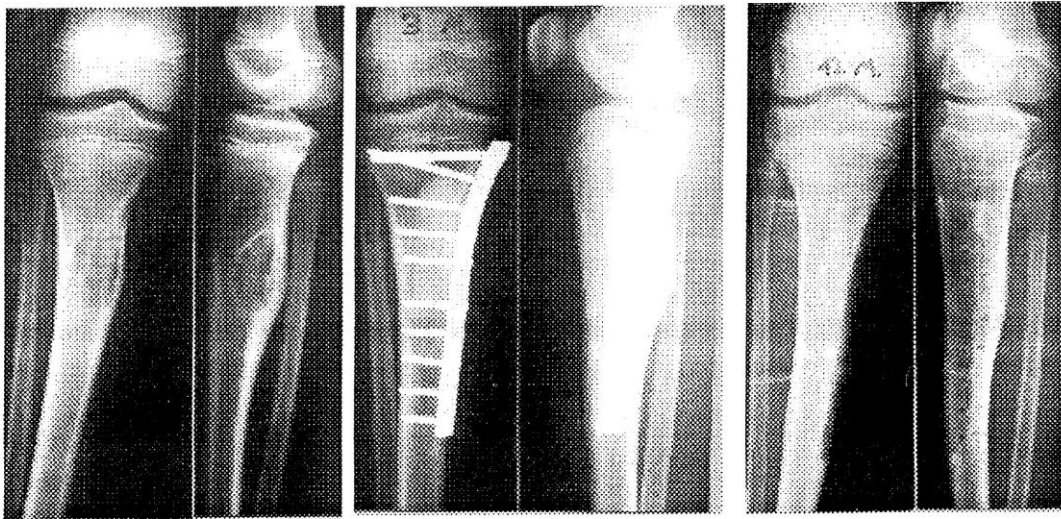
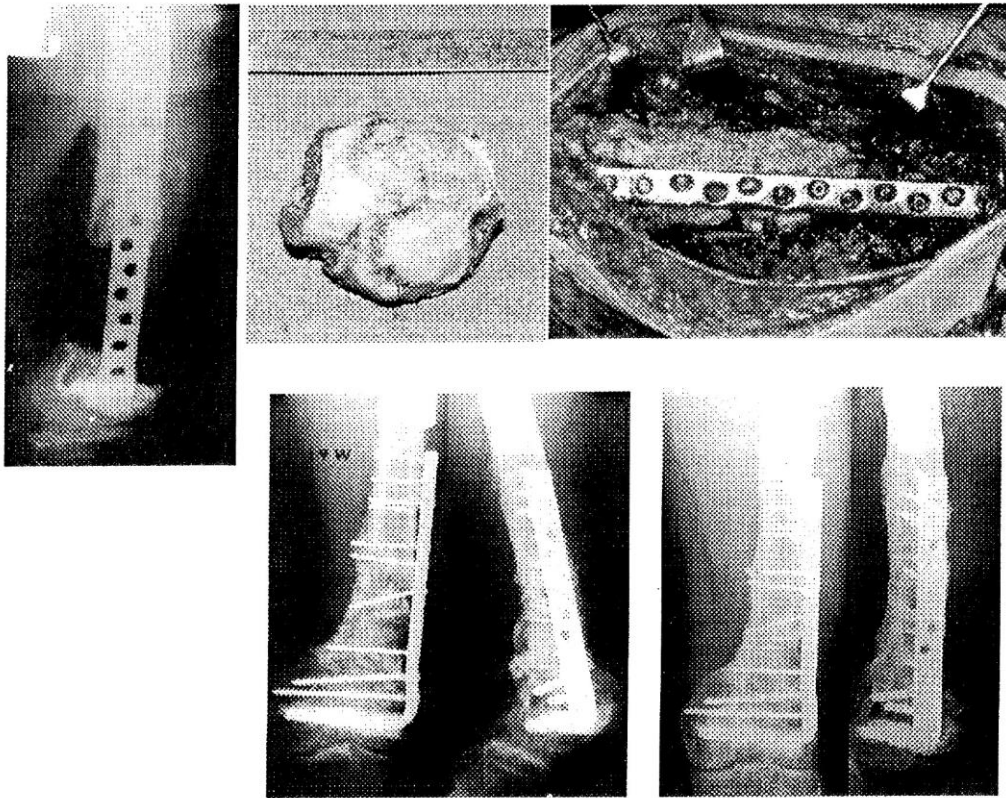


Abbildung 9a-e: Reosteosynthese und langstreckiger Knochenersatz bei Instabilität, Fehlstellung und ausgedehnter Fragmentnekrose einer 6 Monate zuvor auswärts operierten C3-Fraktur des distalen Femurs links.

