

Aus dem
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Freie Universität Berlin und Humboldt Universität zu Berlin

eingereicht über die
Klinik für Kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Biomechanische Evaluation
eines bioaktiven Implantats zur Spondylodese
der Halswirbelsäule**

(Eine tierexperimentelle Studie im Schafsmodell)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Annette Klatzek, geb. Draute
Tierärztin aus Düsseldorf

Berlin 2014

Journal-Nr.: 3730

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Kandziora
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Salah Amasheh

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

animal modals; sheep; augmentation; tricalcium phosphate; stability;
implantation; fracture fixation; internal (MeSH); spinal fusion (MeSH)

Tag der Promotion: 13.07.2016

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-755-2

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2016

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2016

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

INHALTSVERZEICHNIS	III-V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI-VII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IX-X

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	STAND DES WISSENS	3
2.1	Die Wirbelsäule des Schafes	3
2.1.1	Anatomie des Wirbelkörpers.....	3
2.1.2	Funktionelle Anatomie.....	4
2.1.2.1	Bogen-Sehnen-Theorie.....	5
2.2	Biomechanische Grundlagen	7
2.2.1	Biomechanische Kenngrößen.....	9
2.2.2	Physikalische Eigenschaften und Biomechanik der Bewegungs- segmentkomponenten.....	11
2.2.2.1	Die Bandscheibe.....	11
2.2.2.2	Die Bänder.....	12
2.2.2.3	Die Wirbelkörper und deren Gelenke.....	14
2.3	Der Knochen	15
2.3.1	Morphologie des Knochens.....	15
2.3.2	Knochenbruchheilung.....	17
2.3.3	Störung der Knochenbruchheilung.....	18
2.4	Osteoinduktion und Osteokonduktion	18
2.4.1	Osteoinduktion.....	18
2.4.2	Osteokonduktion.....	19
2.5	Die Spondylodese	19
2.5.1	Definition.....	19
2.5.2	Die 3-Säulen-Theorie.....	19
2.5.3	Der Begriff der Instabilität.....	20
2.5.4	Verfahren zur Spondylodese.....	21
2.5.4.1	Geschichtlicher Überblick.....	21
2.5.5	Implantate zur Spondylodese.....	22
2.5.5.1	Beckenkammspan.....	22
2.5.5.2	Cages.....	23
2.5.6	Osteokonduktion in der Spondylodese.....	24

2.5.6.1	Mineralisiertes Kollagen.....	25
2.5.6.2	Osteokonduktionsförderung.....	26
2.5.7	Osteoinduktion in der Spondylodese.....	27
2.5.7.1	Bone Morphogenetic Protein.....	27
2.5.7.2	Autologes Thrombozytenkonzentrat.....	28
2.6	Biomechanische Beurteilung der Spondylodese.....	29
2.7	Zusammenfassung und Ziel der Untersuchung.....	30
3	MATERIAL UND METHODEN.....	31
3.1	Wahl des Modells.....	31
3.2	Gruppenaufteilung.....	31
3.3	Implantate.....	32
3.4	Operation.....	34
3.4.1	Vorbereitung.....	34
3.4.2	Spondylodese.....	35
3.5	Entnahme und Aufbereitung der Proben.....	37
3.5.1	Euthanasie und Entnahme des zu untersuchenden Segments.....	37
3.5.2	Präparation und Vorbereitung zur Untersuchung.....	38
3.5.3	Einbetten des Wirbelsäulensegmentes.....	38
3.6	Biomechanische Auswertung.....	38
3.6.1	Versuchsaufbau.....	38
3.6.2	Meßreihe.....	40
3.7	Statistik.....	41
4	ERGEBNISSE.....	42
4.1	Operationsbefunde.....	42
4.2	Biomechanische Ergebnisse.....	42
4.2.1	Range of Motion.....	42
4.2.2	Steifigkeit.....	54
4.3	Zusammenfassung der biomechanischen Ergebnisse.....	68
5	DISKUSSION.....	70
5.1	Tiermodell.....	70
5.2	Operation und postoperativer Beobachtungszeitraum.....	71
5.3	Präparategewinnung und -aufbereitung.....	72
5.4	Analysemethoden.....	72
5.5	Diskussion der Ergebnisse.....	73
5.5.1	Harms Cage mit mineralisiertem Kollagen.....	73
5.5.2	Osteoinduktive Materialien.....	75
5.5.2.1	Autologes Thrombozytenkonzentrat – PRP.....	75
5.5.2.2	Rekombinantes humane Bone Morphogenetic Protein – rh BMP-2.....	75

5.5.2.3	Zyklisches RGD-Peptid.....	76
5.5.3	Schlussfolgerung.....	76
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	78
7	SUMMARY.....	80
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	82
9	DANKSAGUNG.....	113
10	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	114

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schema eines Wirbels (Koch und Berg, 1996).....	3
Abbildung 2: Parabolische Bogen-Sehnen-Brücke (Kummer 1959).....	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Bauprinzips des Wirbeltierrumpfes gemäß dem Bogen-Sehnen-Prinzip. (Kummer 1959).....	6
Abbildung 4: Die Bogen-Sehnen-Konstruktion als starrer Träger (Kummer 1959).....	6
Abbildung 5: Starrer Körper, an dem eine Kraft \vec{F} im Punkt \vec{r} angreift. Das resultierende Drehmoment ist Ursache für eine Drehbewegung. Für die Definition des Drehmomentes gilt also: Drehmoment = Hebelarm x Kraft ($M = r \times F$)	7
Abbildung 6: Bewegungsebenen und -richtungen im anatomischen System (White u. Panjabi, 1990).....	8
Abbildung 7: Dreidimensionales Koordinatensystem mit Momenten und resultierenden Bewegungen (White u. Panjabi, 1990).....	9
Abbildung 8: Last-Verformungs-Kurve: NZ = Neutrale Zone, EZ = Elastische Zone, ROM = Range of Motion.....	10
Abbildung 9: Die Bänder der Wirbelsäule (White u. Panjabi, 1990)	12
Abbildung 10: Last-Verformungs-Kurven der spinalen Ligamente in der Lendenwirbelsäule PLL = posterior longitudinal ligament; ALL = anterior longitudinal ligament; ISL = interspinous ligament; LF = ligamentum flavum; CL = capsular ligament; SSL = supraspinous ligament.....	13
Abbildung 11: Darstellung der vorderen, mittleren und hinteren Säule (aus Denis 1984), SSL = Rückenband, PLL = hinteres Längsband, ALL = vorderes Längsband.....	20
Abbildung 12: Harms-Cage, Firma DePuy AcroMed.....	33
Abbildung 13: Harms-Cage mit mineralisiertem Kollagen augmentiert	33
Abbildung 14: Darstellung des Musculus sternocleidomastoideus (1) nach Hautschnitt (2) ..	35
Abbildung 15: Darstellung des Musculus longus colli (1), Oesophagus (2)	35
Abbildung 16: Markierung des Bandscheibensegmentes C3/C4 mittels Kürschnerdraht (2) durch den M. longus colli (1).....	36
Abbildung 17: Bandscheibenfach (3) C3/C4 nach Disektomie	36
Abbildung 18: Implantierter Harms Cage (1) mit augmentiertem mineralisiertem Kollagen (2)	37
Abbildung 19: Testaufbau nach Crawford, N. R., Brantley, A. G. U., Dickmann, C. A. und Koeneman, E. J. (1995).....	38
Abbildung 20: uniaxiale Prüfmaschine (Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm, Deutschland) mit eingespanntem Bewegungssegment C3/C4	39
Abbildung 21: Optische Messung (hier am Beispiel einer Neigung); x-Achse: Winkel in ° zu y-Achse: Zeit in sec.....	40

Abbildung 22: Darstellung eines Boxplots mit Daten	41
Abbildung 23: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Extension, Gruppen I-IV im Vergleich	48
Abbildung 24: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Flexion, Gruppen I-IV im Vergleich	49
Abbildung 25: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Neigung Rechts, Gruppen I-IV im Vergleich	50
Abbildung 26: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Neigung Links, Gruppen I-IV im Vergleich	51
Abbildung 27: Boxplot: Range of Motion (ROM) bei rechtsseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich	52
Abbildung 28: Boxplot: Range of Motion (ROM) bei linksseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich	53
Abbildung 29: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei Extension in den Gruppen I-IV im Vergleich ..	59
Abbildung 30: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei Flexion in den Gruppen I-IV im Vergleich	60
Abbildung 31: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei rechtsseitiger Neigung in den Gruppen I-IV im Vergleich	61
Abbildung 32: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei linksseitiger Neigung in den Gruppen I-IV im Vergleich	62
Abbildung 33: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei rechtsseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich	63
Abbildung 34: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei linksseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich	64

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Versuchsgruppen, Anzahl der Tiere, Harms-Cage nicht bzw. beschichtet mit verschiedenen Materialien, Standzeit.....	32
Tabelle 2: Range of Motion (ROM), Gruppe I	43
Tabelle 3: Range of Motion (ROM), Gruppe II	44
Tabelle 4: Range of Motion (ROM), Gruppe III.....	45
Tabelle 5: Range of Motion (ROM), Gruppe IV	46
Tabelle 6: Steifigkeit (Stif), Gruppe I	54
Tabelle 7: Steifigkeit (Stif), Gruppe II	55
Tabelle 8: Steifigkeit (Stif), Gruppe III.....	56
Tabelle 9: Steifigkeit (Stif), Gruppe IV	57
Tabelle 10: Signifikanzen, Gruppe I und II im Vergleich.....	65
Tabelle 11: Signifikanzen, Gruppe I und III im Vergleich	67
Tabelle 12: Signifikanzen, Gruppe I und IV im Vergleich	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMP-2	Bone Morphogenetic Protein–2
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C1 - C7	Halswirbel eins bis Halswirbel sieben
cm	Zentimeter
cRGD	zyklisches Arginin-Glycin-Aspartam
DBSRH	durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe
et al.	und Mitarbeiter
EGF	Epidermal Growth Factor
EKG	Elektro-Kardiogramm
evtl.	eventuell
FGF	Fibroblast Growth Factor
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GPSTM	Gravitational Platelet Separation
HBSRH	hintere Bandscheibenraumhöhe
HC	Harms Cage
IE	Internationale Einheit
IGF	Insulinlike Growth Factor
IVR	Intervertebralraum
kg	Kilogramm
Koll.	Kollagen
MBSRH	mittlere Bandscheibenraumhöhe
min.	mineralisiert(es)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
m.K.	mineralisiertes Kollagen
Max.	Maximum
MD	Median
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
TGF	Transforming Growth Factor
TGF- β	Transforming Growth Factor- β

OPLL	ossification of the posterior longitudinal ligament
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PRP	Platelet Rich Plasma
resp.	respektive
rh	rekombinant human
RGD	Arginin-Glycin-Aspartam (siehe Anhang Tabelle 10)
RNA	Ribonukleinsäure
ROI	Region of Interest
ROM	Range of Motion
SD	Standartabweichung
Stif.	Steifigkeit
u.a.	unter anderem
U-Test	Mann-Whitney-Wilcoxon Paar-Test
VBSRH	vordere Bandscheibenraumhöhe
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
®	eingetragenes Warenzeichen

1 Einleitung

Die Spondylodese gilt als etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung zervikaler degenerativer Erkrankungen. Als intervertebraler Platzhalter wurde die Verwendung des trikotikalen autologen Beckenkammspans als „Golden Standard“ bezeichnet. Jedoch ist seine Verwendung mit verschiedenen Problemen behaftet. Eine erhöhte Entnahmemorbidität kommt vor, auch Pseudarthrosebildung, Implantatkollaps oder -wanderung und dadurch bedingte Fehlstellung der Halswirbelsäule (Parthiban et al. 2002).

Dieses führte zur Entwicklung intervertebraler Platzhalter, Cages, die eine Beckenkammspanentnahme überflüssig machen sollten.

Schon im Jahre 1979 wurde bei Pferden mit dem „Wobbler-Syndrom“ eine Form der spondylarthrotischen Myelopathie, ein schraubenartiger Intervertebralcage (BAK-Cage) mit Erfolg angewendet.

Um bei zervikalen Erkrankungen den Erhalt der Foramina intervertebralia, sowie des Canalis vertebralis zu gewährleisten und damit eine mögliche Kompression der Neuroforamina zu verhindern, muss die intervertebrale Spondylodese das sagittale Wirbelsäulenprofil erhalten. Gleichzeitig soll durch das Implantat eine hohe Primärstabilität und sekundär eine vollständige knöcherne Fusion der Wirbelkörper erreicht werden.

Im Jahre 1986 wurde erstmals ein Titanium-Mesh-Cage nach Harms verwendet. Seitdem sind viele verschiedene Implantate mit unterschiedlichen Designs und aus unterschiedlichen Materialien entwickelt und in verschiedenen Studien untersucht worden. Es konnte nachgewiesen werden, dass mittels Implantation eines Cages die Bandscheibenraumhöhe besser erhalten werden kann als durch die Einbringung des autologen Beckenkammspans und das Cages eine höhere primäre mechanische Steifigkeit aufweisen.

Durch die Arbeitsgruppe Kandziora et al. (2001a) wurde in vergleichenden Studien bewiesen, dass der zylindrische Cage nach Harms eine hohe Steifigkeit bei Flexion, Extension und Rotation, wie auch bei Neigung besitzt.

Dennoch weisen die metallischen Implantate auch Nachteile auf. Durch Einsinken in den Wirbelkörper kann es zu einer Erniedrigung der Bandscheibenraumhöhe kommen (Kandziora et al. 2002a). Aufgrund der metallischen Artefaktbildung ist die Lage der Implantate mittels bildgebender Untersuchungsverfahren wie CT oder MRT nur bedingt möglich (Cizek et al. 2000). Ebenso kann es sehr schwer sein, das Implantat später zu entfernen und dies ist mit einem größeren Verlust an Wirbelkörpersubstanz verbunden. Cages aus anderen Materialien wie Karbon oder Poly-Ethyl-Ether-Keton (PEEK) sind den metallischen Cages in Bezug auf die biomechanischen Eigenschaften unterlegen, obwohl sie deren Nachteile nicht haben. Materialien wie Poly-(L, DL)-laktid, die ganz oder aber nur teilweise abgebaut werden, können

nach Pflugmacher et al. (2004) erhebliche Entzündungsreaktionen hervorrufen und eine Osteolyse auslösen.

Mittlerweile kann die Spondylodese mit Hilfe eines Cages bereits als neuer „Golden Standard“ angesehen werden. Je nach Einzelfall wird der Cage zusätzlich augmentiert oder mittels einer Osteosyntheseplatte gesichert.

In der vorliegenden Studie wurde ein Harms-Cage (2004) verwendet. Der Harms-Cage ist ein Titanium-Mesh-Cage aus einem zylindrisch geformten Drahtgeflecht. Er kann aufgrund seiner Form mit osteokonduktivem Material, z.B. mit autologer Spongiosa befüllt werden.

Boden et al. (1999), sowie Sandhu et al. (1996a) stellten fest, dass eine Beschichtung des Implantats mit osteoinduktiven Wachstumsfaktoren wie Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2), Transforming Growth Factor- β (TGF- β) und Insulinlike Growth Factor-1 (IGF-1) die Knochendefektheilung unterstützen und die Fusionszeit der Wirbelkörper verkürzen.

In der Studie wurde jeweils eine Gruppe mit autologem Thrombozytenkonzentrat (Platelet Rich Plasma, PRP), mit rekombinantem humanem Bone Morphogenic Protein-2 (rhBMP-2) und mit zyklischem RGD-Peptid (cRGD) beschichtet. PRP ist reich an Wachstumsfaktoren (Wiebrich et al. 2002a), während cRGD die Verbindung zwischen Implantat und Knochen verbessern sollte.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, 12 Wochen nach der Spondylodese, die Stabilität des Bereiches biomechanisch zu vergleichen und zu prüfen. Zu diesem Zeitpunkt sollten bereits Fusionstendenzen bestehen (Cunningham et al. 1999; Kandziora et al. 2002a; Kandziora et al. 2002d; Sandhu et al. 1996a), die die Stabilität verbessern.

Biomechanisch untersucht wurden der gesamte Umfang des Bewegungsausmaßes und die Steifigkeit des Bewegungssegmentes, die sog. Range of Motion. Zusätzlich wurden Röntgenaufnahmen unter den sichtbaren röntgenologischen Fusionstendenzen der Knochen im Spondylodesebereich angefertigt und ausgewertet. Unter denselben Aspekten wurden histologische Untersuchungen vorgenommen.

2 Stand des Wissens

2.1 Die Wirbelsäule des Schafes

Die Wirbelsäule besteht aus Wirbeln, Vertebrae, durch deren Kanal sich das Rückenmark zieht und zahlreiche Muskeln ansetzen. Sie ist ein grundlegendes Bauelement der Wirbeltiere, zu dem auch die Rippen, das Brustbein, die Bänder und Muskeln gehören. Entsprechend der Körperregionen werden die Hals-, Brust-, Lenden-, Kreuz- und Schwanzwirbel unterschieden. Jeder Abschnitt besteht aus einer charakteristischen Anzahl von Wirbeln und besitzt Wirbelkörper, die in ihrer Form den örtlichen Anforderungen angepasst sind. Das Schaf hat, wie auch der Mensch und alle anderen Haussäugetiere, sieben Halswirbel (Nickel et al. 1992).

2.1.1 Anatomie des Wirbelkörpers

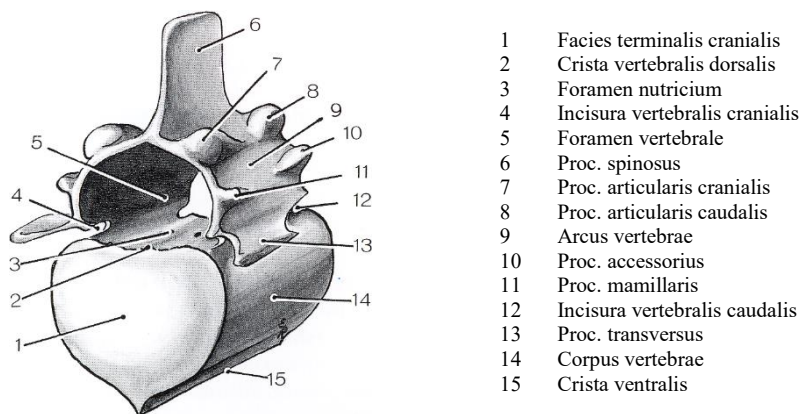


Abbildung 1: Schema eines Wirbels (Koch und Berg, 1996)

Säugetierwirbel bestehen aus einem annähernd zylindrischen Körper, Corpus vertebrae. Als Verbindungsstelle mit den Nachbarwirbeln werden die flachen kranialen und kaudalen Flächen (Extremitas cranialis und caudalis) bezeichnet. Zwischen zwei Wirbeln befindet sich der Discus intervertebralis, der aus dem faserknorpeligen Anulus fibrosus und dem gelatinösen Nucleus pulposus besteht und zwischen den hyalinen Knorpelplatten der Wirbelkörper interponiert ist. Jeder Wirbelkörper trägt den Wirbelbogen, Arcus vertebrae, der über dem Wirbel das Foramen vertebrale bildet. Der Wirbelbogen trägt eine Reihe von Fortsätzen, zur gelenkigen Verbindung der Wirbel untereinander (Procc. articulares) und als Ursprung bzw. Ansatz von Muskeln (Procc. spinosi, Procc. mamillares) (Koch und Berg 1992).

Der Dritte bis sechste Halswirbel, deren Körper kaudalwärts kürzer werden, zeichnen sich bis zum fünften durch eine deutliche Crista ventralis aus, einem fast halbkugeligen Wirbelkopf und eine tiefe Wirbelpfanne mit glatten Facies terminalis cranialis bzw. caudalis. Die

leistenförmigen Procc. spinosi werden kaudal höher. Die Quer- und Gelenkfortsätze sind dagegen kräftig und werden kaudal länger. An der Basis der Querfortsätze ist das Foramen transversarium, so dass ein Canalis transversarius gebildet wird. In diesem verlaufen je eine Arterie, Vene und ein Nerv (A., V. und N. vertebralis). Die Procc. articulares craniales und caudales weisen ovale, flache Gelenkflächen auf, die im kranialen Bereich der Gelenkfortsätze dorsomedial und im kaudalen ventrolateral gewendet sind. Jeweils kranial und kaudal ist am Wirbelbogen eine Incisura vertebralis, die mit der des vorangegangenen Wirbels das Foramen intervertebrale bildet (Koch und Berg 1992). Der Wirbelkanal beim Schaf ist kreisförmig, mit einem Durchmesser von durchschnittlich 13 mm, der mittig der Halswirbelsäule etwas enger ist (Cain und Fraser 1995).

Die Wirbelkörper C3 und C4 sind beim Schaf im Hinblick auf die Größe etwa gleich. Die mittlere Wirbelkörperlänge beträgt 45 bzw. 44 mm, wobei der Wirbelkörper ventral kürzer als dorsal erscheint. Allerdings variiert die Bandscheibenraumhöhe, die ventral größer wird (Kandziora et al. 2001). Die Wirbelkörperendplatten besitzen ein keilförmiges Aussehen, weil sie kaudal größer als kranial sind. Durchschnittlich beträgt die Ausdehnung der Endplatten bei C3 bzw. C4 im kranialen Bereich 24,7 x 20,6 mm bzw. 25,8 x 20,7 mm und im kaudalen 29,2 x 25,8 mm bzw. 29,1 x 26,5 mm (Wilke et al. 1997). Die Crista ventralis ist bei C3 und C4 weniger deutlich als bei den übrigen Halswirbeln, die Foramina intervertebralia sind sehr weit, gebildet von tief eingezogenen Incisurae vertebralis cranialis und caudalis und nahezu überdeckt vom Processus articularis cranialis lateralis. Die Procc. transversi sind an C3 und C4 kranial zum Tuberculum ventrale und ventral zum Tuberculum dorsale geformt.

2.1.2 Funktionelle Anatomie

Während beim Menschen die Wirbelsäule sich mit einem in der senkrechten Körperachse stehenden gebogenen Stab vergleichen lässt, der mit dem Becken gelenkig verbunden ist und am kranialen Ende mit einer ebenfalls gelenkigen Verbindung den Kopf trägt, ist die Wirbelsäule beim Tier als horizontal gelagerte Wirbelkette mit drei Krümmungen anzusehen. (Nickel et al. 1992). Die Wirbelsäule schützt nicht nur das Rückenmark, sie erfüllt zudem die Aufgaben der Statik und Dynamik und ermöglicht umfangreiche Bewegungen in alle Richtungen des Raumes (Frick et al. 1980). Von kranial nach kaudal gewinnt die Wirbelsäule an Festigkeit. Das wird durch eine zunehmende Verzahnung der Wirbel, kleiner werdenden Gelenkflächen und strafferen Gelenkkapseln erreicht. Dies bedeutet jedoch gleichzeitig eine Einschränkung im Bereich der Beweglichkeit. Der Bandapparat der Wirbelsäule ist eine funktionelle Einheit, der die Wirbelsäulenbewegung durch langsame Spannungszunahme steuert und begrenzt (Putz 1992). Die Bandscheibe ist ein Puffer und verformbar bei Bewegungen.

2.1.2.1 Bogen-Sehnen-Theorie

1892 verglich Zschokke die Wirbelsäule mit einer Brückenkonstruktion. Allerdings ging er von einer geraden Brückenkonstruktion aus, so dass seine Theorie keinen Bestand hatte. Die von Slijper (1946) erstellte Bogen-Sehnen-Theorie beruht auch auf einem Brückenbaumodell.

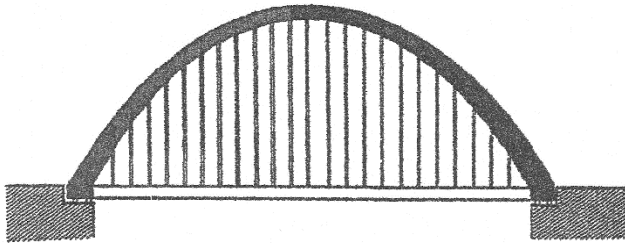


Abbildung 2: Parabolische Bogen-Sehnen-Brücke (Kummer 1959)

Die Bogen-Sehnen-Brücke mit einem parabolisch gebogenen, druckfesten Träger, an dem die Fahrbahn wie eine Zugverspannung der beiden Brückenden mit vielen Zuggurten aufgehängt ist. Der Träger lagert auf Konsolen, die nur in vertikaler Richtung belastet werden. Die Horizontalkräfte werden durch die Zugverspannung aufgenommen, die wie eine gespannte Bogensehne wirkt.

Slijper (1946) stellte fest, dass bei der Mehrzahl der Vertebraten die Wirbelsäule mehr oder weniger stark dorsal konvex gewölbt ist, ohne dass der Träger starr ist. Er besteht aus einzelnen Wirbelkörpern, die gelenkig miteinander verbunden sind. Als Zugverspannung wirkt die Bauchmuskulatur, als Konsolen die Vorder- und Hintergliedmaße. Nach Kummer (1959) ist die „Slijper“ Theorie richtig, aber sehr stark vereinfacht.

Beim Skelett der Säugetiere ragen über den Konsolen der Hals und der Kopf weit heraus. Die Auflagestellen der Konsolen sind nicht an den Endpunkten der Träger, wie bei einer Brücke, sondern mehr mittig. Die überragenden Teile bedingen einen Horizontalschub vor- und rückwärts und balancieren den Rumpf maßgeblich aus. Selbst in Ruhephasen ist die Rückenmuskulatur in gewisser Weise „grundgespannt“, so dass die Wirbelsäule tendenziell gestreckt ist. Auch dadurch wird der Horizontalschub verstärkt. Die als Zugsehne zu bezeichnende Bauchwandmuskulatur greift nicht direkt an der Wirbelsäule an, sondern über Becken und Rippen als eine Art Vermittler, der als Kraft- und Bewegungsträger fungiert. Dadurch wird das System komplexer und weitere Zugverspannungen sind möglich. Zu den Zugverspannungen sind die drei Muskelschichten der Bauchmuskulatur zu zählen. Der Innere und äußere schräge Bauchmuskel, sowie der lange gerade Bauchmuskel bewirken eine Spannung in Sehnenrichtung. Der transversale Bauchmuskel trägt das Gewicht der Eingeweide ohne jedoch eine Spannung auf die Bogensehne aufzubauen. Dies beachtend ist das Modell von Slijper (1946) richtig. Die Wirbelsäule entspricht dem Bogen, die Bauchmuskulatur der Sehne.

Zusammen sind sie das Konstrukt einer Bogen-Sehnen-Brücke. Der Rumpf ist so in sich versteift, dass er als starrer Träger angesehen werden kann. Die Gliedmaßen als Stützen werden nur senkrecht belastet.

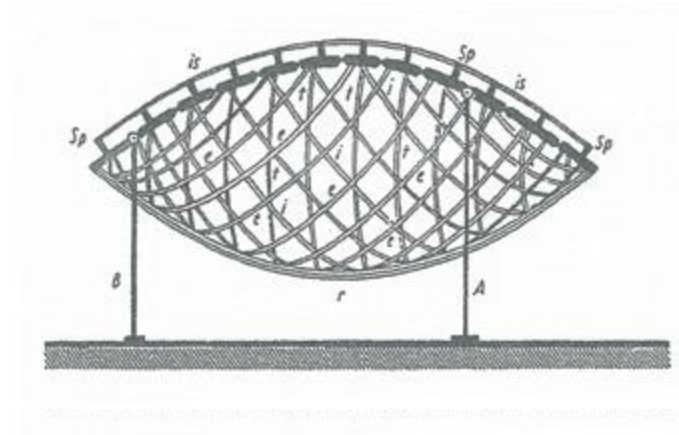


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Bauprinzips des Wirbeltierrumpfes gemäß dem Bogen-Sehnen-Prinzip. (Kummer 1959)

Kummer (1959) vereinfacht das Modell wiederum und schlussfolgert, dass durch die Belastung eine bedingte Durchbiegungstendenz in dorsale bzw. ventrale Richtung durch gegensinnige Biegung ausgeglichen werden kann. Die Wirbelsäule von Mensch und Tier stellt damit zu jedem Zeitpunkt eine Belastung der Druckseite dar, während die Zugseite von zur Aufnahme geeigneten Geweben gebildet wird.

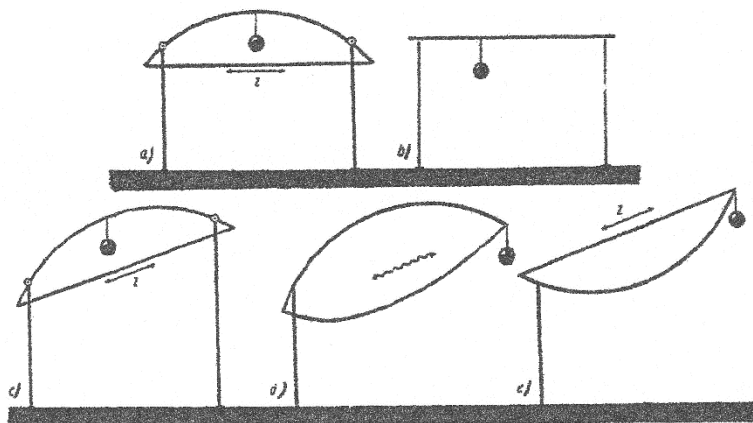


Abbildung 4: Die Bogen-Sehnen-Konstruktion als starrer Träger (Kummer 1959)

2.2 Biomechanische Grundlagen

In der Biomechanik wurden Bewegungen, die am Knochen stattfinden, als Translation und Rotation bezeichnet. Bei der Translation bewegt sich jeder Bereich des Knochens im gleichen Ausmaß in dieselbe Richtung. Die Kraft, die einer Translation folgt, wird als Scherkraft bezeichnet. Bei der Rotation bewegen sich alle Punkte eines Knochens, abhängig von ihrer radialen Entfernung, um ein Rotationszentrum. Wirkt eine Kraft auf einen einseitig fixierten Gegenstand, verbiegt er sich oder rotiert um den Fixpunkt.

Diese Kraft ist das Drehmoment. Die Größe des Drehmoments ist proportional zur Größe der einwirkenden Kraft, sowie zur Geraden, die senkrecht zur Kraftlinie auf dem Drehpunkt verläuft. Angegeben wird die Einheit eines Drehmomentes in Newtonmeter, in der Größe $\text{kgm}^2\text{s}^{-2}$.

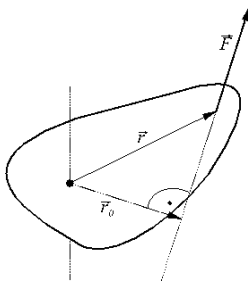


Abbildung 5: Starrer Körper, an dem eine Kraft \vec{F} im Punkt \vec{r} angreift. Das resultierende Drehmoment ist Ursache für eine Drehbewegung. Für die Definition des Drehmomentes gilt also: *Drehmoment = Hebelarm \times Kraft* ($M = r \times F$)

Translation und Rotation können in einer von 2 gegensätzlichen Richtungen vorkommen und unterschiedlich definiert werden. So kann die Bewegung auf- oder abwärts, vor- oder rückwärts, im oder gegen den Uhrzeigersinn, positiv oder negativ erfolgen. In einem dreidimensionalen Raum können Translation und Rotation in einer der drei Grundebenen vorkommen. Anatomisch werden die Ebenen als Saggital-, Frontal- und Transversalebene

genannt. Eine Neigung zur Seite wäre somit eine Rotation in der Frontalebene, das Drehen eine Rotation in der Transversalebene und Bewegung auf- oder abwärts eine frontale Translation.

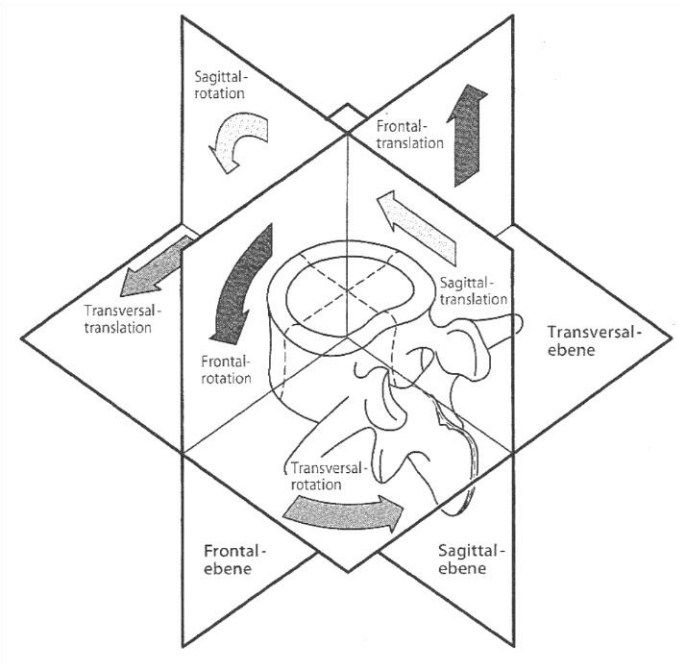


Abbildung 6: Bewegungsebenen und -richtungen im anatomischen System (White u. Panjabi, 1990)

Die Biomechanik beschreibt Bewegungen mit Hilfe von 3 imaginären Achsen durch einen Körper gelegt: die x-Achse zieht seitwärts, die y-Achse vertikal, die z-Achse posterior-anterior durch den Körper. Demnach ist Translation eine Bewegung entlang einer Achse und Rotation die Bewegung um eine Achse.

