

2. Stand des Wissens

2.1 Die Wirbelsäule des Schafes

Die Wirbelsäule, das kennzeichnende Bauelement aller Wirbeltiere, bildet das Achsenskelett des Körpers. Sie schützt das Rückenmark und dient zahlreichen Muskeln als Ansatz. Durch ihre Segmentierung in rigide, knöcherne Elemente und dazwischen liegende Weichteile ist für die gesunde Wirbelsäule ein idealer Kompromiss aus Beweglichkeit und Stabilität gefunden. Die Wirbelsäule erfüllt so statische und dynamische Aufgaben (Evans 1985; Frick und Mitarbeiter 1992). Vergleichbar ist die Anatomie des Rumpfes mit der Lasten-Verteilung einer parabolischen Bogensehnenbrücke (Slijper 1946). Das Prinzip der Bogensehnenbrücke ermöglicht dem Tierkörper neben der Tragfähigkeit vor allem die Elastizität und Beweglichkeit. Die tragende Last wird hierbei primär der Brust- und Lendenwirbelsäule, sowie dem Becken mit den dazugehörigen Muskeln und Bändern zugeschrieben, während die Zwischenwirbelscheiben und die Bänder, sowie die kurzen und langen Muskeln der Wirbelsäule für die Beweglichkeit verantwortlich sind. Das Zusammenspiel von Wirbelkörper und Bandscheiben bildet den sogenannten Untergurt, während die miteinander verbundenen Wirbelkörperbögen und Dornfortsätze den Obergurt bilden und im Zusammenspiel der Konstruktion ihre Elastizität verleihen (Nickel und Mitarbeiter 1992).

In Ergänzung zur Rumpfkonstruktion finden sich als entsprechende Ergänzung zur „Bogensehnenbrücke“ am Vorder- und Hinterende sogenannte „Konsolen“. Die vordere Konsole wird gebildet von Kopf und Halswirbelsäule, während die hintere Konsole Kreuzbein und Schwanz darstellen. Da zum einen die Hauptlast auf der Schultergliedmaße ruht und zum anderen durch die Vorwärtsbewegung des Tieres am Vorderende erheblich größere Lasten auftreten, ist sie stärker gebaut und beweglicher mit dem Rumpf verbunden als die Beckengliedmaße (Nickel und Mitarbeiter 1992).

Hals-, Brust-, Lenden-, Kreuz- und Schwanzwirbel bilden in ihrer Gesamtheit die Wirbelsäule. Das Schaf besitzt, wie alle Haussäugetiere und der Mensch, sieben Halswirbel. Die Grundgestalt des Einzelwirbels folgt immer dem gleichen Prinzip und wird je nach Lokalisation den unterschiedlichen Beanspruchungen angepasst. Der Wirbelkörper per se besteht aus dem Corpus vertebrae, dessen Extremitas cranialis konvex und die Extremitas caudalis konkav ist (Cain und Mitarbeiter 1995; Kandziora und Mitarbeiter 2001 b; Nickel und

Mitarbeiter 1992). Die Wirbelkörper sind mit den benachbarten Wirbelkörpern durch die Disci intervertebrales (Zwischenwirbelscheiben) verbunden (siehe 2.1.3 Anatomie der Bandscheibe). Über die Dorsalfläche des Corpus vertebrae spannt sich der Arcus vertebrae (Wirbelbogen) und bildet so den Canalis vertebralis (Wirbelkanal). Als dritte anatomische Einheit befinden sich an jedem Wirbel die Processus vertebrales (Wirbelfortsätze): Der Processus spinosus (Dornfortsatz) nach dorsal ragend, zwei Processus transversi (Querfortsätze) lateral an den Wurzeln des Arcus vertebrae, vier Processus articulares (Gelenkfortsätze), davon je zwei nach kranial und zwei nach kaudal strebend; ausgehend vom Dornfortsatz und an den Wirbelkörpern der Brust- und Lendenwirbelsäule zudem je zwei Processus mamillares (Zitzenfortsätze), die zwischen Quer- und kranialen Gelenkfortsätzen liegen (Cain und Mitarbeiter 1995; Nickel und Mitarbeiter 1992).

2.1.1 Anatomie des Wirbelkörpers

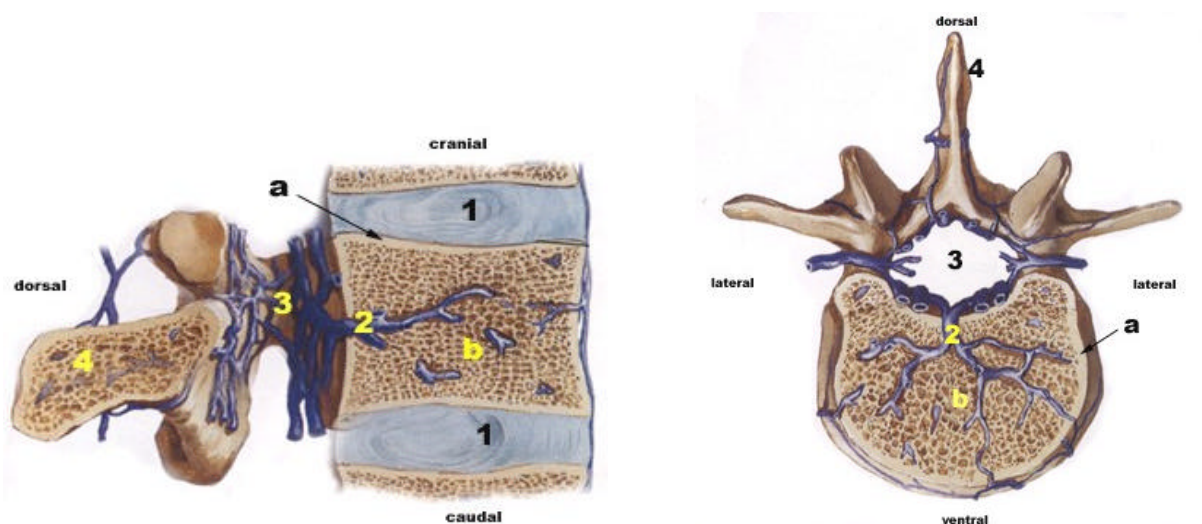


Abb. 1 Schema des **Aufbaus des Wirbelknochens mit venöser Gefäßversorgung** nach Frank H. Netter (2003): Substantia compacta (a), Substantia spongiosa (b), Discus intervertebralis (1), Vena basivertebralis (2), Canalis vertebralis (3), Processus spinosus (4)

Das Knochengewebe ist wesentlich an der Architektur des Wirbelkörpers beteiligt und erfüllt wichtige Stütz- und Schutzfunktionen, sowie metabolische Aufgaben, wie z.B. die Regulation des hormonell gesteuerten Kalzium- und Phosphat-Haushalts. Das Knochenmark ist Stammsitz des hämatopoetischen Gewebes. Makroskopisch können prinzipiell zwei Bauelemente unterschieden werden: Zum einen der spongiöse Knochen (Substantia spongiosa, Abb. 1-b) und zum anderen die Kortikalis (Substantia compacta, Abb. 1-a). Die dreidimensionale Struktur des spongiösen Knochens besteht aus einem Netzwerk von Knochenbälkchen (Trabekel). In den Zwischenräumen finden sich Knochenmarkszellen (Cellulae medullares) oder Fettgewebe. Die Ausrichtung und Anordnung der Trabekel richtet

sich nach deren mechanischer Beanspruchung von Druck- und Zugbelastung (Liebich 1999). Smit und Mitarbeiter (1997) konnten zeigen, dass die Ausrichtung der Knochen trabekel des Wirbelkörpers, in Anlehnung an Wolff's Gesetz, an die mechanische Beanspruchung angepasst ist (Wolff 1870). Die Trabekel verlaufen vornehmlich entsprechend der Körperachse und bestätigen damit die Theorie der „Bogensehnenbrücke“, da hier die Hauptkraft auf der Wirbelsäule lastet. In der Nähe der Endplatten ist der Verlauf der Knochenbälkchen orthogonal zur Körperlängsachse und nicht so dicht, wie im Zentrum des Wirbelkörpers (Smit und Mitarbeiter 1997). Betrachtet man die Anordnung der Knochen trabekel im Wirbelquerschnitt, so zeigt sich zentral ein nicht orientierter Trabekelverlauf, während in der Peripherie die Knochenbälkchen nach außen streben (Smit und Mitarbeiter 1997). Die Substantia spongiosa wird durch die Substantia compacta (Kortikalis, Abb. 1-a) nach außen hin eingeschlossen. An den Wirbelkörpern ist sie, bis auf die Bereiche der Epiphysen, sehr dünn und siebartig perforiert. An der Extremitas cranialis et caudalis lagert sich eine hyalinknorpelige Abschlussplatte an, welche die Verbindung zu den Bandscheiben herstellt. Die Innenräume der Spongiosa sind vom Endost ausgekleidet und grenzen so die Knochenmarkshöhle vom Knochen ab. Das Endost findet sich auch in der Auskleidung der Havers Kanäle und feinerer Kanäle. Die Compacta wird nach außen durch Periost umhüllt. Das Periost (Knochenhaut) ist zweischichtig aus Stratum fibrosum und Stratum osteogenicum aufgebaut. Das äußere Stratum fibrosum besteht aus geflechtartigem kollagenfaserigem Bindegewebe und wird vornehmlich mechanisch beansprucht. Vom Stratum fibrosum ausgehend strahlen kollagene Faserbündel in die Compacta (Sharpey Fasern, Fibrae perforantes) und dienen so der festen Verbindung der Muskelnansatzsehnen mit dem Knochen. Das Stratum osteogenicum ist reich an Osteoprogenitorzellen, welche die Vorläuferzellen für Osteoblasten darstellen (Remedios 1999).