- 9a)** Kurzes, dystrophes und ausgehöhltes Condylenfragment, in das zur besseren Verankerung die Klinge der Kondylenplatte einzementiert wurde.
- 9b)** Allogenes, thermodesinfiziertes Hüftkopftransplantat zum Knochenersatz.
- 9c)** Intraoperatives Bild nach Reosteosynthese und Defektauffüllung mit zwei zurecht geschnittenen und unter axialer Kompression gesetzten Hüftkopftransplantaten, Auffüllung kleiner Restdefekte mit Chips und gemahlener Spongiosa.
- 9d)** Röntgenstatus 14 Wochen nach dem Rekonstruktion- und Restabilisierungseingriff. Keine Instabilitäts- und Lysezeichen, beginnende Transplantatintegration.
- 9e)** Radiologisches Ergebnis nach 27 Monaten. Guter Transplantateinbau, schmerzfreie Belastbarkeit des Beines bei uneingeschränkter Kniefunktion.



Ökonomische Aspekte des Knochenersatzes

Unter dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen gewinnen beim Knochenersatz neben medizinischen auch wirtschaftlichen Aspekte an Bedeutung. Jeder größere Knochendefekt, den es aufzufüllen oder überbrücken gilt, steigert die Therapiekosten. Dabei muß zwischen den Kosten für das Knochenersatzmaterial und den finanziellen Aufwendungen für die Gesamtbehandlung unterschieden werden.

Grundsätzlich gilt, daß der Knochenersatz, der am raschesten und sichersten das angestrebte Therapieziel, Wiedererlangung von Stabilität und Belastbarkeit des betroffenen Skelettabschnitts, erbringt und damit die kürzeste Krankheitsdauer verursacht, der kostengünstigste ist. Eine Kostennutzenanalyse unter diesen Gesichtspunkten gibt es nicht.

Wenn man die alleinigen Kosten für das allogene und keramische Knochenersatzmaterial heranzieht ohne Bewertung der biologischen und biomechanischen Leistungsfähigkeit, so lassen sich erhebliche Unterschiede feststellen.

In einer eigenen Kostenanalyse wurde für das 80°C-thermodesinfizierte Hüftkopftransplantat ein Betrag von 425.-DM errechnet. Dabei stellen die Laborkosten mit 58 % und Materialkosten mit 22 % den Hauptanteil dar. Die Personal- und Gerätekosten sind mit ca. 13 % relativ niedrig (**Tab. 5**) [64].

Tabelle 4: Kostenaufstellung für ein 80°C-thermodesinfiziertes Hüftkopftransplantat aus der eigenen Knochenbank bei einer Frequenz von 170 Transplantaten pro Jahr.

Laborkosten	247,34 DM	58,26 %
Materialkosten	95,50 DM	22,49 %
Gerätekosten	24,28 DM	5,72 %
Personalkosten	28,85 DM	6,80 %
Transportkosten	22,79 DM	5,37 %
Laufende Kosten	5,79 DM	1,36 %
Gesamt	424,55 DM	100 %

In einer von TORWESTEN veröffentlichten Analyse wurde für das kryokonservierte, klinikseigene Hüftkopftransplantat ein Betrag von 327 DM angegeben [121]. Da nach seinen Angaben 20-30 % der Hüftköpfe wegen fehlender HIV-Zweitestung verworfen werden mußten, erhöhen sich die Transplantatkosten auf 413 bis 484 DM.

Vergleicht man den finanziellen Aufwand für ein Hüftkopftransplantat aus der klinikeigenen Knochenbank mit dem für ein kommerziell angebotenes Transplantat, so wird ein enormer Kostenunterschied evident. Die Pacific Coast Tissue Bank (USA) verlangt für ein auch in Europa angebotenes Hüftkopftransplantat etwa 1200,-DM.