Vorbeugen ist demnach eine Rotation um die x-Achse, Drehung sind Rotationen um die y-Achse und Lateroflexion ist eine Rotation um die z-Achse.

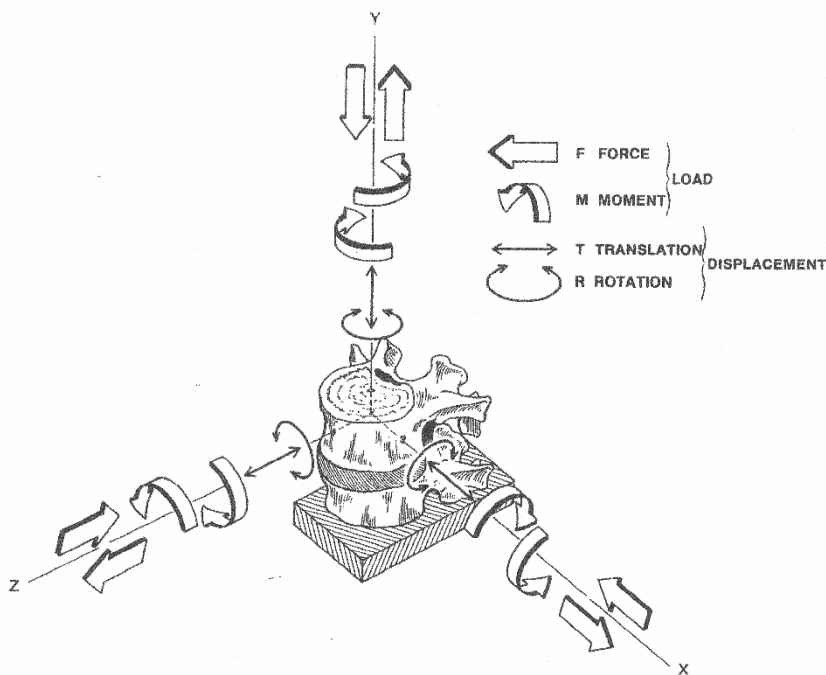


Abbildung 7: Dreidimensionales Koordinatensystem mit Momenten und resultierenden Bewegungen (White u. Panjabi, 1990)

2.2.1 Biomechanische Kenngrößen

Mit Hilfe von Lastverformungsdiagrammen lassen sich die biomechanischen Eigenschaften der Wirbelsäule, bzw. einzelner ihrer Bewegungssegmente erfassen. Dazu wird der obere, nicht fixierte Wirbelkörper mit einem definierten Gewicht belastet und die resultierende Verformung gemessen.

Es lassen sich in einer so erzeugten Lastverformungskurve verschiedene Eigenschaften der Wirbelsäule bzw. des Bewegungssegments erkennen. Die Flexibilität und damit die Fähigkeit unter Last zu deformieren lässt sich ebenso ablesen, wie die Steifigkeit. Dabei definiert sich die Flexibilität als Koeffizient aus Deformation / Verformung zur aufgebrauchten Last: die Steifigkeit als Verhältnis von Widerstand des Segmentes zur Verlagerung. Die Koeffizienten sind umgekehrt proportional.

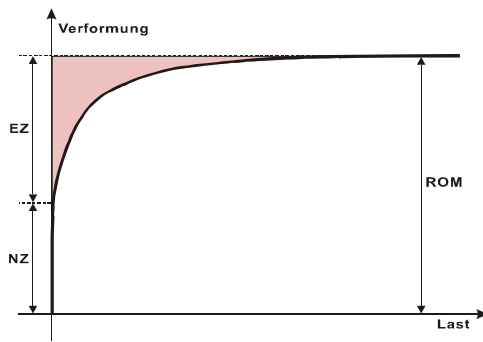


Abbildung 8: Last-Verformungs-Kurve: NZ = Neutrale Zone, EZ = Elastische Zone, ROM = Range of Motion

Wie aus dem Diagramm zu ersehen ist, verformt sich die Wirbelsäule nicht linear, sondern elastisch. Der Flexibilitätskoeffizient verändert sich ebenso wie der Steifigkeitskoeffizient mit zunehmender Belastung. Die Kurve verläuft biphasisch. In der ersten Phase führt eine geringe Last zu einer starken Verformung, in der zweiten muss die Belastung höher sein, um auch nur eine geringe Verformung zu bewirken. Der Last wird vom Bewegungssegment ein zunehmender Widerstand entgegengebracht.

White und Panjabi (1990) haben die beiden Phasen der Lastverformungskurve definiert, die erste Phase als Neutrale (NZ) und die zweite als Elastische Zone (EZ). Die Neutrale Zone ist charakterisiert als quantitatives Maß für die Gelenklockerheit rund um die neutrale Position. Das entspricht dem Bewegungsumfang eines Körpers, beginnend mit der Neutralposition bis zu dem Punkt an dem das Gelenk der Bewegung einen Widerstand entgegensetzt. Die Elastische schließt direkt an die Neutrale Zone an und reicht bis zum Maximum der physiologischen Last. Danach folgt erst die Grenzlast und letztlich die Versagenslast, bei der es zu bleibende Deformation der Wirbelsäule bzw. des Bewegungssegmentes kommt. Der gesamte Umfang möglicher Bewegungen (NZ und EZ) ist die Range of Motion (ROM), die Resultate entgegengesetzter Bewegungsausschläge, z.B. von Flexion und Extension als SUM-ROM (Σ -ROM).

2.2.2 Physikalische Eigenschaften und Biomechanik der Bewegungssegmentkomponenten

2.2.2.1 Die Bandscheibe

Die physikalischen Eigenschaften der Bandscheibe und damit deren biomechanisches Verhalten sind von ihrem Degenerationsgrad abhängig. Sie trägt zusammen mit den Facettengelenken die gesamte Kompressionslast des Rumpfes und wirkt zugleich Zug- und Scherkräften entgegen (White und Panjabi 1990).

Wichtige biomechanische Anteile der Bandscheibe sind der Nucleus pulposus, der Anulus fibrosus und die knorpeligen Endplatten.

Der Nucleus pulposus bildet den zentral liegenden gelatinösen Kern. Er besteht mikroskopisch aus einem locker angeordneten fibrösen Netzwerk von kollagenen Fasern in einer stark wasserhaltigen Matrix, deren Wasseranteil altersabhängig 70-90% ausmacht (Nickel et al. 1992).

Der Nucleus pulposus ist vom Anulus fibrosus umschlossen. Der hat eine äußere, dichte Faserschicht, die mit dem Periost des Wirbelkörpers über fibrinöses Bindegewebe verbunden ist und einen inneren Faserknorpel, dessen Zellen sich von der Chondra dorsalis ableiten. In den angrenzenden Schichten verlaufen die Fasern in rechtwinkliger Anordnung. Histologisch ergibt sich eine Fischgrätenmustertypik.

Nucleus pulposus sowie Anulus fibrosus werden durch hyaline Knorpelplatten von den Wirbelkörpern abgegrenzt. Die knorpeligen Endplatten werden mit zunehmendem Alter unregelmäßig und durch Knochengewebe ersetzt (Nickel et al. 1992).

Die Bandscheibe transferiert Kompressionskräfte von Wirbel zu Wirbel. Der Nucleus pulposus wirkt dabei wie ein Wasserkissen. Er liegt im Zentrum der Bewegungen und verteilt den Druck gleichmäßig auf alle Seiten des Faserknorpelringes. Die Fasern des Anulus fibrosus werden einer Spannung ausgesetzt, die einer Zugbelastung gleicht. Bei Neigung, Rotation sowie Flexion und Extension kommt es zu verstärkter Zugbelastung. Diesen Kräften setzt der Anulus fibrosus einen Widerstand entgegen.

Bei Flexion, Extension und Neigung ist die Bandscheibe verschiedenen Belastungen ausgesetzt. Auf der konkaven Seite wirken Druck-, auf der konvexen Seite Zugkräfte. Druckkräfte beulen auf der konkaven Seite die Bandscheibe aus, sog. Bulging (White und Panjabi 1990).

Virgin (1951) und Perry (1957) stellten fest, dass Bandscheiben Kompressions- besser widerstehen als Tensionskräften. Alleinige Kompression verursacht Endplattenfrakturierung. Erst im Zusammenspiel verschiedener Kräfte entsteht ein Diskusprolaps. Das Verhalten der Bandscheibe bei Kompression lässt sich ebenfalls im Lastverformungsdiagramm darstellen. Die Kurve zeigt an, dass die Bandscheibe geringen Lasten nur geringen Widerstand entgegenbringt; bei Anstieg der Last steigt auch der entgegengebrachte Widerstand. Die Flexibilität weicht einer zunehmenden Stabilität bzw. Steifigkeit (White und Panjabi 1990).

Entsprechend haben Bandscheiben eine dämpfende und stoßabsorbierende Funktion. Der Diskus ist als verformbares Element an allen Bewegungen beteiligt, führt sie und begrenzt sie aber auch (Krämer 1986). Die Bandscheibe ist als elastische Bremse der Bewegungen der Wirbel gegeneinander anzusehen, deren Ausmaß und Richtung von der Region der Wirbelsäule abhängt (Nickel et al. 1984).

2.2.2.2 Die Bänder

Die Bänder der Wirbelsäule gleichen in ihren Eigenschaften viscoelastischen Ligamenten, die hohen Zugkräften widerstehen können und sich bei Kompression wellen. Die Maximale Effektivität entfalten sie, wenn sie in Faserrichtung belastet werden. Zusammen mit der Muskulatur halten sie die Wirbelkörper in ihrer Position, sorgen für Stabilität innerhalb der Range of Motion und schützen somit indirekt das Rückenmark und die Nervenwurzeln.

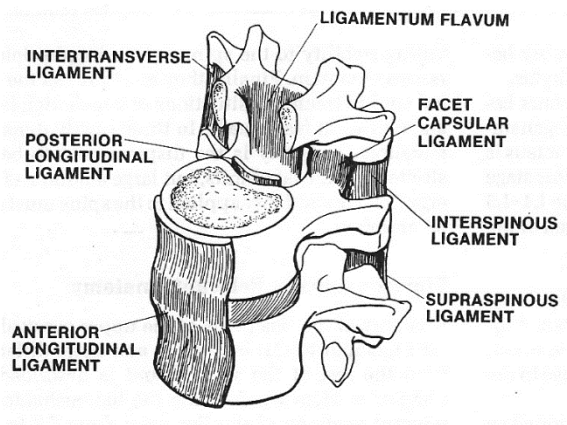


Abbildung 9: Die Bänder der Wirbelsäule (White u. Panjabi, 1990)

White und Panjabi (1990) bilden die physikalischen biomechanischen Eigenschaften auch in Lastverformungsdiagrammen als sog. Streß-Strain-Kurven ab.

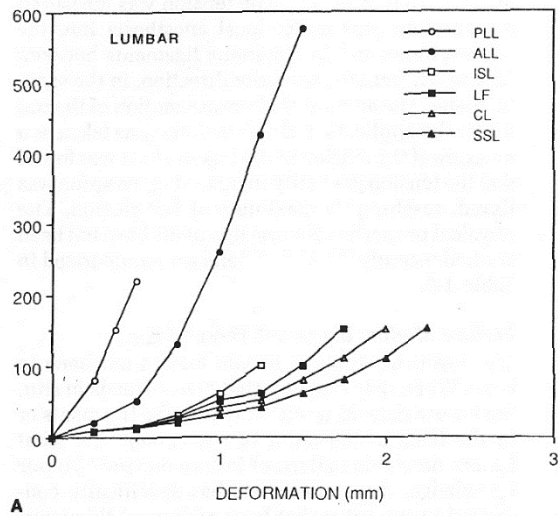


Abbildung 10: Last-Verformungs-Kurven der spinalen Ligamente in der Lendenwirbelsäule
 PLL = posterior longitudinal ligament; ALL = anterior longitudinal ligament;
 ISL = interspinous ligament; LF = ligamentum flavum; CL = capsular ligament;
 SSL = supraspinous ligament

Der Belastungsbereich, bei dem im Band durch Mikrotraumen bleibende strukturelle Veränderungen bis hin zum Versagen des Bandes entstehen ist zusätzlich zur Neutralen und Elastischen Zone als Plastische Zone definiert (White und Panjabi 1990).

Aus den physikalischen Eigenschaften eines Bandes, sowie dessen Orientierung und Lage im Bezug zur Wirbelsäule ergeben sich seine funktionellen Eigenschaften. Bei gleich einwirkender Kraft sorgt das Band mit dem längeren Hebelarm für größere Stabilität, da der Widerstand proportional zu Kraft und Hebelarm ist.

Die Funktion eines Bandes hängt aber auch von seinem Drehpunkt ab. Die Funktion verändert sich sobald sich der Drehpunkt verschiebt.

Während die Materialeigenschaften und das funktionelle Design der Bänder gleich sind, unterschieden sie sich in Stärke und Dehnungskapazität. Je größer der Anteil an elastischen Fasern umso höher ist seine Dehnungskapazität.

Studienergebnisse liegen insbesondere zum Ligamentum flavum vor. Es weist einen hohen Anteil an elastischen Fasern auf. Nach Nachemson und Evans (1968) beträgt eine Vordehnung 15%, die sich bei voller Extension der Wirbelsäule nur um 5% verringert, so dass die Kompression der Bandscheibe und somit die Stabilität der Wirbelsäule erhalten bleibt.

2.2.2.3 Die Wirbelkörper und deren Gelenke

Beim Menschen nehmen von C3 bis C5 Größe und Masse der Wirbelkörper zu. Das ist Zeichen der mechanischen Adaption an die steigende Kompressionslast. Da die Materialeigenschaften aller Wirbel gleich sind, wird die Stärke eines Wirbels durch seine Größe bestimmt (Weaver 1966). Mit zunehmendem Alter werden horizontale Knochenbälkchen abgebaut und vertikale Knochenpfeiler verringern ihren Querschnitt, so dass die Wirbelkörperstärke in direktem Zusammenhang zum Mineralisierungsgrad steht (Bell 1967, Atkinson 1967).

Die Kraftübertragung beim Wirbelkörper erfolgt von oben nach unten über Gehäuse und Kern. 1969 wiesen Rockoff et al. an Lendenwirbelsäulenpräparaten eine altersabhängige Aufteilung der Lastenverteilung zwischen Gehäuse und Kern nach. Der Kern junger Menschen (<40) trägt 55% der Last, bei älteren Menschen (>40) sind es nur 35%.

Der spongiöse Kern hält mit 9,5 % im Vergleich zum kortikalen Gehäuse mit 2% einer signifikant höheren kompressiven Deformation stand, bevor er frakturiert. Es kommt vorwiegend zu Frakturen der Kortikalis. Bei extremen Kompressionsbelastungen entstehen eher Kortikalisfrakturen als Mikrofrakturen des Kerns.

Nach Wolff (1884) ist der trabekuläre Knochen des Wirbelkörpers zentral am Ort der höchsten Belastung, durch den Nucleus pulposus als Kraftüberträger am kräftigsten. Im Gesetz über die Transformation des Knochens wies er nach, dass sich die Form eines Wirbels der funktionalen Belastung anpasst, biomechanisch adaptiert er sich.

An Wirbelsäulen mit degenerierten Bandscheiben lässt sich die dadurch veränderte Kraftübertragung in einer entsprechend veränderten Trabekelstärke nachweisen.

Die Facettengelenke bestimmen die Bewegung der Wirbelsäule (Panjabi 1980). Ihre mechanische Bedeutung wird durch die Orientierung der Facetten im Raum verursacht (White und Panjabi 1990). Sie führen die Bewegungen und grenzen ihr Ausmaß vor allem bei Torsion erheblich ein, um sie so vor Torsionsschäden zu bewahren (Adams und Hutton 1983). Frafan et al. (1970) stellten fest, dass nach Resektion der hinteren Strukturen der Wirbelkörper die Bandscheibe allein eine Rotation von 22° zulässt, während bei erhaltenen Facetten nur 5° möglich sind (Gregersen und Luca 1967).

Ein hohes Torsionsausmaß erhöht das Verletzungsrisiko der Bandscheibe. Zwischen den Facettengelenken und den Bandscheiben besteht eine ausgewogene Lastenverteilung. Die Facetten tragen etwa 18% der Kompressionslast (Nachemson 1960), (0% bis 33% je nach Stellung der Wirbelsäule, King et al. 1975). Farfan und Sullivan (1967) wiesen eine hohe Korrelation zwischen Asymmetrie der Facetten und Ausmaß der Diskopathie nach.

2.3 Der Knochen

2.3.1 Morphologie des Knochens

Knochen bilden das Skelett, sind Ansatzstellen für die Skelettmuskeln, sind die knöchernen Grundlagen für Brust- und Beckenhöhle, schließen die blutbildenden Organe ein und sind Depot für Teile des Mineralhaushalts des Körpers. Sie sind das Stützgewebe und haben Stoffwechselfunktion, die durch enge Wechselbeziehungen die Struktur jedes einzelnen Knochens beeinflussen und damit die Architektonik des Körpers prägen.

Das Knochengewebe besteht aus Knochenzellen (Osteozyten) und aus mineralisierter Knochengrundsubstanz (Matrix ossea). Makroskopisch lassen sich zwei verschiedene Bestandteile des Knochens erkennen. Die kompakte Schicht (Substantia compacta) ist außen und bildet abgesehen von den Gelenkenden das Gehäuse des Knochens. Sie besteht aus Lamellenknochen und umschließt den feinstrukturierten Markraum (Substantia spongiosa) und das Markgewebe (hämoretikuläres Knochenmark, Fettmark). Den Lamellenknochen kennzeichnet die nach streng statisch-funktionellen Gesichtspunkten orientierte Ordnung der Kollagenfasern. Als strukturelle Grundlage ist das Osteon (Havers-System) definiert.

Jedes Osteon besteht aus einem Zentralkanal, der mit mesenchymalem Bindegewebe gefüllt ist und ein kleines Gefäß (Havers-Gefäß) und vegetative Nerven einschließt sowie konzentrisch angeordneten Knochenlamellen (Havers-Lammellen, Speziallamellen). Jede einzelne Faser wird von parallel angeordneten kollagenen Fasern und der mineralisierten Knochenmatrix gebildet. Die Verlaufsrichtung der kollagenen Fasern ändert sich regelmäßig von Lamelle zu Lamelle und bildet spitzwinklig sich kreuzende Gitter. Die Lamellensysteme verbinden sich quer untereinander, so entsteht ein Konstruktionsprinzip, das den Knochen bei Zug- und Druckbelastung stabilisiert.

In regelmäßiger Anordnung liegen zwischen den konzentrisch geschichteten Lamellen um den Zentralkanal Osteozyten. Sie stehen durch lange, radiär in den Knochenkanälchen verlaufende Zytoplasmafortsätze über Nexus in Kontakt, wodurch der Stofftransport aus dem Havers-Gefäß zu jeder Zelle der Knochenmatrix möglich wird. Zugang zur äußeren und inneren Knochenhaut (Periost, mit Stratum fibrosum und Stratum cambium) besteht über quer verlaufende Gefäße (Volkmann-Gefäße).

Das Periost ist der Knochenmantel, der mit Ausnahme der Gelenkknorpel und vieler Muskelansätze den Knochen vollständig umgibt. Es schließt sensible Nervenfasern und ein dichtes Netz von Blut- und Lymphgefäßen ein, die die metabolische Versorgung des Knochens garantieren. Aus den pluripotenten Gewebsschichten des Stratum cambium kann Knochen entstehen. Dies ist beim Knochenwachstum, bei Umbauvorgängen und bei der Bruchheilung wichtig.

Jede Änderung der statisch-mechanischen Belastung des Knochens führt zu einer funktionellen Anpassung der Knocheninnenstruktur (Remodelling). Als Schaltlamellen bezeichnete Osteone

ohne funktionelle Aufgaben werden abgebaut. Das geschieht besonders rasch in der Substantia spongiosa.

Der Bau der Substantia compacta ändert sich während des lebenslangen Knochenumbaus langsam, wobei der im Alter auftretende Verlust an Knochenmasse mit einer Abnahme an Osteozyten und einer verzögerten Mineralisation verbunden ist (Nickel et al. 1992).

Die Knochenmatrix setzt sich aus einem organischen und einem anorganischen Anteil zusammen. Hauptbestandteil der organischen Knochengrundsubstanz bilden Kollagenfasern von Typ I (90%). Sie dienen bei der Mineralisierung des Knochens als Leitstruktur für die Anlagerung von kristallinen Kalziumphosphatverbindungen. Die restlichen 1–2% der Knochenmatrix werden von Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen gebildet.

Kalziumphosphat (85–90%), Kalziumkarbonat (8–10%), Magnesiumphosphat (1,5%) und Kalziumfluorid (0,3%) bilden die anorganische Knochengrundsubstanz und stellen damit auch $\frac{2}{3}$ der Trockensubstanz. Sie liegen als kristalline Raumgitter (Hydroxyapatit) den Kollagenfasern außen an und werden von proteoglykanreicher Grundsubstanz umgeben. Von der Verbindung des Hydroxyapatits mit den Kollagenfasern hängt die Stabilität des Knochens ab (Liebich 1993).

Die Zellen des Knochens sind verschieden geformt und vielfältig. Aus undifferenzierten Mesenchymzellen bilden sich Präosteoblasten, die bevorzugt in der Kambiumschicht der Knochenhaut und entlang von Gefäßen des primären Knochenmarks zu finden sind. Sie sind die Vorläuferzellen der knochenbildenden Zellen (Osteoblasten), die als syntheseaktive Knochenzellen bei der Knochenneubildung die Grundfunktionen übernehmen: Sie bilden Kollagenfasern (Typ I), produzieren Glykosaminoglykane, bzw. Proteoglykane und sind an der Mineralisierung des Knochengewebes beteiligt. Es werden aktive und inaktive Osteoblasten unterschieden, die sich im mikroskopischen Bild verschieden darstellen. Die Knochenneubildung durch Osteoblasten kann am Periost, am Endost, perivaskulär und durch direkte Differenzierung von Knochenzellen aus Bindegewebe erfolgen. Täglich bilden Osteoblasten einen ca. 1µm breiten, unverkalkten Osteoidsaum, dessen Gesamtbreite durchschnittlich 6µm beträgt. 70% dieses Osteoids verkalken innerhalb von 3–4 Tagen, wobei der Vorgang durch Restmineralisierung innerhalb von 6 Wochen abgeschlossen wird. Reife Knochenzellen, die aus einem Osteoblasten hervorgehen, bezeichnet man als Osteozyten. Sie sind von verkalkter Knochengrundsubstanz vollständig umgeben und dienen der Erhaltung des Knochens. Sie sind in der Lage Knochenmatrix zu synthetisieren und setzen bei Bedarf Kalzium frei.

Abgebaut wird der Knochen durch Osteoklasten, die proteolytische Enzyme bilden und Fragmente der Knochenmatrix über lange Zellfortsätze im Zytoplasma aufnehmen und weiter abbauen. Entweder lagern sich Osteoklasten direkt an verkalktes Knochengewebe an und lösen

es enzymatisch auf (lakunäre Resorption) oder das verkalkte Knochengewebe wird entlang der Gefäße von einem oder mehreren Osteoklasten abgebaut (perforierende Resorption).

2.3.2 Knochenbruchheilung

Die Knochenbruchheilung entspricht der Knochenregeneration und nicht einer narbenfreien Heilung, wie Mc Kibbing 1979 feststellte: „The healing of a fracture is one of the most remarkable of all the repair processes in the body since it results, not in a scar, but in the actual reconstitution of the insured tissue in something very like it's original form“.

Es lassen sich bei der Frakturheilung die direkte (primäre) und die indirekte (sekundäre) Form, die mit Kallusbildung einhergeht und im Wesentlichen der natürlichen Knochenheilung entspricht, differenzieren. Sie ist reparativ: ausgehend vom Periost, frakturnahen Weichteilen und Endost kommt es zur Bildung eines Bindegewebs- und Knorpelkallus, der die Fraktur mechanisch stabilisiert. Die Bildung des Kallus ist abhängig von der Bewegung im Frakturspalt und umso größer, je instabiler die Fraktur ist. Im Verlauf der Heilung wird das initiale Hämatom resorbiert und durch Granulationsgewebe ersetzt, das im weiteren Verlauf von Geflechtknochen verdrängt und letztlich unter Berücksichtigung der mechanischen Belastung zu Lamellenknochen umgebaut wird. Dem Umbau (Modeling) folgt schlussendlich das Remodeling. Die Kallusmasse wird abgebaut und der Knochen sowie Markraum werden wieder hergestellt (Schenk et al. 1977). Bei der primären Frakturheilung fehlt sichtbarer Kallus, das ist „unnatürlich“. Sie kann nur osteosynthetisch erreicht werden und wird als ideale Heilung angesehen. Voraussetzung ist, dass die Frakturrenden stufen-, fugenlos und stabil miteinander verbunden werden. Bei der primären Knochenbruchheilung werden Kontakt- und Spaltheilung unterschieden. Nach Schenk et al. (1977) darf der Spalt zwischen den Fragmenten bis 0,5 mm betragen.

Sind die Frakturrenden optimal spaltlos adaptiert, können Osteone über die Trennungslinie hinweg wachsen und durch Verzapfung die Enden verbinden, es kommt zu einer Kontaktheilung. Bei Spaltheilung ist ein zweiphasiger Ablauf feststellbar: Vom Periost, Endost bzw. dem Havers Kanalsystem kommt es zur Vaskularisierung. Osteoblasten können im Spalt Geflechtknochen bilden, dann entstehen Osteone, die die Frakturrenden miteinander verbinden. Zu resorptionsbedingt kortikalen Formveränderungen kommt es nicht (Schenk et al. 1977).

Die Vorgänge der Knochenbruchheilung werden systemisch und lokal gesteuert. Verschiedene Modulatoren und Induktoren, wie mechanische Einflüsse, Qualität der Blutversorgung, Sauerstoffsättigung, elektrische Phänomene und humorale Faktoren sind beteiligt. Dies zu wissen, ist Grundlage für die Beeinflussung der Knochenheilung bei der Therapie (Braun und Rüter 1996).

2.3.3 Störung der Knochenbruchheilung

Häufigste Störungen der Knochenbruchheilung sind verzögerte Heilung (delayed union), Pseudarthrose (nonunion) und Knocheninfektion (Ostitis).

Pseudarthrosebildung kann verschiedene Ursachen haben:

1. Übermäßige mechanische Unruhe im Frakturbereich. Dabei ist die Kallusbildung oftmals gut und die Regenerationsfähigkeit bleibt erhalten. Diese Pseudarthrose ist vital. Um diese Komplikation zur Heilung zu bringen reicht meist bereits die Ruhigstellung.
2. Mangelnde Kallusbildung infolge fehlender lokaler Durchblutung bei Gewebeschäden. Diese Pseudarthrosen sind biologisch nicht regenerationsfähig und werden als avital bezeichnet.

In klinische Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Spondylodese der Halswirbelsäule in etwa 20% aller Fälle eine Pseudarthrose zur Folge hat (DePalma et al. 1972). Die Beurteilung der Heilungsergebnisse beruhte vorwiegend auf radiologischen Befunden oder Patientenbefragungen. Ob es nach einer Spondylodese zur soliden Fusion kommt oder nicht ist so allerdings nicht beweisbar.

2.4 Osteoinduktion und Osteokonduktion

Osteoinduktion und Osteokonduktion sind mit dem Prozess der Knochenregeneration untrennbar verknüpft. Die Kenntnisse um den Ablauf sind, insbesondere auf zellulärer Ebene, immer genauer geworden, so dass damit auch den Vorgängen bei Knochentransplantation und bei Verwendung von Knochenersatzmaterialien immer bessere Forschungsmöglichkeiten eröffnet wurden.

2.4.1 Osteoinduktion

Schweiberer et al. (1986) definierten den Begriff „Induktion“: „Wenn zelluläre Differenzierung auf physio-chemischen Vorgängen basiert, die durch den Kontakt eines bestimmten Gewebes mit einem anderen hervorgerufen werden, so bezeichnet man dies als Induktion“. Osteoinduktion wird somit als die spezielle Fähigkeit des knöchernen Stützgewebes verstanden, nach Transplantation durch induktive Eigenschaften des implantierten Materials aus eigener Kraft Knochen zu bilden.

Aebi und Regazzoni (1989) beschrieben die Osteoinduktion als die postfetale Knochenneogenese nach der Implantation einer azellulären Verbindung an einem Ort außerhalb des Knochengewebes.

Wie man weiß, geht die Induktion zur enchondralen Knochenneubildung von einer Reihe von Proteinen, den sog. Bone Morphogenic Proteins (BMP) aus.

Urist postulierte (1965) als erster, dass die Knochenmatrix eine Substanz enthalten müsse, die pluripotente Vorläuferzellen zur Differenzierung über Chondro- und Osteoprogenitorzellen zu

Chondro- und Osteoblasten anregt. Urist und Strates (1971) gelang es erstmals ein solches Glykoprotein chemisch zu extrahieren, das sie Bone Morphogenic Protein (BMP) bezeichneten.

2.4.2 Osteokonduktion

Osteokonduktion wird als „Leitschieneneffekt“ beschrieben. Das Transplantat, bzw. Implantat erleichtert als eine Art Leitschiene das Einwachsen des reparierenden Knochengewebes. Schon im Knochenlager determinierte Osteoprogenitorzellen werden stimuliert, differenzieren sich zu Osteoblasten und lösen die Osteogenese aus. Entlang des Transplantats wandern Kapillaren, perivaskuläres Gewebe und Osteoprogenitorzellen ein, wodurch im Laufe der Zeit das Transplantat durch Wirtsknochen ersetzt wird (Prolo und Rodrigo 1985). Gleichzeitig wird das Transplantat abgebaut und Knochen appositioniert.

Bei der Osteokonduktion sind nicht nur vitale Knochentransplantate bedeutsam sondern auch halbsynthetische und vollsynthetische Knochenersatzmaterialien können genutzt werden.

2.5 Die Spondylodese

2.5.1 Definition

Mit der Spondylodese werden zwei oder mehr Wirbelkörper der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule operativ versteift, um eine Instabilität der Wirbelsäule zu beheben oder zu verhüten, wie sie z.B. nach Frakturen oder bei der Spondylolisthese vorliegen kann (Muht und Tscherne 1982).

Ziel der Spondylodese ist die normale schmerzfreie Statik und Schutzfunktion sowie die stabile Heilung des verletzten Wirbelsäulensegments in seiner anatomischen Form wiederherzustellen (Daniaux et al. 1991). Bei ventraler Spondylodese der Halswirbelsäule wird das intervertebrale Bandscheibengewebe entfernt und die Lücke durch einen Platzhalter ersetzt, um die Bandscheibenraumhöhe zu erhalten. Die Heilung soll zu einer dauerhaften knöchernen Fusion der Wirbelkörper führen.

2.5.2 Die 3-Säulen-Theorie

Mit der 2-Säulen-Theorie (Holdsworth 1970) wurde die Stabilität der Wirbelsäule beschrieben. 1984 hat Denis dies zur 3-Säulen-Theorie erweitert und damit eine einfache und allgemeingültige Klassifizierung geschaffen, Verletzungen der Wirbelsäule zu beurteilen. Nach Denis (1984) wird die Stabilität der Wirbelsäule von drei hintereinander stehenden Säulen gesichert. Die hintere Säule besteht aus dem Wirbelbogen, dem hinteren Bandapparat mit den Ligg. supraspinosum, interspinosum, intertransversaria und flavum sowie den Wirbelgelenken. Die mittlere Säule wird vom hinteren Anteil des Anulus fibrosus, dem Wirbelkörper sowie dem Lig. longitudinale posterior gebildet.

Die vordere Säule bilden das Lig. Longitudinale anterior, der vordere Anteil des Anulus fibrosus und der Wirbelkörper.

Die mittlere Säule ist für die Stabilität der Wirbelsäule entscheidend. Instabil ist die Wirbelsäule entweder durch Verletzung aller drei Säulen oder zweier Säulen, weil sich die Wirbelkörper um den intakten dritten Säulenpunkt drehen können. Die zentral gelegene mittlere Säule kann nicht isoliert verletzt werden, sie ist immer mit einer Läsion einer weiteren Säule kombiniert.

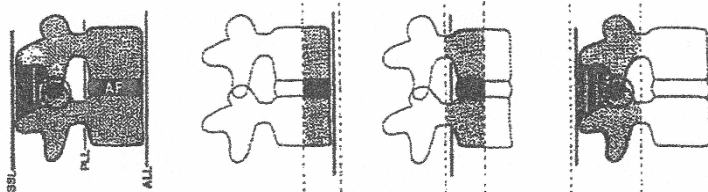


Abbildung 11: Darstellung der vorderen, mittleren und hinteren Säule (aus Denis 1984),
SSL = Rückenband, PLL = hinteres Längsband, ALL = vorderes Längsband

2.5.3 Der Begriff der Instabilität

Die Instabilität bzw. Stabilität der Wirbelsäule ist vielfach erforscht und definiert worden. Junghans (1972) definierte die klinische Instabilität als morphologische Veränderung von Bewegungssegmenten, die sich durch begleitende klinische Symptome bemerkbar macht. Symptome sind Schmerzen, Deformation und neurologische Ausfälle.

