

W. Linhart · D. Briem

Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Knochenersatz 2000 bis 2010

Standortbestimmung und Innovation in der Therapie von Knochendefekten

Aktuelle Entwicklungen in der Behandlung von Knochendefekten standen im Mittelpunkt des Symposiums „Knochenersatz 2000 bis 2010“, das von der Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, am 11. November 2000 in Hamburg, unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. J.M. Rueger ausgerichtet wurde.

Um einen Überblick über den gegenwärtigen Stand des Wissens zu vermitteln, wurden zunächst die konventionellen Verfahren des autogenen Knochenersatzes vorgestellt und auf deren Vor- und Nachteile hingewiesen.

Einheilung autogener Spongiosa

Bemerkenswerte Ergebnisse präsentierte A. Ignatius aus Ulm, die in einer experimentellen Studie zeigen konnte, dass die definitive Einheilung autogener Spongiosa an der Schafstibia nach 24 Monaten noch nicht abgeschlossen ist und das obwohl die Spongiosaeinheilung beim Schaf, wie auch bei anderen Versuchstieren, üblicherweise erheblich rascher erfolgt als beim Menschen [3]. Diese Daten stellen die bislang angenommene Überlegenheit autogener Transplantate bezüglich Einheilung und Biomechanik in Frage. Inwieweit das autogene Spongiosatransplantat immer noch den „golden standard“ repräsentiert, muss daher zumindest einer kritischen Reflektion unterzogen werden.

Anforderungen an Knochenersatzmaterialien und Klassifikationen

Einleitend wurden die Anforderungen an Knochenersatzmaterialien definiert und mögliche Klassifikation vorgestellt [5]. Es bestand weitgehend Einigkeit, dass die Verwendung einer gemeinsamen Terminologie in der Anwendung von Knochenersatzmitteln sinnvoll und notwendig ist. In diesem Zusammenhang verwies W. Linhart, Hamburg, auf die modifizierte Klassifikation nach Rueger [7], welche Knochenersatzmaterialien in Abhängigkeit ihres chemi-

schen Aufbaus und ihres Ursprungs in vier Substanzgruppen unterteilt.

Weiterhin bestand Konsens unter den Teilnehmern, dass Patienten mit einem zu füllenden Knochendefekt zwingend über Alternativen zum autogenen Knochenersatz informiert werden sollten, da die Entnahme autogener Beckenkamm-spongiosa mit einer erheblichen Komplikationsrate und klinischen Beschwerden im Entnahmebereich behaftet sein kann. Ebenso sollten Patienten vor dem geplanten Eingriff in schriftlicher Form darüber aufgeklärt werden, wenn der Einsatz von Knochenersatzmaterialien geplant ist oder in Betracht kommt.

Klinische Anwendung von Knochenersatzmaterialien

In der klinischen Anwendung der bislang verfügbaren Knochenersatzmaterialien – es wurden primär Hydroxylapatit-Keramiken und Calciumphosphatzemente besprochen – bestehen zu Beginn des neuen Jahrtausends immer noch zahlreiche ungelöste Probleme (Abb. 1). So ist die Beurteilung der knöchernen Integration der konventionellen radiologischen Technik nur begrenzt zugänglich, entsprechend muss sich der Anwender weitgehend auf seine indivi-

Dr. W. Linhart
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg,
E-Mail: linhart@uke.uni-hamburg.de



Abb. 1a–d ▲ Klinischer Einsatz von Knochenersatzmaterialien zur Defektfüllung bei osteoporotischem Knochen. a Unfallbild einer distalen Radiusfraktur (AO-Klassifikation 23A3). b Postoperative Kontrolle: Zustand nach geschlossener Reposition und Kirschner-Draht-Osteosynthese sowie Anlage eines handgelenkübergreifenden Fixateur externe. Perkutane Auffüllung des dorsalen Defekts mit einem Kalziumphosphat-Zement (Biobon[®], Fa. Merck, Darmstadt). Austreten des Zements in die palmaren Weichteile (Pfeil). c 7 Wochen postoperativ ist das in den Weichteilen gelegene Material radiologisch nicht mehr nachweisbar. d In der Kontrolle 5 Monate postoperativ zeigt sich radiologisch eine zunehmende Transparenzminderung des eingebrachten Knochenersatzmaterials und der gleichzeitige knöcherne Umbau der ursprünglichen Defektzone (Abbildung: W. Linhart, Hamburg)

duelle klinische Erfahrung verlassen. Ferner wurde im Rahmen der Veranstaltung offensichtlich, dass zu den gängigen Knochenersatzmaterialien zwar eine Vielzahl experimenteller und klinischer Studien vorliegen, diese jedoch keine Stringenz bezüglich Inzidenz von Infektion oder Fremdkörperreaktion, biomechanischer Qualität und biologischer Einheilung erkennen lassen. Die Widersprüchlichkeit dieser Daten erschwert zwangsläufig die Wahl eines ge-