Ein noch gravierender Unterschied besteht zum keramischen Knochenersatzmaterial. So belaufen sich die Kosten für eine mit dem humanem Hüftkopf vergleichbare Menge an boviner HA-Keramik auf ca. 3600,-DM (**Tab. 6**).

Tabelle 6: Kostenvergleich zwischen Femurköpfen aus klinikeigener Knochenbank mit kommerziell vertriebenen Hüftköpfen und keramischen Knochenersatzmaterialien.

Femurkopf (50 cm ³)	Klinikeigene Knochenbank	425.-DM
Femurkopf (50 cm ³)	BIS (Niederlande)	850.-DM
Femurkopf (50 cm ³)	Georgia Tissue Bank (USA)	1250.-DM
Femurkopf (50 cm ³)	Tissue International (USA)	1450.-DM
Femurkopf (50 cm ³)	Pacific Coast Tissue Bank (USA)	1200.-DM
Norian SRS (50 cm ³)	Norian Incorporation (USA)	5000.-DM
Endobon (50 cm ³):	Merck (Deutschland)	3600.-DM
Biobase (50 cm ³)	Biovision (Deutschland)	1800,-DM

Zusammenfassung

Trotz intensiver Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten gibt es bis heute keine Substanz, die den anspruchsvollen und umfangreichen Anforderungen an einen idealen Knochenersatz erfüllt. Noch immer stellt das autogene Spongiosatransplantat den Goldstandard dar.

Der allogene Knochenersatz ist heute biologisch die zuverlässigste und wirtschaftlich die kostengünstigste Alternative zum autogenen Ersatz. Allogene Knochentransplantate stehen als Hüftköpfe meist in genügender Menge zur Verfügung und lassen sich intraoperativ ausgezeichnet verarbeiten. Sie erfüllen auch die biomechanischen Anforderungen an einen Knochenersatzstoff. Das unbehandelte, kryokonservierte Transplantat erfordert zur Freigabe eine zweite Blutuntersuchung auf HIV beim Spender 6 Monate nach der Entnahme. Man sollte jedoch eher den internationalen Richtlinien folgen, die eine Zweittestung auch für Hepatitis B und C vorschreiben. Dies bedeutet eine erhebliche Erschwernis im Knochenbankmanagement. Die Thermodesinfektion des allogenen Knochens trägt ganz wesentlich zur bakteriellen und viralen Transplantatsicherheit bei, da sich trotz strikter Beachtung der Knochenbankregularien das Infektionsrisiko nicht vollständig eliminieren läßt.

Literatur

1. American Association of Tissue Banks (1976) Guidelines for the banking of musculoskeletal tissues. AATB Newslett 3,2 McLean
2. American Association of Tissue Banks (1997) FDA – Human tissues intended for transplantation. AATB Information Alert Vol VII:11
3. Arviset A, Judet J (1948) Homogreffes et banque d'os. Presse Med 56:860-861
4. Ascherl R (1986) Konservierte Transplantate in der Chirurgie von Knochen und Gelenken. Habilitationsschrift, München
5. Ascherl R, Morgalla M, Geißdörfer K, Schmeller ML, Langhammer H, Lechner F, Blümel G (1986) Experimentelle Untersuchungen und klinische Aspekte zur Kältekonservierung allogener Spongiosa. Orthopäde 15:22-29
6. Aspenberg KP, Johnsson E, Thorngren KG (1990) Dosedependent reduction of bone inductive properties by ethylene oxide. J Bone Jt Surg 72B:1036
7. Barrios RH, Leyes M, Amillo S, Oteiza C Bacterial contamination of allografts. Acta Orthop Belg 60(2):152-154 (1994)
8. Barth A (1893) Über histologische Befunde nach Knochenimplantationen. Arch Klin Chir 46:409
9. Beck EG, Schmidt P (1988) Verhütung und Bekämpfung von Infektionen und Kontaminationen. in: Beck EG, Schmidt P (Hrsg) Hygiene, Präventivmedizin. F. Enke Verlag, Stuttgart (1988)