Jacobs et al. (1980) definieren „instabil“ ebenfalls über klinische Symptome:

Jede Verletzung der dorso-lumbalen Wirbelsäule, die so schwer ist, dass sie neurologische Schäden hervorruft, wird als instabil angesehen. Eine Frühmobilisation ohne operative Stabilisierung ist nicht erlaubt.

1. Jede Verletzung der Wirbelsäule im dorso-lumbalen Bereich, die neurologische Schäden hervorruft, ist instabil. Eine Frühmobilisation ohne operative Stabilisierung ist nicht erlaubt.
2. Eine Verletzung, die bei Progredienz zu neurologischen Ausfällen führen kann, ist instabil.
3. Eine Verletzung, die durch progressive Spätdeformierung entstehen kann, ist als instabil anzusehen, selbst wenn initial keine neurologischen Ausfälle bestehen und auch für den unmittelbaren postoperativen Verlauf nicht zu erwarten sind.

Nach Farfan und Gracovetsky (1984) ist klinische Instabilität immer gegeben, wenn schon bei physiologischer Belastung, ohne dass neue Verletzungen entstehen, abnormale große Deformationen der intervertebralen Verbindungen entstehen.

Nach Aebi (1990) ist Stabilität eine Bedingung, unter der bei normaler physiologischer Belastung weder abnormale Spannungen noch übermäßige abnorme Bewegungen im jeweiligen Segment vorkommen, so dass die neutralen Elemente vor Beschädigungen geschützt sind. Eine Instabilität ist Folge einer Zerreißung, Auslockerung oder Beschädigung der

anatomisch unterstützenden Elemente des Bewegungssegmentes. Bei Instabilität sind übermäßige Bewegungsausschläge, Dislokation oder Beanspruchungen bei normaler Belastung festzustellen. Die Wirbelsäule verliert ihre Druck-, Zug-, Biege-, Schub und Scherfestigkeit. Aebi (1990) unterscheidet bei traumatischer Instabilität die akute und chronische, die vorübergehende und die bleibende, die knöcherne und ligamentäre. Die traumatische Instabilität sieht er als „Prototypen der Instabilität“ an.

Nach White und Panjabi (1990) ist Instabilität der Verlust der Wirbelsäule unter physiologischen Belastungen ein Bewegungsmuster aufrecht zu erhalten, ohne dass neurologische Ausfälle, größere Deformationen oder starke Schmerzen entstehen. Als Maß der spinalen Instabilität gilt die relative Veränderung zur Neutralposition im geschädigten Segment.

2.5.4 Verfahren zur Spondylodese

2.5.4.1 Geschichtlicher Überblick

Böhler (1932) empfiehlt Wirbelsäulenverletzungen durch Reposition, Retention und Übungsbehandlung konservativ zu therapieren, wie dies auch von Magnus (1940) in der funktionellen Therapie beschrieben ist. Nach konservativer Behandlung kommt es nicht selten zu Spätbeschwerden, vor allem infolge einer posttraumatischen Kyphose. Sekundäres Sintern mit neurologischen Schäden, chronischer Instabilität und dekompressiven Achsenfeldern sind die Folge dieser Behandlungsformen (Daniaux 1986).

Hadra (1891) nutzte erstmals Drahtschlingen und Nahtmaterial bei Verletzungen der Wirbelsäule zur Wiederherstellung der Stabilität. Erst Harrington (1960) gelang es ein Instrumentarium zur Skoliosebehandlung, dem Harrington-Distraktionssystem zu entwickeln. Roy-Camille et al. (1976) konstruierten ein Instrument mit transpedikulärer Fixation, das verglichen mit den anderen Sets biomechanisch überlegen war. Damit konnte kurzstreckig und auch monosegmental fixiert werden.

Dies beachtend entwickelte Magerl (1985) den Fixateur externe, der von Dick et al. (1985) sowie Kluger und Gerner (1986) zum Fixateur interne optimiert wurde.

Auf beiden Instrumentarien basieren die heute gebräuchlichen Operationsmethoden instabiler Wirbelsäulenläsionen (Wolter und Kortmann 1992), obwohl sie nur vorübergehend in Form einer temporären Spondylodese stabilisieren. Erst die knöcherne Fusion führt zur dauerhaften Spondylodese.

Eine knöcherne Fusion kann auch ohne Einsatz stabilisierender Implantate erreicht werden. Allerdings gewähren implantatgestützte Spondylodesen sicherer die Fusion (Lorenz et al. 1991; Hähnle et al. 1991).

Die Fusion von Wirbeln mit Anlagerung autologer Knochenspäne dorsal an Wirbelkörperbereiche wurde erstmals 1911 von Albee und Hibbs zur Behandlung tuberkulöser Spondylitis und progressiver Deformation der Wirbelsäulenachse beschrieben. Die

interkorporelle Spondylodese führten Burns (1933), Jenkins (1936) und Mercer (1936) erstmals durch. Nach transabdominaler Darstellung schafften sie ein Lager in dem Knochen und betteten einen kortikospongiösen Knochenspan ein. Harmon (1950) gilt als Mentor der Methode. Cloward (1953) wählte einen posterioren Zugang zur interkorporellen Spondylodese der Lendenwirbelsäule mit einem autologen Knochenspan aus dem Beckenkamm. Diese Methode wurde durch Lin et al. (1983) optimiert und etabliert.

O'Brien et al. (1986) stellten fest, dass eine Instrumentierung dorsal kombiniert mit einer interkorporellen Fusion ventral mit einem Beckenkammspan zu einer guten Durchbauungsrate führt. Harms et al. (1985) sowie Hähnle et al. (1991) stützen diese Ergebnisse mit einer 100%igen Spondylodeserate im Experiment.

Die Gewinnung des trikortikalen Beckenkammspan-Transplantates ist mit einer hohen Komplikationsrate behaftet, deswegen wurde nach Ersatzimplantaten für Bandscheiben, den sog. Cages, geforscht, um die Entnahme des Beckenkammspans überflüssig zu machen. Diese Implantate sollen nach Entfernung der Bandscheibe die Bandscheibenraumhöhe erhalten bzw. wiederherstellen und gleichzeitig das Bewegungssegment stabilisieren. 1998 teilten Weiner und Fraser die zahlreichen für die intervertebrale Spondylodese entwickelten Implantate in drei Gruppen ein: Schraube-, Box- und Zylinder-Design.

2.5.5 Implantate zur Spondylodese

2.5.5.1 Beckenkammspan

Der trikortikale Beckenkammspan wurde über Jahre als „Golden Standard“ zur Spondylodese der Wirbelsäule angesehen, da eine klinische Erfolgsrate mit knöcherner Durchbauung zu 88–97% (Bohlmann et al. 1993; Brodtke et al. 1992; De Palma et al. 1972) zu erwarten ist. Der Span mit den enthaltenen Osteozyten, Osteoblasten, sowie mesenchymalen Zellen weist osteoinduktive Eigenschaften auf und die Osteokonduktion ist durch die dreidimensionale, vitale Struktur gegeben. Zur vollständigen monosegmentalen Fusion kommt es in der Halswirbelsäule des Menschen nach 3–6 Monaten.

Nach Goldberg und Stevenson (1987) sind bei der knöchernen Inkorporation fünf Phasen feststellbar. Auf das eingebrachte Material reagiert der Körper mit der Einwanderung von Entzündungszellen und der Bildung von Granulationsgewebe mit folgender Vaskularisation. Der Span wird mit Nährstoffen und Osteoprogenitorzellen aus dem umliegenden Gewebe versorgt. Die Osteoprogenitorzellen differenzieren sich zu Osteoblasten und beginnen neue Knochensubstanz zu bilden. Es folgt ein dreidimensionaler Wachstumsvorgang, die Osteokonduktion. Kapillaren, perivaskuläres Gewebe und Osteoprogenitorzellen wandern, die Knochenbälkchen als Leitschienen nutzend, in den Beckenkammspan ein. Am Ende steht das

Remodeling, der Span wird zu stabilem funktionstüchtigen Knochen und die knöcherne Fusion der beiden Wirbelkörper ist vollzogen.

Allerdings kann es bei Entnahme des Beckenkammspanns zu Komplikationen kommen, da dies mit einem zusätzlichen chirurgischen Eingriff verbunden ist. Während im Frühstadium Wundhämatome und Schmerzen im Bereich der Entnahmestelle entstehen können, kann es im weiteren Verlauf zu einer Beckenfraktur, Dislokation des Kreuz-Darmbeingelenkes mit folgender Gehstörung, Gefäß- und Nervenläsion, Muskelverletzung und –herniation sowie Narbenbildung kommen (Arrington et al. 1996; Banwart et al. 1995; Hill et al. 1999; Schnee et al. 1997). Die Entnahmemorbidität liegt bei 10–49% (Arrington et al. 1996; Banwart et al. 1995; Goulet et al. 1997; Kurz et al. 1989). In 4–20% aller Fälle wurde eine Pseudarthrose beschrieben. Auch der Kollaps des Implantates mit folgender kyphotischer Fehlstellung und neurologischer Symptomatik wurde beobachtet (Brown et al. 1976).

2.5.5.2 Cages

Cages zu entwickeln ist Folge der hohen Komplikationsrate bei Verwendung eines Beckenkammspanns. Seit 1986 wird der metallische Cage nach Harms zur interkorporellen Spondylodese eingesetzt.

Der Cage wird ins Bandscheibenfach verbracht und erhält während des knöchernen Durchbaus die Bandscheibenraumhöhe und sichert die Stabilität des Bewegungssegmentes (Weiner et al. 1998). Die intraoperative Distraction des Bandscheibenraumes bleibt so nahezu erhalten (Sandhu et al. 1996 b). Biomechanische in vitro Studien mit verschiedenen Cage-Designs ergaben, dass die Stabilität im Segment erhöht wird (Cunningham et al. 2002; Eysel et al. 2000; Jost et al. 1998; Shimamoto et al. 2002; Wilke et al. 2000). Klinische Studien belegen, dass biomechanische Probleme durch Einbringen von Cages in Hals- und Lendenwirbelsäule minimiert werden können (Brantigan et al. 2000; Brodke et al. 1997; Hacker 2002; Kuslich et al. 2000).

Es wurden verschiedene Cageformen (Ringe, Zylinder, Boxen) aus unterschiedlichen Materialien (Stahl, Titan, Carbon, Poly-Ethyl-Ether-Keton) entwickelt und verwendet.

1988 haben Bagby und der Tierarzt Grant einen 30x25 mm großen, rostfreien, zylindrischen Cage zur Behandlung des Wobbler-Syndroms (spondylarthrotische Myelopathie) bei Pferden entwickelt. Der Bagby-Cage wurde mit autologer Spongiosa augmentiert und im teilweise disktomierten Intervertebralraum verankert. Die formschlüssige Verankerung und Positionierung unter Distraction machte eine zusätzliche Sicherung mit einer Spondylodeseplatte überflüssig. Nach postoperativer Rehabilitation konnten einige der so

behandelten Pferde wieder erfolgreich im Rennsport eingesetzt werden (DeBowes et al. 1984). Auf Basis dieser Studien wurde der BAK-Cages (Bagby and Kuslich) konstruiert, der beim Menschen über einige Jahre häufig eingesetzt wurde (Kuslich et al. 2000).

Im klinischen Alltag hat sich der SynCage aus Titan im Boxdesign zur Spondylodese in vielen Kliniken durchgesetzt, ohne dass ein Cagedesign präferiert wird. Durch die dem Bandscheibenraum angepasste Form und sägezahnartige Oberfläche bietet er eine gute Haftung an den Wirbelkörpern. Er kann mit oder ohne Augmentierung eingesetzt werden. Vom Hersteller ist er vorkonfiguriert und sinkt kaum in die angrenzende Grund- und Deckplatte ein. Allerdings weist er nur eine Pore auf, sodass ein hohes Stress Shielding entsteht.

Jeder Cage kann mit autologer Spongiosa augmentiert werden (Harms 2000). Gewonnen wird die Spongiosa aus dem vorderen Bereich des Beckenkamms, wie auch der Beckenkammspan. Allerdings ist ein Zweiteingriff erforderlich, der zu Komplikationen führen kann. Bei der Nutzung des Harms-Cage liegt die Spongiosa in einer großen Pore und es kann mehr Belastung auf die Spongiosa einwirken (Eysel et al. 2000; Kandziora et al. 2001 a, 2002 c). Um die Einheilung des Transplantats und die Knochenneubildung zu fördern, sollte diese Restbeweglichkeit mit einwirkenden mechanischen Kräften gegeben sein (Schell 2003). Der Harms-Cage bietet zwar eine geringe Auflagefläche und ein schnelleres Einsinken in die Grund- und Deckplatte, jedoch durch die geringe Abschirmung des Materials ein höheres StressShielding mit besserer Knochenneubildung und Einheilung (Kandziora et al. 2001 a, 2002 c).

2.5.6 Osteokonduktion in der Spondylodese

Osteokonduktion ist die Funktion eines Implantats als Leitschiene für das Einwachsen des reparierenden Knochengewebes zu dienen.

Gut geeignet sind Materialien, die als Knochenersatzsubstanzen von Rueger (1992) zusammengefasst wurden. Mit ihnen entfallen die Autotransplantation und die damit verbundenen Risiken.

Rueger (1992) unterscheidet bei den Knochenersatzmaterialien drei Gruppen:

1. Organische Stoffe wie Kollagen, Knochenmatrix und enteweißtes Korallenskelett
2. Sog. Composites, Kollagen mit Kalziumphosphatkeramik, demineralisierte Knochenmatrix und gereinigte Knochenmatrixextrakte
3. Anorganische, synthetische Knochenersatzmitteln wie Kalziumphosphatkeramik, Glaskeramik und hydrothermisch umgewandelte Korallen.

2.5.6.1 Mineralisiertes Kollagen

Mineralisiertes Kollagen ist ein Typ I Kollagen bovinen Ursprungs. Seine dreidimensionale, wie auch chemische Struktur ahmen die Architektur und die chemische Zusammensetzung des Knochens nach.

Joos et al. (1979) wiesen nach, dass heterologe Kollagen-Vliese sowohl die Mineralisation als auch die Syntheseleistung der knochenbildenden Zellen steigern. Ein Knochendefekt wird schneller durchbaut, wie in vitro und in vivo bewiesen wurde. In vivo Studien an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Kaninchen, Hund und Affe) ergaben, dass die Knochenregeneration bei Verwendung eines reinen Kollagen-Vlies beschleunigt ist. Dieser Effekt wird der Frühphase der Knochendefektheilung zugesprochen, in der die Ablagerung von Apatit erhöht ist. Auf Grund der geringen Stabilität des Kollagens ist eine Wiederherstellungsplastik nicht möglich (Springorum 1980).

Kalziumphosphat weist ebenfalls eine osteogene Potenz und in Tierversuchen eine gute Verträglichkeit auf. Als Keramiken in die Tibia eingebracht, konnte eine gleichwertige Knochen- und Knochenmarkzubildung wie bei autologer Spongiosa festgestellt werden (Jarcho 1981, Köster et al. 1979, Mittelmeier et al. 1980, Osborn 1979/1987). Im Kontaktbereich Knochen und Kalziumphosphatkeramik wächst Knochengewebe durch dortige Osteozyten an und ein. Allerdings konnten Donath et al. (1985) wie auch Rueger (1992) nachweisen, dass keine aktive Knochenregeneration durch neu gebildete Osteoblasten entsteht.

Effektiv scheinen die osteokonduktiven Eigenschaften des autologen Knochens eine Kombination aus Kollagen und Hydroxyapatit zu imitieren. Allerdings stellte sich durch Studien heraus, dass dazu ein geeignetes Mischungsverhältnis und eine gleichmäßige Verteilung des Hydroxyapatits im Kollagen-Vlies erforderlich sind (Nizard 1981).

Im Herstellungsprozess wird eine saure kalziumhaltige Kollagenlösung mit einem phosphathaltigen Puffer neutralisiert. Dadurch formen sich die Kollagenfibrillen zu einem dreidimensionalen Netz. Das neu entstehende Kalziumphosphat nutzt die Kollagenfibrillen als Mineralisationsschiene. Es wird gleichmäßig ausgefällt und bildet so eine osteokonduktive Matrix (Gelinsky et al. 2004, Tray et al. 1998).

Durch die Porenweite von 200µm können die Knochenzellen und Blutkapillaren das Implantat penetrieren und es so schneller verankern und festigen. Das Material kann aber nicht allein als stabilisierendes Implantat eingesetzt werden. Es muss in Kombination mit anderen Implantaten (Marknagel, Platte, Cage) eingebracht werden (Gelinsky et al. 2004), da es eine nur geringe Duktilität, Zähigkeit und Druckbelastung aufweist.

Von keramischen Knochenersatzmaterialien ist das Beta-Tricalciumphosphat, das sowohl aus natürlichen Quellen gewonnen werden kann, wie auch synthetisch herzustellen ist (McConnell et al. 2003) am häufigsten verbreitet. Es wird gut in Knochengewebe integriert und kann je nach Aufbereitungsform im Verlauf von einigen Monaten vom lokalen chemischen Milieu

ausgelockert und von Knochengewebe teilweise ersetzt werden (Wiltfang et al. 2002; Rangavittal et al. 2000).

2.5.6.2 Osteokonduktionsförderung

Eine schlechte Integration eines Implantates kann von einer Entzündung, Infektion, Abstoßungsreaktion oder mangelnder mechanischer Stabilität zwischen Implantat und umliegendem Gewebe verursacht werden. Damit körpereigene Zellen sich besser ans Implantat binden, werden Implantatoberflächen mit integrinspezifischen Molekülen, z.B. durch Adhäsionsproteine, oder entsprechend wirkenden kurzkettigen Peptidsequenzen dieser Proteine (Delforge et al. 1996; Hern et al. 1998) beschichtet.

In Studien am Hund wiesen Schliephake et al. (2002) nach, dass ein Implantat, das zuvor mit der Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Aspartam (RGD) beschichtet wurde, nach drei Monaten einen signifikant höheren Knochenkontakt aufweist. Der Effekt war an das RGD-Peptid gebunden und nicht vom Implantat abhängig.

Das RGD-Peptid wird als universelles Zellerkennungsmotiv bezeichnet und kommt in nahezu allen Matrixproteinen vor (Pierschbacher et al. 1984; Ruoslahti et al. 1987). Da zyklische Verbindungen gegenüber Proteasen resistenter sind und das RGD-Peptid auch in dieser Form leistungsfähiger als in der linearen Form ist, wird die Sequenz von anderen Aminosäuren begleitet, um ein Ringsystem zu bilden. Auf Grund sterischer Abstoßungsreaktionen variiert die Stellung der Atome. So lässt sich auch die höhere Potenz erklären.

Das RGD-Peptid findet sich in Proteinen wie Fibronectin, Vitronectin, Bone Sialoprotein, Fibrinogen, Kollagen und anderen. Nach Bindung eines dieser Moleküle mit der RGD-Sequenz kommt es zu einer Transformation, bzw. einer Aktivierung der Zelle (Blancher et al. 1996; Duong et al. 2000; Robey 1996). So hat sich gezeigt, dass die RGD-Sequenz im Fibronectin für die Zellbindung verantwortlich ist.

Im Knochen beinhalten Osteopontin und Bone Sialoprotein die RGD-Sequenz. Sie sind an den Auf- und Abbauvorgängen im Knochen beteiligt. Osteopontin vermittelt die Osteoklastenbindung, Bone Sialoprotein findet sich in mineralisiertem Knochen und in Osteoblasten (Horton 1995; Horton et al. 1995). Die RGD-Sequenz bewirkt eine erhöhte Anheftung der Osteoblasten, fördert die Zellteilung und reguliert die Mineralisation (Rezania et al. 1999 a).

Um das RGD-Peptid klinisch einzusetzen, wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um das Cyclopeptid mit einem in der Länge optimierten Spacer zu verbinden und an eine Acrylgruppe als Ankergruppe zu heften. So kann das neue Peptid zur Beschichtung von Implantaten genutzt werden, weil es eine kovalente Bindung mit der Oberfläche eingeht (Kantlehner et al. 1999). An so beschichtete Implantate docken bevorzugt Osteoblasten an, weil das Peptid eine hohe

Affinität zu den auf der Zelloberfläche von Osteoblasten zu findenden $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ Rezeptoren besitzt (Hu et al. 2003; Kantlehner et al. 1999, 2000; Schaffner et al. 1999). Durch die Bindung von RGD-Liganden an die $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptoren wird die Mineralisierung der extrazellulären Matrix induziert und reguliert (Schneider et al. 2001).

2.5.7 Osteoinduktion in der Spondylodese

Osteoinduktion ist die Fähigkeit des knöchernen Stützgewebes, nach Transplantation durch induktive Eigenschaften des implantierten Materials, aus eigener Kraft Knochen zu bilden. Wie man weiß, geht die Induktion zur enchondralen Knochenneubildung von einer Reihe von Proteinen aus, den sog. Bone Morphogenic Proteins (BMP).

Der Fortschritt Proteine zu identifizieren und isolieren führte zur Entdeckung zahlreicher Wachstumsfaktoren. Lind (1998) und Trippel (1997) gliederten die löslichen und niedermolekularen Proteine in Gruppen, ein signifikant osteoinduktiver Effekt ließ sich jedoch nur für einige dieser Wachstumsfaktoren nachgewiesen (Lind 1998; Trippel 1997).

Mit dem Einsatz osteoinduktiv wirkender Wachstumsfaktoren soll die Rehabilitationszeit gesenkt und Komplikationen bei Einheilung und Stabilität gesenkt werden (Boden et al. 2000). Bei interkorporeller Spondylodese wird über Applikation von Wachstumsfaktoren die bisher unumgängliche Entnahme autologen, osteoinduktiven Knochenmaterials und den damit verbundenen Problematiken vermieden (David et al. 1999, Grauer et al. 2001).

2.5.7.1 Bone Morphogenetic Protein

Bisher konnten 15 charakteristische BMP's isoliert und identifiziert werden, die auf ihre Fähigkeit zur Osteoinduktion und Knochenregeneration zurückzuführen sind (Urist 1965). Sie sind der TGF- β Familie unterstellt und haben vor allem Aufgaben in der Zellproliferation und -differentzierung. In der frühen Phase der embryonalen Skelett-Entwicklung verschiedener Spezies, sowie in der Morpho- und Organogenese sind sie beteiligt (Bubnoff et al. 2001; Ducky et al. 2000).

In zahlreichen Studien konnte vor allem für BMP-2 (Boden et al. 1998, 1999, 2000; David et al. 1999; Fischgrund et al. 1997; Hecht et al. 1999; Itoh et al. 1999; Kleeman et al. 2001; Martin et al. 1999; Meyer et al. 1999; Sandhu et al. 1997, 2001, 2002; Suh et al. 2002; Zdeblick et al. 1998; Zegzula et al. 1997) und BMP-7 (Cunningham et al. 1999; Grauer et al. 2001; Laursen et al. 1999; Magin et al. 2001; Paar et al. 2001; Paramore et al. 1999; Patel et al. 2001) ein signifikanter osteoinduktiver Effekt nachgewiesen werden. Sie sind in der Lage im ektopen Weichteilgewebe, auch in Abwesenheit von Osteoprogenitorzellen eine de novo Knochensynthese durch Stimulierung mesenchymaler Zellen zur Differentzierung zu knochenbildenden Zellen zu verursachen.

Allerdings konnte in einer Studie von Cunningham et al. (2002 b) zur Wirbelkörperfusion am Hund gezeigt werden, dass die osteoinduktiven Eigenschaften von BMP-2 weitaus besser sind als von BMP-7. BMP-7 auf autologe Beckenkammspäne appliziert führt in 83% der Fälle zur Fusion. Auf Kollagenschwämme aufgetragen betrug die Rate 72%. Sandhu et al. (1996 a) applizierten BMP-2 beim Hund auf kollagene Carrier. Es fusionierten alle so versorgten Wirbelkörper nachweislich.

Durch seine hohe osteoinduktive Potenz kann BMP-2 eine solide Fusion erzwingen. In der experimentellen Wirbelsäulenchirurgie wird es in Kombination mit kollagenen Trägersystemen bereits eingesetzt (Boden 2000; Boden et al. 2000). Empfohlen wird BMP-2 zur schnellen, stabilen und sicheren Wirbelkörperfusion (David et al. 1999; Fischgrund et al. 1997; Hecht et al. 1999). Allerdings ergaben Untersuchungen auch, dass bei spinaler Applikation das Ligamentum flavum verknöchern kann (Mimatsu et al. 1997). Die Verknöcherung des spinalen Bandapparates kann eine neurologisch wirksame Rückenmarkskompression auslösen und für den Patienten neurologisch problematisch sein (Hoshi et al. 1997). Nachgewiesen wurde zudem, dass BMP-2 entscheidend die „ossification of the posterior longitudinal ligament“ (OPLL) fördert. BMP-2 ist für die Transformation von Fibroblasten zu Osteoblasten verantwortlich (Hoshi et al. 1997; Kon et al. 1997).

2.5.7.2 Autologes Thrombozytenkonzentrat

Knighton (1982) beschreibt, dass Thrombozyten und Fibrin fähig sind, die Angiogenese, Fibroplasie, Kollagensynthese und die Monozytenwanderung einzuleiten. Platelet Rich Plasma (PRP) ist ein Thrombozytenkonzentrat, gewonnen aus Vollblut, das in vivo und in vitro signifikant osteoinduktiv wirksam ist (Arm et al. 1996; Bilk 2001; Carlson 2000; Landesberg et al. 2000; Lee et al. 2000; Marx et al. 1998).

Immunologische Reaktionen oder Infektionskrankheiten zu übertragen kann ausgeschlossen werden, da ausschließlich körpereigene Substanzen eingesetzt werden.

Im Platelet Rich Plasma finden sich vor allem die Wachstumsfaktoren Platelet derived growth factor (PDGF), TGF- β und IGF-I (Weibrich et al. 2002 a). Durch PDGF wird nicht nur die Wundheilung, Angiogenese und die Zelldifferenzierung gefördert, sondern auch die Wirkung weiterer Wachstumsfaktoren aktiviert. Dadurch nimmt PDGF indirekt Einfluss auf die Aktivität von Fibroblasten und Osteoblasten. Knighton et al. (1986/1990) konnten in klinischen Studien unerwartete Heilungserfolge bei Hautulcera bzw. chronisch therapieresistenten -ulcera mit autologem PRP aufzeigen.

1993 beschrieben Hood et al. die perioperative Gewinnung von patienteneigenem Thrombozytenkonzentrat. Sie stellten durch Aktivierung mit Calcium und Throbin ein sog. Plättchen-Gel her, das als „physiologischer Kleber“ mit Wundheilungseigenschaften gilt (Hood et al. 1993). In der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wird das Plättchen-Gel zur Auffüllung von

Knochendefekten genutzt. Unter PRP steigen die Bildungsrate von Alveolarknochen und Knochendichte an. Es werden auch die Bindegewebsreparatur und Knochenregeneration deutlich verbessert (Anitua 1999; Howell et al. 1997; Marx et al. 1998).

In Kombination mit synthetischen Knochenersatzmaterialien beschleunigt PRP den Umbau der Augmentate in eigenes Knochenregenerat, so dass eine signifikant frühere funktionelle Belastungsmöglichkeit der Implantate resultiert (Eymer et al. 1999). Allerdings konnte Hartmann im Jahre 2008 in einer prospektiven Studie aufzeigen, dass bei ventraler Spondylodese mit autologer Spongiosa PRP volumetrisch wie auch densitometrisch keine signifikante Optimierung verursacht.

2.6 Biomechanische Beurteilung der Spondylodese

Ziel der Spondylodese ist die normale schmerzfreie Statik und Schutzfunktion sowie stabile Heilung des verletzten Wirbelsäulensegmentes in seiner anatomischen Form, durch intervertebrale Fusion zu erreichen. Die Wirbelkörper versteifen und bedingen so die Stabilität. Aus dem Maß der Stabilität lässt sich auf den Fusionsgrad der Spondylodese rückschließen.

Um die Stabilität der Spondylodese genauer zu analysieren und die Ergebnisse der einzelnen Gruppen vergleichen zu können werden biomechanische Messungen verschiedener Bewegungsstrukturen des Segmentes, der Rotation, Extension, Flexion und Neigung durchgeführt.

Dabei vergleicht man die Range of Motion mit Neutraler und Elastischer Zone als Umfang der durchgeführten Bewegung und bestimmt aus dem Grad der Fusion den Erfolg der Spondylodese (White und Panjabi 1990).

2.7 Zusammenfassung und Ziel der Untersuchung

Diese Arbeit ist Teil eines Projektes, das bioaktive Implantate zur Spondylodese der Halswirbelsäule im Tiermodell evaluiert. Bei Schafen wurde das Bewegungssegment C3/C4 ventral interkorporell, mit verschiedenen Beschichtungsvarianten eines mit mineralisiertem Kollagen augmentierten Harms-Cage spondylodetisiert. Als Beschichtung wurden BMP-2, cRGD und PRP verwendet.

Ziel meiner Untersuchung war es im Projekt, das Einheilungsverhalten eines metallischen Implantates mit verschiedenen osteoinduktiven und osteokonduktiven Beschichtungen biomechanisch zu untersuchen. Zur Kontrolle wurden Tiere verwandt, die nur mit einem mit mineralisierten Kollagen augmentierten Harms-Cage versorgt worden waren. Insbesondere galt es zu evaluieren:

- 1.) Wird die Stabilität des Bewegungssegmentes am Ende des Beobachtungszeitraumes von drei Monaten durch die unterschiedlichen Beschichtungen beeinflusst?
- 2.) Ist durch die Verwendung von osteoinduktiven und osteokonduktiven Substanzen eine Verbesserung der Spondylodese zu erreichen?
- 3.) Welche osteoinduktive oder osteokonduktive Substanzen können die Fusion beschleunigen?

Die Auswertung erfolgte anhand biomechanischer Messungen verschiedener Bewegungsstrukturen des Segmentes, Rotation, Extension, Flexion und Neigung. Diese Erkenntnisse werden in der Arbeit vorgestellt.

3 Material und Methoden

3.1 Wahl des Modells

Das Schaf hat sich für orthopädische Forschung in zahlreichen Studien als bestens geeignet erwiesen. Trotz geometrischer und biometrischer Unterschiede im Hinblick auf die Wirbelsäule beim Menschen ist es als valides Modell zur Beurteilung von Spondylodeseverfahren anzusehen. Besonders im Bereich des Bewegungssegmentes C3/C4 sind große anatomische und biomechanische Ähnlichkeiten mit dem äquivalenten Segment des Menschen zu finden (Kandziora et al. 2001).

Für die vorliegende Studie wurden 32 zweijährige weibliche Merinoschafe mit einem durchschnittlichen Gewicht von 65kg +/-10% genutzt. Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn untersucht. Nur gesunde, nicht trächtige Tiere wurden in der Studie eingesetzt. Nur weibliche Tiere wurden genutzt, um das Aggressionspotential in der Gruppe so gering wie möglich zu halten.

Um eine noch nicht diagnostizierbare Frühträchtigkeit sicher auszuschließen erhielten die Tiere am Tag der Einstellung Iliren® (PGF 2®, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Ferner wurde gegen Ekto- und Endoparasiten mit Ivomec® (Ivermectin Merial Deutschland, Halbergmoos, Deutschland) und Fasinex® (Triclabendazol, Novartis Tiergesundheit AG, Wehr/Baden, Deutschland) appliziert. Zur Stärkung der Paraimunität erhielten sie Baypamune® (Immunmodulator, Parapox ovis, Bayer Tiergesundheit AG, Leverkusen, Deutschland).

Prä- und postoperativ wurden die Tiere in Stallhaltung in der tierexperimentellen Einrichtung der Charité, Campus Virchow-Klinikum, auf Stroh gehalten. Der Wechsel der Einstreu erfolgte zweimal in der Woche bei regelmäßiger Klauenpflege. Zwei Wochen postoperationem wurden die Schafe in die Freilandhaltung verlegt. Sie erhielten zweimal täglich Heu, Wasser und freien Zugang zu Minerallecksteinen.

Die Arbeit wurde unter der amtlichen Tierversuchsnummer G0013/03 vom Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit (LAGetSi, Berlin) genehmigt.

3.2 Gruppeneinteilung

Die Tiere wurden in vier Gruppen mit jeweils acht Schafen unterteilt. In Gruppe I wurde ein mit einem mineralisiertem Kollagen augmentierter Harms-Cage implantiert. Bei denen der Gruppe II wurde der Cage mit autologem Thrombozytenkonzentrat (PRP) beschichtet. Bei denen der Gruppe III zusätzlich der Wachstumsfaktor BMP2 aufgetragen. In Gruppe IV wurde mineralisiertes Kollagen mit cRGD beschichtet verwendet.