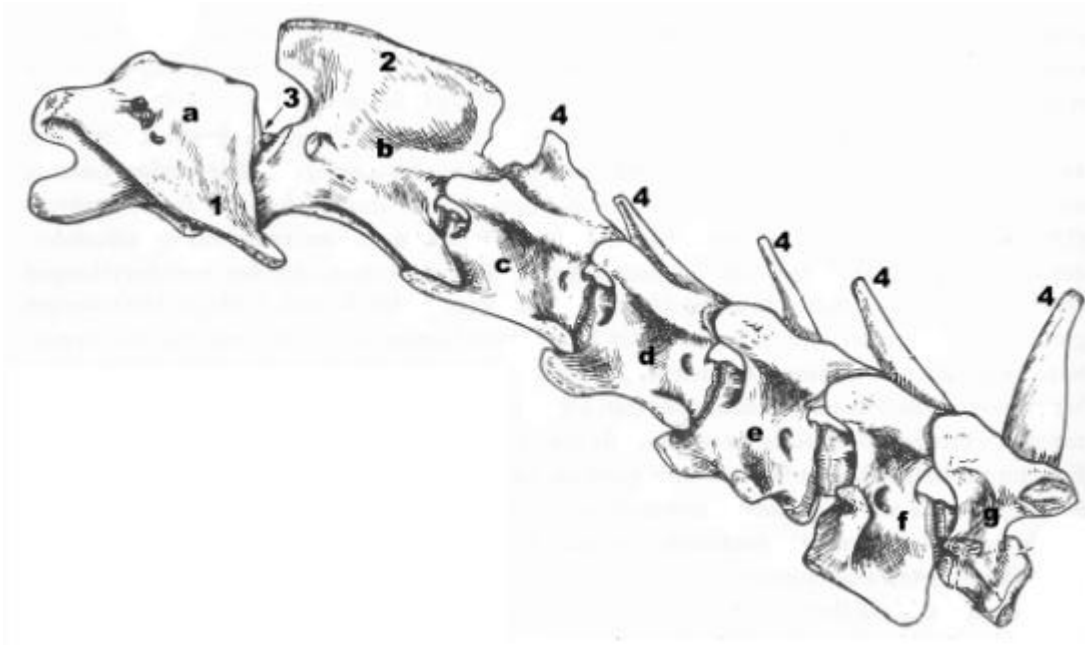


Abb. 2 Halswirbelsäule des Schafes (nach Zietschmann aus Nickel R. und Mitarbeiter 1992): Atlas (a), Axis (b), dritter bis siebenter Halswirbel (c-g), Ala atlantis (1), Processus spinosus (2), Dens axis (3), Processus spinosus (4)

Nach Cain und Mitarbeitern (1995) ist der Wirbelkanal der Halswirbelsäule des Schafes kreisförmig, mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 13 mm (Variation zwischen 11,5 und 14 mm). In der Mitte des Wirbelkanals der Halswirbelsäule ist der Canalis vertebralis etwas enger. Ausgehend vom allgemeinen Wirbelschema, zeichnen sich die Halswirbel drei bis sechs des Schafs durch recht lange Wirbelkörper aus, die bis zum siebten kürzer werden. Die Dornfortsätze (Abb. 2-4) sind deutlich zu erkennen und nehmen an den kaudalen Wirbeln mehr und mehr an Länge zu.

Die Dimensionen der Halswirbelkörper drei und vier des Schafs sind annähernd identisch. C3 hat eine mittlere Wirbelkörperlänge von 45 mm, während C4 etwa 44 mm lang ist. Der ventrale Teil des Wirbelkörpers ist tendenziell kürzer als der dorsale Anteil (Wilke und Mitarbeiter 1997 b). Dieser Unterschied wird durch die Bandscheibenraumhöhen relativiert, die ventral größer als dorsal sind (Kandziora und Mitarbeiter 2001 b). Die Wirbelkörperendplatten sind kaudal größer als kranial, wodurch ein etwa keilförmiges Aussehen der Wirbelkörper auffällt (Wilke und Mitarbeiter 1997 b). Die Ausdehnung der Endplatten geben Wilke und Mitarbeiter für C3 im kranialen Bereich mit durchschnittlich 24,7 mm X 20,6 und im kaudalen Bereich mit 29,2 mm X 25,8 mm an. Für C4 sind die Werte ähnlich. Die kraniale Endplatte ist 25,8 mm X 20,7 mm und die kaudale 29,1 mm X 26,5 mm groß (Wilke und Mitarbeiter 1997 b).

Am dritten und vierten Halswirbel sind die Processus transversi kranial zum schlanken Tuberkulum ventrale und ventral zum Tuberkulum dorsale geformt. Die Crista ventralis der Halswirbel drei und vier ist weniger deutlich als bei den übrigen Halswirbeln. Die Foramina intervertebralia sind im Bereich der Halswirbelsäule und hier auch im Bereich des Bewegungssegmentes C3 / C4 sehr weit. Sie werden durch tief eingezogene Incisurae vertebralis cranialis et caudalis gebildet und von einem Processus articularis cranialis lateral weitgehend überdeckt (Nickel und Mitarbeiter 1992).

2.1.2 Mikroskopische Anatomie und Histologie des Wirbelkörpers

Wirbel gehören zu den irregulären Knochen. Das Knochengewebe ist Teil des Binde- und Stützgewebes und besteht aus Zellen und Interzellulärschubstanz. Im Wesentlichen findet man im Knochen knochenbildende Zellen (Osteoblasten), die sich während des Knochenbildungsprozesses mit Knochengrundsubstanz umgeben und in der Folge zu den anscheinend ruhenden Osteozyten differenzieren, sowie knochenresorbierende Zellen (Osteoklasten).

Die interzelluläre Grundsubstanz wird von den Osteoblasten gebildet und besteht im Wesentlichen aus Osteoid, welches reich an Kollagen (überwiegend Kollagen Typ I) und Glukosaminoglykanen ist. Die Stabilisierung des Gewebes geschieht über Einlagerung von Kalziumsalzen (30 % der anorganischen Matrix), u. a. in Form von Hydroxylapatitkristallen. Weitere Bestandteile der anorganischen Matrix bilden Karbonate, Natrium, Magnesium, Phosphat und Fluorid (Liebich 1999; Nickel und Mitarbeiter 1992; Remedios 1999).

Verschiedene Faktoren, wie Anordnung und Durchmesser der Kollagenfaserbündel oder der Durchmesser eingelagerter Hydroxylapatitkristalle, beeinflussen die Eigenschaften des Knochens. Man unterscheidet grundsätzlich den Geflechtknochen mit seinen unregelmäßig angeordneten Knochenbälkchen vom Lamellenknochen, der aus zahlreichen röhrenförmigen Osteonen aufgebaut ist, die innen wie außen von Generallamellen eingefasst werden. Lamellärer Knochen wird in der zeitlichen Abfolge der Knochenentwicklung aus Geflechtknochen durch Umbauprozesse gebildet. Dieser Vorgang findet sich in jeder physiologischen wie pathologischen Knochenneubildung. Der Lamellenknochen unterscheidet sich von Geflechtknochen auch in der Quantität der zellulären, kollagenfaserigen und mineralisierten Zusammensetzung und in der Ausrichtung der kollagenen Fasern, die sich im lamellären Knochen den biomechanischen Belastungen anpassen, um so ein stabiles Konstrukt zu bilden. Die Osteone des Lamellenknochens enthalten im zentralen Kanal (Havers Kanal) Blutgefäße. Die Volkmann'schen Gefäße

verlaufen quer zur Längsachse der Osteone, stehen in Verbindung mit den Gefäßen (Vasa nutritia) der äußeren und inneren Knochenhaut (Periost respektive Endost) und stellen die Verbindung zu den Havers Gefäßen her (Liebich 1999; Nickel und Mitarbeiter 1992).

Die Osteone (Havers Lamelle, Speziallamelle) sind umgeben von äußeren Generallamellen, denen wiederum das Periost aufliegt. Im Inneren des Knochens finden sich konzentrisch geschichtete Knochenblättchen mit dem aufliegenden Endost. Sie kleiden die Markhöhle aus. Schaltlamellen (Zwischenlamellen) liegen zwischen intakten und vollständigen Osteonen und bezeichnen ältere, teilweise abgebaute Lamellensysteme. Osteone besitzen ein hohes Maß an Zug- und Druckfestigkeit, sowie an Elastizität, bedingt durch den Einbau von schraubenförmig angeordneten Kollagenfibrillen (Nickel und Mitarbeiter 1992).

Der Knochen ist zeitlebens dynamischen Auf- und Abbauprozessen unterworfen (Remodelling). Dieses Remodelling dient der Adaptation an wechselnde statische und dynamische Belastungen (Reinacker 1999). Aus undifferenzierten Mesenchymzellen pluripotenter Gewebeschichten des Stratum osteogenicum des Periosts respektive Endosts kann durch deren Aktivierung neues Knochengewebe entstehen (Liebich 1999).