10. Befram Kommentar
11. Bettin D, Polster J, Hygiene screening in tissue banks. 1st European Congress of Tissue Banks, 24.10-26.10.91, Berlin
12. Billingham RE, Brent L, Medawar PB (1958) Extraction of antigens causing transplantation immunity. Transplantation Bulletin 5:377
13. Bloem RM, Veen MR, Petit PC Contamination rates of sterilely procured osteochondral allografts and the value of swabcultures AATB 17th Annual Meeting 22-25.10.1993, Boston - USA
14. Börner M (1985) Experimentelle Grundlagen und klinische Erfahrungen bei der Anwendung allogener Spongiosa. Akt Traumatol 15:210-218
15. Bosworth DM (1955) Repair of hernia through iliac-crest defects. J Bone Jt Surg 37A(5):1069-1073
16. Buck BE, Malinin TI, Brown MD (1989) Bone transplantation and human immunodeficiency virus: an estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clin Orthop Rel Res 240:129-135
17. Buck BE, Resnick L, Shan SM, Malinin TI (1990) Human immunodeficiency virus cultured from bone. Clin Orthop Rel Res 251:249-253
18. Bundesgesundheitsamt BGA (1986) Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes 29 Nr.1 BgBl. 359:21-22
19. Burchardt H (1987) Biology of bone transplantation. Orthopedic Clinics of North America Vol.18:187-196
20. Buring K, Urist M (1967) Effects of ionizing radiation on the bone induction principle in the matrix of bone implants. Clin Orthop Rel Res 55:225

21. Burwell RG (1963) Studies in the transplantation of bone. V The capacity of fresh and treated homografts of bone to evoke transplantation immunity. *J Bone Jt Surg Br* 45:386-401
22. Burwell RG, Gowland G (1962) Studies in the transplantation of bone III. *J Bone Jt Surg Br* 44:131-148
23. Bush LF (1947) The use of homogenous bone grafts: A preliminary report on the bone bank. *J Bone Jt Surg* 29:620-628
24. Bush LF, Garber CZ (1948) The bone bank. *JAMA* 137:588-594
25. Carrel A (1912) The preservation of tissues and its application in surgery. *JAMA* 59:523-527
26. Cato EP, George WL, Finegold SM (1986) Genus *Clostridium*. In: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* Vol. 2, Williams & Williams, Baltimore
27. CDC (1988) Transmission of HIV through bone transplantation: case report and public health recommendations. *MMWR* 37:597-599
28. CDC (1989) Creutzfeldt-Jacob disease in a second patient who received a cadaveric dura mater graft. *JAMA* 261 (8):1118
29. Chase DC, Goldman MH, Gerard DA, Boguski JC Banked tissue contamination: a comparison of post-mortem interval with processing contamination - a prospective study. 1st European Congress of Tissue Banks, 24.10-26.10.91, Berlin
30. CLB (1996) Inactivation of RBC antigens by Telos thermal disinfection system. Final Report – Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service, 11/96
31. CLB Safety Services, (1996) Final Reports FR3201 FR3202, Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service