Die Schafe wurden während der Standzeit von 12 Wochen regelmäßigem Hinblick auf etwaige Erkrankungen klinisch untersucht und in zuvor bestimmten Abständen wurden Röntgenaufnahmen des Halses angefertigt (Tab. 1)

Gruppe	Tierzahl	Implantat	Beschichtung	Standzeit
I	8	Harms-Cage + mineralisiertes Kollagen	keine	12 Wochen
II	8	Harms-Cage + mineralisiertes Kollagen	PRP	12 Wochen
III	8	Harms-Cage + mineralisiertes Kollagen	BMP 2	12 Wochen
IV	8	Harms-Cage + mineralisiertes Kollagen	cRGD	12 Wochen

Tabelle 1: Versuchsgruppen, Anzahl der Tiere, Harms-Cage nicht bzw. beschichtet mit verschiedenen Materialien, Standzeit

3.3 Implantate

Die Bandscheibe wurde durch einem Harms-Cage (DePuy AcroMed, Kirkel-Limbach, Deutschland) ersetzt, der mit mineralisierten Kollagen der Firma Biomet Merc BioMaterials GmbH (Darmstadt, Deutschland) augmentiert war. Der Harms-Cage besteht aus einem Titan-Mesh-Gitter mit einem Durchmesser von 14mm und einer Höhe von 8mm. Seine zentrale Pore ist 0,63cm² groß mit einer Endplatten-Implantat-Kontaktfläche von 0,1cm². Das mineralisierte Kollagen wurde passgenau in die Pore des Cages eingebracht und im Vorfeld der Operation steril verpackt.

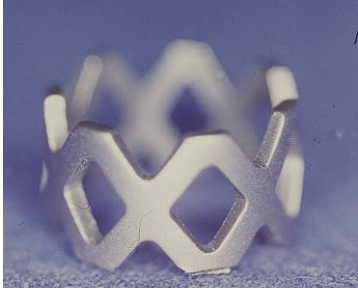


Abbildung 12: Harms-Cage, Firma DePuy AcroMed



Abbildung 13: Harms-Cage mit mineralisiertem Kollagen augmentiert

Das in Gruppe II eingesetzte autologe Thrombozytenkonzentrat - Platelet Rich Plasma (PRP) wurde intraoperationem unter sterilen Bedingungen gewonnen. Dazu wurden nach Punktion der Vena jugularis externa sinistra mit einer Butterfly Kanüle (Gauge 10, Firma Braun, Melsungen, Deutschland) 54ml Vollblut mit einer 60ml Spritze entnommen. Die Spritze war Teil des für die Gewinnung genutzten Gravitational Platelet Separation System (GPS™-System) mit dazugehörigem GPS™ Disposable Kit der Firma Biomet Merck BioMaterials GmbH und enthielt 6ml einer 3,13% Natriumcitratlösung (Firma Braun, Melsungen, Deutschland). Das Blut wurde vorsichtig geschwenkt, um so mit Natriumcitrat vermischt zu werden und danach in eine Disposable Separation Tube überführt, um in der GPS™-Zentrifuge bei $2,3 \times 10^3 \text{min}^{-1}$ 13 Minuten zentrifugiert zu werden. Dadurch wurden die Erythrozyten von den Thrombozyten und dem Buffy Coat mit einem Schwimmer getrennt. Der Plasmaüberstand wurde verworfen und die Thrombozyten resuspendiert und separat gewonnen. Im Durchschnitt wurden so 6 bis 7ml Thrombozytenkonzentrat produziert. Das PRP wurde auf das im Harms-Cage befindliche mineralisierte Kollagen aufgebracht und, nachdem das Kollagen mit Thrombozytenkonzentrat gesättigt war, zur Aktivierung mit 1ml Thrombinlösung mit einer Ersatzkonzentration von 1000 IE/ml (bovines Thrombin gelöst in 10%iger CaCl₂-Lsg., Biomet Merck BioMaterials GmbH, Darmstadt, Deutschland) versetzt. Durch die Zugabe der

Thrombinlösung wurde die Aggregation der Thrombozyten ausgelöst und es bildete sich das PRP-Gel.

Das in Gruppe III genutzte Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2) steuerte die Firma Biomet Merck BioMaterials GmbH (Darmstadt, Deutschland) bei. Bei diesem Wachstumsfaktor handelte es sich um rekombinantes humanes BMP-2 in einer Konzentration von 100µg/ml. 1,5ml der Lösung wurden unter sterilen Bedingungen auf das mineralisierte Kollagen aufgetragen und von diesem vollständig aufgenommen. Die Gesamtmenge an BMP-2 war somit 150µg.

In der Gruppe IV wurde das mineralisierte Kollagen mit zyklischen RGD-Peptid (cRGD) beschichtet. Die sterilisierten Implantate wurden nach Beschichtung von der Firma Biomet Merck BioMaterials GmbH (Darmstadt, Deutschland) überlassen.

3.4 Operation

3.4.1 Vorbereitung

Etwa 24 Stunden vor Operationsbeginn wurden die Tiere in einen Auslauf ohne Futter, aber mit gewährleisteter Wasserversorgung untergebracht, um Nahrungskarenz für eine definierte Zeit zu gewährleisten.

Durch intravenöse Injektion mit 0,5-1,5g Thiopenthnatrium (Trapanal®, Altana Pharma AG, Konstanz, Deutschland) und 0,1mg Fentanylhydrochlorid (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) wurde die Narkose eingeleitet. Danach wurde das Tier in Rechtsseitenlage auf den Operationstisch verbracht und mit einem 8 bzw. 9mm starken Endotrachealtubus (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) intubiert. Der Tubus wurde nach Lagekontrolle fixiert. Eine Magensonde (Rüsch Ø 14mm) wurde zur Vermeidung einer Pansentympanie gelegt.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden sie an ein Beatmungsgerät (Firma Draeger, Lübeck, Deutschland) angeschlossen und mit einem Trägergasgemisch aus 40% Sauerstoff, 58% Lachgas und 1-2% Isofluran (Isofluran.Lilly®, Lilly, Bad Homburg, Deutschland) beatmet. Dabei wurde auf eine kontrollierte Beatmung mit einem Atemzugvolumen von 600-700ml und einer Atemfrequenz von 12 Atemzügen/Minute geachtet. Die Tiere wurden gemonitort (Anästhesie Sulla 800V, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland), um die O₂-Sättigung des Blutes und den CO₂-Gehalt der Atemluft zu überwachen und es wurde über die gesamte Dauer des Eingriffs ein Elektrokardiogramm geschrieben.

Während der Operation wurden 1000ml einer kristalloiden Infusionslösung (Thomæjonin® Infusionslösung, DeltaSelect, Pfullingen, Deutschland) zur Aufrechterhaltung des Wasserhaushaltes intravenös infundiert.

Zur antibiotischen Prophylaxe wurden präoperativ 2,2g Amoxicillin (Augmentan i.v.®, SmithKline Beecham Pharma, München, Deutschland) intravenös verabreicht.

Die Höhe des Bandscheibenraumes wurde präoperativ röntgenologisch digital (FujiCR 24x30, Fuji, Düsseldorf, Deutschland) bestimmt. Das Tier wurde auf dem Operationstisch fixiert und

die Extremitäten gut abgepolstert. Das Operationsfeld war geschoren, gereinigt und wurde mit sterilen Tüchern abgedeckt.

3.4.2 Spondylodese

Der Zugang zur Halswirbelsäule erfolgte linksseitig. Entlang des vorderen Randes des M. sternocleidomastoideus wurde ein etwa 12cm langer Schnitt durch die Haut, Unterhautfettgewebe sowie oberflächliche Faszie gelegt und M. sternocleidomastoideus dargestellt.

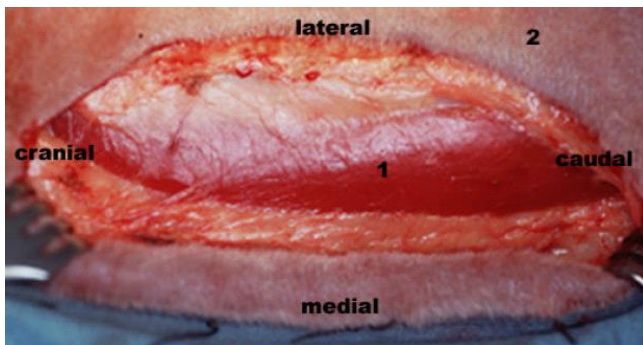


Abbildung 14: Darstellung des Musculus sternocleidomastoideus (1) nach Hautschnitt (2)

Mit einem Langenbeckhaken wurde der M. sternocleidomastoideus angehoben und dorsolateral retrahiert. Durch stumpfe Präparation wurde die prävertebrale Halsmuskulatur unter Schonung der Trachea, des Ösophagus und der Vagina carotica mit V.jugularis interna, A.carotis communis und Truncus vago-sympathicus freigelegt.

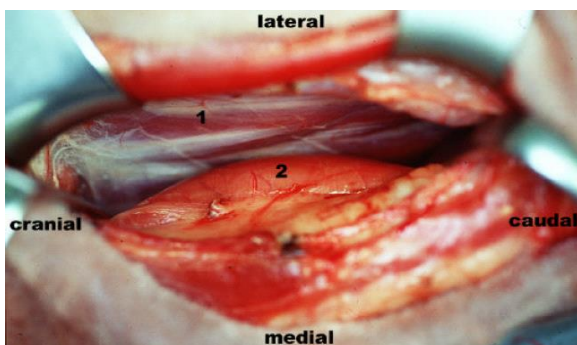


Abbildung 15: Darstellung des Musculus longus colli (1), Oesophagus (2)

War der M. longus colli identifiziert, wurde der Bandscheibenraum des Segmentes C3/C4 mit einem Kirschnerdraht markiert und seine Position röntgenologisch über einen Bildwandler (Iso-C 3D, Siemens AG, Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) kontrolliert.

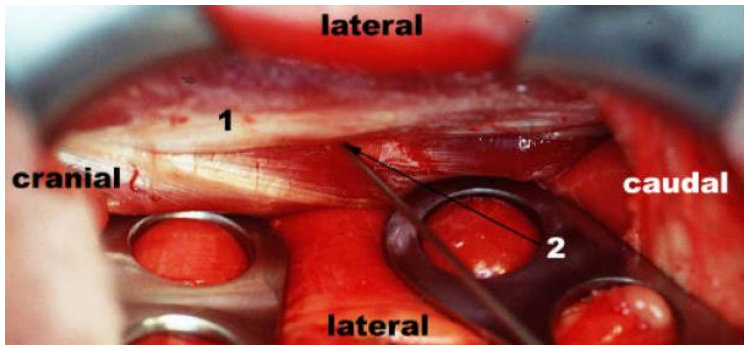


Abbildung 16: Markierung des Bandscheibensegmentes C3/C4 mittels Kürschnerdraht (2) durch den M. longus colli (1)

Danach wurde der M. longus colli in Faserrichtung durchtrennt und das Ligamentum longitudinale ventrale aufgesucht. In Höhe des Bandscheibenraumes wurde es horizontal durchtrennt und die Bandscheibe mit einem Luer und scharfen Löffel vollständig entfernt. Die Deck- und Bodenplatte wurden mit Hammer und Meißel abgeschlagen und von feinen Knorpelchips befreit bis es zu petechialen Blutungen kam.

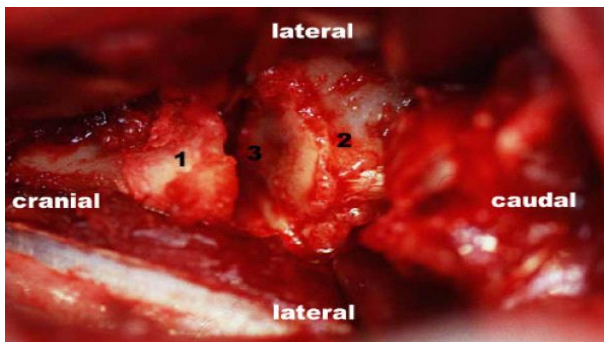


Abbildung 17: Bandscheibenfach (3) C3/C4 nach Disektomie

Das Bandscheibenfach wurde mit einem Distraktor aufgespannt und mit Natriumchloridlösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun®, B. Braun, Melsungen, Deutschland) gespült. Danach wurde das Implantat zentral und etwa 2 mm hinter der Vorderkante der Wirbelkörperendplatte plaziert.

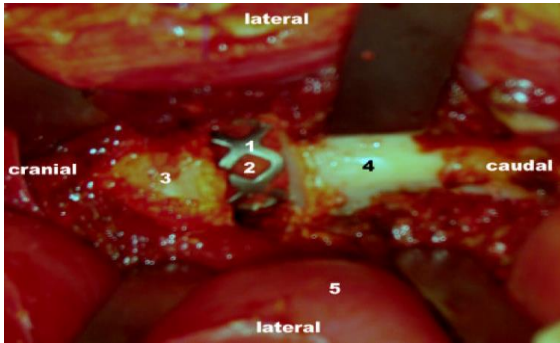


Abbildung 18: Implantierter Harms Cage (1) mit augmentiertem mineralisiertem Kollagen (2)

Die Implantatlage wurde mit dem Bildverstärker (SIREMOBIL Iso-C 3D, Siemens AG, Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) kontrolliert und die Wunde schichtweise – prävertebrale Muskulatur, folgenden Muskelschichten, Faszie, Subcutis und Cutis – durch Naht verschlossen. Der Hals wurde verbunden, die Narkose ausgeleitet, die Tiere extubiert und bis zum vollständigen Erwachen tierärztlich lückenlos kontrolliert. Der Verband wurde täglich gewechselt und am fünften Tag durch einen Sprühverband ersetzt. Am vierzehnten Tag postoperationem wurden die Fäden der Hautnaht entfernt.

Während der ersten fünf Tage postoperationem wurden täglich 0,5g Metamizol-Natrium (Novaminsulfon®, Lichtenstein, Fürstfeldbruck, Deutschland) i.m. verabreicht und zur Analgesie ein Pflaster mit Fentanylhydrochlorid (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) im Halsbereich angeklebt.

Der Allgemeinzustand, die Körpertemperatur und das Gewicht der Tiere wurden täglich kontrolliert.

3.5 Entnahme und Aufbereitung der Proben

3.5.1 Euthanasie und Entnahme des zu untersuchenden Segments

Zwölf Wochen postoperationem wurden die Tiere euthanasiert. Ihnen wurde 1g Thiopentalnatrium (Trapanal®, Altana Pharma AG, Konstanz, Deutschland) und 0,1g Fentanylhydrogencitrat (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) zur Sedation und anschließend intravenös Kaliumchlorid (Frisenius Kabi Deutschland GmbH, Deutschland) zur Tötung appliziert. Der Tod wurde auskultatorisch festgestellt.

Die Halswirbelsäule wurde vom Caput occipitale bis zum ersten Thorakalwirbel entnommen.

3.5.2 Präparation und Vorbereitung zur Untersuchung

Das Wirbelsäulenresekat wurde grob von Muskulatur und anderen Weichteilen befreit, die Wirbelkörper C3/C4 identifiziert, die Bandscheibenfächer kranial und kaudal des Segments mit dem Skalpell geöffnet und das Segment C3/C4 isoliert.

3.5.3 Einbetten des Wirbelsäulensegmentes

Beide Wirbelkörper des Bewegungssegmentes C3/C4 wurden mit PMMA (Technovit 3040, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) in Fixationstöpfe eingebettet. Zur besseren Verankerung im Zweikomponenten-Kunststoff wurden jeweils zwei Stahlnägel in einem Winkel von 90° in den Wirbelkörper eingebracht.

3.6 Biomechanische Auswertung

3.6.1 Versuchsaufbau

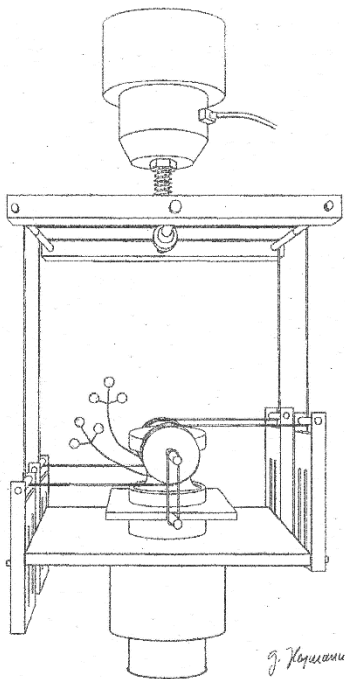


Abbildung 19: Testaufbau nach Crawford, N. R., Brantley, A. G. U., Dickmann, C. A. und Koeneman, E. J. (1995)

Das Bewegungssegment wurde mit nichtdestruktiver Steifigkeitsmessung getestet. Der bei der Messung verwendete Versuchsaufbau wurde von Crawford et al. (1995) beschrieben und schon in anderen biomechanischen Untersuchungen genutzt (Kandziora et al. 2000, 2001a, 2001 b).

Mit Hilfe von einem System aus Rollen und Seilzügen wurden Flexion, Extension sowie Rotation und Neigung zu beiden Seiten induziert. Die auf das System einwirkenden Kräfte wurden mit einer uniaxialen Materialprüfmaschine (Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm, Deutschland) erzeugt und die Kräfte mit einer axialen Kraftmessdose (Z12, HBM, Darmstadt, Deutschland), die im Testaufbau integriert war, gemessen. Durch Multiplikation des Kraftaufwandes mit dem Radius der Rollen wurden die Biegemomente berechnet.



Abbildung 20: uniaxiale Prüfmaschine (Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm, Deutschland) mit eingespanntem Bewegungssegment C3/C4

Um die dreidimensionalen Bewegungen des Segmentes zu erfassen wurde ein optisches Messsystem (Qualysis Inc., Sävebalden, Schweden) verwendet. Dazu wurden 2 aus jeweils 3 Messpunkten bestehende Marker (Qualysis Inc., Sävebalden, Schweden) an der Wirbelkörpervorderwand von C3 und C4 positioniert. Die Marker wurden während der Testung mit zwei Kameras erfasst und mit Hilfe eines computergesteuerten Bewegungsanalysesystems (PC-Reflex, Qualysis Inc., Sävebalden, Schweden) aufgezeichnet.

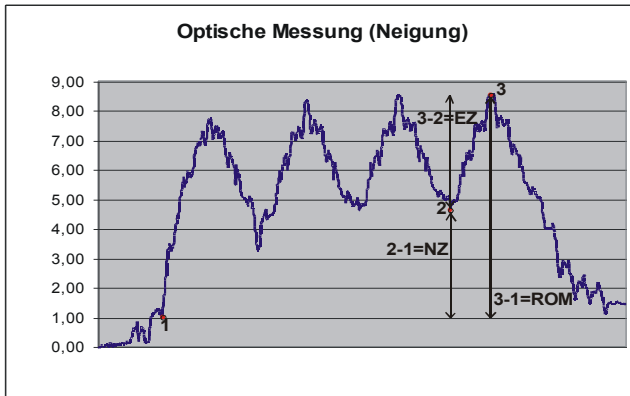


Abbildung 21: Optische Messung (hier am Beispiel einer Neigung); x-Achse: Winkel in ° zu y-Achse: Zeit in sec.

Die anguläre Beweglichkeit von C3 zu C4 wurde mit einer speziell entwickelten Software berechnet, deren experimentelle Unschärfe $\pm 0,12^\circ$ (Kleemann 1999) beträgt.

3.6.2 Messreihe

Das Gewicht des apikalen Fixationstopfes führte zu einer axialen Vorlast von 25N, etwa dem Kopfgewicht eines Schafes. Zunächst wurden 3 Zyklen à 6Nm durchlaufen, die eine viskoelastische Relaxation ermöglichten. Während dem 4. Zyklus, mit ebenfalls 6Nm, wurden die Messergebnisse aufgezeichnet.

Es wurde die Range of Motion (ROM) abgelesen. Die ROM ist das Maß für den Bewegungsumfang des Präparats um eine Achse. Als zweites wurde die Neutralzone (NZ) bestimmt. Die NZ ist die Summe der Beträge der Winkelstellung um eine Achse in denen das Präparat sich zum Zeitpunkt des Nulldurchgangs des Drehmoments bei ansteigendem und absteigendem Drehmoment befindet. Sie beschreibt den Bewegungsbereich, in dem eine Bewegung ohne Einwirkung einer wesentlichen Kraft erfolgt. Sie wird als Maß für die Laxität genutzt. Die Ablesung der maximalen Winkel, aus denen die ROM ermittelt wurde, erfolgte bei einem Drehmoment von 6Nm bei an- bzw. absteigendem Drehmoment. Dies geschah in Excel-Tabellen, in denen die Daten zusammengestellt wurden. Zur Ermittlung der NZ wurde der Winkel gegen das Drehmoment in einer Hysteresis dargestellt. Der steilste Anstieg der Kurve bei zunehmendem und abnehmendem Drehmoment wurde eingetragen. Der Betrag der Verschiebung dieser Geraden auf der y-Achse entspricht der NZ.

Die Präparate wurden während der Präparation, Fixation und Testung feucht gehalten.

3.7 Statistik

Zur graphischen Darstellung wurden die biomechanischen Daten der optischen Messungen in das Datenverarbeitungsprogramm SPSS für Windows 12.0 (SPSS Deutschland GmbH, München) übertragen. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte über den U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon. Dies ist ein nichtparametrischer Zwei-Stichproben-Test für zwei unabhängige Stichproben. Er setzt für die Messgröße keine Normalverteilung voraus. Falls die Verteilungen der beiden Messgrößen annähernd gleiche Wölbungen aufweisen ist der Test relativ trennscharf. Die Nullhypothese entspricht der des t-Tests für unverbundene Stichproben. Die p-Werte sind Zeichen signifikanter Unterschiede der Präparatgruppen bei einem festgelegten Signifikanzniveau (p) von 0,05 (= Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%) an. Diese Differenzen charakterisieren die Proben dieser Arbeit und sind nicht allgemein gültig. Für die Ergebnisse der übrigen Analysen wurden Tabellen und Diagramme in dem Programm EXCEL 99 für Windows erstellt.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Median, da die Gruppengröße gering war und nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Die grafische Darstellung erfolgte mit Boxplot-Diagrammen. Die Boxplotdarstellung enthält folgende Parameter: Den Median (= 50-Prozentquartil), das 25- und 75-Prozentquartil, den Minimum- und Maximumwert. Ausreißer und Extremwerte sind dargestellt. Der Körper des Boxplots wird vom 25- und 75-Prozentquartil begrenzt und vereint 50 Prozent der Werte. Die sich oben und unten an den Körper anschließenden Whisker (T-förmige Markierung) umfassen jeweils die Werte unterhalb des 25-Prozentquartils bzw. oberhalb des 75-Prozentquartils. Die Whisker können maximal die 1,5-fache Länge der Box betragen. Gibt es Werte außerhalb dieses Bereichs, werden sie als Ausreißer bzw. Extremwerte bezeichnet:

* Extremwerte: Fälle mit Werten, die über 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind.

0 Ausreißer: Fälle mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind.

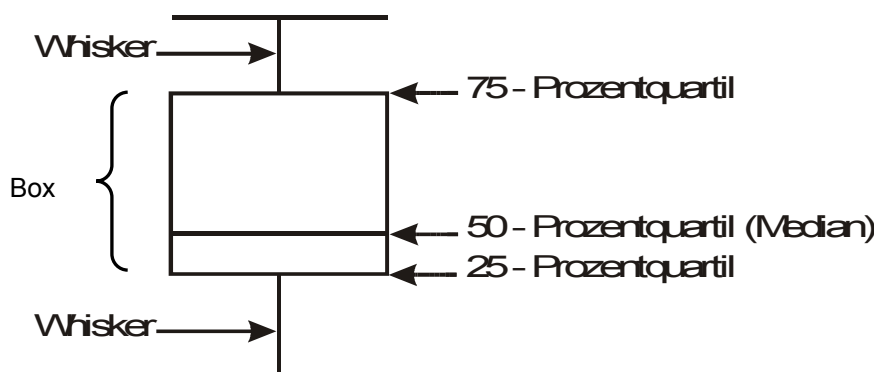


Abbildung 22: Darstellung eines Boxplots mit Daten

4 Ergebnisse

4.1 Operationsbefunde

Die Schafe tolerierten den Eingriff subjektiv ohne größere Komplikationen. Etwa zwei Stunden postoperationem standen die Tiere aus eigener Kraft wieder auf und nahmen Futter und Wasser auf.

In Gruppe I entwickelte sich bei zwei Tieren eine geringgradige Wundheilungsstörung ohne Infekt, die bei täglicher Wundtoilette innerhalb von drei Tagen abheilte.

In Gruppe IV entwickelte sich bei einem Tier (188) postoperationem eine Parese der Hinterextremitäten. Das Schaf konnte nicht stehen und schaffte es auch nicht sich aufzurichten. Bei der neurologischen Untersuchung waren die Gliedmaßen zwar sensibel innerviert, die Stellreflexe jedoch ausgefallen. Nach vier Tagen erfolgloser Therapie wurde das Tier euthanasiert. Die Obduktion ergab ein Hämatom im Spinalkanal im Bereich des Bewegungssegmentes C3/C4 mit Kompression des Rückenmarkes und Ursache der Symptomatik. Entsprechend verblieben in der Gruppe sieben Schafe.

4.2 Biomechanische Ergebnisse

4.2.1 Range of Motion

Aus den folgenden Tabellen sind die Mittelwerte sowie die Mediane der ROM (Range of Motion) für die fusionierten Halswirbelsäulensegmente für Extension, Flexion, Neigung und Rotation zu entnehmen. Die Werte der Neigung und der Rotation sind zur genaueren Darstellung und Auswertung jeweils für die einzelnen Bewegungsrichtungen, links und rechts, getrennt aufgeführt. Aus den Tabellen sind auch Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte zu ersehen.

Range of Motion (ROM), Gruppe I

	MW¹	MD²	SD³	Min.⁴	Max.⁵
Extension_ROM_total	4,33	3,23	3,55	1,43	12,83
Extension_ROM_NZ⁶	1,78	1,02	2,48	0,24	7,77
Extension_ROM_EZ⁷	2,55	2,16	1,39	1,17	5,06
Flexion_ROM_total	3,99	3,63	2,41	1,05	8,44
Flexion_ROM_NZ	1,06	0,62	1,36	0,09	3,75
Flexion_ROM_EZ	2,93	3,08	1,26	0,82	4,69
NeigungLinks_ROM_total	5,13	4,71	2,50	2,12	8,58
NeigungLinks_ROM_NZ	2,06	1,85	1,54	0,31	3,85
NeigungLinks_ROM_EZ	3,06	3,02	1,05	1,81	4,73
NeigungRechts_ROM_total	3,50	3,81	1,16	1,30	4,67
NeigungRechts_ROM_NZ	0,83	0,42	0,71	0,14	1,79
NeigungRechts_ROM_EZ	2,67	2,65	0,88	1,16	4,17
RotationLinks_ROM_total	2,28	2,00	1,18	1,03	4,45
RotationLinks_ROM_NZ	0,47	0,23	0,55	0,05	1,67
RotationLinks_ROM_EZ	1,81	1,81	0,69	0,92	2,78
RotationRechts_ROM_total	1,89	2,12	0,44	1,25	2,37
RotationRechts_ROM_NZ	0,55	0,58	0,30	0,06	0,96
RotationRechts_ROM_EZ	1,49	1,59	0,42	0,69	1,94

n = 8

¹Mittelwerte, ²Mediane, ³Standardabweichung, ⁴Minimalwert, ⁵Maximalwert,⁶Neutrale Zone, ⁷Elastische Zone

Tabelle 2: Range of Motion (ROM), Gruppe I

Range of Motion (ROM), Gruppe II

	MW¹	MD²	SD³	Min.⁴	Max.⁵
Extension_ROM_total	3,05	2,66	1,74	1,04	5,57
Extension_ROM_NZ⁶	1,22	0,85	1,06	0,05	2,88
Extension_ROM_EZ⁷	1,83	2,00	0,79	0,61	3,08
Flexion_ROM_total	3,38	3,14	1,35	1,31	5,41
Flexion_ROM_NZ	1,20	0,98	0,90	0,07	2,54
Flexion_ROM_EZ	2,18	2,27	0,54	1,24	2,87
NeigungLinks_ROM_total	3,19	2,85	1,41	1,67	5,66
NeigungLinks_ROM_NZ	0,92	0,67	0,77	0,13	2,17
NeigungLinks_ROM_EZ	2,27	2,35	0,79	1,30	3,49
NeigungRechts_ROM_total	3,64	2,96	1,86	1,64	7,31
NeigungRechts_ROM_NZ	1,38	0,59	1,30	0,41	3,40
NeigungRechts_ROM_EZ	2,27	2,15	0,84	1,23	4,00
RotationLinks_ROM_total	1,83	1,86	0,74	0,74	3,00
RotationLinks_ROM_NZ	0,73	0,58	0,53	0,03	1,80
RotationLinks_ROM_EZ	1,10	1,06	0,34	0,71	1,53
RotationRechts_ROM_total	2,07	2,01	0,80	0,81	3,34
RotationRechts_ROM_NZ	0,59	0,54	0,42	0,12	1,47
RotationRechts_ROM_EZ	1,48	1,41	0,57	0,69	2,66

n = 8

¹Mittelwerte, ²Mediane, ³Standardabweichung, ⁴Minimalwert, ⁵Maximalwert,⁶Neutrale Zone, ⁷Elastische Zone

Tabelle 3: Range of Motion (ROM), Gruppe II

Range of Motion (ROM), Gruppe III

	MW¹	MD²	SD³	Min.⁴	Max.⁵
Extension_ROM_total	1,42	1,36	0,55	0,52	2,10
Extension_ROM_NZ⁶	0,25	0,13	0,32	0,05	1,00
Extension_ROM_EZ⁷	1,17	1,08	0,42	0,37	1,65
Flexion_ROM_total	2,15	1,84	1,16	1,10	3,97
Flexion_ROM_NZ	0,45	0,23	0,52	0,05	1,30
Flexion_ROM_EZ	1,69	1,35	0,94	0,82	3,56
NeigungLinks_ROM_total	2,00	1,65	1,10	1,09	3,83
NeigungLinks_ROM_NZ	0,47	0,20	0,54	0,01	1,42
NeigungLinks_ROM_EZ	1,53	1,21	0,69	1,05	2,98
NeigungRechts_ROM_total	2,47	3,22	1,31	1,08	3,69
NeigungRechts_ROM_NZ	0,67	0,40	0,72	0,02	1,75
NeigungRechts_ROM_EZ	1,81	1,94	0,75	1,05	2,82
RotationLinks_ROM_total	2,46	2,71	1,27	0,55	3,69
RotationLinks_ROM_NZ	0,34	0,35	0,14	0,12	0,54
RotationLinks_ROM_EZ	2,13	2,34	1,22	0,43	3,34
RotationRechts_ROM_total	2,48	2,61	1,46	0,34	4,20
RotationRechts_ROM_NZ	0,27	0,28	0,15	0,07	0,44
RotationRechts_ROM_EZ	2,21	2,29	1,40	0,26	4,13

n = 8

¹Mittelwerte, ²Mediane, ³Standardabweichung, ⁴Minimalwert, ⁵Maximalwert,⁶Neutrale Zone, ⁷Elastische Zone

Tabelle 4: Range of Motion (ROM), Gruppe III

Range of Motion (ROM), Gruppe IV

	MW ¹	MD ²	SD ³	Min. ⁴	Max. ⁵
Extension_ROM_total	2,11	2,25	0,57	1,43	2,68
Extension_ROM_NZ⁶	0,45	0,29	0,25	0,24	0,83
Extension_ROM_EZ⁷	1,66	1,42	0,68	0,84	2,39
Flexion_ROM_total	4,27	3,89	1,61	2,54	7,21
Flexion_ROM_NZ	1,02	0,99	0,81	0,04	2,14
Flexion_ROM_EZ	3,25	2,59	1,82	2,14	6,93
NeigungLinks_ROM_total	2,51	3,03	1,39	0,14	3,90
NeigungLinks_ROM_NZ	0,81	0,77	0,58	0,03	1,53
NeigungLinks_ROM_EZ	1,70	1,91	0,91	0,11	2,70
NeigungRechts_ROM_total	2,34	2,82	1,23	0,08	3,25
NeigungRechts_ROM_NZ	0,60	0,75	0,44	0,01	1,06
NeigungRechts_ROM_EZ	1,74	1,94	0,88	0,07	2,61
RotationLinks_ROM_total	2,26	2,28	0,68	1,25	3,41
RotationLinks_ROM_NZ	0,50	0,51	0,35	0,09	1,08
RotationLinks_ROM_EZ	1,76	1,60	0,54	1,11	2,78
RotationRechts_ROM_total	1,90	1,72	0,96	0,25	3,42
RotationRechts_ROM_NZ	0,38	0,38	0,17	0,16	0,61
RotationRechts_ROM_EZ	1,52	1,46	0,85	0,04	2,81

n = 7

¹Mittelwerte, ²Mediane, ³Standardabweichung, ⁴Minimalwert, ⁵Maximalwert,⁶Neutrale Zone, ⁷Elastische Zone

Tabelle 5: Range of Motion (ROM), Gruppe IV

Die Daten lassen Tendenzen erkennen.