Aktivierte Osteoblasten können täglich einen bis zu 1 µm breiten Osteoidsaum bilden (Abb. 3), der binnen drei bis vier Tagen zu 70 % mineralisiert. Die übrigen 30 % verkalken innerhalb der folgenden sechs Wochen. Dieser Prozess kann vom Periost bzw. Endost ausgehen, aber auch perivaskulär oder durch direkte Differenzierung von Knochenzellen aus dem Bindegewebe entstehen (Liebich 1999). Osteoid bezeichnet die proteoglykanreiche Grundsubstanz, die durch Einlagerung von Kalziumsalzen die für Knochengewebe charakteristische Härte erreicht. Durch fortwährende Grundsubstanzbildung werden die Osteoblasten eingemauert und so zu den abgeplatteten, länglichen Osteozyten. Neben den Osteoblasten werden auch Blutgefäße eingemauert, die dann in den Havers Kanälen verlaufen (Bucher und Mitarbeiter 1997). In der Zellmembran von Osteoblasten finden sich verschiedene Rezeptoren (Integrine), die deren Aktivität und Zellinteraktionen über Bindung von Hormonen oder Proteinen steuern (Ferris und Mitarbeiter 1999; Kantlehner und Mitarbeiter 2000; Rezania und Mitarbeiter 1999 b; Schaffner und Mitarbeiter 2003).

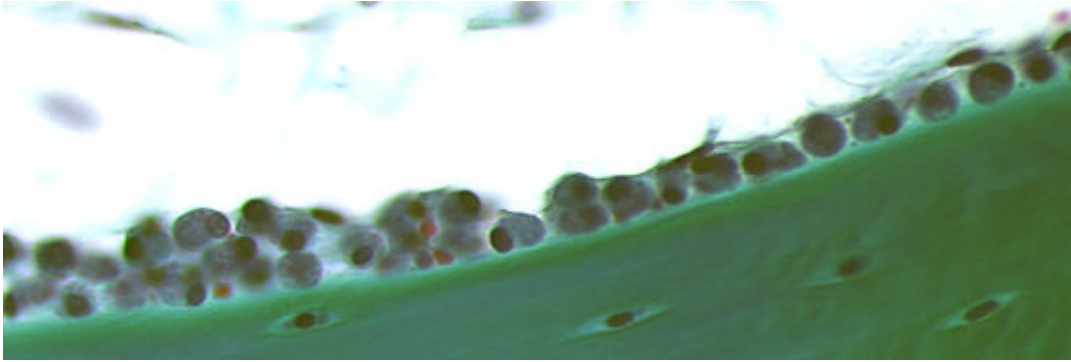


Abb. 3 Osteoblastensaum an innerer Generallamelle. Schaf (Tier-Nummer 151, Gruppe 1), Masson-Goldner, 40-fache Vergrößerung

Die typischen polynukleären Osteoklasten (Abb. 4) resorbieren Knochen mit Hilfe von Enzymen wie z.B. der sauren Phosphatase. Die Knochenresorption findet in den Howship'schen Lakunen statt, die durch die Affinität der Osteoklasten zu mineralisiertem Gewebe in der Knochensubstanz gebildet werden. Der dem Knochen zugewandte Abschnitt der Zellmembran zeigt einen gefalteten Resorptionssaum (ruffled border membrane, Abb. 4-Pfeil), von dem aus Proteasen, Kollagenasen und Phosphatasen sezerniert werden (Remedios 1999). Da viele dieser Enzyme ein saures Milieu benötigen, sind Osteoklasten mit ATP-abhängigen Protonenpumpen in der Zellmembran ausgerüstet, die den pH-Wert bis auf drei senken können (Silver und Mitarbeiter 1988). Auf diese Weise werden pro Tag durchschnittlich 60 μm Knochen resorbiert. Osteoklasten sind reich an Ribonukleinsäure, Proteoglykanen (die vermutlich resorbiert wurden und intrazellulär verdaut werden) und Enzymen, wie die saure Phosphatase, β Glucuronidase, Cytochromoxidase und andere (Bucher und Mitarbeiter 1997). Osteoklasten besitzen eine Lebenszeit von wenigen Tagen. Sie stammen vermutlich nicht von den Makrophagen ab, sondern sind das Produkt von fusionierten mononukleären Vorläuferzellen (Amling und Mitarbeiter 1996).



Abb. 4 Osteoklast in Howship-Lakune. Auf dem Bild dargestellt ein polynukleärer Osteoklast mit „ruffled border membrane“ (Pfeil) an grün gefärbtem Knochengewebe. In der Umgebung finden sich Fibroblasten (F) und Erythrozyten (E). Schaf (Tier Nummer 183), Masson-Goldner, 1000 fache Vergrößerung.

Das Zusammenspiel der knochenresorbierenden Osteoklasten mit den knochenbildenden Osteoblasten und den reifen Osteozyten reguliert die Knochenmasse und die Mikroarchitektur des Knochens. Der Prozess des Modellings resp. Remodellings gewährleistet die belastungsgerechte Integrität des Knochens (Amling und Mitarbeiter 1996). Auf die beteiligten Zellen wirken Hormone (u.a. Kalzitinin, Parathormon) und Vitamine (Vitamin D), sowie chemisch-physikalische (Sauerstoffpartialdruck, lokaler pH-Wert) und mechanische (Zug, Druck, Torsion, Biegung, Scherung) Einflüsse. Diese Einflüsse wirken stimulierend auf die Aktivität der Zellen und werden durch Wachstum, Heilung und mechanische Beanspruchung ausgelöst. Viele Wachstumsfaktoren, darunter Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Insulinlike Growth Factor-I (IGF-1), Transforming Growth Factor- β (TGF- β) inklusive der Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) haben beim Remodelling und der Knochenheilung Einfluss auf Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Matrixsynthese. Als polyvalente Botenstoffe regeln sie die Kommunikation zwischen den Zellsystemen und steuern die Vermehrung von Zellen (Lind 1998).

2.1.3 Anatomie der Bandscheibe

Die Bandscheiben (Zwischenwirbelscheiben, Disci intervertebrales) liegen zwischen zwei Wirbelkörpern und dienen dem federnden Abfangen von Stößen, die die Wirbelsäule

betreffen. Die Bandscheibe gliedert sich makroskopisch in drei strukturelle, wie auch funktionelle Komponenten: Zentral liegend der gelatinöse Kern (Nucleus pulposus). Dieser quillt auf Grund seines Tugors im Anschnitt hervor (siehe Abb. 5-1). Der Anulus fibrosus (Faserring, Abb. 5-2) umschließt den gelatinösen Kern und hält ihn zusammen. Sein faserknorpeliger Anteil geht peripher in fibröses Bindegewebe über. Hyaline Knorpelplatten (Abb. 5-3) grenzen den Anulus fibrosus und Nucleus pulposus von den sie einschließenden Wirbelkörpern (Abb. 5-4,5) ab (Nickel und Mitarbeiter 1992).

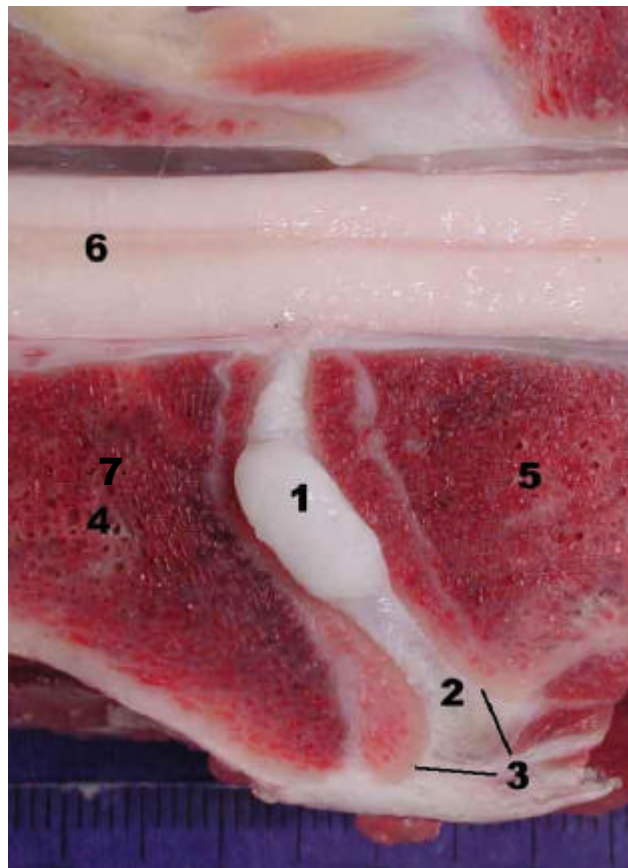


Abb. 5 Längsschnitt durch den 3. und 4. Halswirbel des Schafes, 2 Jahre alt: Nucleus pulposus (1), Anulus fibrosus (2), Apophyse mit hyalinem Knorpel (Endplatte, 3), C3 (4), C4 (5), Rückenmark im Rückenmarkskanal (6), Wachstumslinie (7)

2.1.4 Mikroskopische Anatomie und Histologie der Bandscheibe

Mikroskopisch sieht man im Nucleus pulposus eine Form von Bindegewebe, die ein Relikt der embryonalen Rückensaite (Notochorda, Chorda dorsalis) beim erwachsenen Säugetier darstellt (Junqueira und Mitarbeiter 1996). Diese besondere Form von Bindegewebe besteht aus locker angeordneten welligen, kollagenen Fasern in einer stark wasserhaltigen, gelatinösen bis mukösen Matrix (Junqueira und Mitarbeiter 1996). Zelluläre Bestandteile (notochordale Zellen) sind diffus in Gruppen verteilt und von hyaluronsäurehaltiger

Grundsubstanz umgeben (Junqueira und Mitarbeiter 1996). Während des Alterns wird der Nucleus pulposus dichter und faseriger und enthält später Knorpelzellen und Fibroblasten in semigelatinösem Gewebe (Junqueira und Mitarbeiter 1996).