32. Curtis BF (1893) Cases of bone implantation and transplantation for cyst of tibia osteomyelitis cavities and ununited fractures. *Am J Med* 106:30
33. De Vries PH, Badgley CE, Hartmann Jt (1958) Radiation sterilization of homogenous bone transplants utilizing radioactive cobalt. A preliminary report. *J Bone Jt Surg A* 40:187-203
34. Deijkers RL, Bloem RM, Petit PL, Brand R, Vehmeyer SB, Veen MR Contamination of bone allografts: analysis of incidence and predisposing factors. *J Bone Joint Surg Br* 79(1):161-166 (1997)
35. Doppelt SH, Tomford WW, Lucas AD, Mankin HJ, Operational and financial aspects of a hospital bone bank. *J Bone Jt Surg A* 53:1472-1481 (1981)
36. Duthie RB (1953) The formation and operation of a bone bank in Edingburgh. *Med J* 60:316-320
37. Eastlund T, Zimmerman R, Bechthold J (1992) Effect of pasteurization on the mechanical properties of human cancellous bone. *AATB 16th Annual Meeting* 24-26.8.1992, San-Diego - USA
38. Eggen BM, Nordbo SA (1992) Hepatitis C and bone transplantation. *N Eng J Med* 326:411
39. Eggers C, Wolters D (1987) Effekt der Spongiosakompression auf die Knochenneubildung. *Hefte zur Unfallheilkunde* 185:113-120
40. Ehrlich MG, Lorenz J, Tomford WW, Mankin HJ (1983) Collagenase in banked bone. In: Tomford WW, Doppelt SH, Mankin HJ, Friedlaender GE (Hrsg) *Bone bank procedure. Clin Orthop Rel Res* 174:15-21
41. Eitel F, Schweiberer L, Saur K, Dambe LT, Klapp F (1980) Theoretische Grundlagen der Knochentransplantation: Osteogenese und Revaskularisation als Leistung des Wirtslagers. In: Hierholzer G, Zilch H (Hrsg): *Transplantatlager und Implantatlager bei verschiedenen Operationsverfahren. Springer Berlin, Heidelberg, New York*:2-12
42. European Association of Musculo Skeletal Transplantation (1994) Standards for tissue banking. *EAMST, Brüssel - Belgien*
43. European Association of Tissue Banks (1993) General standards for tissue banking. *EATB, Berlin*
44. Fitzgerald RH, Peterson LSA, Washington II JA, van Scoij RE, Coventry ME. Bacterial colonization of wounds and sepsis in total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg A* 55:1242-1250 (1973)
45. Frantz HC, Reynolds FC, Libscomb PR (1953) The american academy of orthopaedic surgeons: report of committee to study the preservation of bone. *J Bone Jt Surg* 34A:774-776
46. Garlipp M (1979) Spongiosaentnahme am Beckenkamm und Meralgia paraesthetica *Zbl. Chirurgie* 104(10):658-660
47. Garrel T, Hofmann C, Wagner N, Knaepler H, Gotzen L (1994) Klinisch prospektive Studie zur Anwendung thermisch desinfizierter allogener Knochentransplantate. 58. Jahrestagung 11/94 -Berlin

48. Garrel T, Knaepler H, Gürtler L (1997) Untersuchungen zur Inaktivierung von HIV-1 in humanen Femurköpfen durch Verwendung eines thermischen Desinfektionssystems Lobator SD-1. Unfallchirurg 100:375-381
49. Garrel v T, Garbas J, Knaepler H, Mutters R (1993) Optimierung des mikrobiologischen Keimnachweises bei der allogenen Knochentransplantation. in: Becker, Beger, Hartel (Hrsg): Chirurgisches Forum 93 Springer-Verlag Berlin, Heidelberg
50. Garrison CP, Morse B, Commparation of bacterial contamination of cadaceric bone allografts collected under operating room and morgue conditions with and without the use of a decontamination process. AATB 17th Annual Metting 22-25.10.1993, Boston - USA
51. Gerhardt T, Kirker-Head C, Kriz M, Holtrop M, Hennig G, Hipp J, Schelling S, Wang E (1993) Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein. Clin Orthop Rel Res 293:317-326
52. Gollwitzer M (1986) Homologe Spongiosatransplantation. Akt Traumatol 16:153-
53. Graf R (1959) Gefäßversorgung alloplastischer Spongiosatransplantate und ihre Bedeutung . Bruns Beitr Klein Chir 198:300
54. Grob D (1989) Autologous bone grafts: problems at the donor site. In Aebi M, Regazzoni P (Hrsg): Bone transplantation. Springer Berlin, Heidelberg,, New York
55. Grohé B (1899) Die Vita propria dder Zellen des Priosts. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 155:428-464
56. Gürtler L (1994) Blood-borne viral infections. Blood Coagulationn and Fibrinolysis 5(3):5-10
57. Habal MB, Reddi AH (1992) Bone grafts and bone substitutes. Saunders, Philadelphia London Toronto
58. Hallfeldt KK, Kessler JS, Puhlmann M, Mandelkow H, Schweiberer L (1992) Der Einfluß verschiedener Sterilisationsverfahren auf die osteoinduktiven Eigenschaften demineralisierter Knochenmatrix. Unfallchirurgie 95:313-318
59. Hanslik L (1971) Der klinische Wert des Knochentransplantates. Langenbeck's Arch Chir 329:996-1003
60. Harrington KD, Johnston JC, Kaufer H, Luck JV, 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 autogenic grafts. Gen Orthopaedics 211:180-214
61. Herr G, Schmid U, Holz G, Reutter K, Schnettler R (1997) Einfluß verschiedener Desinfektions- und Sterilisationsverfahren auf die biologische Aktivität und Struktur von Knochengewebe. In: Schnettler R, Markgraf E (Hrsg): Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York:78-84
62. Hilfenhaus J, Gregersen JP, Mehdi S, Volk R (1990) Inactivation of HIV-1 and HIV-2 by various manufacturing procedures for human plasma proteins. Cancer Detection and Prevention 14 (3):369-376