Zwei Maximalwerte bei Tieren der Gruppe I weichen sowohl bei Hyperextension als auch -flexion deutlich von den anderen ab, während sie bei den anderen Schafen im Rahmen liegen.

Da die Neigungs- und Rotationsmessungen jeweils seitenbezogen vorgenommen wurden, fällt auf, dass die ROM im Bereich der Neigung höhere Werte aufweist. Die Bewegung des Segmentes ist bei linksseitiger Neigung deutlich größer als in den anderen Messbereichen.

Bei Schafen der Gruppen II und III sind keine Extremwerte oder Ausreißer festzustellen (vgl. Abb.22). Auch bei diesen Tieren ist die Bewegung des Segmentes bei linksseitiger Neigung deutlich größer als bei den anderen Messbereichen.

In der Gruppe IV ergab die Hyperrotation in beide Drehrichtungen Extremwerte. Ein Maximalwert bei der Hyperflexion ist als Ausreißer zu werten.

Aus dem Vergleich der Mediane der Gruppen lässt sich ersehen, dass in I als Bezug- und Kontrollkohorte die Werte von II nur bei der Extension und linksseitiger Neigung deutlich abweichen. Der Bewegungsumfang ist bei fast allen Messungen in Gruppe II, aber nur bei rechtsseitiger Rotation in ges. ROM sowie in NZ und EZ verringert. Bei linksseitiger Neigung ist das ROM-Ausmaß nahezu halb so groß. Außerdem ist die EZ bei Gruppe II größer als bei der Kontrollgruppe I.

Im Verhältnis zur Gruppe I ist in III bei Extension, Flexion sowie linksseitiger Neigung die Beweglichkeit deutlich niedriger. Bei linksseitiger Neigung liegen die Medianwerte insgesamt unterhalb der Hälfte der Kontrollgruppe I. Bei rechtsseitiger Neigung sind in III keine ausgeprägten Differenzen zu Gruppe I auszumachen. Bei der Rotation in III weisen die Messwerte auf eine höhere ROM als Zeichen größerer Beweglichkeit des Segmentes hin.

In Gruppe IV weichen einige Messwerte von den Medianen und Mittelwerten ab, sie sind als Extremwerte zu werten. Dies gilt sowohl für den Maximalwert bei linksseitiger Hyperrotation, als auch im Hinblick auf Minimal- und Maximalwert bei rechtsseitiger Hyperrotation. Der bei Hyperflexion gemessene Maximalwert ist als Ausreißer zu werten (vgl. Abb 22). Wie weiter aus den Hyperflexions- und Hyperrotationsmessdaten nach links zu ersehen ist, sind die Messwerte höher als in der Kontrollgruppe I. Das lässt sich mit den gemessenen Extremwerten erklären, während die Medianen der anderen Messungen niedriger sind als in Gruppe I.

Der Vergleich der Daten der Gruppen lässt sich wegen geringer Gruppengrößen gut graphisch in Boxplots mit Median abbilden. Da Median und Mittelwert sich zudem deutlich unterscheiden, würde dies andernfalls zu erheblichen Veränderungen in der Auswertung führen. Der Median, das 25- und 75-Prozentquartil, der Minimum- und Maximumwert sind erfasst. Es sind auch die Werte, die aus dem Rahmen fallen (Ausreißer und Extremwerte, vgl. Abb.22) dargestellt. Whisker sind jeweils die Werte unterhalb des 25-Prozentquartils bzw. oberhalb des 75-Prozentquartils.

Diese graphischen Darstellungen erlauben es exakter zwischen den Gruppen auch Tendenzen aufzuspüren.

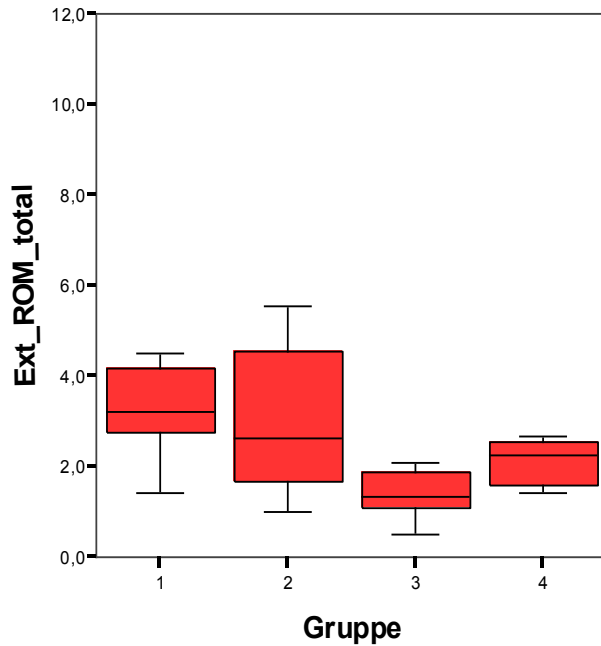


Abbildung 23: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Extension, Gruppen I-IV im Vergleich

In Extension sind die Mediane der Gruppen II, III und IV deutlich niedriger als in Gruppe I. Vor allem in III und IV differieren sie so sehr, dass die Quartile sich untereinander nicht mit denen der Kontrollgruppe I überschneiden. Gruppe II bildet in dieser Darstellung einen sehr weitgefächerten Messbereich ab, der im 75-Prozentquartil bis oberhalb des Maximums und innerhalb des 25-Prozentquartils bis unterhalb des Minimums der Gruppe I reicht. Der Gruppe III hat dieser Darstellung nach den niedrigsten Median, vor IV und II mit aufsteigenden Werten.

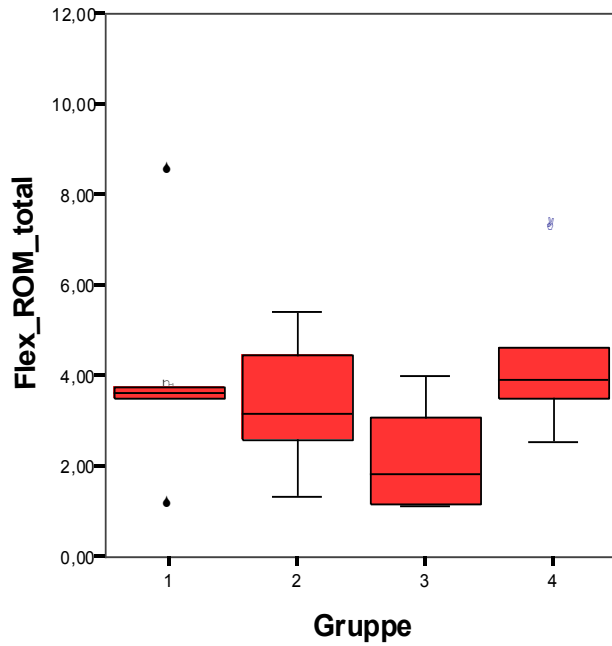


Abbildung 24: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Flexion, Gruppen I-IV im Vergleich

Aus den Messungen bei Flexion sind im Vergleich zur Kontrollgruppe I deutlich niedrigere Medianwerte in II und III zu entnehmen. Der Median der Gruppe IV ist aber oberhalb von dem der Gruppe I. In der Kontrollgruppe I liegen zwei Extremwerte, je einmal oberhalb und unterhalb der Whisker. Es fällt auf, dass in I keine Whisker angezeigt werden und der Messbereich relativ eng ist. In IV liegt oberhalb des BoxPlots ein Ausreißer und kein Whisker. Ausserhalb der Box von I und oberhalb des 75-Prozentquartils von IV wurden keine Werte gemessen.

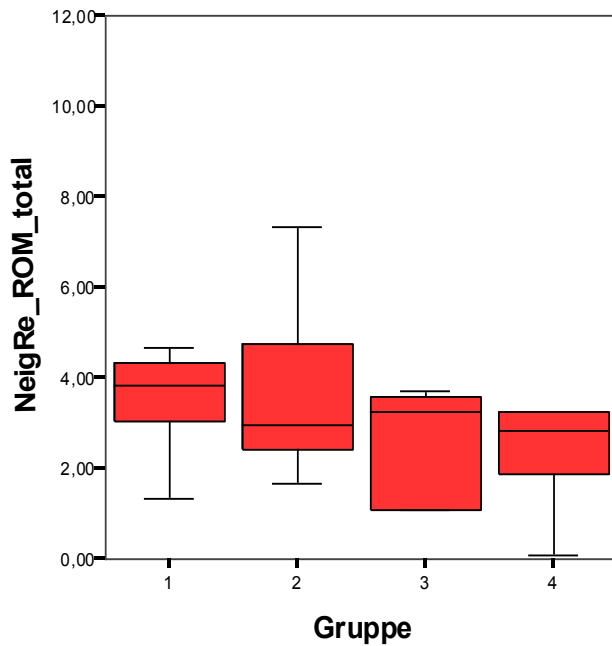


Abbildung 25: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Neigung Rechts, Gruppen I-IV im Vergleich

Aus den Messungen bei rechtsseitiger Neigung ist in Gruppe II zur Kontrollgruppe I der Median deutlich niedriger und liegt außerhalb des 25-Prozentquartils von dem der Gruppe I. In III ist der Messwert ebenfalls niedriger. Dies gibt eine geringere Beweglichkeit in der Gruppe an, jedoch ist sie höher als in Gruppe II. In III fallen die Messwerte nicht unter das 25-Prozentquartil, es ist kein Whisker sichtbar. Dies gilt auch oberhalb des 75-Prozentquartils bei Gruppe IV. Der Whisker unterhalb des 25-Prozentquartils in Gruppe IV reicht nahezu bis an den Nullwert, der Median ist ähnlich dem der Gruppe II und unterhalb dem in I und III.

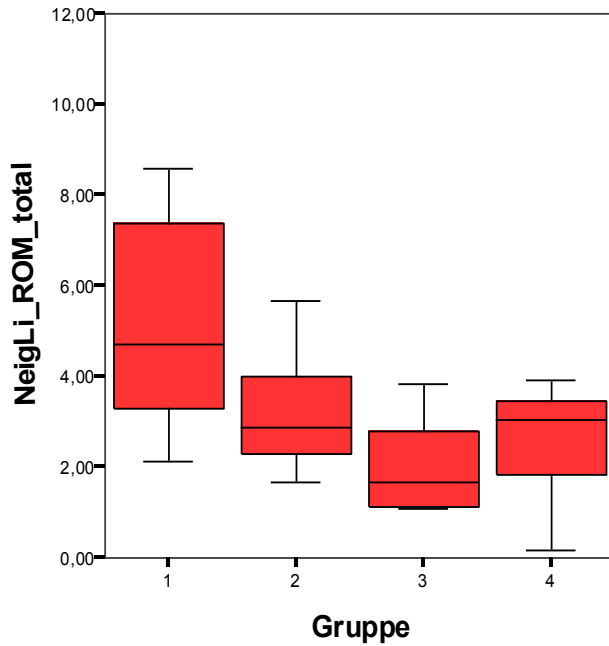


Abbildung 26: Boxplot: Range of Motion (ROM) im Bereich Neigung Links, Gruppen I-IV im Vergleich

Aus der Grafik der linksseitigen Neigung ist sichtbar, dass die ROM sich vergleichbar der der rechtsseitigen aber deutlicher darstellt. Die Box der Kontrollgruppe I ist relativ groß, ihr Median liegt deutlich oberhalb dem der anderen Gruppen. In Gruppe III ist kein Messwert unter dem 25-Prozentquartils, der Meridian ist am niedrigsten. in II und IV sind die Mediane ähnlich, allerdings ist der Median der Gruppe IV geringgradig größer.

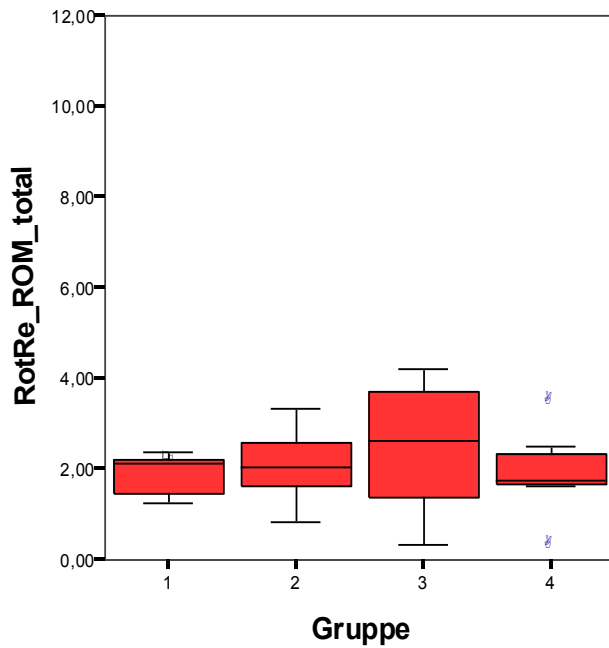


Abbildung 27: Boxplot: Range of Motion (ROM) bei rechtsseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich

Bei rechtsseitiger Rotation der Gruppe IV ist jeweils ein Ausreißer ober- wie auch unterhalb der Whisker erkennbar. Das 25-Prozentquartil in I und das 75-Prozentquartil in IV sind derart nah am Median, dass sie so gut wie nicht getrennt auszumachen sind. In den BoxPlots bildet sich das als nahe den Medianen ab. Nur in 4 ist der Median unterhalb dem der Kontrollgruppe I. In Gruppe II und I weist der Median etwa dasselbe Niveau auf. Jedoch ist dies an der Abbildung kaum zu sehen. Der Median in III ist im 75-Prozentquartil höher als der in den anderen Gruppen.

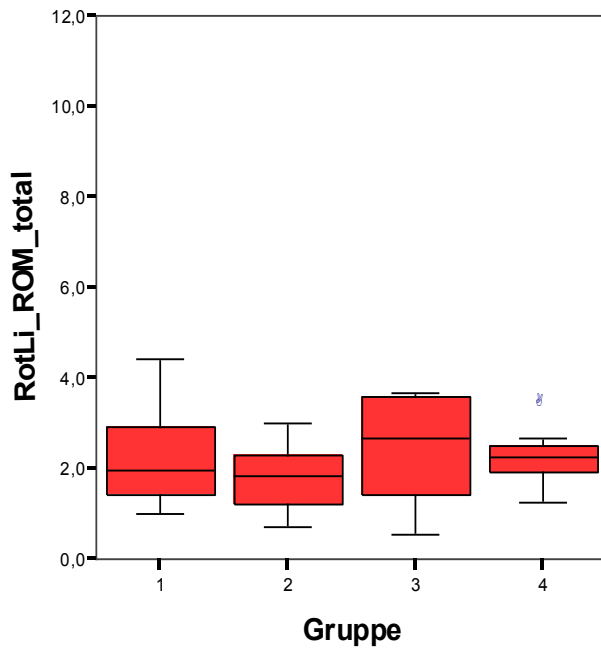


Abbildung 28: Boxplot: Range of Motion (ROM) bei linksseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich

Wie der Grafik zu entnehmen ist, ist in Gruppe IV bei linksseitiger Rotation ein Ausreißer oberhalb des 75-Prozentquartils feststellbar. In Gruppe III ist der Median oberhalb aller anderen, jedoch innerhalb des 75-Prozentquartils der Kontrollgruppe I. Innerhalb der Messreihe ist der Median in II nur geringgradig unterhalb des der Gruppe I, der obere Whisker in der Gruppe ist auffallend klein. Die Werte liegen nur geringgradig oberhalb des 75-Prozentquartils. Der Median in IV ist sichtbar höher als der der Kontrollgruppe I. Die Box dieser Gruppe wirkt gestaucht sodass die Messwerte nicht deutlich vom Median abweichen.

4.2.2 Steifigkeit

In Hinblick auf die Steifigkeit sind in Tabelle 6 die Mittelwerte sowie Mediane aus den Messbereichen in Extension, Flexion, Neigung und Rotation des fusionierten Halswirbelsäulensegmentes zusammengestellt. Zur exakteren Analyse sind die Messwerte für links, rechts getrennt registriert und die entsprechende Standardabweichung angegeben.

Steifigkeit (Stif), Gruppe I

	MW ¹	MD ²	SD ³
Extension_Stif_total	1,95	1,86	1,06
Extension_Stif_NZ⁴	9,54	5,91	9,21
Extension_Stif_EZ⁵	2,93	2,79	1,32
Flexion_Stif_total	2,18	1,65	1,77
Flexion_Stif_NZ	19,93	9,77	24,37
Flexion_Stif_EZ	2,77	1,95	2,25
NeigungLinks_Stif_total	1,47	1,32	0,80
NeigungLinks_Stif_NZ	6,29	3,87	6,83
NeigungLinks_Stif_EZ	2,16	1,99	0,75
NeigungRechts_Stif_total	2,03	1,57	1,17
NeigungRechts_Stif_NZ	16,29	14,29	14,80
NeigungRechts_Stif_EZ	2,55	2,26	1,20
RotationLinks_Stif_total	3,30	3,02	1,65
RotationLinks_Stif_NZ	36,98	26,90	37,85
RotationLinks_Stif_EZ	3,85	3,33	1,66
RotationRe_Stif_total	3,37	2,83	0,94
RotationRechts_Stif_NZ	22,82	10,35	31,80
RotationRechts_Stif_EZ	4,46	3,82	1,85

n = 8

¹Mittelwert, ²Median, ³Standardabweichung, ⁴Neutrale Zone

⁵Elastische Zone

Tabelle 6: Steifigkeit (Stif), Gruppe I

Steifigkeit (Stif), Gruppe II

	MW¹	MD²	SD³
Extension_Stif_total	2,71	2,41	1,64
Extension_Stif_NZ⁴	21,78	9,20	40,05
Extension_Stif_EZ⁵	4,15	3,01	2,60
Flexion_Stif_total	2,12	1,91	1,11
Flexion_Stif_NZ	16,30	6,69	28,29
Flexion_Stif_EZ	2,94	2,64	0,91
NeigungLinks_Stif_total	2,18	2,11	0,83
NeigungLinks_Stif_NZ	14,85	9,17	15,05
NeigungLinks_Stif_EZ	2,97	2,56	1,08
NeigungRechts_Stif_total	2,01	2,03	0,91
NeigungRechts_Stif_NZ	8,52	10,48	5,39
NeigungRechts_Stif_EZ	2,95	2,80	1,02
RotationLinks_Stif_total	3,93	3,23	1,98
RotationLinks_Stif_NZ	32,84	10,36	67,63
RotationLinks_Stif_EZ	5,96	5,76	1,86
RotationRechts_Stif_total	3,43	2,99	1,77
RotationRechts_Stif_NZ	16,87	11,22	14,73
RotationRechts_Stif_EZ	4,61	4,26	1,89

n = 8

¹Mittelwert, ²Median, ³Standardabweichung, ⁴Neutrale Zone⁵Elastische Zone

Tabelle 7: Steifigkeit (Stif), Gruppe II

Steifigkeit (Stif), Gruppe III

	MW¹	MD²	SD³
Extension_Stif_total	5,11	4,58	2,85
Extension_Stif_NZ⁴	63,58	50,00	49,33
Extension_Stif_EZ⁵	6,29	5,58	4,12
Flexion_Stif_total	3,52	3,27	1,63
Flexion_Stif_NZ	43,00	32,45	40,66
Flexion_Stif_EZ	4,41	4,63	1,94
NeigungLinks_Stif_total	3,75	3,78	1,64
NeigungLinks_Stif_NZ	128,08	68,57	200,17
NeigungLinks_Stif_EZ	4,46	5,00	1,46
NeigungRechts_Stif_total	3,35	1,86	2,04
NeigungRechts_Stif_NZ	104,07	15,00	125,48
NeigungRechts_Stif_EZ	3,90	3,09	1,67
RotationLinks_Stif_total	3,66	2,41	3,16
RotationLinks_Stif_NZ	22,26	17,39	12,97
RotationLinks_Stif_EZ	4,58	2,90	4,15
RotationRechts_Stif_total	4,57	2,67	5,44
RotationRechts_Stif_NZ	35,63	22,13	28,88
RotationRechts_Stif_EZ	5,67	3,07	7,24

n = 8

¹Mittelwert, ²Median, ³Standardabweichung, ⁴Neutrale Zone⁵Elastische Zone

Tabelle 8: Steifigkeit (Stif), Gruppe III

Steifigkeit (Stif), Gruppe IV

	MW¹	MD²	SD³
Extension_Stif_total	3,04	2,67	0,88
Extension_Stif_NZ⁴	16,76	20,69	7,63
Extension_Stif_EZ⁵	4,20	4,23	1,89
Flexion_Stif_total	1,56	1,56	0,51
Flexion_Stif_NZ	31,74	6,31	58,34
Flexion_Stif_EZ	2,16	2,32	0,69
NeigungLinks_Stif_total	8,26	1,98	15,32
NeigungLinks_Stif_NZ	38,23	7,79	72,31
NeigungLinks_Stif_EZ	10,76	3,14	19,36
NeigungRechts_Stif_total	14,37	2,15	29,71
NeigungRechts_Stif_NZ	113,85	8,22	238,92
NeigungRechts_Stif_EZ	16,75	3,13	33,79
RotationLinks_Stif_total	2,89	2,63	0,98
RotationLinks_Stif_NZ	23,40	11,76	22,90
RotationLinks_Stif_EZ	3,66	3,75	1,02
RotationRechts_Stif_total	5,96	3,49	7,99
RotationRechts_Stif_NZ	19,48	15,79	10,23
RotationRechts_Stif_EZ	24,57	4,11	55,32

n = 7

¹Mittelwert, ²Median, ³Standardabweichung, ⁴Neutrale Zone ⁵Elastische Zone

Tabelle 9: Steifigkeit (Stif), Gruppe IV

Wie den Tabellen zu entnehmen ist, ist die Range of Motion tendenziell umgekehrt proportional zur Steifigkeit.

In den Gruppen sind die Minimal- und Maximalwerte nicht einzeln ausgewiesen. Aufgeführt sind die Mittelwerte, Mediane sowie Standardabweichungen.

In Gruppe I weisen die Abweichungen zwischen Median- und Mittelwerten, vor allem in den Messbereichen der Neutralen Zonen in Rotation und Flexion besonders auf Ausreißer hin. Dies ist bei den Medianen allerdings weniger deutlich. Die Absolutwerte der Gruppen liegen aber nicht weit auseinander. Allerdings sind als Ausdruck einer höheren Steifigkeit sowohl bei links- wie auch rechtsseitiger Rotation die Messwerte höher. Dies gilt auch für die anderen Gruppen. In der Neutralen Zone sind die Messwerte deutlich höher.

In Gruppe II ist aus den Messergebnissen eine ähnliche Steifigkeit zu ersehen, die bei Rotation geringgradig verbessert ist.

In Gruppe III ist der Median der Hyperextension deutlich oberhalb der anderen Werte. Bei Hyperflexion wie auch links- und rechtsseitiger Rotation sind sie etwas niedriger. Bei der rechtsseitigen totalen Neigung findet sich ein besonders niedriger Wert. Es ergibt sich eine verringerte Steifigkeit.

In Gruppe IV differieren die Messwerte bei Extension, rechtsseitiger Neigung und linksseitiger Rotation kaum. Die rechtsseitige Hyperrotation zeichnet sich auf Grund der höheren Messwerte als steifer aus. Bei Hyperflexion und linksseitiger Hyperneigung sind sie niedriger. Innerhalb der Messbereiche ist die Steifigkeit geringer.

Im Vergleich der Mediane der Gruppen weichen die Werte der Kontrollgruppe I von denen der II deutlich ab. Alle Werte steigen nur gering bei Rotation - deutlicher bei den Neigungsmessungen. Bei Messung der Flexion ist zwar der Maximalwert gestiegen, die Steifigkeit in der Neutralen Zone aber verringert. Das gilt ebenso für die Neutrale Zone der linksseitigen Rotation.

In Gruppe III ist die Steifigkeit in Relation zur Kontrollgruppe I deutlich gesteigert, insbesondere trifft dies in der Neutralen Zone bei Extension, Flexion und linksseitiger Neigung zu. Bei Rotation liegen die Werte der Gruppe III deutlich unter denen der I, in der Neutralen Zone sind sie teilweise doppelt so hoch.

Außergewöhnlich auffallend sind die Werte der Neutralen Zone in Gruppe IV im Vergleich zu I bei Extension und linksseitiger Rotation. In Extension sind sie deutlich höher, bei linksseitiger Rotation deutlich niedriger. Bei Extension und linksseitiger Neigung sind die Messergebnisse in Relation zur Kontrollgruppe I positiv. Bei Flexion ist die Steifigkeit in der Elastischen Zone gesteigert. Die Messergebnisse der Neutralen Zone sind bei Hyperflexion niedriger als in I. Vergleichbares gilt auch für die rechtsseitige Neigung, bei der im Gegensatz zum Maximalwert und zur Elastischen Zone der der Neutralen Zone erniedrigt ist. Bei der linksseitigen Rotation ist der Wert der Elastischen Zone geringgradig erhöht. Bei rechtsseitiger Rotation ist der Maximalwert erniedrigt.

Auch in diesem Fall wurden die Werte der einzelnen Gruppen mittels Boxplots ausgewertet und es konnten genauere Aussagen über die Fusionssteifigkeit der einzelnen Untersuchungsgruppen getroffen werden:

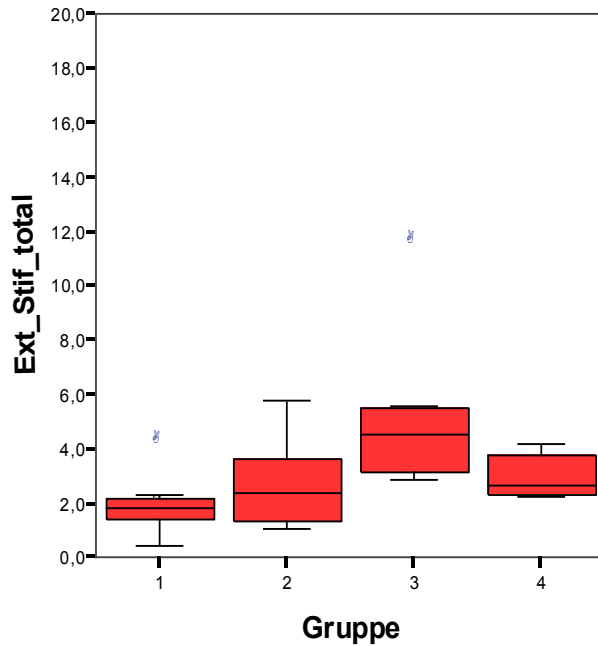


Abbildung 29: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei Extension in den Gruppen I-IV im Vergleich

Bei Hyperextension in I und III finden sich Ausreißer mit Werten weit oberhalb der Whisker. Gruppe I weist den niedrigsten Median auf, die Messwerte liegen eng beieinander und der obere Whisker ist stark verkürzt. Der Median von II liegt oberhalb des 75%-Quartiles von I und innerhalb des Whiskerbereiches. Das 25%-Quartil von II reicht bis unterhalb des 25%-Quartiles von I. Der Median von III ist innerhalb dieser Messreihe der Größte. In III liegen nur wenige Werte oberhalb und unterhalb der Quartile. Gruppe IV weist einen größeren Median als I und II auf. Die Werte des 75%-Quartils von IV liegen noch unterhalb des Medians von III.

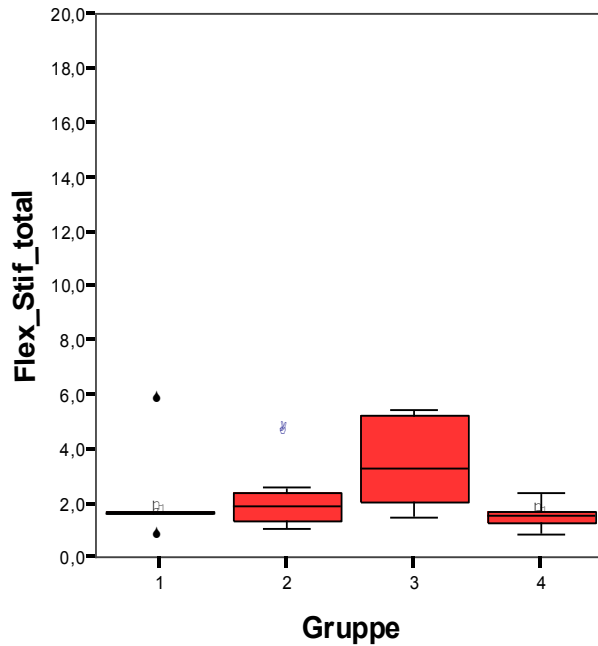


Abbildung 30: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei Flexion in den Gruppen I-IV im Vergleich

In Gruppe I finden sich zwei Extremwerte. Die gesamten Messwerte liegen dicht beieinander, der Median ist kaum erkennbar. Der Median von II ist oberhalb von I, die Messwerte erscheinen gleichmäßig verteilt. Ein Ausreißer ist über dem 75%-Quartil. Gruppe III weist einen Median, oberhalb aller anderen Gruppen auf. Sein oberer Whisker reicht bis an den Extremwert von I heran, das 75%-Quartil überragt den Ausreißer von II. Der Median von IV liegt einziger unterhalb des Medians von I. Die Box der Gruppe wirkt gestaucht, die Whisker weisen eine größere Messbreite auf, als die Box.

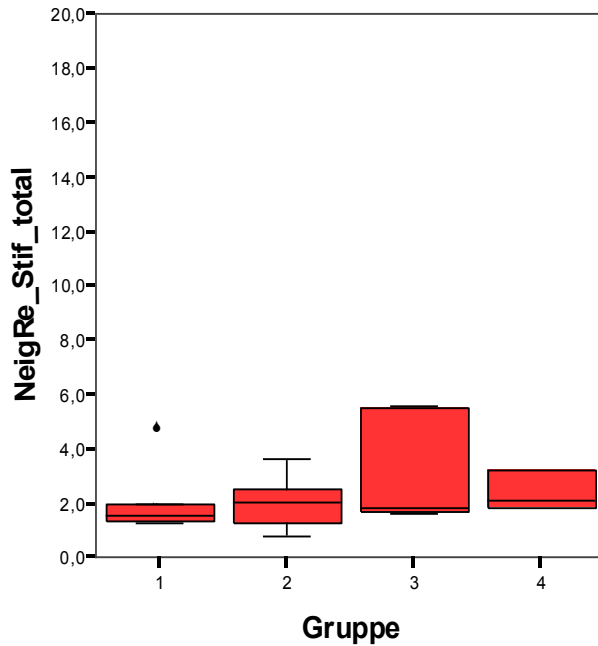


Abbildung 31: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei rechtsseitiger Neigung in den Gruppen I-IV im Vergleich

In Gruppe I findet sich ein Extremwert. Der obere Whisker ist nicht erkennbar, der untere nur schlecht vom Rand des 25%-Quartiles zu trennen. Es findet sich der niedrigste Median. Gruppe II besitzt als einzige zwei deutliche Whisker. Ihr Median ist höher als der Rand des 75%-Quartiles der Kontrollgruppe. Das 25%-Quartil von II ist größer als die Box von I. Der Median von Gruppe III ist oberhalb des Medians von I, aber unterhalb der Gruppen II und IV. Das 75%-Quartil von III wirkt vergrößert, es überragt den Extremwert der Kontrollgruppe I. In Gruppe IV finden sich keine Whisker, der Median ist höher als in I und III.

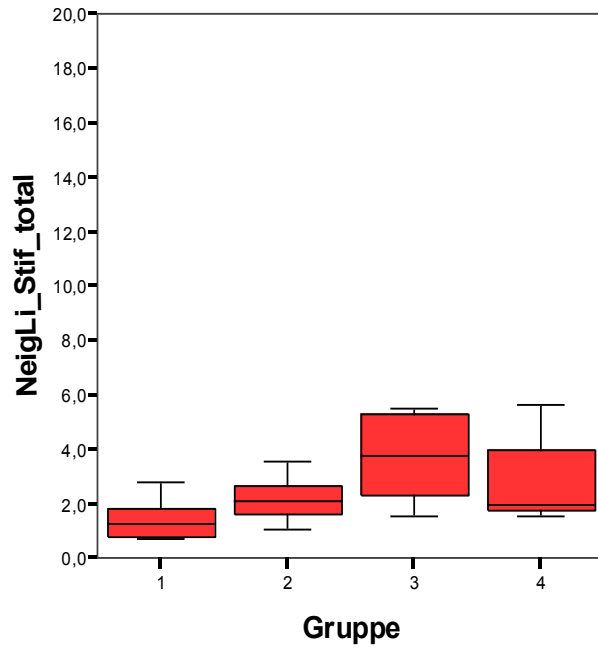


Abbildung 32: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei linksseitiger Neigung in den Gruppen I-IV im Vergleich

Die Medianverteilung ist vergleichbar mit der rechtsseitigen Neigung, nur dass die Boxen deutlicher und die Whisker gut zu erkennen sind. Die Quartile der Gruppe I, II und III stellen sich gleichmäßig dar. In Gruppe IV ist das 75%-Quartil größer als das 25%-Quartil. Der Whisker von IV überragt alle Messwerte.