Der Gallertkern wird umgeben von konzentrischen Faserknorpellagen, die den Faserring bilden. Die Faserschichten überkreuzen sich im 90° Winkel von Schicht zu Schicht, was histologisch an den typischen, sich daraus ergebenden Fischgrätenmustern erkennbar ist. Zwischen den kollagenen Faserschichten sind Chondrone eingelagert (Junqueira und Mitarbeiter 1996; Wheeler und Mitarbeiter 1987). Am Hund konnte gezeigt werden, dass die Faserdichte von außen nach innen abnimmt (Johnson und Mitarbeiter 1984). Der Anulus ist geschichtet. Die Faserschichten des Anulus fibrosus geben querverlaufende elastische Fasern frei, die die intralamellären Fasern miteinander verbinden. Im äußeren Anulus fibrosus sind die Fasern dichter als im inneren. Der innere Anulus fibrosus wird gebildet aus einem lockeren, dreidimensionalen Faserwerk kollagener und elastischer Fasern (Johnson und Mitarbeiter 1984). Johnson und Mitarbeiter (1984) konnten zeigen, dass das Auffangen und Abdämpfen von Stößen nicht allein durch die konzentrischen Lagen des Faserknorpels gesichert wird, sondern, dass im Besonderen auch die intralamelläre Vernetzung durch elastische Fasern bedeutend für die Aufgabe der Bandscheibe ist. Yu und Mitarbeiter konnten 2002 an Bandscheiben des Rinderschwanzes zeigen, dass die kollagenen Fasern zwischen den sie beherbergenden Endplatten verlaufen. Auch in der Rinderbandscheibe konnten querverlaufende elastische Fasern gefunden werden, die die kollagenen Lamellen miteinander vernetzen. Die Vernetzung variiert mit dem Alter. Im Bereich des äußeren Anulus fibrosus verlaufen die elastischen Fasern parallel zueinander. Die Vernetzung der kollagenen Fasern im inneren Anulus fibrosus ist unregelmäßig, hier überkreuzen sich die elastischen Fasern. Auch im Nucleus pulposus wurde ein radiäres Netzwerk elastischer Fasern nachgewiesen, welches notochordale Zellen beherbergt (Yu und Mitarbeiter 2002).

2.2 Frakturheilung

Eine Fraktur ist die Folge gesteigerter mechanischer Beanspruchung, die im Knochen zu Spannungen führt, welche die mechanische Festigkeit des Knochens übersteigt. Im Verlauf wird eine Heilungskaskade in Gang gesetzt, um eine Knochenheilung und eine Wiederherstellung belastungsfähiger Strukturen zu bewirken (Simmons 1985). In Anlehnung an die Wundheilung spricht man von primärer Knochenbruchheilung bzw. von sekundärer Knochenbruchheilung, die mit einer deutlichen Kallusbildung einhergeht. Während bei der sekundären Heilung der Frakturspalt zunächst mit einem Füll- oder Ersatzgewebe ausgefüllt wird, wachsen bei der primären Frakturheilung die Osteone direkt von einem in das andere

Frakturende ein. Dementsprechend bezeichnet man die primäre Knochenbruchheilung als Regeneration und die sekundäre als Reparatur (Schebitz und Mitarbeiter 1993).

Die ideale Heilung stellt die primäre Frakturheilung dar. Hierbei ist Voraussetzung, dass die Frakturenden sich fugenlos und stabil gegenüber stehen. Dies ist fast ausschließlich bei unvollständigen Frakturen gegeben oder nach einer stabilen Osteosynthese. Unter dem Oberbegriff der primären Knochenbruchheilung werden weiter die Kontaktheilung von der Spaltheilung unterschieden.

Bei der Kontaktheilung gibt es auf Grund optimaler Adaptation der Frakturenden keinen Spalt zwischen den Bruchflächen, daher können die Osteone als alleinige Heilungsträger über die Trennungslinie hinweg wachsen und durch Verzapfung die Frakturenden miteinander verbinden (Schebitz und Mitarbeiter 1993; Schweiberer und Mitarbeiter 1977).

Die Spaltheilung stellt ein zweiphasiges Geschehen dar und tritt dann ein, wenn die Fragmente nicht optimal aneinander treten und ein schmaler Spalt bestehen bleibt. Zu Beginn wird der Spalt ausgehend vom Periost, Endost bzw. vom Havers Kanalsystem vaskularisiert. Zellen, die zu Osteoblasten differenzieren, wandern in den Spalt und bilden Geflechtknochen, der den Spalt ausfüllt. Im Anschluss entstehen Osteone, die nun die beiden Bruchenden miteinander verzapfen, ohne dass dabei resorptionsbedingte kortikale Formveränderungen entstehen (Schebitz und Mitarbeiter 1993). Die Distanzgrenze für das Auftreten einer Spaltheilung liegt nach Schenk und Mitarbeiter (1977) bei 0,5 mm.

Bei größeren Frakturspalten und Knochenenden, die nicht übereinander stehen, tritt die sekundäre Knochenbruchheilung auf. Sie stellt einen reparativen Vorgang dar, bei dem der Frakturspalt erst durch ein Ersatzgewebe aufgefüllt, die Frakturenden durch Kallusgewebe fixiert und das Gewebe sodann in Knochen umgebaut wird. Die Bildung des Kallus ist abhängig von der Bewegung im Frakturspalt und um so größer, je instabiler die Fraktur ist (Klein 2003). Ein gewisses Maß an intrafragmentärer Beweglichkeit ist jedoch zur Stimulation der Knochenbruchheilung von Vorteil (Goodship und Mitarbeiter 1985; Schebitz und Mitarbeiter 1993). Im Laufe der Frakturheilung wird das initiale Frakturhämatom resorbiert und durch Granulationsgewebe ersetzt, welches zu faserigem Bindegewebe und dann zum Faserknorpel umgebaut und letztlich durch Geflechtknochen ersetzt wird (Remedios 1999). Als letzter Schritt folgt in Anpassung an die mechanischen Belastungen der Umbau des Geflechts- zu Lamellenknochen. Parallel dazu wird die Kallusmasse abgebaut und den physiologischen und anatomischen Strukturen angeglichen (Schenk und Mitarbeiter 1977; Willenegger und Mitarbeiter 1971).

2.3 Die ventrale interkorporelle Spondylodese

Bei Patienten mit traumatischen und degenerativen Diskopathien der Halswirbelsäule kommt es zu beachtlichen Beeinträchtigungen der Gesundheit, deren Behebung z. T. nur durch einen operativen Eingriff, eine Spondylodese, erfolgen kann. Unter einer Spondylodese versteht man die operative Versteifung eines oder mehrerer Wirbelsäulensegmente. Durch die Entwicklung des ventralen Zugangs zur Halswirbelsäule durch Robinson und Mitarbeiter (1955) und der ventralen intervertebralen Spondylodese durch Smith-Robinson (Aronson und Mitarbeiter 1968) und Cloward (Aronson und Mitarbeiter 1968; Cloward 1988), werden heute Diskopathien mit gutem klinischem Erfolg operativ versorgt. Durch die anteriore zervikale Diskektomie wird eine sichere Dekompression des Spinalkanals und der Foramina intervertebralia ermöglicht und dadurch die Symptome Schmerz, Radikulopathie und Myelopathie beseitigt (Bailey und Mitarbeiter 1960; Bohlman und Mitarbeiter 1993; Cloward 1971; Cloward 1958; Emery und Mitarbeiter 1994 a; Robinson und Mitarbeiter 1955; Robinson und Mitarbeiter 1962; Savolainen und Mitarbeiter 1994).

Eine Diskektomie ohne intervertebrale Stabilisierung führt zum Kollaps des Bandscheibenfachs mit kyphotischer Fehlstellung des Wirbelsäulensegments, in dessen Folge rezidivierende klinische und neurologische Beschwerden auftreten können (Bohlman und Mitarbeiter 1993; Brodke und Mitarbeiter 1992; Emery und Mitarbeiter 1994 a; Laing und Mitarbeiter 2001; Lee und Mitarbeiter 1999; Pettersson und Mitarbeiter 1997; Robinson und Mitarbeiter 1955; Robinson und Mitarbeiter 1962; Savolainen und Mitarbeiter 1994). Aus diesem Grund wird nach der Diskektomie eine intervertebrale Spondylodese des Segments mit Aufrechterhaltung der Bandscheibenraumhöhe empfohlen (Aronson und Mitarbeiter 1968; Bohlman und Mitarbeiter 1993; Brodke und Mitarbeiter 1992; Dennis und Mitarbeiter 1989; Emery und Mitarbeiter 1994 a; Pettersson und Mitarbeiter 1997; Robinson und Mitarbeiter 1955; Robinson und Mitarbeiter 1962).

Um eine dauerhafte knöcherne Fusion benachbarter Wirbelkörper zu erreichen, ist neben der Wahl der Methode zur Spondylodese auch die Wahl des Implantats / Transplantats von Bedeutung. Im Besonderen ist bei der Wahl des Implantats darauf zu achten, dass es in der Lage ist, die Höhe des Intervertebralraums aufrechtzuerhalten. Das Implantat sollte auf Grund seiner biomechanischen Beanspruchung im Zwischenwirbelspalt mechanisch so stabil sein, dass es diesen Kräften standhalten kann. Es sollte darüber hinaus keine oder nur geringe immunologische Reaktionen hervorrufen. Seine osteokonduktive Eigenschaft sollte einwachsendem Knochengewebe als Leitschiene dienen, sein osteoinduktives Potenzial sollte die Bildung von Knochengewebe anregen.