63. HIV-Test

64. Hofmann C, Garrel T, Gotzen L (1996) Knochenbankmanagement bei Verwendung eines thermischen Desinfektionssystems (Lobator SD-1). Unfallchirurg 99:498-508
65. Hornsburgh CR (1989) Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. Lancet 2:637-640
66. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM, Anderson LI, Winkler WG, Madden DL, Sever JL (1979) Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. N Eng J Med 300:603
67. Hult L (1950) Some experience with a bone bank. Acta Orthop Scand 19:476-480
68. Husted H, Kramhoft MU Microbiology of femoral head grafts in bone banks Ugeskr Laeger 28;158(44):6260-6262 (1996)
69. Inclan A (1942) The use of preserved bone grafts in orthopaedic surgery. J Bone Jt Surg 24:81-96
70. Jensen TT (1987) Rhesus immunisation after bone allografting. A case report. Acta Orthop Scand 58:584
71. Jergesen H, Chua J, Kao R, Kaban L (1991) Age effects on bone induction by demineralized bone powder. Clin Orthop Rel Res 268:253-259
72. Jerosch J, Castro WH, Granroth M, Rosin H (1990) Knochenbanken in der BRD - Ergebnisse einer Umfrage. Unfallchirurg 93:334-338
73. Kakaiya R, Müller WV, Gudino M (1991) Tissue transplant-transmitted infections. Transfusion 31 (3):277-284
74. Katoh T, Sato K, Kawamura M, Iwata H, Miura T (1991) Osteogenesis in sintered bone combined with bovine bone morphologic protein. Clin Orthop Rel Res 287:266-275
75. Kearney JN, Lomas RJ (1997) The osteoinductive properties of demineralized bone matrix grafts. In: Philipps GO, v Versen R, Strong DM, Nather A (Hrsg) Advances in Tissue Banking Vol 1:43-71
76. Knaepler H, Ascherl R, Kretschmer V (1990) Immunisierung gegen Blutgruppenantigene durch allogene Knochentransplantation. Chirurg 61:830-832
77. Knaepler H, Garrel T, Gotzen L (1994) Untersuchungen zur Desinfektion und Sterilisation allogener Knochentransplantate. Heft Unfallheilk 235:1-101
78. Knaepler H, Laubach S, Gotzen L (1990) Die Knochenbank - ein standardisiertes Verfahren. Chirurg 61:833-835.
79. Knaepler H, v Garrel T, Gürtler L (1994) Die allogene Knochentransplantation - Eine aktuelle Standortbestimmung. Dtsch Arztebl. 15:1052-1057
80. Knaepler H, v Garrel T, Seipp HM, Ascherl R, Gotzen L (1992) Autoklavierung von allogenen Knochentransplantaten als Alternative zur konventionellen Knochenbank? Orthop Praxis 1/92:18-22
81. Köhler P, Kreicbergs A (1987) Incorporation of autoclaved autogenic bone supplement with allogenic demineralized bone matrix. Clin Orth Rel Res 218:247-258
82. Köhler P, Kreicbergs A, Strömberg L (1986) Physical properties of autoclaved bone. Acta Orthop Scand 58:141-145