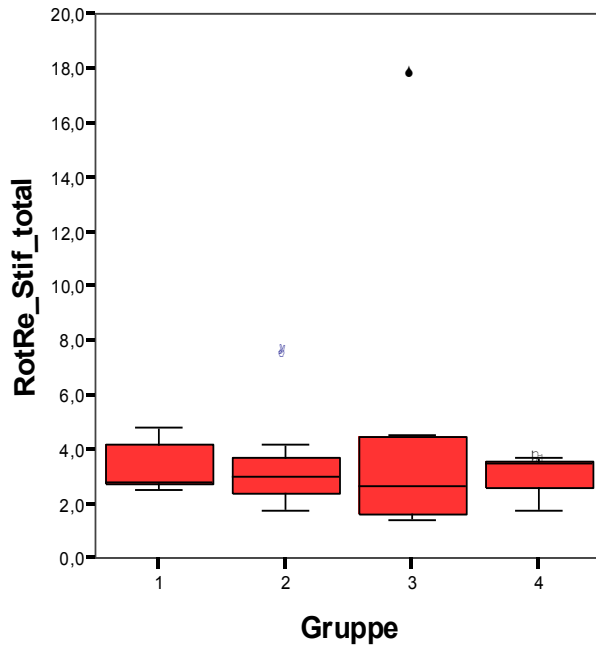


Abbildung 33: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei rechtsseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich

In Gruppe II findet sich ein Ausreißer, in III ein oberer Extremwert. Der Median der Kontrollgruppe I liegt unterhalb des Medians von II. Das 25%-Quartil von I ist gestaucht, das 75%-Quartil ragt über die oberen Whisker der Gruppen II und IV. Die Messwerte in II sind gleichmäßig verteilt, in III sind sie weiter gestreut, die Box ist groß. Der Medianwert der Gruppe III ist der niedrigste. In Gruppe IV ist das 75%-Quartil gestaucht, der Median überragt die der anderen Gruppen.

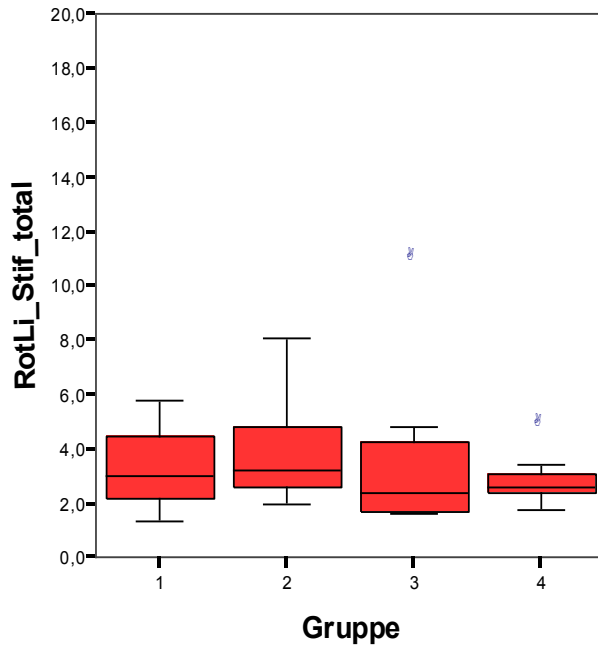


Abbildung 34: Boxplot: Steifigkeit (Stif) bei linksseitiger Rotation in den Gruppen I-IV im Vergleich

Die Gruppen III und IV weisen je einen Ausreißer oberhalb der 75%-Quartils auf. Der Median der Gruppe II liegt oberhalb aller anderen. Das 75%-Quartil von II wirkt gestreckt, sein oberer Whisker überragt alle Messwerte, ausgenommen den Ausreißer von III. In Gruppe III ist der untere Whisker schlecht vom 25%-Quartiles zu trennen, der Median ist niedriger als in den anderen Gruppen. Gruppe IV weist eine schmale Box auf, der Median liegt oberhalb von III und unterhalb von I und II.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon. Dieser nichtparametrische Zwei-Stichproben-Test setzt für die Messgröße keine Normalverteilung voraus und ist bei einer annähernd gleichen Wölbung der Verteilung der beiden Messgrößen relativ trennscharf. Die angegebenen p-Werte sind die signifikanten Unterschiede der untersuchten Präparatgruppen bei einem festgelegten Signifikanzniveau (p) von 0,05 (= Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %).

Erst bei dieser Auswertung können endgültige Aussagen zur Verbesserung der Spondylodese durch die Verwendung osteoinduktiver und osteokonduktiver Beschichtungen getroffen werden. Aufgrund der umgekehrten Proportionalität variieren die Werte von Range of Motion und Steifigkeit bei dieser Auswertung nicht mehr. Im Folgenden sind nur Werte für die Steifigkeit aufgeführt:

Signifikanzen, Gruppen I und II

Stif	Signifikanz
Ext_total	0,645
Ext_NZ	0,959
Ext_EZ	0,442
Flex_total	0,662
Flex_NZ	0,573
Flex_EZ	0,108
NeigLi_total	0,108
NeigLi_NZ	0,142
NeigLi_EZ	0,228
NeigRe_total	0,779
NeigRe_NZ	0,232
NeigRe_EZ	0,189
RotLi_total	0,574
RotLi_NZ	0,195
<i>RotLi_EZ</i>	<i>0,021</i>
RotRe_total	0,878
RotRe_NZ	0,878
RotRe_EZ	0,645

Tabelle 10: Signifikanzen, Gruppe I und II im Vergleich

Im Vergleich der Gruppen I und II findet sich eine signifikante Verbesserung der Steifigkeit innerhalb der Elastischen Zone der linksseitigen Rotation. Bei allen anderen Messungen ergeben sich keine Signifikanzen und damit auch keine signifikante Steifigkeitsverbesserung.

Signifikanzen, Gruppen I und III

Stif	Signifikanz
<i>Ext_total</i>	0,002
<i>Ext_NZ</i>	0,005
<i>Ext_EZ</i>	0,007
Flex_total	0,345
Flex_NZ	0,345
Flex_EZ	0,108
<i>NeigLi_total</i>	0,008
<i>NeigLi_NZ</i>	0,043
<i>NeigLi_EZ</i>	0,005
NeigRe_total	0,128
NeigRe_NZ	0,456
<i>NeigRe_EZ</i>	0,038
RotLi_total	0,798
RotLi_NZ	0,645
RotLi_EZ	0,505
RotRe_total	0,574
RotRe_NZ	0,050
RotRe_EZ	0,574

Tabelle 11: Signifikanzen, Gruppe I und III im Vergleich

Im Vergleich der Kontrollgruppe zu Gruppe III ist die deutlichste signifikante Steifigkeitsverbesserung bei der Hyperextension (p 0,002) zu finden, Elastische und Neutrale Zone weisen ebenfalls Signifikanzen auf. Eine signifikante Verbesserung der Steifigkeit findet sich bei der linksseitigen Hyperneigung, bei der Elastischen Zone der rechtsseitigen Neigung und der Neutralen und Elastischen Zone der linksseitigen Neigung.

Signifikanzen, Gruppen I und IV

Stif	Signifikanz
<i>Ext_total</i>	<i>0,030</i>
Ext_NZ	0,127
Ext_EZ	0,284
<i>Flex_total</i>	<i>0,937</i>
Flex_NZ	0,699
Flex_EZ	0,485
<i>NeigLi_total</i>	<i>0,101</i>
NeigLi_NZ	0,138
NeigLi_EZ	0,051
<i>NeigRe_total</i>	<i>0,181</i>
NeigRe_NZ	0,534
<i>NeigRe_EZ</i>	<i>0,035</i>
<i>RotLi_total</i>	<i>0,694</i>
RotLi_NZ	0,536
RotLi_EZ	0,955
<i>RotRe_total</i>	<i>1,000</i>
RotRe_NZ	0,232
RotRe_EZ	0,779

Tabelle 12: Signifikanzen, Gruppe I und IV im Vergleich

Im Vergleich von Kontrollgruppe I zu Gruppe IV findet man bei der Hyperextension (p 0,030) und der Elastischen Zone der rechtsseitigen Neigung (p 0,035) Signifikanzen.

4.3 Zusammenfassung der biomechanischen Ergebnisse

Aus den Studienresultaten ist zu entnehmen: Der mit mineralischen Kollagen-Carrier versehene und mit verschiedenen Faktoren augmentierte Harms-Cage ist zur Spondylodese geeignet. Die Studien ergaben: post operationem ist das Wirbelsäulensegment biomechanisch stabilisiert.

Bei der Kontrollgruppe I sind die Messwerte, wenn man einmal von zwei Maximalwerten der Extension und Flexion absieht, etwa gleich. Die ROM bei Neigung ist deutlich höher und bei linksseitiger Neigung ausgeprägter als bei der nach rechts. Die Rotation ergibt eine deutlich höhere Steifigkeit in den sonstigen Messbereichen.

Bei den mit autologem Thrombozytenkonzentrat (PRP) beschichteten Tieren der Gruppe II waren keine Ausreißer oder Extremwerte. Die linksseitige Neigung ist weniger steif und somit beweglicher. Bei Rotation ist keine verbesserte Steifigkeit festzustellen.

Bei den mit BMP-2 beschichteten Schafen der Gruppe III ist die Neigung nach links auch weniger steif. Bei Extension ist der Median weit oberhalb aller anderen dieser Gruppe. Die Steifigkeit bei Flexion und Rotation ist ebenfalls niedriger als bei den anderen Messungen in der Gruppe.

In Gruppe IV waren die Cages mit zyklischem RGD-Peptid beschichtet. In den Messungen wurden zwei Extremwerte und ein Ausreißer bei Flexion festgestellt. Die Steifigkeit bei Rotation war besser, während bei Flexion und linksseitiger Neigung die Steifigkeit geringer erscheint.

Im Gruppenvergleich fällt auf, dass die Steifigkeit bei linksseitiger Neigung jeweils am niedrigsten ist. In Relation zur Kontrollgruppe I ist dies tendenziell deutlich signifikant. Bei der PRP-Gruppe (II) wird die Steifigkeit nur wenig erhöht, allerdings signifikant geändert bei linksseitiger Rotation.

Die Gruppe mit c-RGD (IV) weist eine signifikante Verbesserung der Steifigkeit bei Extension und rechtsseitiger Neigung in der Elastischen Zone auf.

Die Gruppe mit BMP-2 (III) weist signifikante Verbesserungen der Steifigkeit in der Hyperextension, der links- und rechtsseitigen Neigung und der rechtsseitigen Rotation auf.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie, die Teil eines Gesamtprojektes war, wurde die intervertebrale Spondylodese für den Menschen mit Hilfe eines Bandscheibenersatzes aus Titan (Harms-Cage) am Schaf untersucht. Gelegentlich wird die Spondylodese auch beim Tier vorgenommen, ohne dass die Risiken und Nebenwirkungen gleiche Beachtung finden.

Zur Augmentierung wurde mineralisiertes Kollagen verwendet, das mit verschiedenen osteoinduktiven Substanzen ergänzt wurde. Bei einer Gruppe Schafe blieben die Materialien zur Kontrolle unbeschichtet. Neben der Augmentierung wurde das Material entweder mit autologem Platelet Rich Plasma (PRP), rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) oder zyklischem RGD-Peptid (c-RGD) beschichtet.

5.1 Tiermodell

Da bisher noch nicht ideale Implantatmaterialien zur Spondylodese beim Menschen gefunden wurden, ist es gerechtfertigt das in Tierversuchen herauszufinden. Dazu wurde in der vorliegenden Arbeit, die ein Aspekt eines größeren Spondylodeseprojektes ist, das Zusammenwachsen des dritten und vierten Halswirbels biomechanisch untersucht. In zwei weiteren Arbeiten wurden radiologische und histologische Untersuchungen durchgeführt (Koch 2005; Friedersdorf, in Vorbereitung).

Als Studientier wurde das Schaf gewählt, den dritten und vierten Halswirbel zu fusionieren, weil dieses Tier in diesem Bereich am besten die Bedingungen für experimentelle Untersuchungen am Knochen erfüllt (Wissing et al. 1990).

Nach Wissing et al. (1990) sollten Größe, Festigkeit und Form der Knochen so beschaffen sein, dass ein Operationsablauf und die eingesetzten Instrumente wechselseitig Mensch-Tier genutzt werden können. Die zu untersuchende Region in der biomechanischen Belastung Tier-Mensch sollte ebenso wie Heilungsbedingungen möglichst analog sein. Bei gleichen Versuchsbedingungen müssen die Reaktionen reproduzierbar und die Versuchszeiten sollten auch für sog. Langzeitstudien möglichst kurz sein. Dies trifft für die Spondylodese des dritten und vierten Halswirbels beim Schaf zu (Kandziora et al. 2001 b; Wilke et al. 1997 a u. b).

Beachtet werden muss, dass bei Wirbelkörperfusionen am Versuchstier, auch dem Schaf, die Ergebnisse nicht direkt 1:1 auf den Menschen übertragbar sind, weil die Kraft, die auf die horizontal angelegte Wirbelsäule beim Tier einwirkt sich sowohl qualitativ als auch quantitativ von der auf die vertikale beim Menschen differiert.

Die experimentell geschaffene Instabilität der Wirbelsäule ist ein Ideal, das nicht exakt sich entwickelnden Pathologien entspricht (McAfee et al. 1988). Nach Eitel et al. (1981) ist Osteonenstruktur des Schafes nur eingeschränkt der des Menschen vergleichbar. Sie fanden topographische Unterschiede in der Osteon- und Lamellenstruktur und sahen Hunde sowie Primaten als besser geeignet an. Ethische Erwägungen und enormer Widerstand des

Tierschutzes machen experimentelle Studien insgesamt, aber insbesondere an oben genannten Spezies, zunehmend schwieriger. All dies bedenkend wurden derartige Versuche an ausgewachsenen Schweinen und 10 bis 16 Wochen alten Kälbern vorgenommen (Li et al. 2002; Rapoff et al. 2003). Rapoff et al. (2003) wiesen biomechanisch nach, dass die Wirbel von Kälbern im Versuch wegen ausbleibender Dysfunktionen sehr früh brechen. Beim ausgewachsenen Schwein ist das Gewicht wesentlich höher als das des Menschen. Abgesehen davon sind operativer Zugang und Heilung nicht mit denen beim Menschen vergleichbar (Allen et al. 1990).

Nach Brill (1992) sollten landwirtschaftliche Nutztiere doch für derartige Untersuchungen bedacht werden, weil sie meist gut an Menschen adaptiert und entsprechend leichter zu handhaben sind. Dies gilt insbesondere für Schafe. Mit dem Schaf lassen sich gut relativ homogene, vergleichbare Tiergruppen bilden. Große Kohorten genetisch verwandter Individuen gleichen Alters, Gewichts und gleicher Größe gewährleisten standardisierte Versuchsgrundlagen.

Im Bereich der Halswirbelsäule beim Schaf lassen sich wegen nahezu gleicher Größenverhältnisse wie beim Menschen gleichdimensionierte Implantate verwenden. Die Haltung der Tiere erfordert tierkompetentes Personal zur Fütterung und Pflege, sowie Applikation von Medikamenten. Etwaigen Wundinfektionen durch grobe Verschmutzung muss das Personal durch Anlegen eines Schutzverbandes und regelmäßige Wundkontrolle vorbeugen. Allerdings kommt beim Schaf so gut wie keine Kontamination durch gegenseitiges Belecken und Beknabbern, wie beim Hund und Schwein, vor. Extrembelastungen der Halswirbelsäule sowohl prä- als auch post operationem lassen sich durch behutsames Einfangen und Behandeln vermeiden. Günstig ist im Zusammenhang auch, nur weibliche Tiere zu verwenden, da sie meist nicht in Rangordnungskämpfe verwickelt sind.

All dies zusammen gibt beste Voraussetzungen für derartige Studien der zervikalen intervertebralen Spondylodese beim Schaf als Tiermodell. Trotz der eindeutigen anatomischen Unterschiede, die Kandziora et al. (2001 b) und Wilke et al. (1997 a u. b) beschreiben, ist die Analogie zwischen Schaf und Mensch im Hinblick auf Bandscheibenraumhöhe, radiologische Befunde in Flexion und Extension der Halswirbelsäule, die Knochendichte und die biomechanischen Befunde nachgewiesen. Das bedenkend sind die tierexperimentell gewonnenen Daten, insbesondere im Hinblick auf die Biomechanik gut für den Menschen übertragbar.

5.2 Operation und postoperativer Beobachtungszeitraum

Die Operationstechnik der Studie ist zur Wirbelkörperversteifung der Halswirbelsäule durch ventrales, interkorporelles Einbringen eines Bandscheibenersatzpräparates in das

Bandscheibenfach C3/C4 (Aronson et al. 1968; Cloward, 1988; Robinson et al. 1955) etabliert. Dabei wird ein 12 wöchiger Beobachtungszeitraum post operationem als angemessen angesehen. Die Spondylodese im Tiermodell Schaf ist so fortgeschritten, dass erste fusionierte Bewegungssegmente zu erwarten sind, ohne dass dies vollständig knöchern konsolidiert ist (Cunningham et al. 1999; Sandhu et al. 1996 a). Auch mit der biomechanischen Prüfung können zu den Veränderungen gute Angaben gemacht werden.

Die Anzahl 8 bzw. 7 Tiere pro Gruppe war genügend hoch, das Einheilungsverfahren beschreibend zu beurteilen. Um valide Aussagen treffen zu können, hätten die Kohorten größer sein müssen.

5.3 Präparategewinnung und -aufbereitung

Für die biomechanischen Tests war mitentscheidend die Segmente C3 und C4 möglichst standardisiert ohne sie zu schädigen aus den Bereich der Operation zu entnehmen. Das gelang mit einem Skalpell, mit dem auch die Muskulatur und anderes Weichteilgewebe entfernt wurde, sodass das spondylodetisierte Segment stabil blieb. Die Enden der einzubettenden Wirbelkörper wurden mit kreuzweise angeordneten Nägeln versehen. Das Segment wurde zur Testung in die uniaxiale Prüfmaschine (Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm, Deutschland) endständig eingetopft und mit dem Zweikomponentenkunststoff Technovit (Technovit 3040, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) stabil fixiert. Technovit verursacht keine für die Testung relevant nachweisbaren Alterationen am Knochen.

Aus den biomechanischen Studien dieser Arbeit ergibt sich nur selektiv ein Einblick in die Spondylodese eines jeden Tieres, ohne dass allgemein gültige Schlüsse zur Wirbelkörperfusion gezogen werden können.

5.4 Analysemethoden

Die Methodik die Steifigkeit nach Spondylodese zu messen, ist von Craford et al. (1995) erstmals beschrieben und wurde später auch von Kandziora et al. (2000), wie auch in dieser Arbeit als Standardverfahren genutzt. Entsprechend lassen sich die Ergebnisse vergleichen. Die Messgenauigkeit ist in der vorliegenden Arbeit mit der uniaxialen Materialprüfmaschine und der integrierten axialen Messdose garantiert. Durch Multiplikation der Kraftaufwände wurden die Biegemomente berechnet; daraus ergibt sich eine geringgradige rechenbedingte Ungenauigkeit. Mit Mehrfachmesszyklen wurde die viscoelastische Relaxation möglich und so eine gewisse Fehlerhaftigkeit durch Nachjustieren der Konstruktion minimiert.

Um die dreidimensionale Bewegung des Segmentes sicher bestimmen zu können, wurden insgesamt sechs Messpunkte an den beiden Wirbelkörperwänden angebracht. Es war nicht möglich, diese Punkte jeweils exakt an gleicher Stelle zu platzieren. Die Bewegung im Raum und nicht die Ausgangslage der Messpunkte war entscheidend. Mit zwei Kameras wurde die Bewegung dokumentiert. Das System musste vor der Untersuchung jedes Segmentes genau

kalibriert werden. Hinreichend genaue Messergebnisse wurde zum einen mit einer speziellen Software, die nur eine Unschärfe von $\pm 0,12^\circ$ aufweist (Kleemann, 1999), zum anderen, dass vor jeder Messung drei Belastungszyklen durchgeführt wurden, erreicht.

Zur Bestimmung der Range of Motion als Bewegungsumfangsausmaß des Präparates um die eigene Achse wurde der maximale Winkel bei einem Drehmoment von 6Nm bei anabsteigendem Drehmoment gemessen. Auch um die Zone festzustellen, wurde die grafische Darstellung gewählt. Die Verschiebung einer Geraden auf der y-Achse entspricht dem Maß der Neutralen Zone. Dies ist nicht ganz exakt, wenn man bedenkt, dass durch die relative Standardisierung des Verfahrens und computergestütztes Arbeiten die Ungenauigkeit erst mit der neunten Stelle hinter dem Komma festzustellen ist. Derart automatisierte bildanalytische Methoden minimieren die Fehlerwahrscheinlichkeit sehr und werden meist erst durch subjektives Entscheiden des Untersuchers größer.

Bekannt ist, dass Messergebnisse verfälscht werden können, insbesondere in dieser Studie, wenn die Präparate austrocknen und daraus eine andere Beweglichkeit resultiert. Deswegen wurden die Präparate während der Präparation, Fixation und der Testung feucht gehalten. Allerdings lässt sich dadurch auch ein gewisses Austrocknen der Präparate bei der manuellen Bearbeitung vor und in der Testung nicht sicher vermeiden. Ob sich dies objektiv ausgewirkt hat, die Steifigkeit nach der Spondylodese zu beeinflussen, ist kaum anzunehmen.

5.5 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Studie galt es, vergleichend biomechanisch die Ergebnisse einer Spondylodese des Halswirbelsäulensegmentes C3/C4 zu testen. Zur Spondylodese waren mit mineralisiertem Kollagen augmentierte Harms-Cages in unterschiedlicher Beschichtung eingesetzt worden. Beschichtet waren die Cages in der Kohorte II mit Thrombozytenkonzentrat, in III mit Bone Morphogenetic Protein-2 und in IV mit zyklischem RGD-Peptid. 12 Wochen post operationem waren die spondylodetisierten Segmente entnommen und ihr Range of Motion in einer Prüfmaschine jeweils bestimmt worden. So konnte je nach Beschichtung (II, III, IV) der Cages die Steifigkeit des Segmentes C3/C4 abgeleitet und damit die Stabilität der Spodylodese in Relation zum Beschichtungsmaterial abgelesen werden. Dies ist als Zeichen der Knochenneubildung im Intervertebralraum zu werten.

5.5.1 Harms Cage mit mineralisiertem Kollagen

Ein intervertebraler Cage soll beim Menschen die Lordose erhalten und die Bandscheibenraumhöhe während des knöchernen Durchbauens des Zwischenwirbelraumes garantieren (Weiner et al. 1998). Sandhu et al. (1996 b) wiesen am Schaf nach, dass dazu ein Cage im Schraubendesign post operationem die Lordose besser aufrecht erhält als der trikortikale Beckenkammspan. Dies bestätigen Kandziora et al. (2002 a). In ihren Studien

vergleichen sie im Schafsmodell den autologen Beckenkammspan mit dem SynCage, einem Titan-Cage im Boxdesign, und dem zylindrischen Harms-Cage.

Mit der vorliegenden Studie konnte belegt werden, dass der Harms-Cage eine gute Versteifung der Wirbelkörper möglich macht und dass zwölf Wochen post Spondylodese die Steifigkeit deutlich erhöht war. Nicht verglichen wurden in dieser experimentellen Studie Spondylodese mit einem trikortikalen Beckenkammspan, da dies nicht Anliegen der Untersuchung war. Entsprechend können auch nicht Harms-Cage augmentiert mit mineralisiertem Kollagen zum trikortikalen Beckenkammspan verglichen werden.

Aus experimentellen Studien von Boden et al. (1998, 2000), Fischergrund et al. (1997), Martin et al. (1999), Sorensen et al. (1990) und Takaoka et al. (1991) ist zu ersehen, dass die Wirksubstanzen nicht sicher freigesetzt werden. Ob dies so ist konnte mit den eigenen biomechanischen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Histologische Studien an den Präparaten weisen aber darauf hin, dass reine mineralisierte Kollagenmatrix kein bzw. nur ein unzureichendes osteoinduktives Potential besitzt (Koch, 2005).

Takaoka et al. (1991) stellen fest, dass der Kollagenschwamm, wird er komprimiert, unter Druckbelastung teilweise kollabiert. Dies beachtend modifizierten Gelinsky et al. (2004) die Mineralisierung eines Kollagenschwamms. Im feuchten Zustand erwies der Schwamm sich zwar als besser elastisch, war unter Last aber unzureichend stabil. In Zellkulturen war das feuchte mineralisierte Kollagen gut biokompatibel.

In den eigenen Untersuchungen konnten diese Merkmale des feuchten mineralisieren Kollagens bestätigt werden. Das Material behielt nach Benetzung mit den verschiedenen Beschichtungen seine Form und kollabiert nicht. Etwaige biomechanische Veränderungen nachzuweisen war nicht Anliegen dieser Studie und Hinweise darauf waren nicht auszumachen.

Nach Takaoka et al. (1991) sind einerseits immunologische Reaktionen zu erwarten und ggf. übertragbare Krankheiten zu befürchten, wenn Rinderkollagen bei derartigen Studien verwendet wird. Diese Befürchtungen sind durch zahlreiche Studien belegt: Intradermal beim Menschen appliziertes Rinderkollagen verursacht sichtbare Immunreaktionen bei 2-4% der Fälle binnen vier Wochen (Cooperman et al. 1964; DeLustro et al. 1990; Ellingsworth et al. 1986). Blutchemische Studien von DeLustro et al. (1990) ergaben, dass bei nur 7,5% der mit bovinem Kollagen Typ I behandelten Menschen Antikörper gegen das Fremdeiweiß gebildet wurden. Ellingsworth et al. (1986) fanden, dass bei 3% mit Kollagen bovinen Ursprungs behandelte Menschen mit lokalen Entzündungen reagierten.

Trotz früherer immunologischer Reaktionen und histologisch nachgewiesenen Veränderungen im Kollagen ist von einer guten Akzeptanz des Materials auszugehen. Die Spondylodese im Schafsmodell der Halswirbelsäule und der knöchernen Durchbau werden nicht beeinflusst (Koch, 2005).

5.5.2 Osteoinduktive Materialien

5.5.2.1 Autologes Thrombozytenkonzentrat – PRP

Ob exogen appliziertes osteoinduktives Protein oder Wachstumsfaktoren die Knochenregeneration und -heilung steigern ist vielfach untersucht (Boden et al. 1995 a u. b; Cook et al. 1996; Grauer et al. 2001). Thrombozyten steuern Wachstumsfaktoren in der Wundheilung bei und fördern mit autogenen Implantaten als Thrombozytenkonzentrat die Knochenbildung (Anitua 1999; Kassioliis et al. 2000; Marx et al. 1998). Vorteilhaft ist es, die Thrombozyten zu konzentrieren und zu separieren, wie Cook et al. (1996) nachwiesen.

Thrombozytenkonzentrat wurde bereits mehrfach zur Wirbelkörperfusion eingesetzt. Lowery et al. (1999) nutzten klinisch autologes PRP, um die Lendenwirbel zu fusionieren und konnten eine gesteigerte Knochenneubildung und höhere Fusionsraten erzielen. Li et al. (2004) konnten derartige Effekte an Wirbelkörpern nicht feststellen. Weibrich et al. (2004) gaben an, dass für derartige Reaktionen die Konzentration der Thrombozyten relevant ist. Hee et al. (2003) konnten bei zuvor mit autologem PRP behandelten Patienten eine signifikant schnellere Knochenheilung nachweisen, ohne dass die Fusionsrate höher war als bei Unbehandelten. In einer prospektiven Studie zur ventralen Spondylodese mit autologer Spongiosa war durch PRP das Ergebnis basierend auf Volumetrie und Densiometrie nicht signifikant besser (Hartmann, 2008).

In den eigenen Studien schien autologes Thrombozytenkonzentrat in der biomechanischen Auswertung die Steifigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe I etwas zu verbessern. In den Boxplots war der Median aller Messbereiche deutlich verlagert und ist als erhöhte Steifigkeit in der Gruppe mit PRP anzusehen. Bedacht werden müssen in dieser Gruppe aber auch die Ausreißer und Quartile. Sie waren größer als in der Kontrollgruppe und entsprechend weniger einheitlich sind die Ergebnisse.

Die Daten im U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon ausgewertet, ergeben zwar eine signifikante Verbesserung in der Elastischen Zone bei linksseitiger Rotation, in den anderen Messbereichen ist aber keine signifikant bessere Steifigkeit im Vergleich zur unbeschichteten Kontrollgruppe I zu belegen.

5.5.2.2 Rekombinantes humane Bone Morphogenetic Protein – rh BMP-2

In der experimentellen Chirurgie an der Wirbelsäule wurde BMP-2 mehrfach eingesetzt. Es konnten gute Erfolge nachgewiesen werden. Boden (2000) und Boden et al. (2000) applizierten den Wachstumsfaktor mit Hilfe eines kollagenen Carriers. Allerdings erwies sich dieses häufig als problembehaftet (Aspenberg et al. 1996; Hoshi et al. 1997; Kon et al. 1997; Martin et al. 1999; Mimatsu et al. 1997; Sorensen et al. 1990; Takaoka et al. 1991). Winn et al. (1999) wiesen nach, dass rhBMP-2 in einem Kollagenschwamm bei stetiger Freisetzung eine Halbwertszeit

von 3-5 Tagen hat. Die Freisetzung lässt sich zudem kinetisch nicht kontrollieren (Martin et al. 1999; Sorenson et al. 1999; Takaoka et al. 1991).

In der eigenen Studie wurde in der rhBMP-2 Gruppe ventral an den Wirbelkörpern C3/C4 Kallus vermehrt festgestellt. Denkbar ist, dass ventral der Wachstumsfaktor vermehrt aus dem kollagenen Gerüst freigesetzt wird. Dies mag auch mit dem Verhalten von Schafen, im Liegen mit langgestrecktem Hals auf dem Boden zu ruhen, zusammenhängen. Kon et al. (1997) haben schon die vermehrte Kallusbildung unter BMP-2 in ektopem Weichteilgewebe beschrieben, selbst wenn keine Knochenmarkssegmente involviert waren, um die Ossifikation zu stimulieren. Derartige Ossifikationen in den Ligamenten der Wirbelsäule haben neurologisch wirksame Myelonkompressionen zur Folge (Hoshi et al. 1997; Mimatsu et al. 1997).

In der Studie fiel biomechanisch eine Steigerung der Steifigkeit bei der Gruppe mit rhBMP-2 auf, wobei die Werte stark gestreut waren. Bei Extension (146%) und linksseitiger Neigung (186%) konnte die höchste Steifigkeitsverbesserung gemessen werden.

Die ausgewerteten Daten ergaben im U-Test eine signifikant bessere Steifigkeit bei Hyperextension, linksseitiger Hyperneigung und rechtsseitiger Neigung, in der Elastischen Zone.

5.5.2.3 Zyklisches RGD-Peptid

Huang et al. (2003) und Kantlehner et al. (1999 u. 2000) beschrieben den Effekt der Peptid Sequenz Arg-Gly-Asp bei Adhäsion von Osteoblasten und osteoblastenähnlichen Zellen in Zellkultur, bei Spondylodese wurde zyklisches RGD-Peptid aber nicht genutzt. Positive Ergebnisse erzielten Ferris et al. (1999) bei Integration von Femurnägeln im Rattenmodell und Schliephake et al. (2002) bei mandibulärer Titankörperintegration beim Hund.

Die eigenen biomechanischen Untersuchungen dieser Studie konnten eine Steifigkeitsverbesserung bei Extension nachweisen. Bei Flexion und linksseitiger Rotation trat eine Verschlechterung der Steifigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ein.

Im U-Test konnte bei Hyperextension und rechtsseitiger Neigung, in der Elastischen Zone, eine signifikante Verbesserung der Steifigkeit erreicht werden.

5.5.3 Schlussfolgerung

Es ist nach wie vor unmöglich vor Einsatz neuer Behandlungsmethoden in der humanen Wirbelsäulenchirurgie auf Studien am Tier zu verzichten, besonders die Halswirbelsäule ist ein mechanisch höchst anspruchsvolles Terrain.

Das schon von Crawford et al. (1995) und Kandziora et al. (2000, 2001 a, 2001 b) genutzte Verfahren liefert gute, mit vorangegangenen Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse. Die

uniaxiale Materialprüfmaschine (Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm, Deutschland) und die spezielle Auswertungssoftware führt im eigenen biomechanischen Studienteil zu objektiver und präziser Steifigkeitsauswertung bei Spondylodese.

In der Studie war der mit mineralisiertem Kollagen augmentierte Harms-Cage für die Spondylodese geeignet. Sowohl biomechanisch, als auch histologisch erwies sich die Steifigkeit nach 12 Wochen identisch zu der zum Beckenkammspan (Koch 2005).