2.4 Implantate zur Spondylodese

2.4.1 Autologa

Das derzeit verwendete Implantat zur Spondylodese der Wirbelsäule stellt der trikortikale Beckenkammspan dar (Cloward 1971; Dennis und Mitarbeiter 1989; Emery und Mitarbeiter 1994 a; Robinson und Mitarbeiter 1955; Robinson und Mitarbeiter 1962). Die klinische Erfolgsrate nach solider knöcherner Durchbauung liegt bei 88 - 97 % (Bohlman und Mitarbeiter 1993; Brodke und Mitarbeiter 1992; DePalma und Mitarbeiter 1972). In der Halswirbelsäule des Menschen stellt sich die vollständige knöcherne Durchbauung in der Regel nach 3 - 6 Monaten ein. Der Vorteil des Beckenkammspans liegt in seinem osteokonduktiven und osteoinduktiven Potenzial, welches durch seine dreidimensionale vitale knöcherne Struktur einschließlich der im Transplantat befindlichen Osteozyten, Osteoblasten und mesenchymalen Zellen begründet ist und die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Fusion entscheidend erhöhen kann. Bei der Wahl eines autologen Transplantats ist zudem die Gefahr immunologischer Reaktionen mit Osteolyse, wie sie beim Einsatz von Fremdmaterialien auftreten können, nicht gegeben.

Auf der anderen Seite führt die Verwendung nicht in jedem Falle zu einer stabilen knöchernen Fusion, so dass die Ausbildung von Pseudarthrosen mit einer Rate von 4 - 20 % beschrieben wurde. Auch wurde eine Implantatsinterung (Einsinken des Implantats in die Wirbelkörper unter Verlust von Bandscheibenraumhöhe) mit daraus resultierender kyphotischer Fehlstellung und neurologischer Symptomatik beobachtet (Brown und Mitarbeiter 1976, Parthiban und Mitarbeiter 2002).

Das Material steht in begrenztem Umfang zur Verfügung. Von Bedeutung ist das vor allem bei mehrsegmentalen Fusionen. Zudem ist die Entnahme des Spans mit einem Zweiteingriff verbunden, der in einem nicht unerheblichen Maße mit einer Entnahmemorbidität in der Größenordnung zwischen 9 und 49 % assoziiert ist (Arrington und Mitarbeiter 1996; Banwart und Mitarbeiter 1995; Goulet und Mitarbeiter 1997). Es kann eine große Bandbreite an Komplikationen beobachtet werden. Im Frühstadium treten gehäuft Wundhämatome, Schmerzen an der Entnahmestelle und Wundinfektionen auf. Langzeitkomplikationen sind Narbenbildung, Gefäß- und Nervenläsionen, Muskelverletzungen und -herniationen, sowie Ausbildung von Pseudarthrosen, Frakturen des Os ilium, peritoneale Perforation und Gehstörungen (Arrington und Mitarbeiter 1996; Banwart und Mitarbeiter 1995; Schnee und Mitarbeiter 1997).

2.4.2 Cage-Implantate

Auf Grund der hohen Komplikationsrate des Beckenkammspanns kam es zur Entwicklung von metallischen Implantaten, sogenannten Cages. 1986 verwendete Harms ein metallisches Implantat zur interkorporellen Spondylodese, welches er mit autologer Spongiosa augmentierte (Harms 2000). Bagby stellte 1988 ein schraubenförmiges Implantat zur lumbalen Wirbelkörperfusion vor. Den 30 x 25 mm großen, rostfreien, zylindrischen Stahlkorb (Cage) entwickelte Bagby zusammen mit dem Veterinärmediziner Grant zur Behandlung des „Wobbler-Syndroms“, einer Form der spondylarthrotischen Myelopathie des Pferdes (DeBowes und Mitarbeiter 1984; Kuslich und Mitarbeiter 1998). Dieser Cage wurde mit autologer Spongiosa gefüllt und formschlüssig in den Intervertebralraum verbracht. Die so operierten Tiere hatten eine gute Überlebenschance, es wurde sogar berichtet, dass es einigen möglich war an Rennen teilzunehmen und diese zu gewinnen (DeBowes und Mitarbeiter 1984). Der so entwickelte „Bagby and Kuslich“ (BAK) Cage wurde seitdem mit großem Erfolg klinisch in der Humanmedizin eingesetzt (Kuslich und Mitarbeiter 2000).

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Implantaten in unterschiedlichem Design und aus unterschiedlichen Materialien (Stahl, Titan, Karbon, Poly-Ethyl-Ether-Keton) zur intervertebralen Spondylodese entwickelt. Alle diese Implantate werden in das Bandscheibenfach verbracht. Ihre formschlüssige Verankerung macht ein Sichern mittels ventral angebrachter Osteosynthese-Platte überflüssig. Zusätzliche Aufgabe der Cages ist es, den Bandscheibenraum zu erhalten und während der knöchernen Durchbauung die mechanische Stabilität des Segments zu gewährleisten (Weiner und Mitarbeiter 1998). Überzeugen konnten Cages im Besonderen durch ihre biomechanischen Eigenschaften. So sind Cages in der Lage, die intraoperativ erzielte Distraction des Bandscheibenraumes besser zu erhalten, als es das autologe Knochenmaterial kann (Sandhu und Mitarbeiter 1996 b). In verschiedenen biomechanischen in vitro Untersuchungen an zervikalen und lumbalen Wirbelsäulenpräparaten konnte für verschiedenartige Cage-Designs eine höhere initiale Stabilität im Bewegungssegment im Vergleich zu mit Beckenkammspan versorgten Wirbelsäulensegmenten nachgewiesen werden (Brantigan und Mitarbeiter 1991; Brodke und Mitarbeiter 1997; Cunningham und Mitarbeiter 2002 a; Eysel und Mitarbeiter 2000; Heller und Mitarbeiter 1993; Jost und Mitarbeiter 1998; Lund und Mitarbeiter 1998; Nibu und Mitarbeiter 1997; Rapoff und Mitarbeiter 1997; Shimamoto und Mitarbeiter 2001; Shono Y. und Mitarbeiter 1993; Tencer und Mitarbeiter 1995; Wilke und Mitarbeiter 2000). Wie klinische Studien zeigten, können biomechanische Probleme, die bei der Verwendung des Beckenkammspanns auftreten, durch Cages an der Hals- und der Lendenwirbelsäule minimiert werden (Brantigan und Mitarbeiter 2000; Brodke und Mitarbeiter 1997; Hacker

2002; Hacker und Mitarbeiter 2000; Kuslich und Mitarbeiter 2000; Laing und Mitarbeiter 2001; Lange und Mitarbeiter 2000; Profeta und Mitarbeiter 2000). Obwohl gelegentlich der mit autologer Spongiosa beschickte Cage als neuer klinischer „Golden Standard“ bezeichnet wird (Weiner und Mitarbeiter 1998), ist zu bemerken, dass auch die Spongiosaentnahme mit einem Zweiteingriff und einer, allerdings geringeren Entnahmemorbidität verbunden ist (Colterjohn und Mitarbeiter 1997; Goulet und Mitarbeiter 1997; Hill und Mitarbeiter 1999). Die Entnahme der Spongiosa ist bisher jedoch eine Voraussetzung für die Einheilung des Implantats und die sichere knöcherne Durchbauung des Implantats (Weiner und Mitarbeiter 1998).

Als besonders geeignet für eine Augmentation mit Spongiosa gilt der von Harms entwickelte Mesh-Cage, der im Gegensatz zu den häufig verwandten schraubenartigen BAK-Cages ein hohes Füllvolumen besitzt. Die eingebrachte Spongiosa steht in direktem Kontakt zum angrenzenden Wirbelknochen. Der Nachteil dieses Cages liegt im „stress shielding“ des Spongiosa-Transplantats. Das Gewebe befindet sich innerhalb des mechanisch stabilen Harms-Cages und ist vor mechanischer Belastung abgeschirmt (Eysel und Mitarbeiter 2000; Kandziora und Mitarbeiter 2001 a; Kandziora und Mitarbeiter 2002 c). Restbeweglichkeit und einwirkende mechanische Kräfte sind für die Einheilung des Transplantats und die Knochenneubildung förderlich (Schell 2003).

2.5 Einsatz von Wachstumsfaktoren in der Spondylodese

Urist wies 1965 erstmals die osteoinduktiven Eigenschaften demineralisierter Knochenmatrix in extraskelettalem Gewebe nach. Der technische Fortschritt in der Identifikation und Isolierung von Proteinen sowie der molekularen Klonierung führten u. a. zur Entdeckung zahlreicher Wachstumsfaktoren. Diese Proteine sind löslich und niedermolekular und werden nach Lind (1998) und Trippel (1997) in folgende Gruppen eingeteilt: transforming growth factors (TGF) inklusive der bone morphogenetic proteins (BMP), platelet derived growth factors (PDGF), insulin like growth factors (IGF), fibroblast growth factors (FGF) und epidermal growth factors (EGF). Heute können mit Hilfe modifizierter Zelllinien eine Vielzahl der Wachstumsfaktoren in rekombinanter humaner (rh) Form hergestellt werden. Ein signifikant osteoinduktiver Effekt konnte jedoch nur bei einigen dieser Wachstumsfaktoren festgestellt werden (Lind 1998; Trippel 1997).