eigneten Knochenersatzmittels, welches in jedem Fall einer individuellen und sorgfältigen Prüfung zu unterwerfen ist urteilte J.M. Rueger.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht ersichtlich, inwieweit eine regelhafte Resorption oder Degradation von Calciumphosphaten und Hydroxylapatiten stattfindet oder nicht. Eine von D. Briem, Hamburg, vorgestellte klinische Studie zeigte, dass etablierte Hydroxylapatitkeramiken im Langzeitverlauf zumindest

keiner relevanten Biodegradation unterliegen und von einem lebenslangen Verbleib der Keramik am Implantationsort auszugehen ist [4]. Ob die in-situ verbleibende Keramik für den Organismus belastende lokale und/oder systemische immunologische Prozesse unterhält, ist derzeit nicht bekannt. In der aktuellen Literatur findet man verschiedene Arbeiten, die die Induktion einer anhaltenden Fremdkörperreaktion („Chronifizierung der Zellreaktion“) durch unterschiedliche Knochenersatzmaterialien belegen. Welche Folgen dies langfristig für den Organismus hat, bleibt unklar berichtete N.M Meenen, Hamburg.

Behandlung von Segmentdefekten

Als ein weiteres ungelöstes Problem kristallisierte sich die Behandlung von Seg-

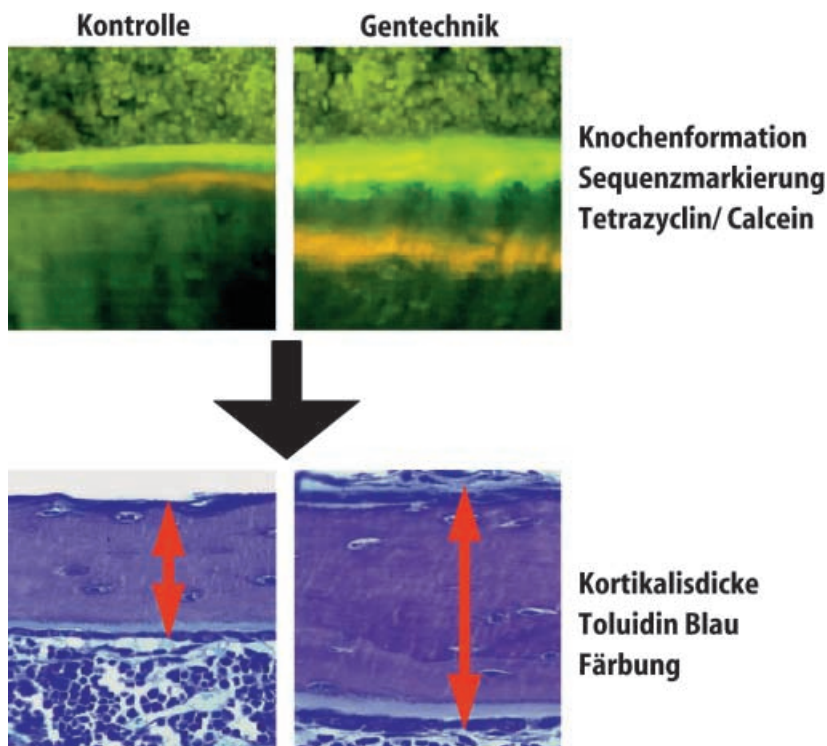


Abb. 2 ▲ „Knochen-tissue-engineering“ in vivo. Die Möglichkeiten der Molekulargenetik erlauben völlig neue Ansätze der gezielten Knochenneubildung durch Nutzung körpereigener Regulationsmechanismen. Durch genetische Kontrolle kann über eine Steigerung der Knochenformation eine Zunahme der Knochenmasse, der Kortikalisdicke und der mechanischen Kompetenz des Knochens hergestellt werden (Abbildung: M. Amling, Hamburg)

mentdefekten heraus. Zwar gelang jüngst im Tiermodell die Überbrückung eines segmentalen Tibiadefekts beim Schaf mit einem resorbierbaren Calciumphosphatzement innerhalb von 24 Wochen. Jedoch wies B.W. Wippermann, Hannover, daraufhin, dass von einer ausreichenden Eigenstabilität des Materials nicht ausgegangen werden kann und von einer Anwendung ohne begleitende Osteosynthese strikt abgeraten wird [8]. In der Therapie von Segmentdefekten behält der Ilizarov-Fixateur daher bis auf weiteres seinen festen Platz, wie dies eindrucksvoll von C. Jürgens, Hamburg, anhand zahlreicher klinischer Beispiele gezeigt werden konnte.