Die Spondylodese ließ sich in Gruppe II (PRP) im Vergleich zur unbeschichteten Kontrollgruppe (I) nicht signifikant verbessern.

In Abhängigkeit zur Kontrollgruppe (I) konnte Gruppe III (rhBMP-2) in mehreren Messbereichen signifikante Steifigkeitsverbesserungen erreichen, es fördert die Knochenneubildung und forciert die Spondylodese. Als Nebenwirkungen können die vermehrte ventrale Kallusbildung durch die angewandte Applikationstechnik (Koch 2005) und die ektope Verknöcherung (Hoshi et al. 1997; Mimatsu et al. 1997) auftreten.

In Gruppe IV (cRGD-Peptid) traten in zwei Messbereichen Steifigkeitsverschlechterungen auf. Insgesamt wurde aber eine signifikante Verbesserung der Steifigkeit und damit der Spondylodese erreicht.

6 Zusammenfassung

Die Spondylodese ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Wirbelsäulenerkrankungen, wobei interkorporelle Implantate, unter anderem der Harms-Cage, eingesetzt werden. Das Implantat wurde mit osteokonduktiven und -induktiven Eigenschaften durch eine Augmentierung mit autologer Beckenkammpongiosa versehen. Untersuchungen haben aber gezeigt, dass diese Augmentierung zur erfolgreichen Spondylodese nicht erforderlich ist. In der Wirbelsäulenchirurgie wird heutzutage je nach Defekt ein metallisches Implantat mit oder ohne Augmentierung, überwiegend mit Tricalciumphosphat, eingesetzt. Bei bi- oder polysegmentalen Spondylodese schafft eine ventrale Osteosyntheseplatte zusätzliche Stabilität.

In dieser Studie wurde am Schafsmodell die Spondylodese der Halswirbel C3/C4 durchgeführt. Es wurde die Spondylodese mittels augmentiertem Harms-Cage mit der Spondylodese mittels augmentiertem und zusätzlich beschichteten Harms-Cage verglichen. Dazu wurde an 32 Tieren eine Diskektomie durchgeführt und der augmentierte Harms-Cage (Gruppe I, n = 8) implantiert. Die Beschichtung erfolgte mit autologem Thrombozytenkonzentrat (Gruppe II, n = 8), rhBMP-2 (Gruppe III, n = 8) und zyklischem RGD-Peptid (Gruppe IV, n = 7). Die Tiere wurden nach 12 Wochen euthanasiert, das Wirbelsegment C3/C4 aufgearbeitet und biomechanisch getestet. Mit der uniaxialen Materialprüfmaschine (Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm, Deutschland) wurde die erreichte Steifigkeit in Flexion, Extension, Rotation und Neigung gemessen, die anguläre Beweglichkeit durch einer speziellen Software berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte über den U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon.

In der eigenen Studie wird deutlich, dass der augmentierte Harm-Cage, mit oder ohne Beschichtung, zur Spondylodese geeignet ist, innerhalb des Untersuchungszeitraumes kam es zu einer Stabilisierung des Wirbelsäulensegmentes C3/C4.

Im Vergleich der Gruppen mit der Kontrollkohorte werden verschiedene signifikante Steifigkeitsverbesserungen deutlich. Gruppe II (PRP) wies eine Verbesserung der Steifigkeit bei linksseitiger Rotation; Gruppe III (rhBMP-2) bei Hyperextension, linksseitiger Neigung und in Teilbereichen der rechtsseitigen Neigung und Rotation; Gruppe IV (cRGD) bei Hyperextension und rechtsseitiger Neigung in der Elastischen Zone auf.

Die mit Thrombozytenkonzentrat beschichtete Gruppe (II) erreichte im Vergleich zur Kontrollkohorte (I) bessere Steifigkeitswerte, aber keine Signifikanzen. Es kam nicht zu einer deutlichen Verbesserung der Spondylodese. Man muss innerhalb dieser Studie zu dem Schluss kommen, dass PRP keinen sicher nachweisbaren Einfluss auf die Spondylodese hat.

Die Ergebnisse der biomechanischen Auswertung bei Gruppe III (rhBMP-2) belegten durch Erhöhung der Steifigkeit die fördernde Wirkung von rhBMP-2 auf die Knochenneubildung und die Forcierung der Spondylodese. Es fanden sich aber zu wenig Signifikanzen und zu unregelmäßige Steifigkeitsverbesserungen. Vor einem klinischen Einsatz sollte rhBMP-2 in der Spondylodese in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Die mit c-RGD-Peptid beschichtete Gruppe (IV) wies in der Biomechanik eine unregelmäßige Verbesserung der Steifigkeit auf. Man muss aufgrund der Daten eine vorsichtig Prognose für die Wirkung von c-RGD auf die forcierte Spondylodese stellen.

7 Summary

Biomechanical evaluation of a bioactive implant for spondylodesis in the cervical spine (an experimental study in a sheep model)

Spinal fusion (spondylodesis) is an established method for the treatment of diseases of the spine that employs intervertebral implants, including the Harms Cage. The implant is provided with osteoconductive and inductive properties through augmentation with autologous iliac crest spongiosa bone. Yet, studies have shown that such augmentation is not necessary for successful spondylodesis. In today's spinal surgery, depending on the defect, a metallic implant is used with or without augmentation, primarily with tricalcium phosphate. For bisegmental or polysegmental spondylodesis, a ventral osteosynthesis plate provides additional stability.

In this study, spondylodesis of cervical vertebrae C3/C4 was performed on a sheep model. A comparison was undertaken between spondylodesis using an augmented Harms Cage and spondylodesis using augmented and coated Harms Cages. For this purpose, a discectomy was performed on 32 animals and an augmented Harms Cage (Group I, n = 8) implanted. Coating was achieved using autologous platelet concentrate (Group II, n = 8), rhBMP-2 (Group III, n = 8), and cyclic RGD-peptide (Group IV, n = 7). The animals were euthanized after 12 weeks and vertebral segment C3/C4 was prepared and biomechanically tested. Using the uniaxial materials testing machine (Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm, Germany) the degree of stiffness was tested in flexion, extension, rotation and inclination, and the angular mobility was calculated using specialized software. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney-Wilcoxon U-test.

In our study it was clear that the augmented Harm Cage was suitable for spondylodesis, with or without coating, and during the time period tested in the study, resulted in stabilization of the C3/C4 vertebral segment.

Comparing the treated groups with the controls, there were a number of significant improvements in stiffness noted. Group II (PRP) showed improvement of stiffness in left-sided rotation; Group III (rhBMP-2) in hyperextension, left-sided inclination and in some areas of right-sided inclination and rotation; Group IV (cRGD) in hyperextension and right-sided inclination in the elastic zone.

The group (Group II) with platelet concentrate coating achieved better stiffness values compared to the controls (I) but these differences did not reach significance. There was no significant improvement in the spondylodesis. In the context of this study, one must conclude

that PRP had no demonstrable effect on spondylodesis.

The results of the biometric analysis in Group III (rhBMP-2) proved the beneficial effect of rhBMP-2 on increasing stiffness, new bone formation and acceleration of spondylodesis. However, the level of significance was too low and the improvements in stiffness were too inconsistent. Before clinical application, rhBMP-2 needs to be examined in greater detail in further studies.

The group (Group IV) with c-RGD peptide coating showed erratic improvement in stiffness. Based on the data, one needs to be cautious about predicting a positive effect of c-RGD on accelerated spondylodesis.

8 Literaturverzeichnis

Adams, M. A. und Hutton, W. C. (1983).

The effect of fatigue of the lumbar intervertebral disc. *Bone Joint Surg.* 65 B: 205-199.

Aebi, M., Regazzoni, P. (1989).

Bone Transplantation. Springer Verlag, Berlin

Aebi, M. (1990).

Stabilisationsoperationen an der Wirbelsäule. *Schweiz. med. Wschr.* 120(17): 616-605.

Aickin, M. und Gensler, H. (1996).

Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health* 86(5): 726-8.

Aktinson, P. J. (1967).

Variation in trabecular structure of vertebrae with age. *Calc. Tissue Res.* 1: 31-24

Albee, F. H. (1911).

Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease. *Am. Med. Ass.* 57: 889-885.

Alkan, A., Erdem, E., Gunhan, O. und Karasu, C. (2002).

Histomorphometric evaluation of the effect of doxycycline on the healing of bone defects in experimental diabetes mellitus: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 60(8): 904-898.

Allan, D. G., Russell, G. G., Moreau, M. J., Raso, V. J. und Budney, D. (1990).

Vertebral end-plate failure in porcine and bovine models of spinal fracture instrumentation. *J Orthop Res* 8(1): 154-6.

Amling, M. und Delling, G. (1996).

Cell biology of osteoclasts and molecular mechanisms of bone resorption. *Pathologie* 17(5): 358-67.

Anitua, E. (1999).

Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14(4): 529-35.

Anitua, E. (2001).

The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent* 13(6): 487-93.

Antoniades, H. N. und Williams, L. T. (1983).

Human platelet-derived growth factor: structure and function. *Fed Proc* 42(9): 2630-4.

Arm, D. M., Tencer, A. F., Bain, S. D. und Celino, D. (1996).

Effect of controlled release of platelet-derived growth factor from a porous hydroxyapatite implant on bone ingrowth. *Biomaterials* 17: 703-9.

Aronson, N., Filtzer, D. L. und Bagan, M. (1968).

Anterior cervical fusion by the smith-robinson approach. *J Neurosurg* 29(4): 404-396.

Arrington, E. D., Smith, W. J., Chambers, H. G., Bucknell, A. L. und Davino, N. A. (1996).

Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop*(329): 300-9.

Aspenberg, P. und Turek, T. (1996).

BMP-2 for intramuscular bone induction: effect in squirrel monkeys is dependent on implantation site. *Acta Orthop Scand* 67(1): 6-3.

Bagby, G. W. (1988).

Arthrodesis by the distraction-compression method using a stainless steel implant. *Orthopedics* 11(6): 934-931.

Bailey, R. W. und Badgley, C. E. (1960).

Stabilization of the cervical spine by anterior fusion. *Am J Orthop* 42-A: 565-94.

Banwart, J. C., Asher, M. A. und Hassanein, R. S. (1995).

Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine* 20(9): 1055-60.

Bartmeyer, B., Schell, H., Kadow-Romacker, A., Matziolis, G., Bail, H., Horst, A. und Duda, G. (2004, unpublished).

The osteogenic potential of initial hematoma after tibial osteotomy. submitted to *Bone*.

Bell, D. H., Dunbar, O., Beck, J. S., Gibb, A. (1967).

Variation in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis. *Calcif. Tissue Res.* 1(1): 86-75

Berchtold H. (1979):

A modified MANN - WHITNEY Test with improved asymptotic relative efficiency. *Biometrical Journal*, 21: 649-55

Bezer, M., Kocaoglu, B., Aydin, N. und Guven, O. (2004).

Comparison of traditional andintrafascial iliac crest bone-graft harvesting in lumbar spinal surgery. *Int Orthop* 14: 14.

Bilk, D. (2001).

Synthetische Knochenaufbaumaterialien in Kombination mit autologen Wachstumsfaktoren und Stabilisierung durch eine Titanfolie-Kasuistiken. *Dent Implantol* 5: 207-198.

Blair, H. C. (1998).

How the osteoclast degrades bone. *Bioessays* 20(10): 837-46.

Blancher, C., Omri, B., Bidou, L., Pessac, B. und Crisanti, P. (1996).

Nectinepsin: a new extracellular matrix protein of the pexin family. Characterization of a novel cDNA encoding a protein with an RGD cell binding motif. *J Biol Chem* 271(42): 26220-6.

Blattert, T. R., Delling, G., Dalal, P. S., Toth, C. A., Baling, H. und Weckbach, A. (2002).

Successful transpedicular lumbar interbody fusion by means of a composite of osteogenic protein-1 (rhBMP-7) and hydroxyapatite carrier: a comparison with autograft and hydroxyapatite in the sheep spine. *Spine* 27(23): 2697-705.

Blattert, T. R., Delling, G. und Weckbach, A. (2003).

Evaluation of an injectable calcium phosphate cement as an autograft substitute for transpedicular lumbar interbody fusion: a controlled, prospective study in the sheep model. *Eur Spine J* 12(2): 216-23.

Boden, S. D. und Schimandle, J. H. (1995 a).

Biologic enhancement of spinal fusion. *Spine* 20 (24 Suppl): 113-23.

Boden, S. D., Schimandle, J. H. und Hutton, W. C. (1995 b). 1995 Volvo Award in basic sciences.

The use of an osteoinductive growth factor for lumbar spinal fusion. Part II: Study of dose, carrier, and species. *Spine* 20(24): 2633-44.

Boden, S. D., Martin, G. J. J., Horton, W. C., Truss, T. L. und Sandhu, H. S. (1998).

Laposcopic anterior spinal arthrodesis with rh BMP-2 in a titanium interbody threaded cage. *J Spinal Disord* 11: 101-95.

Boden, S. D., Martin, G. J., Jr., Morone, M. A., Ugbo, J. L. und Moskovitz, P. A. (1999).

Posterolateral lumbar intertransverse process spine arthrodesis with recombinant human bone morphogenetic protein 2/hydroxyapatite-tricalcium phosphate after laminectomy in the nonhuman primate. *Spine* 24(12): 1179-85.

Boden, S. D. (2000).

Biology of lumbar spine fusion and use of bone graft substitutes: present, future, and next generation. *Tissue Eng* 6(4): 383-99.

Boden, S. D., Zdeblick, T. A., Sandhu, H. S. und Heim, S. E. (2000).

The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report. *Spine* 25(3): 376-81.

Böhler, L. (1932).

Die Behandlung der Wirbelbrüche. *Arch. Klein. Chir.* 173: 847-842.

Bohlman, H. H., Emery, S. E., Goodfellow, D. B. und Jones, P. K. (1993).

Robinson anterior cervical discectomy and arthrodesis for cervical radiculopathy. Long-term follow-up of one hundred and twenty-two patients. *J Bone Joint Surg Am* 75(9): 1298-307.

Bourque, W. T., Gross, M. und Hall, B. K. (1992).

A reproducible method for producing and quantifying the stages of fracture repair. *Lab Anim Sci* 42(4): 369-74.

Brantigan, J. W., McAfee, P. C., Cunningham, B. W., Wang, H. und Orbegoso, C. M. (1994).

Interbody lumbar fusion using a carbon fiber cage implant versus allograft bone. An investigational study in the Spanish goat. *Spine* 19(13): 1436-44.

Brantigan, J. W., Steffee, A. D. und Geiger, J. M. (1991).

A carbon fiber implant to aid interbody lumbar fusion. Mechanical testing. Spine 16(6 Suppl): 277-82.

Brantigan, J. W., Steffee, A. D., Lewis, M. L., Quinn, L. M. und Persenaire, J. M. (2000).

Lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F cage for posterior lumbar interbody fusion and the variable pedicle screw placement system: two-year results from a Food and Drug Administration investigational device exemption clinical trial. Spine 25(11): 1437-46.

Braun, W. und Rüter, A. (1996).

Fracture healing. Morphologic and physiologic aspects. Unfallchirurg 99 (1): 67-59.

Brighton, C. T. (1984).

The biology of fracture repair. Instr Course Lect 33: 82-60.

Brill, T. (1992).

Prä- und postoperative klinische Untersuchungen am Versuchstier. Dissertation. Fachbereich Veterinärmedizin. Ludwig Maximilian Universität München.

Brodke, D. S., Dick, J. C., Kunz, D. N., McCabe, R. und Zdeblick, T. A. (1997).

Posterior lumbar interbody fusion. A biomechanical comparison, including a new threaded cage. Spine 22(1): 31-26.

Brodke, D. S. und Zdeblick, T. A. (1992).

Modified Smith-Robinson procedure for anterior cervical discectomy and fusion. Spine 17(10 Suppl): 427-30.

Brown, M. D., Malinin, T. I. und Davis, P. B. (1976).

A roentgenographic evaluation of frozen allografts versus autografts in anterior cervical spine fusions. Clin Orthop(119): 231-6.

Bubnoff von, A. und Cho, K. W. Y. (2001).

Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network? Developmental Biology 239: 14-1.

Burns, B. H. (1933).

An operation for spondylolisthesis. Lancet 1: 1236-1233.

Cain, C. C. und Fraser, R. D. (1995).

Bony and vascular anatomy of the normal cervical spine in the sheep. *Spine* 20(7): 759-65.

Carlson, E. R. (2000).

Bone grafting the jaws in the 21st century: the use of platelet-rich plasma and bone morphogenetic protein. *Alpha Omegan* 93(3): 30-26.

Chao, E. Y., Aro, H. T., Lewallen, D. G. und Kelly, P. J. (1989).

The effect of rigidity on fracture healing in external fixation. *Clin Orthop*(241): 35-24.

Cizek, G. R. und Boyd, L. M. (2000).

Imaging pitfalls of interbody spinal implants. *Spine* 25(20): 2633-6.

Cloward, R. B. (1953).

The treatment of the ruptured lumbar intervertebral disc by vertebral body fusion. Indications, operative technique, after-care. *Neurosurg.* 10: 168-154.

Cloward, R. B. (1958).

The anterior approach for removal of ruptured cervical discs. *J Neurosurg* 15: 617-602.

Cloward, R. B. (1971).

Complications of anterior cervical disc operation and their treatment. *Surgery* 69(2): 175-82.

Cloward, R. B. (1988).

The anterior surgical approach to the cervical spine: the Cloward Procedure: past, present, and future. *Spine* 13(7): 823-7.

Colterjohn, N. R. und Bednar, D. A. (1997).

Procurement of bone graft from the iliac crest. An operative approach with decreased morbidity. *J Bone Joint Surg Am* 79(5): 756-9.

Cook, S. D. und Rueger, D. C. (1996).

Osteogenic protein-1: biology and applications. *Clin Orthop*(324): 38-29.

Cooperman, L. und Michaeli, D. (1984).

The immunogenicity of injectable collagen. I. A 1-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 10(4): 638-46.

Craig, W. S., Cheng, S., Mullen, D. G., Blevitt, J. und Pierschbacher, M. D. (1995).
Concept and progress in the development of RGD-containing peptide pharmaceuticals.
Biopolymers 37(2): 157-75.

Cruess, R. L. und Dumont, J. (1975).
Fracture healing. *Can J Surg* 18(5): 403-13.

Cunningham, B. W., Kanayama, M. und Parker, L. M. (1999).
Osteogenic protein versus autologous interbody arthrodesis in the sheep thoracic spine. A
endoscopic study using the Bagby and Kuslich interbody fusion device. *Spine* 24: 509-18.

Cunningham, B. W. und Polly, D. W., Jr. (2002 a).
The use of interbody cage devices for spinal deformity: a biomechanical perspective. *Clin
Orthop* (394): 83-73.

**Cunningham, B. W., Shimamoto, N., Seftor, J. C., Dmitriev, A. E., Orbegoso, C. M.,
McCarthy, E. F., Fedder, I. L. und McAfee, P. C. (2002 b).**
Osseointegration of autograft versus osteogenic protein-1 in posterolateral spinal arthrodesis:
emphasis on the comparative mechanisms of bone induction *Spine J* 2(1): 24-11.

Daniaux, H. (1986).
Transpedikuläre Reposition und Spongionplastik bei Wirbelkörperbrüchen der unteren Brust-
und Lendenwirbelsäule. *Unfallchirurg* 89: 213-197.

Daniaux, H., Seykora, P., Genelin, A., Lang, T. und Kathrein, A. (1991).
Application of posterior plating and modifications in thoracolumbar spine injuries. *Spine*
16(3): 133-125.

**David, S. M., Gruber, H. E., Meyer, R. A., Jr., Murakami, T., Tabor, O. B., Howard, B.
A., Wozney, J. M. und Hanley, E. N., Jr. (1999).**
Lumbar spinal fusion using recombinant human bone morphogenetic protein in the canine. A
comparison of three dosages and two carriers. *Spine* 24(19): 1973-9.

**DeBowes, R. M., Grant, B. D., Bagby, G. W., Gallina, A. M., Sande, R. D. und Ratzlaff,
M. H. (1984).**
Cervical vertebral interbody fusion in the horse: a comparative study of bovine xenografts and
autografts supported by stainless steel baskets. *Am J Vet Res* 45(1): 191-9.

Delforge, D., Art, M., Gillon, B., Dieu, M., Delaive, E., Raes, M. und Remacle, J. (1996).
Automated solid-phase synthesis of cyclic peptides bearing a side-chain tail designed for subsequent chemical grafting. *Anal Biochem* 242(2): 180-6.

Denis, F. (1984).

Spinal instability as defined by the three-column spine concept in acute spinal trauma. *Clin. Orthop.* 189: 76-65.

Dennis, S., Watkins, R., Landaker, S., Dillin, W. und Springer, D. (1989).

Comparison of disc space heights after anterior lumbar interbody fusion. *Spine* 14(8): 876-8.

DePalma, A. F., Rothman, R. H., Lewinnek, G. E. und Canale, S. T. (1972).

Anterior interbody fusion for severe cervical disc degeneration. *Surg Gynecol Obstet* 134(5): 755-8.

Dick, W., Kluger, P., Magerl, F., Wörsdorfer, O. und Zäch, G. (1985).

A new device for internal fixation of thoracolumbal and lumbar spine fractures: The "Fixateur Interne". *Paraplegia* 23: 232-225.

Donath, K., Hormann, K. und Kirsch, A. (1985).

What is the effect of hydroxylapatite ceramics on bone formation? *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 9(6): 438-40.

Ducy, P. und Gearard, K. (2000).

The family of bone morphogenetic proteins. *Kidney International* 57: 2207-14.

Duda, G. N., Eckert-Hubner, K., Sokiranski, R., Kreutner, A., Miller, R. und Claes, L. (1998).

Analysis of inter-fragmentary movement as a function of musculoskeletal loading conditions in sheep. *J Biomech* 31(3): 201-10.

Duong, L. T., Lakkakorpi, P., Nakamura, I. und Rodan, G. A. (2000).

Integrins and signaling in osteoclast function. *Matrix Biol* 19(2): 97-105.

Eitel, F., Schenk, R. K. und Schweiberer, L. (1980).

Cortical revascularization after medullary nailing in dog tibiae (author's transl). *Unfallheilkunde* 83(5): 202-7.

Eitel, F., Seiler, H. und Schweiberer, L. (1981).

Morphologic examination of animal-experiment results: comparison with regeneration of the human bone-structure. I. Research methods (author's transl). Unfallheilkunde 84(6): 250-4.

Ellingsworth, L. R., DeLustro, F., Brennan, J. E., Sawamura, S. und McPherson, J. (1986).

The human immune response to reconstituted bovine collagen. J Immunol 136(3): 877-82.

Emery, S. E., Bolesta, M. J., Banks, M. A. und Jones, P. K. (1994 a).

Robinson anterior cervical fusion comparison of the standard and modified techniques. Spine 19(6): 660-3.

Emery, S. E., Brazinski, M. S., Koka, A., Bensusan, J. S. und Stevenson, S. (1994 b).

The biological and biomechanical effects of irradiation on anterior spinal bone grafts in a canine model. J Bone Joint Surg Am 76(4): 540-8.

Evans, J. H. (1985).

Biomechanics of lumbar fusion. Clin Orthop(193): 46-38.

Eymer, H. und Preusse, F.-E. (1999).

Platelet-Rich-Plasma: Erste klinische Beobachtungen mit autologen Wachstumsfaktoren zur Verbesserung augmentativer Verfahren mit autologem, xenogenem sowie synthetischen Knochenersatzmaterial. Implantologie 4: 406-399.

Eysel, P., Furderer, S., Rompe, J. D. und Zollner, J. (2000).

Initial instability of different cages for fusion of the cervical spine. Zentralbl Neurochir 61(4): 171-6.

Farfan, H. F. und Gracovetsky, S. (1984).

The nature of instability. Spine 9(7): 719-714.

Ferris, D. M., Moodie, G. D., Dimond, P. M., Gioranni, C. W., Ehrlich, M. G. und Valentini, R. F. (1999).

RGD-coated titanium implants stimulate increased bone formation in vivo. Biomaterials 20(23-24): 2323-31.

Fischgrund, J. S., James, S. B., Chabot, M. C., Hankin, R., Herkowitz, H. N., Wozney, J. M. und Shirkhoda, A. (1997).

Augmentation of autograft using rhBMP-2 and different carrier media in the canine spinal fusion model. *J Spinal Disord* 10(6): 467-72.

Frick, H., Leonhardt, H. und Strack, D. (1992).

Allgemeine Anatomie. Stuttgart, New York, Thieme-Verlag. 79-454.

Friedersdorff, F. (in Vorbereitung).

Radiologische Evaluation eines bioaktiven Implantats zur Spondylodese der Halswirbelsäule. Dissertation. Fachbereich Medizin, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Gelinsky, M., König, U., Sewing, A. und Pompe, W. (2004).

Poröse Scaffolds aus mineralisiertem Kollagen - ein biomimetisches Knochenersatzmaterial. *Mat.-wiss u. Werkstofftech* 35(4): 229-33.

Genes, N. G., Rowley, J. A., Mooney, D. J. und Bonassar, L. J. (2004).

Effect of substrate mechanics on chondrocyte adhesion to modified alginate surfaces. *Arch Biochem Biophys* 422(2): 161-7.

Goldberg, V. M., und Stevenson, S. (1987).

Natural history of autografts and allografts. *Clin Orthop* 225: 16-7.

Goodship, A. E. und Kenwright, J. (1985).

The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 67(4): 650-5.

Gordh, M., Alberius, P., Johnell, O., Lindberg, L. und Linde, A. (1999).

Effects of rhBMP-2 and osteopromotive membranes on experimental bone grafting. *Plast Reconstr Surg* 103(7): 1909-18.

Goulet, J. A., Senunas, L. E., DeSilva, G. L. und Greenfield, M. L. (1997).

Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop*(339): 81-76.

Grauer, J. N., Patel, T. C., Erulkar, J. S., Troiano, N. W., Panjabi, M. M. und Friedlaender, G. E. (2001). 2000 Young Investigator Research Award winner.
Evaluation of OP-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion. *Spine* 26(2): 127-33.

Gregersen, G. G. und Lucas, D. B. (1967).
An in vivo studie of the axial rotation of the human thoracolumbar spine. *J. Bone Joint Surg.* 49 A: 262-247.

Hacker, R. J. (2002).
Threaded cages for degenerative cervical disease. *Clin Orthop* 394: 46-39.

Hacker, R. J., Cauthen, J. C., Gilbert, T. J. und Griffith, S. L. (2000).
A prospective randomized multicenter clinical evaluation of an anterior cervical fusion cage. *Spine* 25(20): 2646-54.

Hadra, B. E. (1991).
Wiring of spinosous processes in Pott`s disease. *Trans. Am. Orthop. Assoc.* 4: 210-206.

Hähnle, H., Muschik, M., Zippel, H. und Gutsche, H. (1991).
Lumbale Segmentspondylodese – isoliert ventral oder kombiniert dorsoventral ? – Ein Ergebnisvergleich. *Orthop.* 129: 203-197.

Harmon, P. H. (1950).
Results of the treatment of sciatica due to lumbar disc protrusion. *Am. J. Surg.* 80: 838-829.

Harmon, P. H. (1963).
Anterior exsision and vertebral body fusion operation for intervertebral disc syndromes of the lower lumbar spine. *Clin. Orthop.* 26: 127-107.

Harmon, P. H. (1966).
Technik und Ergebnisse der vorderen retroperitonealen Bandscheibenexzision und Wirbelversteifung unter besonderer Berücksichtigung der Wahl des Implantates. *Verh. Dtsch. Orthop. Ges.* 52: 382-362.

Harms, J., Stoltze, D. und Grass, M. (1985).
Operative Behandlung von Spondylodese durch dorsale Reposition und ventrale Fusion. *Orthop. Praxis* 12: 1001-996.

Harms, J. (2000).

Interbody fusion with Meshed-Titanium-Cages. Cagemeeting. 26.Oktober 2000, Hamburg, Deutschland.

Harrington, P. R. (1960).

Surgical instrumentation for management for scoliosis. J. Bone Joint Surg. 42 B: 1154-1148.

Hartmann, E. K. (2008).

Einfluss von Wachstumsfaktoren auf die ventrale Spondylodese. Dissertation. Fachbereich Medizin, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

Hecht, B. P., Fischgrund, J. S., Herkowitz, H. N., L., P., Toth, J. M. und Shirkhoda, A. (1999).

The use of recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2) to promote spinal fusion in a nonhuman primate anterior interbody fusion model. Spine 24: 629-36.

Hee, H. T., Majd, M. E., Holt, R. T. und Myers, L. (2003).

Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? Eur Spine J 12(4): 400-7.

Heller, J. G., Zdeblick, T. A., Kunz, D. A., McCabe, R. und Cooke, M. E. (1993). Spinal instrumentation for metastatic disease: in vitro biomechanical analysis. J Spinal Disord 6(1): 22-17.

Hern, D. L. und Hubbell, J. A. (1998).

Incorporation of adhesion peptides into nonadhesive hydrogels useful for tissue resurfacing. J Biomed Mater Res 39(2): 266-76.

Hibbs, R. A. (1911).

An operation for progressive spinal deformities: A preliminary report of three cases from the service of the orthopaedic hospital. Y. Med. J. 93: 1016-1013.

Hill, N. M., Horne, J. G. und Devane, P. A. (1999).

Donor site morbidity in the iliac crest bone graft. Aust N Z J Surg 69(10): 726-8.

Hoffmann, R., Weller, A., Helling, H. J., Krettek, C. und Rehm, K. E. (1997).

Local foreign body reactions to biodegradable implants. A classification. Unfallchirurg 100(8): 658-66.

Holdsworth, F. (1970).

Fractures, dislocations and fracture-dislocations of the spine. *J. Bone Joint Surg.* 52 A: 1551-1534.

Hood, A. G., Hill, A. G., Reeder, G. D. und Potter, P. S. (1993).

Perioperative Autologous Sequestration III: A new Physiologic Glue with Wound Healing Properties. *Proceedings of the American Academy of Cardiovascular Perfusion* 14: 126-9.

Horisaka, Y., Okamoto, Y., Matsumoto, N., Yoshimura, Y., Hirano, A., Nishida, M., Kawada,

J., Yamashita, K. und Takagi, T. (1994).

Histological changes of implanted collagen material during bone induction. *J Biomed Mater Res* 28(1): 103-97.

Horton, M. A. (1995).

Interactions of connective tissue cells with the extracellular matrix. *Bone* 17(2 Suppl): 51-3.

Horton, M. A., Nesbit, M. A. und Helfrich, M. H. (1995).

Interaction of osteopontin with osteoclast integrins. *Ann N Y Ac ad Sci* 760: 200-190.

Hoshi, K., Amizuka, N., Sakou, T., Kurokawa, T. und Ozawa, H. (1997).

Fibroblasts of spinal ligaments pathologically differentiate into chondrocytes induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2: morphological examinations for ossification of spinal ligaments. *Bone* 21(2): 155-62.

Howell, T. H., Fiorellini, J. P., Paquette, D. W., Offenbacher, S., Giannobile, W. V. und Lynch, S. E. (1997).

A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 68(12): 1186-93.

Hu, Y., Winn, S. R., Krajchich, I. und Hollinger, J. O. (2003).

Porous polymer scaffolds surface-modified with arginine-glycine-aspartic acid enhance bone cell attachment and differentiation in vitro. *J Biomed Mater Res* 64A(3): 583-90.

Huang, H., Zhao, Y., Liu, Z., Zhang, Y., Zhang, H., Fu, T. und Ma, X. (2003).

Enhanced osteoblast functions on RGD immobilized surface. *J Oral Implantol* 29(2): 73-9.

Hunt, J. A. und Williams, D. F. (1995).

Quantifying the soft tissue response to implanted materials. *Biomaterials* 16(3): 167-70.

Itoh, H., Ebara, S., Kamimura, M., Tateiwa, Y., Kinoshita, T., Yuzawa, Y. und Takaoka, K. (1999).

Experimental spinal fusion with use of recombinant human bone morphogenetic protein 2. *Spine* 24(14): 1402-5.

Jacobs, R. R., Asher, M. A. und Snider, R. K. (1980).

Dorso-lumbale Wirbelsäulenfrakturen – Eine vergleichende Studie zwischen konservativer und operativer Behandlung. *Orthopäde* 9: 62-45.

Jarcho, M. (1981).

Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop*(157): 259-78.

Jenkins, J. A. (1936).

Spondylolisthesis. *Brit. J. Surg.* 24: 85-80.

Johnson, E. F., Caldwell, R. W., Berryman, H. E., Miller, A. und Chetty, K. (1984).

Elastic fibers in the annulus fibrosus of the dog intervertebral disc. *Acta Anat (Basel)* 118(4): 238-42.

Joos, U. und Ochs, G. (1979).

Effect of dissolved heterologous collagen on human platelet aggregation. *Dtsch Zahnarztl Z* 34(1): 35-7.

Jost, B., Cripton, P. A., Lund, T., Oxland, T. R., Lippuner, K., Jaeger, P. und Nolte, L. P. (1998).

Compressive strength of interbody cages in the lumbar spine: the effect of cage shape, posterior instrumentation and bone density. *Eur Spine J* 7(2): 132-41.