In der Wirbelsäulenchirurgie wird versucht, die interkorporelle Spondylodese mit Hilfe der Applikation von Wachstumsfaktoren zu stimulieren (Boden und Mitarbeiter 1999; Sandhu und Mitarbeiter 1996 a), um die bisher unumgängliche Entnahme von autologem,

osteoinduktivem Knochenmaterial, mit der Problematik der Entnahmemorbidität, zu vermeiden (David und Mitarbeiter 1999; Fischgrund und Mitarbeiter 1997; Grauer und Mitarbeiter 2001). Unter Zuhilfenahme dieser Wachstumsfaktoren sollen die Komplikationen gesenkt, der Patient schneller rehabilitiert und die Behandlungskosten dauerhaft reduziert werden (Boden und Mitarbeiter 2000).

2.5.1 Bone morphogenetic proteins

Es gibt bisher 15 charakterisierte BMP's, die der TGF- β Familie unterstellt werden. Den BMP's kommen vor allem Aufgaben in der Zellproliferation und -differenzierung zu. Eine Beteiligung wurde unter anderem in der frühen Phase der embryonalen Skelett-Entwicklung verschiedener Spezies, sowie bei der Morpho- und Organogenese beschrieben (Bubnoff und Mitarbeiter 2001; Ducky und Mitarbeiter 2000). Ihre Entdeckung verdanken jedoch beide Wachstumsfaktoren ihrer Fähigkeit zur Osteoinduktion und Knochenregeneration (Urist 1965).

Allein die Wachstumsfaktoren BMP-2 (Boden und Mitarbeiter 1999; Boden und Mitarbeiter 1998; Boden und Mitarbeiter 2000; David und Mitarbeiter 1999; Fischgrund und Mitarbeiter 1997; Hecht und Mitarbeiter 1999; Itoh und Mitarbeiter 1999; Kleeman und Mitarbeiter 2001; Martin und Mitarbeiter 1999; Meyer und Mitarbeiter 1999; Sandhu und Mitarbeiter 1997; Sandhu und Mitarbeiter 2001; Sandhu und Mitarbeiter 2002; Suh und Mitarbeiter 2002; Zdeblick und Mitarbeiter 1998; Zegzula und Mitarbeiter 1997) und BMP-7 (OP-1) (Cunningham und Mitarbeiter 1999; Grauer und Mitarbeiter 2001; Laursen und Mitarbeiter 1999; Magin und Mitarbeiter 2001; Paar und Mitarbeiter 2001; Paramore und Mitarbeiter 1999; Patel und Mitarbeiter 2001) konnten trotz zahlreich durchgeführter Studien einen signifikant osteoinduktiven Effekt unter Beweis stellen. So sind BMP-2 und BMP-7 in der Lage im ektopen Weichteilgewebe, sogar in Abwesenheit von Osteoprogenitor-Zellen, eine de novo Knochensynthese durch Stimulierung mesenchymaler Zellen zur Differenzierung zu knochenbildenden Zellen zu verursachen. Für beide Wachstumsfaktoren konnte in tierexperimentellen Studien eine im Vergleich zum autologen Knochen-Transplantat signifikant schnellere und effektivere Knochenneubildung nachgewiesen werden. (Cunningham und Mitarbeiter 1999; Grauer und Mitarbeiter 2001; Kleeman und Mitarbeiter 2001; Laursen und Mitarbeiter 1999; Magin und Mitarbeiter 2001; Martin und Mitarbeiter 1999; Meyer und Mitarbeiter 1999; Paar und Mitarbeiter 2001; Paramore und Mitarbeiter 1999; Sandhu und Mitarbeiter 1997; Sandhu und Mitarbeiter 2002; Suh und Mitarbeiter 2002; Zdeblick und Mitarbeiter 1998; Zegzula und Mitarbeiter 1997). Die osteoinduktiven Eigenschaften des BMP-7 sind im Vergleich zu BMP-2 geringer. In einer vergleichenden Studie zur

Wirbelkörperfusion am Hund von Cunningham und Mitarbeiter (2002 b) konnte gezeigt werden, dass die Wirbelkörper bei Applikation des BMP-7 auf autologem Beckenkammspan in 83 % der untersuchten Fälle fusionierten, während bei der Applikation auf Kollagenschwamm 72 % fusionierten. In einem ähnlichen Modell am Hund konnten Sandhu und Mitarbeiter (1996 a) für die kombinierte Applikation von BMP-2 auf kollagenem Carrier in allen Fällen (100 %) eine Fusion der Wirbelkörper nachweisen.

BMP-2 wird in der experimentellen Wirbelsäulen Chirurgie in Kombination mit kollagenen Trägersystemen bereits in ersten klinischen Studien eingesetzt (Boden 2000; Boden und Mitarbeiter 2000). Auf Grund der hohen osteoinduktiven Potenz ist BMP-2 in der Lage solide Fusionen zu forcieren. Einzelne Autoren empfehlen den Einsatz des BMP-2, um eine schnelle, stabile und damit sichere Wirbelkörperfusion zu erreichen (David und Mitarbeiter 1999; Fischgrund und Mitarbeiter 1997; Hecht und Mitarbeiter 1999). Es wurde jedoch auch gezeigt, dass es bei spinaler Applikation zu Verknöcherungen im Ligamentum flavum kommen kann, in dessen Folge das Rückenmark komprimiert wird (Mimatsu und Mitarbeiter 1997). Hoshi und Mitarbeiter (1997) zeigten, dass es durch Verknöcherungen des spinalen Bandapparats, hier speziell des Ligamentum longitudinale posterior, zu einer neurologisch wirksamen Rückenmarkskompression kommen kann. In anderen Arbeiten wurde gezeigt, dass dem BMP-2 eine entscheidende Bedeutung bei der hereditär auftretenden „ossification of the posterior longitudinal ligament“ zukommt (OPLL), die mit einer Myelopathie einhergeht. BMP-2 ist hier für die Transformation von Fibroblasten zu Osteoblasten verantwortlich (Hoshi und Mitarbeiter 1997; Kon und Mitarbeiter 1997).

2.5.2 Autologes Thrombozytenkonzentrat

1982 beschrieben Knighton und Mitarbeiter die Fähigkeit von Thrombozyten und Fibrin, die Angiogenese, Fibroplasie, Kollagensynthese und Monozytenwanderung zu initiieren. Einige in vitro und in vivo Untersuchungen konnten einen signifikanten osteoinduktiven Effekt für die Applikation von Platelet rich Plasma (PRP) zeigen (Arm und Mitarbeiter 1996; Bilk 2001; Carlson 2000; Landesberg und Mitarbeiter 2000; Lee und Mitarbeiter 2000; Marx und Mitarbeiter 1998). PRP ist ein Thrombozytenkonzentrat, welches aus Vollblut gewonnen wird. Da ausschließlich körpereigene Substanzen zur Anwendung kommen, ist die Gefahr von immunologischen Reaktionen und Übertragung von Infektionskrankheiten ausgeschlossen. Im PRP finden sich hauptsächlich die Wachstumsfaktoren PDGF (platelet derived growth factor), TGF- β und IGF-I (Weibrich und Mitarbeiter 2002 a). PDGF fördert die Wundheilung, Angiogenese, sowie Zelldifferenzierung. Es aktiviert ferner die Wirkung weiterer Wachstumsfaktoren, welche wiederum auf die Aktivität von Fibroblasten und

Osteoblasten stimulierend wirken. In ersten klinischen Anwendungen wurde autologes Platelet rich Plasma zur Therapie von Hautulcera eingesetzt und führte zu unerwarteten Heilungserfolgen (Knighton und Mitarbeiter 1986). In einer Folgestudie wurde ein hochsignifikanter Effekt für die Behandlung chronisch therapie-resistenter Hautulcera mit topisch appliziertem autologem PRP beobachtet (Knighton und Mitarbeiter 1990).

Hood und Mitarbeiter (1993) beschrieben erstmals die perioperative Gewinnung von patienteneigenem Thrombozytenkonzentrat, um daraus durch Aktivierung mit Calcium und Thrombin ein sogenanntes Plättchen-Gel herzustellen. Dieses Material gilt als „physiologischer Kleber“ mit Wundheilungseigenschaften (Hood und Mitarbeiter 1993). Autologes Thrombozytenkonzentrat und daraus hergestelltes Plättchen-Gel findet Verwendung in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zur Auffüllung von Knochendefekten. Hier zeigte sich, dass es zu einem signifikanten Anstieg bei der Bildung von Alveolarknochen und der Knochendichte kommt. Außerdem verbessert die Anwendung von PRP sowohl die Bindegewebsreparatur als auch die Knochenregeneration (Anitua 1999; Howell und Mitarbeiter 1997; Marx und Mitarbeiter 1998).

Auch die Kombination von PRP mit synthetischen Knochenersatzmaterialien beschleunigt den Umbau der Augmentate in eigenes, ortständiges Knochenregenerat deutlich. Daraus resultiert eine wesentlich frühere funktionelle Belastungsmöglichkeit der Implantate (Eymer und Mitarbeiter 1999).

2.6 Knochenersatzmaterialien

Moderne Osteosynthesematerialien und –methoden machen die Stabilisierung von Defiziten der Knochensubstanz oder von in seiner Kontinuität unterbrochenem Knochen möglich. Ein optimaler Ersatz konnte jedoch nur mittels Auffüllung von Defekten durch das Einbringen autologen Knochens erfolgen und eine annähernd funktionelle wie ästhetische Restitution erbringen. Um die Entnahme von eigenem Knochengewebe zu umgehen, versuchte man Materialien zu finden, die an Stelle des autologen Knochens transplantiert werden könnten.