Neue Techniken und biotechnologische Verfahren

Innovative minimal-invasive Techniken beim klinischen Einsatz von Calciumphosphatzementen sowie die Erweiterung des Indikationsspektrums, beispielsweise für die Therapie von Pseudarthrosen der Clavicula, wurden von J.P. Stahl aus Gießen aufgezeigt. Er berichtete aber auch kritisch über mögliche

Probleme bei der Anwendung dieses Materials.

Welche Rolle künftig biotechnologische Verfahren in der Behandlung von Knochendefekten übernehmen sollen, wurde durchaus kontrovers diskutiert, da gegenwärtig unklar sei, welche Patienten und welche Frakturen überhaupt von einer solchen Behandlung profitieren könnten (Abb. 2). Gegenteilig wurde angemerkt, dass sich die jährlich anfallenden Kosten für autogenen und allogenen Knochenersatz alleine in den USA auf über 2 Mrd. US-Dollar belaufen und dies Investitionen in innovative Behandlungsformen rechtfertige. Zu diesem Thema wurde von M. Raschke eine experimentelle Studie aus der Charité in Berlin vorgestellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die systemische Applikation von rekombinantem Wachstumshormon (rh-GH) in einem Yucatan-Minipig-Modell nach 4 Wochen zu einer signifikant erhöhten Kallusbildung bei gleichfalls signifikant erhöhter Torsionssteifigkeit des Frakturkallus führt [2]. Der klinisch Einsatz von Wachstumshormon zeigt ähnliche Resultate. Systeme-

mische Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Kosten einer solchen Behandlung betragen ca. 15.000 DM, dabei wurde daraufhingewiesen, dass die Kosten bei einem komplizierten Behandlungsverlauf einer Unterschenkelfraktur schnell das 3- bis 4fache dieser Summe übersteigen können.

In einer zusätzlichen Untersuchung konnte M. Raschke zeigen, dass die Implantatbeschichtung mit einem „Faktoren-Cocktail“ bestehend aus IGF und TGF- β_1 in einem kontrollierten Osteotomiemodell des Yucatan-Minipig eine signifikante Verbesserung von Frakturheilung und Kallusbildung bewirkt. Trotz dieser überaus positiven Ansätze muss noch geklärt werden, welche Applikationsform (Implantatbeschichtung, Injektion, Gentherapie usw.) sich am besten zur Anwendung von Wachstumsfaktoren eignet.

Gentherapeutische Behandlung

Hochaktuelle Ansätze auf dem Gebiet der gentherapeutischen Behandlung wurden von M. Amling vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf präsentiert. So konnte gezeigt werden, dass neben der lokalen Steuerung der Knochenformation auf zellulärer Ebene auch eine zentrale Regulation über den Hypothalamus erfolgt, wobei dem aus der Endokrinologie bekannten Hormon Leptin eine Schlüsselrolle zukommt. In sog. „Knock-out-Modellen“ der Maus wurde erstmals eine Verbindung zwischen Fettstoffwechsel, Gonadenfunktion und Knochenmasse nachgewiesen. Da der Leptinrezeptor zentral im Hypothalamus exprimiert wird und Leptin in-vitro keinen direkten Einfluss auf die osteoblastäre Zellproliferation- und Differenzierung nimmt, ist es in der Tat möglich über einen zentralen Regelmechanismus den Knochenstoffwechsel gezielt zu stimulieren oder zu supprimieren [1].

Damit ist der Behandlung von Frakturen und Knochendefekten ein völlig neuer Weg erschlossen worden. Auf welcher Ebene und mit welchen Werkzeugen in diesen zentralen Regulationsmechanismus eingegriffen werden kann ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Zumindest scheint bereits die isolierte Modifikation des Knochenstoffwechsels über den Leptinrezeptor möglich, so

dass negative Begleiteffekte auf Fettstoffwechsel und Gonadenfunktion vermieden werden können.

Ausblick ins neue Jahrtausend

Abschließend wurde ein Ausblick für das neue Jahrtausend gegeben. Mit der Erforschung neuer Wachstumsfaktoren rückt auch deren klinische Anwendung in greifbare Nähe. In Frage kommen hier vor allem das „bone-morphogenetic-protein“ (BMP) und das humane Wachstumshormon. Der jüngst entdeckte zentrale Feedback zwischen Hypothalamus und Knochen bietet zudem einen gentherapeutischen Angriffspunkt zur Therapie der Osteoporose sowie zur Verbesserung und Beschleunigung der Frakturheilung.