83. Kuner E, Hendrich U (1984) Allogene Knochentransplantation. Indikation-Konservierung-Ergebnisse. Chirurg 55:704-709
84. Lexer E (1908) Über Gelenktransplantation. Med Klein 4:815
85. Lexer E (1924) Die freie Knochentransplantation. Neue dtsh Chir 26b Ferdinand Enke
86. Lloyd-Robert GC (1952) Experiences with boiled cadaveric bone. J Bone Jt Surg 34B: 428
87. Lo Grippo GA, Burgess B, Teodoro R, Fleming JL (1957) Procedure for bone sterilization with beta-propiolactone. J Bone JT Surg a 39:1356-1364
88. Lord F, Gebhardt M, Tomford WW, Mankin H (1988) Infection in Bone Allografts. J Bone Jt Surg 70-A (3):369-376
89. Macewen W (1881) Observations concerning transplantation on bone. Proc R Soc Lond 32:232
90. Malinin TI, Martinez OV, Brown MD, Banking of massive osteoarticular and intercalary bone allografts-12 years experience. Clin Orthop Rel Res 197,44-57 (1985)
91. Markkiewicz R, Pietroski R, Personage L, Comparison of bone contamination rates in multiple Tissue recovery permutations. AATB 17th Annual Meeting 22-25.10.1993, Boston - USA
92. Metak G, Reeg S, Aschrel R, Gradingner R, Blümerl G (1994) Nicht erreichte Sterilisationstemperatur in grossen Knochentransplantaten - eine Warnung bei der Verwendung autoklavierter Knochen.Zentraleuropäischer Unfallkongreß 5.94 Budapest
93. Mitscherlich E, Marth EH (1984) Microbial survival in the environment. Springer-Verlag,
94. Morpurgo B (1899) Die Vita propria der Zellen des Priosts. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 157:172-183
95. Murphey MD, Sartoris DJ, Bramble (1992) Radiographic Assessment of bone grafts. In: Habal MB, Reddi AH (Hrsg.) Bone grafts and bone substitute. WB Saunders Comp, Philadelphia:9-34
96. Nakanishi K, Sato T, Tkahashi M, Sato K, Miura T (1990) Überprüfung der Erhitzungsbedingungen von autogenen Knochentransplantaten zur Erhaltung von Extremitäten bei Knochentumoren. (Übersetzt aus dem Japanischen) J Jpn Orthop Assoc. 64 (8)
97. Nicolas V, Prewett A, Bettica P, Mohan S, Finkelman RD, Baylink DJ, Farley JR (1994) Age-related decrease in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor- β in femoral cortical bone from both men and women.JCE&M Vol 78(5):1011-1016
98. Ollier L (1861) Traite experimental et clinique de la regeneration des os et de la production artificiel du tissu osseux. Vols.1. u. 2. Paris, Victor Masson et fils:412-457
99. Ooura K, Ikenaga M, Kotoura Y, Yamamuro T (1990) Die Fähigkeit zur Osteokonduktion des erhitzten Knochens. (Übersetzung aus dem Japanischen). J Jpn Orthop Assoc 64 (8)

100. Ostrowski K (1969) Free radicals in bone grafts sterilized by ionizing radiation. Univ Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Suppl :561
101. Pelker RR, Friedlaender GE, Markham TC (1984) Effects of freezing and freeze-drying on the biomechanical properties of rat bone. J Orthop Res 1:405-411
102. Prolo DJ, Pedrotti PW, White DH (1980) Ethylene oxide sterilization of bone, dura mater, and fascia lata for human transplantation. Neurosurg 6:529-539
103. Ranki A, Valle SL, Krohn M et al. (1987) Long latency precedes overt seroconversion in sexually transmitted human-immunodeficiency-virus infection. Lancet: 589-593
104. Reddi AH (1976) Biochemistry of Collagen in: Ramachandran GN, Reddi AH (Hrsg) Biochemistry of Collagen Plenum Press, New York:449-478
105. Regel G, Südkamp NP, Illgner A, Buchenau A, Tschern H (1992) 15 Jahre allogene Knochentransplantation. Unfallchirurg 95:1-8
106. Reynolds FC, Oliver DR (1949) Clinical evaluation of the merthiolate bone bank. J Bone Jt Surg A 31:792
107. Ripamonti U, Shu-Shan M, Cunningham N, Yeaters L, Reddi AH (1993) Reconstruction of the bone-bone marrow organ by osteogenin, a bone morphologic protein, and demineralized bone matrix in calvarial defects of adult primates. Plast Reconstr Surg 91(1):27-36
108. Rüger JM (1995) Allogener Knochenersatz und Knochenersatzmittel. in Rüter A, Trentz O, Wagner m (Hrsg): Unfallchirurgie. Urban u. Schwarzenberg München, Wien, Baltimore
109. Sanzen L, Carlsson A (1997) Transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by a deep frozen bone allograft. Acta Orthop Scand 68(1):70-76
110. Schabel C, Zekeng L, Pau CP, Hu D, Kaptue L, Gürtler L, Dondero T, Tsague JM, Schochtman G, Jaffe H (1994) Sensitivity of United States HIV antibody tests for detection of HIV-I group O infections. Lancet 344:1333.1334
111. Schratt