Das Ziel der Entwicklung alternativer Substanzen sollte die Verwendung von autologen resp. allogenen Transplantaten reduzieren bzw. diese ersetzen. Substanzen, die an Stelle körpereigenen Knochens implantiert werden, werden unter dem Begriff der Knochenersatzmaterialien zusammengefasst (Rueger 1992).

Nach Rueger werden Knochersatzmaterialien in drei Gruppen unterteilt: Erstens in organische Knochenersatzmittel wie Kollagen, Knochenmatrix oder enteiweißtes Korallenskelett. Zweitens sind die Composites zu nennen, wie Kollagen mit Kalziumphosphatkeramik, demineralisierte Knochenmatrix oder gereinigte Knochenmatrixextrakte mit Trägermaterialien. Als dritte Gruppe nennt Rueger (1992) anorganische, synthetische Knochenersatzmittel wie Kalziumphosphatkeramiken, Biogläser, Glaskeramiken oder hydrothermisch umgewandelte Korallen.

2.6.1 Mineralisiertes Kollagen

Untersuchungen an vier Tierspezies (Ratte, Kaninchen, Hund und Affe) zeigten, dass eine beschleunigte Knochenregeneration unter Verwendung von reinen Kollagen-Vlies-Implantaten eintritt. Der Beschleunigungseffekt wird dabei primär der Frühphase der Knochendefektheilung zugesprochen, da hier die Ablagerung von Apatit, begünstigt durch die fibrilläre Struktur des Kollagens als Kristallisationskeim, erhöht ist. In vitro und in vivo zeigten Studien, dass das heterologe Kollagen-Vlies sowohl die Mineralisation als auch die Syntheseleistung der knochenbildenden Zellen steigert und hierdurch eine schnellere Durchbauung von Knochendefekten erzielt werden kann (Joos und Mitarbeiter 1979). In weiteren Studien wurde gezeigt, dass Kollagen-Vlies zur Auffüllung von Knochendefekten geeignet ist. Eine Wiederherstellungsplastik ist auf Grund der geringen Stabilität des Kollagens jedoch nicht möglich (Springorum 1980).

Nicht nur dem Kollagen, sondern auch dem Kalziumphosphat kommt eine osteogene Potenz zu. In Tierversuchen zeigte sich seine gute Verträglichkeit. Kalziumphosphatkeramiken, eingebracht in die Tibia, zeigten durchaus gleichwertige Knochen- und Knochenmarkzubildungen im Vergleich zu autologer Spongiosa (Jarcho 1981; Köster und Mitarbeiter 1979; Mittelmeier und Mitarbeiter 1980; Osborn 1979; Osborn 1987). Im engen Kontaktbereich zwischen Hydroxylapatit und Knochen kommt es randständig zum An- und Einwachsen von Knochengewebe durch ortsansässige Osteozyten, es tritt jedoch keine aktive Knochenregeneration durch neu gebildete Osteoblasten ein (Donath und Mitarbeiter 1985; Rueger 1992).

Eine Kombination aus Kollagen und Hydroxylapatit scheint die osteokonduktiven Eigenschaften des autologen Knochens effektiv zu imitieren. In verschiedenen Studien wurden Kombinationen dieser Stoffe getestet und osteoinduktive Effekte festgestellt. Es ist jedoch schwierig, ein geeignetes Mischungsverhältnis und eine gleichmäßige Verteilung der Hydroxylapatit-Granula im Kollagen-Vlies zu erreichen (Nizard 1981). Dies führte neben der

Entwicklung industriell gefertigter Kollagen-Kalziumphosphat-Mischungen auch zur Entwicklung des mineralisierten Kollagens.

Bei mineralisiertem Kollagen handelt es sich um Typ I Kollagen bovinen Ursprungs, dessen dreidimensionale wie auch chemische Struktur die Architektur und chemische Zusammensetzung des Knochens nachahmt. Beim Herstellungsprozess wird eine saure, kalziumhaltige Kollagenlösung mit einem phosphathaltigen Puffer neutralisiert. Zum einen formen sich dabei die Kollagenfibrillen zu einem dreidimensionalen Netzwerk und zum anderen nutzt das dabei entstehende Kalziumphosphat die Kollagenfibrillen als Mineralisationsschiene. Es wird an ihnen gleichmäßig ausgefällt und bildet so eine osteokonduktive Matrix (Gelinsky und Mitarbeiter 2004; Tay und Mitarbeiter 1998).

Der poröse Aufbau mit einer Maschenweite von 200 µm bewirkt, dass Knochenzellen und Blutkapillaren das Implantat penetrieren und es so schneller im Organismus festigen und verankern können. Allerdings ist dieses Material nicht fähig, lasttragende Funktionen zu übernehmen. Aus diesem Grund kann mineralisiertes Kollagen nur in Kombination mit dauerhaft oder temporär stabilisierenden Implantaten Verwendung finden, wie z.B. Marknagel, Platten oder Cages, je nach Anwendungsgebiet (Gelinsky und Mitarbeiter 2004).

2.7 Integration des Implantats

Abstoßungsreaktionen, mangelnde mechanische Stabilität der Implantat-Gewebe-Schicht, Infektionen und Entzündungen sind Folge von unzureichenden oder überschießenden aktiven Wechselwirkungen zwischen Implantat und angrenzendem Gewebe und Ursachen für schlechtes Integrationsverhalten von Implantaten. Häufig resultiert daraus eine Revision des Implantats. Durch die Beschichtung des Implantats mit einem integrinspezifischen Molekül soll die integrinvermittelte Bindung körpereigener Zellen an die Implantat-Oberfläche induziert werden (Kantlehner und Mitarbeiter 1999).

Es ist möglich, das Implantat mit Adhäsionsproteinen der extrazellulären Matrix (Fibronectin, Vitronectin, Kollagen) zu beschichten. Eine weitere Möglichkeit ist die Beschichtung mit kurzkettigen Peptidsequenzen von Adhäsionsproteinen, die eine entsprechende Aktivität besitzen (Delforge und Mitarbeiter 1996; Hern und Mitarbeiter 1998).

2.7.1 Zyklisches RGD

Die Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Aspartam (RGD, Einzelbuchstaben-Code siehe Anhang Tabelle 21) wird auch als universelles Zellerkennungsmotiv bezeichnet, da sie in einem Großteil der Matrixproteine vorkommt (Pierschbacher und Mitarbeiter 1984; Ruoslahti und Mitarbeiter 1987). Es hat sich gezeigt, dass die RGD-Sequenz im Fibronectin verantwortlich für die Zellbindung ist. Daher ist man bestrebt RGD-basierte Therapeutika zu entwickeln, welche in der Lage sind Zell-Interaktionen mit artifiziellen Geweben zu stimulieren (Craig und Mitarbeiter 1995).

In zyklischen Peptiden wird die RGD-Peptid Sequenz begleitet von anderen Aminosäuren, um ein Ringsystem zu bilden. In der zyklischen Form ist die Konformation der RGD-Sequenz fixiert und so potenter als in der linearen Form, da hier auf Grund von sterischen Abstoßungsreaktionen die Stellung der einzelnen Atome variiert. Zyklische RGD-Verbindungen sind zudem resistent gegenüber Proteasen (Schaffner und Mitarbeiter 2003).

Integrine sind Adhäsions-Rezeptoren der Zellmembran. Sie interagieren mit der extrazellulären Matrix durch Änderung ihrer Konformation bei Bindung eines RGD-abhängigen Liganden. Die RGD-Sequenz kommt in Proteinen wie Fibronectin, Vitronectin, Bone Sialoprotein, Fibrinogen, Kollagen und anderen vor und bedingt nach der Bindung eines dieser Moleküle eine Transformation resp. Aktivierung der Zelle (Blancher und Mitarbeiter 1996; Duong und Mitarbeiter 2000; Robey 1996).

Im Knochengewebe findet man Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten. Das Osteopontin und Bone Sialoprotein sind beteiligt an den Aufbau- und Resorptionsprozessen im Knochen. Beide beinhalten die RGD-Sequenz. Osteopontin vermittelt die Osteoklasten-Bindung, während Bone Sialoprotein nur in mineralisiertem Knochen sowie Osteoblasten aber nicht in Osteoklasten gefunden wird (Horton 1995; Horton und Mitarbeiter 1995). Die RGD-Sequenz des Bone Sialoproteins erhöht die Anheftung der Osteoblasten, fördert die Zellteilung und reguliert die Mineralisation (Rezania und Mitarbeiter 1999 a).

Um die RGD-Sequenz klinisch nutzbar zu machen, wurden Verfahren entwickelt, in denen das hochselektive Cyclopeptid c(-RGD- D-Phenylalanin-Lysin-) mit einem in der Länge optimierten Spacer verbunden und an eine Acrylsäure als Ankergruppe geheftet wird. Das so entstandene Peptid kann dazu genutzt werden, um Implantate zu beschichten (Kantlehner und Mitarbeiter 1999). Das Peptid bindet kovalent an die Implantat-Oberfläche (Kantlehner und Mitarbeiter 1999). Es konnte gezeigt werden, dass bevorzugt Osteoblasten an

Materialien binden, die mit diesem Zyklopeptid beschichtet wurden. Das Peptid besitzt eine hohe Affinität für $\alpha_7\beta_3$ - und $\alpha_7\beta_5$ - Rezeptoren, die auf der Zelloberfläche von Osteoblasten (Abb. 6) zu finden sind (Hu und Mitarbeiter 2003; Kantlehner und Mitarbeiter 1999; Kantlehner und Mitarbeiter 2000; Schaffner und Mitarbeiter 1999). Die Mineralisierung der extrazellulären Matrix wird durch Bindung von RGD-Liganden an den $\alpha\beta_3$ - Rezeptoren induziert und reguliert (Schneider und Mitarbeiter 2001).