Junghanns, H. (1972).

Die Wirbelbogengelenke. *Manuelle Med.* 10: 3-1.

Kandziora, F., Kerschbaumer, F., Starker, M. und Mittlmeier, T. (2000).

Biomechanical Assessment of Transoral Plate Fixation for Atlantoaxial Instability. *Spine* 25(12): 1561-1555.

Kandziora, F., Pflugmacher, R., Schafer, J., Born, C., Duda, G., Haas, N. P. und Mittlmeier, T. (2001 a). Biomechanical comparison of cervical spine interbody fusion cages. *Spine* 26(17): 1850-7.

Kandziora, F., Pflugmacher, R., Scholz, M., Schnake, K., Lucke, M., Schroder, R. und Mittlmeier, T. (2001 b).
Comparison between sheep and human cervical spines: an anatomic, radiographic, bone mineral density, and biomechanical study. *Spine* 26(9): 1028-37.

Kandziora, F., Pflugmacher, R., Scholz, M., Schafer, J., Schollmeier, G., Schnake, K. J., Bail, H., Duda, G. und Haas, N. P. (2002 a).
Experimental fusion of the sheep cervical spine. Part I: Effect of cage design on interbody fusion. *Chirurg* 73(9): 909-17.

Kandziora, F., Schmidmaier, G., Schollmeier, G., Bail, H., Pflugmacher, R., Gorke, T., Wagner, M., Raschke, M., Mittlmeier, T. und Haas, N. P. (2002 b).
IGF-I and TGF-beta1 application by a poly-(D,L-lactide)-coated cage promotes intervertebral bone matrix formation in the sheep cervical spine. *Spine* 27(16): 1710-23.

Kandziora, F., Schollmeier, G., Scholz, M., Schaefer, J., Scholz, A., Schmidmaier, G., Schroder, R., Bail, H., Duda, G., Mittlmeier, T. et al.. (2002 c).
Influence of cage design on interbody fusion in a sheep cervical spine model. *J Neurosurg* 96(3 Suppl): 321-32.

Kandziora, F., Scholz, M., Pflugmacher, R., Krummrey, G., Schollmeier, G., Schmidmaier, G., Schnake, K. J., Duda, G., Raschke, M. und Haas, N. P. (2002 d).
Experimental fusion of the sheep cervical spine. Part II: Effect of growth factors and carrier systems on interbody fusion. *Chirurg* 73(10): 1025-38.

Kantlehner, M., Finsinger, D., Meyer, J., Schaffner, P., Jonczyk, A., Diefenbach, B., Nies, B. und Kessler, H. (1999).
Selektive RGD-vermittelte Adhäsion von Osteoblasten an Implantat-Oberflächen. *Angew Chem* 111(4): 587-90.

Kantlehner, M., Schaffner, P., Finsinger, D., Meyer, J., Jonczyk, A., Diefenbach, B., Nies, B., Holzemann, G., Goodman, S. L. und Kessler, H. (2000).
Surface coating with cyclic RGD peptides stimulates osteoblast adhesion and proliferation as well as bone formation. *Chembiochem* 1(2): 107-14.

Kassolis, J. D., Rosen, P. S. und Reynolds, M. A. (2000).

Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol* 71(10): 1654-61.

Katthagen, B. D. und Mittelmeier, H. (1984).

Experimental animal investigation of bone regeneration with collagen-apatite. *Arch Orthop Trauma Surg* 103(5): 302-291.

King, A. I., Prasad, P. und Ewing, C. L. (1975).

Mechanism of spinal injury due to caudocephalad acceleration. *Orthop. Clin. North Am.* 6: 31-19.

Kleemann, R., (1999).

Entwicklung eines Wirbelsäulenprüfstandes zur Testung von Implantaten an der Halswirbelsäule. Semesterarbeit, Fakultät für Maschinenbau. Technische Universität Berlin

Kleeman, T. J., Ahn, U. M. und Talbot-Kleeman, A. (2001).

Laparoscopic anterior lumbar interbody fusion with rhBMP-2: a prospective study of clinical and radiographic outcomes. *Spine* 26(24): 2751-6.

Klein, P., Schell, H., Streitparth, F., Heller, M., Kassi, J. P., Kandziora, F., Bragulla, H., Haas, N. P. und Duda, G. N. (2003).

The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions. *J Orthop Res* 21(4): 662-9.

Kluger, P. und Gerner, H. J. (1986).

Das mechanische Prinzip des Fixateur interne zur dorsalen Stabilisierung der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Unfallchirurgie* 12: 79-68.

Knighton, D. R., Hunt, T. K., Thakral, K. K. und Goodson, W. H., 3rd (1982).

Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg* 196(4): 379-88.

Knighton, D. R., Ciresi, K. F., Fiegel, V. D., Austin, L. L. und Butler, E. L. (1986).

Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg* 204(3): 322-30.

Knighton, D. R., Ciresi, K., Fiegel, V. D., Schumerth, S., Butler, E. und Cerra, F. (1990).
Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 170(1): 60-56.

Knispel, C. (2007).

Vergleichende radiologische Ergebnisse bei der Stimulation der ventralen Spondylodese an der Schafshalswirbelsäule durch rhBMP-2 sowie IGF-I/ TGF- β 1 beschichtete Cages.
Dissertation, Fachbereich Medizin, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Koch, T., Berg, R. (1992).

Lehrbuch der Veterinär-Anatomie. Band I: Bewegungsapparat. 5. Auflage, Gustav Fischer Verlag, 390-60.

Koch, C. (2005).

Histologische Evaluation eines bioaktiven Implantats zur Spondylodese der Halswirbelsäule.
Dissertation. Fachbereich Medizin, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Kon, T., Yamazaki, M., Tagawa, M., Goto, S., Terakado, A., Moriya, H. und Fujimura, S. (1997).

Bone morphogenetic protein-2 stimulates differentiation of cultured spinal ligament cells from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. *Calcif Tissue Int* 60(3): 291-6.

Köster, K., Ehard, H., Kubicek, J. und Heide, H. (1979).

Experimentelle Anwendung von Calciumphosphatgranulat zur Substitution von konventionellen Knochentransplantaten. *Z Orthop* 118: 403-398.

Krämer, J. (1986).

Bandscheibenbedingte Erkrankungen – Ursachen, Diagnose, Behandlung, Vorbeugung, Begutachtung. 2. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart, New York

Kuboki, Y., Saito, T., Murata, M., Takita, H., Mizuno, M., Inoue, M., Nagai, N. und Poole, A. R. (1995).

Two distinctive BMP-carriers induce zonal chondrogenesis and membranous ossification, respectively; geometrical factors of matrices for cell-differentiation. *Connect Tissue Res* 32(1-4): 219-26.

Kuslich, S. D., Ulstrom, C. L., Griffith, S. L., Ahern, J. W. und Dowdle, J. D. (1998).

The Bagby and Kuslich method of lumbar interbody fusion. History, techniques, and 2-year follow-up results of a United States prospective, multicenter trial. *Spine* 23(11): 1267-78.

Kuslich, S. D., Danielson, G., Dowdle, J. D., Sherman, J., Fredrickson, B., Yuan, H. und Griffith, S. L. (2000).

Four-year follow-up results of lumbar spine arthrodesis using the Bagby and Kuslich lumbar fusion cage. *Spine* 25(20): 2656-62.

Laing, R. J., Ng, I., Seeley, H. M. und Hutchinson, P. J. (2001).

Prospective study of clinical and radiological outcome after anterior cervical discectomy. *Br J Neurosurg* 15(4): 319-23.

Landesberg, R., Roy, M. und Glickman, R. S. (2000).

Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 58(3): 300-297.

Lange, M., Philipp, A., Fink, U. und Oeckler, R. (2000).

Anterior cervical spine fusion using RABEA-Titan-Cages avoiding iliac crest spongiosa: first experiences and results. *Neurol Neurochir Pol* 34(6 Suppl): 64-9.

Laursen, M., Hoy, K., Hansen, E. S., Gelineck, J., Christensen, F. B. und Bunger, C. E. (1999).

Recombinant bone morphogenetic protein-7 as an intracorporal bone growth stimulator in unstable thoracolumbar burst fractures in humans: preliminary results. *Eur Spine J* 8(6): 485-90.

Lee, E. J., Hung, Y. C., Lee, M. Y., Yan, J. J., Lee, Y. T., Chang, J. H., Chang, G. L. und Chung, K. C. (1999).

Kinematics of cervical spine discectomy with and without bone grafting: quantitative evaluation of late fusion in a sheep model. *Neurosurgery* 44(1): 139-46.

Lee, Y. M., Park, Y. J., Lee, S. J., Ku, Y., Han, S. B., Klokkevold, P. R. und Chung, C. P. (2000).

The bone regenerative effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate sponge carrier. *J Periodontol* 71(3): 418-24.

Li, H., Zou, X., Laursen, M., Egund, N., Lind, M. und Bunger, C. (2002).

The influence of intervertebral disc tissue on anterior spinal interbody fusion: an experimental study on pigs. *Eur Spine J* 11(5): 476-81.

Li, H., Zou, X., Xue, Q., Egund, N., Lind, M. und Bunger, C. (2004).

Anterior lumbar interbody fusion with carbon fiber cage loaded with bioceramics and platelet-rich plasma. An experimental study on pigs. *Eur Spine J* 17: 17.

Liebich, H. G. (1993).

Funktionelle Histologie – Farbatlas und Kurzlehrbuch der mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. 2. Auflage, Schattauer Verlagsgesellschaft Stuttgart, New York.

Lin, P. M., Cautilli, R. A. und Joyce, M. F. (1983).

Posterior interbody lumbar fusion. *Clin. Orthop.* 180: 168-154.

Lind, M. (1998).

Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation. *Acta Orthop Scand Suppl* 283: 37-2.

Lorenz, M., Zindrick M., Schwaegler, P., Vrobs, L., Collatz, M. A., Behal und Kram, R. (1991).

A comparison of single-level fusion with and without hardware. *Spine* 16(8): 458-455.

Lowery, G. L. und Harms, J. (1996).

Titanium surgical mesh for vertebral defect replacement and intervertebral spacers. Thalgott JS, Aebi M (eds) *Manual of internal fixation of the spine*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: 127-46.

Lowery, G. L., Kulkarni, S. und Pennisi, A. E. (1999).

Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. *Bone* 25(2 Suppl): 50-47.

Lund, T., Oxland, T. R., Jost, B., Cripton, P., Grassmann, S., Etter, C. und Nolte, L. P. (1998).

Interbody cage stabilisation in the lumbar spine: biomechanical evaluation of cage design, posterior instrumentation and bone density. *J Bone Joint Surg Br* 80(2): 351-9.

Magerl, F. (1985).

Der Wirbel-Fixateur externe. In **Weber, B. G. und Magerl, F. (1985)**. Fixateur Externe. Springer Verlag, Berlin: 366-290.

Magin, M. N. und Delling, G. (2001).

Improved lumbar vertebral interbody fusion using rhOP-1: a comparison of autogenous bone graft, bovine hydroxylapatite (Bio-Oss), and BMP-7 (rhOP-1) in sheep. *Spine* 26(5): 469-78.

Magnus, G. (1940).

Funktionelle Wirbelbruchbehandlung oder Böhlersche Wirbelbruchaufriechung. *Arch. Clin. Chir.* 200: 29-28.

Martin, G. J., Jr., Boden, S. D., Marone, M. A. und Moskovitz, P. A. (1999).

Posterolateral intertransverse process spinal arthrodesis with rhBMP-2 in a nonhuman primate: important lessons learned regarding dose, carrier, and safety. *J Spinal Disord* 12(3): 179-86.

Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E. und Georgeff, K. R. (1998).

Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85(6): 638-46.

Mc Afee, P. C., Regan, J. J., Farey, I. D., Gurr, K. R. und Warden, K. E. (1988).

The biomechanical and histomorphometric properties of anterior lumbar fusions: a canine model. *J Spinal Disord* 1(2): 101-10.

McConnell JR, Freeman BJ, Debnath UK, Grevitt MP, Prince HG, Webb JK. (2003).

A prospective randomized comparison of coralline hydroxyapatite with autograft in cervical interbody fusion. *Spine* 28(4):317-323.

Mc Kibbin, B. (1978).

The biology of fracture healing in long bones. *Bone Joint Surg.* 60: 461-437.

Mercer, W. (1936).

Spondylolysthesis with a description of a new method of operative treatment and notes of ten cases. *Edinb. Med. J.* 43: 572-545.

Meyer, R. A., Jr., Gruber, H. E., Howard, B. A., Tabor, O. B., Jr., Murakami, T., Kwiatkowski, T. C., Wozney, J. M. und Hanley, E. N., Jr. (1999).
Safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after spinal laminectomy in the dog. *Spine* 24(8): 747-54.

Mimatsu, K., Kishi, S. und Hashizume, Y. (1997).
Experimental chronic compression on the spinal cord of the rabbit by ectopic bone formation in the ligamentum flavum with bone morphogenetic protein. *Spinal Cord* 35(11): 740-6.

Mittelmeier, H., Hanser, U. und Harms, J. (1980).
Zur Lösung des Zementproblems mittels Apatit-Carbonfaser-Knochenzement. *Z Orthop* 118: 658.

Muhr, G. und Tscherne, H. (1982).
Fusionseingriffe an der Wirbelsäule. *Unfallheilkd.* 85: 318-310.

Nachemson, A. (1960).
Lumbar intradiscal pressure. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 43.

Nachemson, A. und Evans, J. (1968).
Some mechanical properties of the third lumbar inter-laminar ligament (Lig. flavum). *Biomech.* 1: 218-211

Nibu, K., Panjabi, M. M., Oxland, T. und Cholewicki, J. (1997).
Multidirectional stabilising potential of BAK interbody spinal fusion system for anterior surgery. *J Spinal Disord* 10: 357-62.

Nickel, R., Schummer, A. und Seiferle, E. (1992).
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band 1 Bewegungsapparat. 30-8, 555-63. Berlin, Hamburg, Verlag Paul Parey.

Nizard, M. (1981).
Knochengewebsneubildung durch Collagen-Apatit-Implantation. Habilitationsschrift aus der orthopädischen Universitätsklinik und Poliklinik. Homburg/Saar.

Noda, M. (1998).
In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor β . *Endocrinology* 124: 2991-4.

O'Brien, J., Dawson, M., Herd, C., Momberger, G., Speck, G. und Weatherly, C. (1986).
Simultaneous combined anterior and posterior fusion. Clin. Orthop. 203: 195-191.

Osborn, J. F. (1979).

Biomaterials and their application to implantation. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 89(11): 1138-9.

Osborn, J. F. (1987).

Die biologische Leistung der Hydroxylapatitkeramik-Beschichtung auf dem Femurschaft einer Titan-Endoprothese - erste histologische Auswertung eines Humanimplantates. Biomech Tech 32: 177.

Osti, O. L., Vernon-Roberts, B. und Fraser, R. D. (1990). 1990 Volvo Award in experimental studies.

Anulus tears and intervertebral disc degeneration. An experimental study using an animal model. Spine 15(8): 762-7.

Paar, O., Andereya, S., Staatz, G., Ambacher, T. und Erli, H. J. (2001).

Value of human recombinant osteogenic proteins as bone replacement materials in lumbar spondylodesis. Results of an animal experiment study. Unfallchirurg 104(8): 700-9.

Palmer, R. H., Hulse, D. A., Hyman, W. A. und Palmer, D. R. (1992).

Principles of bone healing and biomechanics of external skeletal fixation. Vet Clin North Am Small Anim Pract 22(1): 68-45.

Panjabi, M. M. (1980).

Basic biomechanics of the spine. Neurosurgery 7(1): 93-76.

Panjabi, M. M., Abumi, K., Duranceau, J. und Oxland, T. (1989).

Spinal stability and intersegmental muscle forces. A biomechanical model. Spine 14(2): 200-194.

Paramore, C. G., Laurysen, C., Rauzzino, M. J., Wadlington, V. R., Palmer, C. A., Brix, A., Cartner, S. C. und Hadley, M. N. (1999).

The safety of OP-1 for lumbar fusion with decompression-- a canine study. Neurosurgery 44(5): 1151-5.

Parthiban, J. K., Singhania, B. K. und Ramani, P. S. (2002).

A radiological evaluation of allografts (ethylene oxide sterilized cadaver bone) and autografts in anterior cervical fusion. *Neurol India* 50(1): 22-17.

Patel, T. C., Erulkar, J. S., Grauer, J. N., Troiano, N. W., Panjabi, M. M. und Friedlaender, G. E. (2001).

Osteogenic protein-1 overcomes the inhibitory effect of nicotine on posterolateral lumbar fusion. *Spine* 26(15): 1656-61.

Perry, O. (1957).

Fracture of the vertebral end-plate in the lumbar spine. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 15.

Pflugmacher, R., Eindorf, T., Scholz, M., Gumnior, S., Krall, C., Schleicher, P., Haas, N. P. und Kandziora, F. (2004).

Biodegradable cage Osteointegration in spondylodesis of the sheep cervical spine. *Chirurg* 14: 14.

Pierschbacher, M. D. und Ruoslahti, E. (1984).

Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature* 309(5963): 30-3.

Pitzen, T., Kranzlein, K., Steudel, W. I. und Strowitzki, M. (2004).

Complaints and findings at the iliac crest donor site following anterior cervical fusion. *Zentralbl Neurochir* 65(1): 12-7

Profeta, G., de Falco, R., Ianniciello, G., Profeta, L., Cigliano, A. und Raja, A. I. (2000).

Preliminary experience with anterior cervical microdiscectomy and interbody titanium cage fusion (Novus CT-Ti) in patients with cervical disc disease. *Surg Neurol* 53: 417-26.

Prolo, D. J. und Rodrigo, J. J. (1985).

Contemporary bone graft physiology and surgery. *Clin. Orthop.* 200: 342-322.

Putz, R. (1992).

Anatomisch-funktionelle Gesichtspunkte bei der Behandlung von Verletzungen der Wirbelsäule, *Langenb. Arch. Chir. Suppl. Kongreßbd.*, 262-256.

Rangavittal N, Landa-Canovas AR, Gonzalez-Calbet JM, Vallet-Regi M. (2000).
Structural study and stability of hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate: two important bioceramics. *J Biomed Mater Res* 51(4):660-668.

Rapoff, A. J., Ghanayem, A. J. und Zdeblick, T. A. (1997).
Biomechanical comparison of posterior lumbar interbody fusion cages. *Spine* 22: 2375-9.

Rezania, A. und Healy, K. E. (1999 a).
Biomimetic peptide surfaces that regulate adhesion, spreading, cytoskeletal organization, and mineralization of the matrix deposited by osteoblast-like cells. *Biotechnol Prog* 15(1): 19-32.

Rezania, A. und Healy, K. E. (1999 b).
Integrin subunits responsible for adhesion of human osteoblast-like cells to biomimetic peptide surfaces. *J Orthop Res* 17(4): 615-23.

Robey, P. G. (1996).
Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. *Connect Tissue Res* 35(1-4): 131-6.

Robinson, R. und Smith, G. (1955).
Antero-lateral cervical disc removal and interbody fusion for cervical disc syndrome. *Bull John Hopkins Hosp* 96: 223-4.

Robinson, R. A., Wiecking, D. K., Walker, A. E. und Ferlic, D. C. (1962).
The results of anterior interbody fusion of the cervical spine. *J Bone Joint Surg Am* 44(A): 1569-87.

Rockoff, S. D., Sweet, E. und Bleustein, J. (1969).
The relative contribution of trabecular und cortical bone to the strenght of human lumbar vertebrae. *Calcif. Tissue Res.* 3: 175-163.

Roy-Camille, R., Saillant, G., Berteaux, D. und Salgado, V. (1976).
Osteosynthesis of thoracolumbar spine fractures with metal plates srewed through the vertebral pedicles. *Reconstr. Surg. Traumatol.* 15: 16-2.

Rueger, J. M. (1992).
Knochenersatzmittel. *Hefte Unfallheilkd* 213: 32-5.

Ruoslahti, E. und Pierschbacher, M. D. (1987).

New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 238(4826): 491-7.

Sandhu, H. S., Kanim, L. E., Kabo, J. M., Toth, J. M., Zeegen, E. N., Liu, D., Delamarter, R. B. und Dawson, E. G. (1996 a).

Effective doses of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in experimental spinal fusion. *Spine* 21(18): 2115-22.

Sandhu, H. S., Turner, S., Kabo, J. M., Kanim, L. E., Liu, D., Nourparvar, A., Delamarter, R. B. und Dawson, E. G. (1996 b).

Distractive properties of a threaded interbody fusion device. An in vivo model. *Spine* 21(10): 1201-10.

Sandhu, H. S., Kanim, L. E., Toth, J. M., Kabo, J. M., Liu, D., Delamarter, R. B. und Dawson, E. G. (1997).

Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 without decortication of osseous elements. *Spine* 22(11): 1171-80.

Sandhu, H. S., Khan, S. N., Suh, D. Y. und Boden, S. D. (2001).

Demineralized bone matrix, bone morphogenetic proteins, and animal models of spine fusion: an overview. *Eur Spine J* 10(Suppl 2): 122-31.

Sandhu, H. S., Toth, J. M., Diwan, A. D., Seim, H. B., 3rd, Kanim, L. E., Kabo, J. M. und Turner, A. S. (2002).

Histologic evaluation of the efficacy of rhBMP-2 compared with autograft bone in sheep spinal anterior interbody fusion. *Spine* 27(6): 567-75.

Sankoh, A. J., Huque, M. F. und Dubey, S. D. (1997).

Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Stat Med* 16(22): 2529-42.

Sasano, Y., Ohtani, E., Narita, K., Kagayama, M., Murata, M., Saito, T., Shigenobu, K., Takita, H., Mizuno, M. und Kuboki, Y. (1993).

BMPs induce direct bone formation in ectopic sites independent of the endochondral ossification in vivo. *Anat Rec* 236(2): 373-80.

Savolainen, S., Usenius, J. P. und Hernesniemi, J. (1994).

Iliac crest versus artificial bone grafts in 250 cervical fusions. *Acta Neurochir (Wien)* 129(1-2): 54-7.

Schaffner, P. und Dard, M. M. (2003).

Structure and function of RGD peptides involved in bone biology. *Cell Mol Life Sci* 60(1): 119-32.

Schaffner, P., Meyer, J., Dard, M., Wenz, R. und Nies, B. (1999).

Induced tissue integration of bone selective RGD-peptides in vitro and in vivo studies. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 10: 837-9.

Schebitz, H., Brass, W. und Wintzer, H.-J. (1993).

Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende. Berlin, Hamburg, Paul Parey Verlag, 165-8.

Schell, H (2003)

Einfluss des Osteosynthese-Implantats auf die Frakturheilung im Tibia-Defektmodell - Vergleich eines medial montierten Fixateur externe mit einem kranio-medial montierten Fixateur externe und einer unaufgebohrten Marknagelung – Eine biomechanische, radiologische und histologische Studie im Schafmodell, Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität - Berlin.

Schenk, R. K. und Willenegger, H. R. (1977).

Histology of primary bone healing: modifications and limits of recovery of gaps in relation to extent of the defect (author's transl). *Unfallheilkunde* 80(5): 155-60.

Schliephake, H., Scharnweber, D., Dard, M., Rossler, S., Sewing, A., Meyer, J. und Hoogstraat, D. (2002).

Effect of RGD peptide coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest. An experimental pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 13(3): 312-9.

Schnee, C. L., Freese, A., Weil, R. J., und Marcotte, P. J. (1997).

Analysis of harvest morbidity and radiographic outcome using autograft for anterior cervical fusion. *Spine* 22(19): 2227-2222.

Schneider, G. B., Zaharias, R. und Stanford, C. (2001).

Osteoblast integrin adhesion and signaling regulate mineralization. *J Dent Res* 80(6): 1540-4.

Schnürer, S. M., Gopp, U., Kühn, K.-D. und Breusch, S. J. (2003).

Knochenersatzwerkstoffe. Orthopäde 32: 10-2.

Schönmayr, R., Ant, M. R. und Melzer, M. (2001 a).

Anterior Cervical Interbody Fusion with PEEK-Plate-Cages (Scient'x). Wiesbaden, Germany, Department of Neurosurgery, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken GmbH. Posterpräsentation auf dem 12. Weltkongress für Neurochirurgie, Sydney 09.2001.

Schönmayr, R., Schmieder, K., Goetz, C., Weinzierl, F. und Eysel, P. (2001 b).

Anterior Cervical Interbody Fusion with new Titanium-Cages (WING). Wiesbaden, Germany, Department of Neurosurgery, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken GmbH. Posterpräsentation auf dem 12. Weltkongress für Neurochirurgie, Sydney 09.2001.

Schweiberer, L., Hallfeldt, K. und Mandelkov, H. (1986).

Osteoinduktion. Orthopäde 15: 9-3.

Shimamoto, N., Cunningham, B. W., Dmitriev, A. E., Minami, A. und McAfee, P. C. (2001).

Biomechanical evaluation of stand-alone interbody fusion cages in the cervical spine. Spine 26: 432-6.

Shono, Y., McAfee, P. C., Cunningham, B. W. und Brantigan, J. W. (1993).

A biomechanical analysis of decompression and reconstruction methods in the cervical spine. Emphasis on a carbon-fiber-composite cage. J Bone Joint Surg Am 75(11): 1674-84.

Slijper, E. J. (1946).

Comperative biological-anatomical investigations on the vertebral column and spinal musculature of mammals. Kon Ned Akad Wet Verh. 42: 128-1.

Spiro, R. C., Thompson, A. Y. und Poser, J. W. (2001).

Spinal fusion with recombinant human growth and differentiation factor-5 combined with a mineralized collagen matrix. Anat Rec 263(4): 388-95.

Springorum, H. W. (1980).

Tierexperimentelle Untersuchungen der Knochenregeneration nach Kollagenimplantation in standardisierten Knochendefekten an der Ratte, am Kaninchen, an wachsenden und ausgewachsenen Hunden und an Affen. Habilitationsschrift aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Heidelberg. Heidelberg.

Suh, D. Y., Boden, S. D., Louis-Ugbo, J., Mayr, M., Murakami, H., Kim, H. S., Minamide, A. und Hutton, W. C. (2002).

Delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 using a compression-resistant matrix in posterolateral spine fusion in the rabbit and in the non-human primate. *Spine* 27(4): 353-60.

Tashjian, A. H., Jr., Hohmann, E. L., Antoniades, H. N. und Levine, L. (1982).

Platelet-derived growth factor stimulates bone resorption via a prostaglandin-mediated mechanism. *Endocrinology* 111(1): 118-24.

Tay, B. K., Le, A. X., Heilman, M., Lotz, J. und Bradford, D. S. (1998).

Use of a collagen-hydroxyapatite matrix in spinal fusion. A rabbit model. *Spine* 23(21): 2276-81.

Tencer, A. F., Hampton, D. und Eddy, S. (1995).

Biomechanical properties of threaded inserts for lumbar interbody spinal fusion. *Spine* 20: 2408-14.

Trippel, S. B. (1997).

Growth factors as therapeutic agents. *Instr Course Lect* 46: 473-6.

Urist, M. R. (1965).

Bone: formation by autoinduction. *Science* 150(698): 893-9.

Urist, M. R. und Strates, B. S. (1971).

Bone Morphogenic Protein. *Dent. Surg.* 50: 1406-1392.

Urist, M. R., DeLange, R. J. und Finerman, G. A. (1983).

Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 220(4598): 680-6.

Urist, M. R., Nilsson, O., Rasmussen, J., Hirota, W., Lovell, T., Schmalzreid, T. und Finerman, G. A. (1987).

Bone regeneration under the influence of a bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite in skull trephine defects in dogs. *Clin Orthop*(214): 304-295.

Virgin, W. (1951).

Experimental investigations into physical properties of intervertebral disc. Bone Joint Surg. 33 B: 611-607

Wang, E. A., Rosen, V., Cordes, P., Hewick, R. M., Kriz, M. J., Luxenberg, D. P., Sibley, B. S. und Wozney, J. M. (1988).

Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. Proc Natl Acad Sci U S A 85(24): 9484-8.

Weaver, J. K. (1966).

Cancellous Bone: its strength and changes with aging and an evaluation of some methods for measuring its mineral content. Bone Joint Surg. 48 A (Nr.2): 298-289

Weibrich, G., Buch, R. S., Kleis, W. K., Hafner, G., Hitzler, W. E. und Wagner, W. (2002 a).

Quantification of thrombocyte growth factors in platelet concentrates produced by discontinuous cell separation. Growth Factors 20(2): 93-7.

Weibrich, G., Kleis, W. K. und Hafner, G. (2002 b).

Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. Int J Oral Maxillofac Implants 17(2): 184-90.

Weibrich, G., Kleis, W. K., Hafner, G. und Hitzler, W. E. (2002 c).

Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. J Craniomaxillofac Surg 30(2): 102-97.

Weibrich, G., Hansen, T., Kleis, W., Buch, R. und Hitzler, W. E. (2004).

Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. Bone 34(4): 665-71.

Weiner, B. K. und Fraser, R. D. (1998).

Spine update lumbar interbody cages. Spine 23(5): 634-40.

White, A., Panjabi, M. (1990).

Clinical Biomechanics of the Spine, Lippincott Williams & Wilkins, 696-2.

Wilke, H. J., Kettler, A. und Claes, L. (2000).

Primary stabilizing effect of interbody fusion devices for the cervical spine: an in vitro comparison between three different cage types and bone cement. *Eur Spine J* 9(5): 410-6.

Wilke, H. J., Kettler, A. und Claes, L. E. (1997 a).

Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines? *Spine* 22(20): 2365-74.

Wilke, H. J., Kettler, A., Wenger, K. H. und Claes, L. E. (1997 b).

Anatomy of the sheep spine and its comparison to the human spine. *Anat Rec* 247(4): 542-55.

Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Kloss FR, Rupprecht S et al. (2002).

Degradation characteristics of alpha and beta tri-calciumphosphate (TCP) in minipigs. *J Biomed Mater Res* 63(2):115-121.

Winn, S. R., Uludag, H. und Hollinger, J. O. (1999).

Carrier systems for bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop* (367 Suppl): 106-95.

Wissing, H., Stürmer, K. M. und Breidenstein, G. (1990).

Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspezies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. *Unfallheilkd.* 212: 479-88.

Wolff, J. (1884).

Das Gesetz der Transformation der Knochen. zit. nach **Jacob, H. A. C. (1984).** Modell-Untersuchungen zur Beanspruchung des Knochens im Bereich des Hüftgelenks. in **Draenert, K. und Rütt, A. (Hrsg.) (1984).** Erfahrungen mit dem operativen Gelenkersatz. *Histo-Morphologie des Bewegungsapparats.* Art und Science, München: 52-39

Wolter, D. und Kortmann, H. R. (1992).

Transpedikuläre Spondylodese der Brust- und Lendenwirbelerletzungen. *Chirurg.* 63: 966-874.

Yuehwei, H. An, Friedman, R., J., (1998).

Animal Models in Orthopaedic Research, CRC Press, 546-505.

Zdeblick, T. A., Ghanayem, A. J., Rapoff, A. J., Swain, C., Bassett, T., Cooke, M. E. und Markel, M. (1998).

Cervical interbody fusion cages. An animal model with and without bone morphogenetic protein. *Spine* 23(7): 758-65.

Zegzula, H. D., Buck, D. C., Brekke, J., Wozney, J. M. und Hollinger, J. O. (1997).

Bone formation with use of rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2). *J Bone Joint Surg Am* 79(12): 1778-90.

Zschokke, E. (1892)

Weitere Untersuchungen über das Verhältnis der Knochenbildung zur Statik und Mechanik des Vertebratenskelettes, Preisschrift Zürich 39.

9 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei vielen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit sehr unterstützt haben.

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Frank Kandziora der mir dieses interessante Thema überließ.

Dr. med. Matti Scholz danke ich nicht nur für die Durchführung der Operationen, sondern vor allem für die Betreuung der ersten Promotionsphase. Er hat mich beim Erstellen dieser Arbeit sehr unterstützt und mir mit Rat und Tat bei inhaltlichen und methodischen Fragen zur Seite gestanden.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Leo Brunberg, für die Betreuung in den letzten wichtigen Monaten der Promotionsphase. Seine Anregungen und kritischen Kommentare haben zum guten Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen. Auch für die Möglichkeit, die Arbeit extern anfertigen zu können möchte ich mich bedanken.

Ich möchte mich auch bei meinen Mitdoktoranden bedanken. Durch die harmonische Stimmung und das freundschaftliche Miteinander waren die langen Tage leichter und angenehmer.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Eltern und meinem Bruder für Ihre Unterstützung und Aufmunterungen.

Regina Klatzek und Wilfried Draute danke ich für die akribische Korrektur der Arbeit.

Schließlich möchte ich meinem Ehemann Stefan danken. Er wusste mich in den richtigen Momenten zu motivieren und hat immer an mich geglaubt.

Danke!

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe. Diese Arbeit wurde noch in keinem früheren Promotionsverfahren angenommen oder abgelehnt.

Berlin, den 13.07.2016

Annette Klatzek, geb. Draute