112. Schweiberer L, Hallfeldt K, Mandelkow H (1986) Osteoinduktion. Orthopäde 15:3-9
113. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL (1992) Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. N Engl J Med 326:726-732
114. Spire B, Dormont D, Barré-Sinoussi F, Montagnier L, Chermann JC (1985) Inactivation of lymphadenopathy-associated virus by heat, gamma rays, and ultraviolet light. Lancet I I:188-190
115. Stringa G (1957) Studies on the vascularisation of bone grafts. J Bone Jt Surg 39B:395
116. Südkamp N, Haas N, Tempka A, Veuskens A, Kirchhoff A, Tscherne H (1993) Indikationen und Häufigkeit von Spongiosatransplantationen bei offenen Frakturen: Analyse von 470 offenen Frakturen. Akt Traumatol 23:169-177
117. Toma de G, Kühne JH, Refior HJ, Verpoorten V (1992) Klinische Ergebnisse mit wärmebehandelten homologen Knochentransplantaten. Osteologie 1 Suppl:77
118. Tomford WW (1993) Surgical bone banking. In: Tomford WW (Hrsg) Musculoskeletal Tissue Banking. Raven Press, New York
119. Tomford WW, Ploetz JE, Mankin HJ (1986) Bone allografts of femoral heads: procurement and storage. J Bone Jt Surg A 68:534-537
120. Tomford WW, Starkweather R, Goldman M (1981) A study of clinical incidence of infection in the use of banked allograft bone. J Bone Jt Surg 63-A2:244-248
121. Torwesten G, Braun M (1993) Kostenanalyse einer Knochenbank Z Orthop 131:51-56
122. Tuli SM, Singh AD (1978) The osteoinductive property of decalcified bone matrix. J Bone Jt Surg B 60:116-123
123. Urist M, Mikulski A, Lietze A (1979) Solubilized and unsolubilized bone morphogenetic protein. Proc Natl Acad Sci Vol 76 4:1828-1832
124. Urist MR (1989) Introduction to update on osteochondral allografts. In: Aebi M, Regazzoni P (Hrsg.) Bone transplantation. Springer Berlin, Heidelberg, New-York: 1-6
125. Urist MR, Silvermann BF, Büring K, Dubuc FL, Rosenberg JM (1967) The bone induction principle. Clin Orthop Rel Res 53:243
126. Veen MR, Bloem RM, Petit PL, Sensitivity and Negative Predictive Value of Swab Cultures in Musculoskeletal Allograft Procurement. Clin Orthop Rel Res 300:259-263 (1994)

127. von Versen R, Starke R (1989) The peracetic acid/low pressure cold sterilization -A new method to sterilize corticocancellous bone and soft tissue.
Z.exp.Chir.Tranpl.künstl.Organe 22:18-21
128. Wagner M, Pesch HJ (1989) Autoklavierte Knochenspäne beim Prothesenwechsel an der Hüfte. Orthopäde 18:463-467
129. Wallhäuser G (1987) Praxis der Sterilisation-Desinfektion-Konservierung. Goerg Thieme-Verlag Stuttgart
130. Wangerin K, Ewers R, Kestel M (1985) Interactions of bone resorption and bone synthesis using an autoclaved bone graft. Prog-Clin Biol Res :343-351
131. Wientroub S, Reddi AH (1988) Influence of irradiation on the osteoinductive potential. Calcif Tissue Int 42:255-260
132. Wilmes E, Gürtler L, Wolw H (1987) Zur Übertragung von HIV-Infektionen durch allogene Transplantate. Laryngol Rhinol Otol 66:332-334
133. Wilson PD (1947) Experience with a bone bank. Ann Surg 126:932-946
134. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1990) Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. Dtsch. Ärztebl. 87:41-45
135. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1996) Richtlinien zum Führen einer Knochenbank Dtsch. Ärztebl. 93,43/35:1715-1719
136. Wozney JM (1989) Bone Morphogenetic Proteins. Progress in Growth Factor Research, Vol.1:67-280