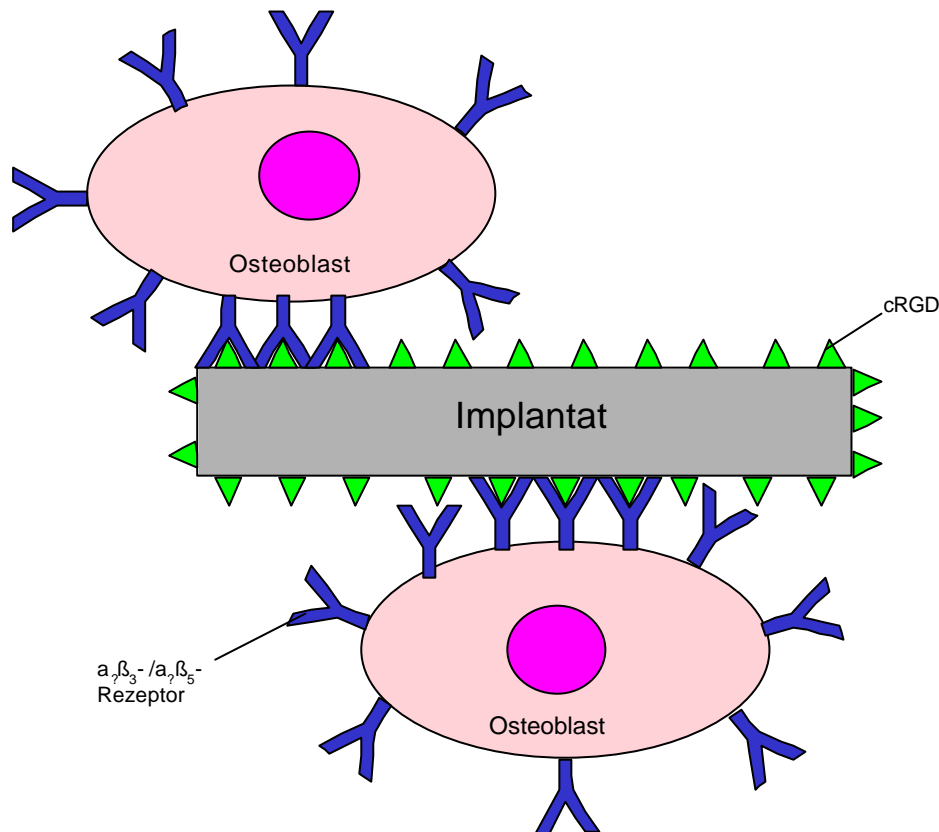


Abb. 6 Durch RGD vermittelte Adhäsion von Osteoblasten

In einer Studie an Hunden konnte gezeigt werden, dass ein mit RGD beschichtetes Implantat nach drei Monaten einen signifikant höheren Knochenkontakt aufweist. Dieser Effekt war unabhängig von der Beschaffenheit der Oberfläche des Implantats und war an das Vorhandensein des RGD-Peptids gebunden (Schliephake und Mitarbeiter 2002).

2.8 Beurteilung der Wirbelkörperfusion

2.8.1 Histologische Untersuchung

Die histologische Aufarbeitung des Halswirbelsäulensegments drei / vier bietet die Möglichkeit, das Geschehen im Detail und hier im Besonderen die Fusion der Wirbelkörper zu beurteilen. Unterschiedliche Färbemethoden ermöglichen die differenzierte Darstellung bestimmter Strukturen, Gewebe, Zellen bis hin zu Makromolekülen. Durch die Möglichkeit der Einbettung in Kunststoff lassen sich sehr dünne Schnitte anfertigen, die im Hinblick auf die Morphologie gut zu beurteilen sind. Zudem sind diese Präparate für eine exakte histomorphometrische Auswertung geeignet. Die Kunststoffeinbettung bietet darüber hinaus die Möglichkeit, nichtentkalktes Gewebe zu schneiden, so dass hier die Differenzierung von mineralisiertem und nicht mineralisiertem Gewebe möglich ist. Für die allgemein übliche Form der Paraffineinbettung müssten die Präparate zuvor entkalkt werden (Donath 1987; Ripamonti 1991; Takaoka und Mitarbeiter 1988; Urist und Mitarbeiter 1987).

Mit Hilfe von Übersichtsfärbungen (z.B. modifizierte Safranin-Orange / von Kossa, Trichrom nach Masson-Goldner) kann neu gebildetes Gewebe im Zwischenwirbelspalt histologisch dargestellt werden. Im Bereich des Implantat-Wirbelkörperkontaktes können immunologische Reaktionen über das Vorhandensein von Fremdkörperriesenzellen, Hypervaskularisierung und Entzündungszellen identifiziert und beurteilt werden.

2.8.2 Histomorphometrische Untersuchung

Der Kontaktbereich zwischen Cage-Implantat und Knochen kann anhand semiquantitativer Bewertungsmethoden (Scoring) post mortem makroskopisch oder mikroskopisch beurteilt werden. Im Anschluss bietet sich der Vergleich mit einer automatisierten Auswertungsmethode an. Auf diese Art können Flächen, Zellen oder Veränderungen in histologischen Präparaten, die mittels verschiedener Färbungen (Safranin-Orange / von Kossa, Masson-Goldner-Trichrom, Safranin-Orange / Lichtgrün, Astrablau) markiert sind, morphometrisch erfasst werden.

Emery und Mitarbeiter (1994 b) entwickelten eine „7-Punkte-Skala“ zur Beurteilung des Gewebes im Zwischenwirbelbereich nach ventraler Dekompression der Thorakalwirbel mittels partieller Korpektomie und Einbringen eines autologen Beckenkammspanns. Dabei vergibt er null Punkte für einen leeren Spalt und sieben Punkte für einen mit Knochen aufgefüllten. Auch Blattert und Mitarbeiter verwendeten zur Beurteilung der transpedikulären

lumbalen Fusion mittels Hydroxylapatit resp. autologem Beckenkammspan im Schafsmodell eine Graduierung, die das Vorhandensein von Knochengewebe, Knorpelgewebe und Entzündungsreaktionen bewertet (Blattert und Mitarbeiter 2002; Blattert und Mitarbeiter 2003). Nur die Reproduzierbarkeit und Repräsentanz eines solchen Scores kann die Aussagekraft der Ergebnisse gewährleisten. Generell schränken intraindividuelle Unterschiede die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit semiquantitativer Auswertungsmethoden ein. Aus diesem Grund sollten die Untersuchungen von mehreren Untersuchern durchgeführt werden.

Quantitative computergestützte Auswertungsmethoden bieten die Möglichkeit, histologische Präparate direkt miteinander zu vergleichen, und ermöglichen so eine hohe Reproduzierbarkeit. Allerdings hat auch hier von Seiten des Anwenders unter Umständen eine Korrektur zu erfolgen, wenn z.B. Färbemängel oder Präparationsschäden auftreten (Hunt und Mitarbeiter 1995).

Für unterschiedliche Fragestellungen sind computergestützte, bildanalytische Programme nutzbar. Zur Quantifizierung von Knochenneubildung bei Tibiadefekten im Rattenmodell nutzen Alkan und Mitarbeiter (2002) ein Bildanalyseprogramm. Mittels computergestütztem Analysesystem an anilinblau gefärbten histologischen Präparaten von Wirbel- und Beckenknochen bestimmten Thomsen und Mitarbeiter (2002) u. a. die Fläche trabekulären Knochens und die des Knochenmarks innerhalb des histologischen Schnitts. Kandziora und Mitarbeiter (2002 c) nutzten erfolgreich zur Flächenberechnung von Knochen, Knorpel und mineralisiertem Knorpel an Präparaten zur interkorporellen zervikalen Spondylodese mittels unterschiedlicher Cages in einer definierten „Region of Interest“ (ROI) das Programm KS 400 Version 3.0 der Firma Carl Zeiss Vision GmbH.

2.9 Tiermodell Schaf

Die experimentelle Evaluation der interkorporellen Spondylodese im Langzeitversuch ist bis heute nur mit Hilfe von Tierversuchen durchführbar. Im Hinblick auf die Erprobung neuer Verfahren und Materialien ist es notwendig, gezielt und standardisiert gesetzte Defekte biomechanisch, radiologisch und auch histologisch zu beurteilen, um so Rückschlüsse für eine eventuelle Anwendung am Menschen ziehen zu können. Um der ethischen Verantwortung gerecht zu werden, ist es notwendig die Versuchstierspezies sorgfältig auszuwählen. Auf Grund seiner Körpergröße wird das Schaf in der orthopädischen und traumatologischen Forschung eingesetzt (Lee und Mitarbeiter 1999; Slater und Mitarbeiter 1988). Bereits Wilke und Mitarbeiter (1997 a) und Cain und Mitarbeiter (1995) beschrieben

die Halswirbelsäule des Schafes als ein valides Modell zur Beurteilung von Spondylodeseverfahren. Kandziora und Mitarbeiter (2001 b) zeigten, dass die Halswirbelsäule des Schafes trotz geometrischer und biomechanischer Unterschiede zur menschlichen Halswirbelsäule als Versuchsmodell geeignet ist. So weist die ovine Halswirbelsäule und hier im Besonderen das Bewegungssegment C3 / C4 (Halswirbel drei / Halswirbel vier) große anatomische und biomechanische Ähnlichkeiten mit dem äquivalenten menschlichen Segment auf (Kandziora F. und Mitarbeiter 2001 b).