Das ideale und universell einsetzbare Knochenersatzmaterial, dessen Resorptionsgeschwindigkeit der Formationsrate physiologischen Knochens entspricht, ist noch nicht in Sicht. Das ideale Knochenersatzmittel könnte ein Composit sein, welches aus einem resorbierbaren Trägermaterial mit einem biologisch wirksamen Faktor besteht [6]. Ob jemals ein universell einsetzbares, ex vivo generiertes Material für alle Indikationen, Lokalisationen und Fachdisziplinen zur Verfügung stehen wird, muss allerdings bezweifelt werden.

Literatur

1. Amling M, Takeda S, Karsenty G (2000) A neuro (endo)crine regulation of bone remodeling. *BioEssays* 22: 970–975
2. Bail HJ, Kolbeck S, Klein P, Schmidmaier G, Roenne I, Raschke M (2000) The early phase of osteochondral defect healing can be enhanced by systemical administration of recombinant growth hormone in a micropig animal model. In: Haas NP, Stürmer KM (Hrsg) Hefte zu „Der Unfallchirurg“ 282:11–12. Springer, Berlin Heidelberg
3. Betz O, Augat P, Ignatius A, Claes L (2000) Biomechanische und histologische Untersuchung autologer Spongiosa-Transplantate in einem teilbelasteten Transplantationsmodell. In: Hertel P, Rehm KE (Hrsg) Hefte zu „Der Unfallchirurg“ 275:237–238. Springer, Berlin Heidelberg
4. Briem D, Linhart W, Lehmann W, Schilling AF, Schoentag H, Meenen NM, Amling M, Rueger JM (2000) Long term results after implantation of porous hydroxyapatite ceramics in proximal tibia fractures. *J Bone Min Res* 15:473
5. Linhart W, Meenen NM, Rueger JM (2000) Knochenersatzmaterialien: Neue Möglichkeiten und Techniken. *OP-Journal* 3/2000 16:294–298
6. Linhart W, Peters F, Lehmann W, Schwarz K, Schilling AF, Amling M, Rueger JM, Epple M (2001) Biologically and chemically optimized composites of carbonated apatite and polyglycolide as bone substitution materials. *J Biomed Mater Res* 54:162–171
7. Rueger JM (1992) Knochenersatzmittel. In: Rehn J, Schweiberer L, Tscherne H (Hrsg) Hefte zur Unfallheilkunde 213. Springer, Berlin Heidelberg
8. Wippermann BW, Zailskas F, Fehr M, Blokhuis T, Wenz R, Patka P (2000) Der resorbierbare Knochenzement Biobon im Tibiasegmentdefekt beim Schaf nach 3, 6 und 12 Monaten Beobachtungszeit. In: Haas NP, Stürmer KM (Hrsg) Hefte zu „Der Unfallchirurg“ 282:151–152. Springer, Berlin Heidelberg

Basiskurs „Unilaterale Fixation“ Veranstaltung der ASAMI Deutschland e. V. am 20. April 2001 in Wiesbaden

Zielrichtung der Veranstaltung ist es, in Workshops die häufigsten unilateralen Fixateurmонтаgen praxisnahe zu erläutern, die einzelnen Techniken zu demonstrieren und zu üben. Geplant sind Ober- und Unterschenkelverlängerungen, Pseudarthrosenshifting Tibia, aufklappende Umstellung Tibia vara, Akutkorrektur Femur varum, Frakturversorgung Tibia und Hybridmontage. Ferner wird die konventionelle und PC-gesteuerte Planung unilateraler Deformitätenkorrekturen vermittelt. Am Vorabend, 19. April 2001, 1930 Uhr, findet das „Get together“ im Kurhaus Wiesbaden, Käfer's Restaurant, Salon des flacons, statt. Dabei werden u. a. die Modalitäten des Kurses vorbesprochen werden.

Um weitest gehende Effizienz gewährleisten zu können, ist die Teilnehmerzahl begrenzt. Zielvorgabe des Kurses ist es, eine mögliche Standardisierung in der Applikationsform unilateraler Systeme und damit eine Optimierung dieser Technik zu erreichen.

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. Jochim Pfeil, Dr. Etienne Heijens, Dr. Bruno Gladbach, Dr. Marco Ruffer.

Tagungsort: Roncalli-Haus/Roncalli-Saal, Friedrichstr. 26–30, 65185 Wiesbaden

Anmeldung: Frau C. Rübiger, St. Josefs-Hospital, Orthopädische Klinik, Standort Mosbacher Str. 10, 65187 Wiesbaden.
Tel.: 0611/883-202,
Fax: 0611/883-204
e-mail: ruebigco@okw.de

Teilnahmegebühr: DM 100,– (AiP DM 80,–)
Zimmervermittlung: Verkehrsbüro Wiesbaden, Postfach 3840, 65028 Wiesbaden.
Tel.: 0611/7129777;
Fax: 0611/1729799;
e-mail: verkehrsbuero@wiesbaden.de