

### 6. Zusammenfassung

Die operative Versteifung von einem oder mehreren Wirbelsegmenten (Spondylodese), ist ein etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung von Erkrankungen der Wirbelsäule. Als interkorporelles Implantat zur dauerhaften Versteifung des Halswirbelsegments drei / vier wurde der seit 1986 im klinischen Einsatz am Menschen befindliche Harms-Cage verwendet. Bis heute ist die Nutzung der autologen Spongiosa aus dem Beckenkamm unumgänglich, um das stabilisierende metallische Implantat mit osteokonduktiven und -induktiven Eigenschaften zu versehen, welche die Einheilung und den Erfolg der Spondylodese beschleunigen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war der histomorphologische und histomorphometrische Vergleich einer standardisierten, mit Harms-Cage versorgten Spondylodese der ovinen Halswirbelsäule. 31 zweijährige weibliche Merino Schafe wurden an C3 / C4 diskektomiert und mittels Harms-Cage-Implantat nach folgender Gruppeneinteilung fusioniert:

Gruppe eins, Harms-Cage mit einem mineralisierten Kollagen augmentiert (n = 8); Gruppe zwei, Harms-Cage mit mineralisiertem Kollagen augmentiert und mit autologem Thrombozytenkonzentrat beschichtet (n = 8); Gruppe drei, Harms-Cage mit mineralisiertem Kollagen augmentiert und mit dem Wachstumsfaktor rh BMP-2 beschichtet (n = 8); Gruppe vier, Harms-Cage mit durch cRGD-Peptid beschichtetem mineralisiertem Kollagen augmentiert (n = 7). Als Kontrolle (Gruppe fünf; n = 8) diente eine unbehandelte Gruppe von Tieren. 12 Wochen post operationem wurden die Tiere euthanasiert und das Bewegungssegment C3 / C4 entnommen. Im Anschluss erfolgte die histologische Aufarbeitung. Die quantitative Beurteilung der Präparate gefärbt nach Masson-Goldner, Safranin – Orange / von Kossa, Safranin – Orange / Lichtgrün und Astrablau umfasste die Erfassung der Gewebearten, die Vaskularisierung und auftretende Fremdkörperreaktionen im Intervertebralraum. Bei der anschließenden histomorphometrischen Auswertung wurden die prozentualen Anteile des Knochengewebes, des Knorpelgewebes und des mineralisierten Knorpelgewebes in einer definierten „Region of Interest“ (ROI) erfasst, die den ehemaligen Bandscheibenraum mit einschloss.

Der ehemalige Intervertebralraum zeigte sich in den Präparaten der Gruppe eins überwiegend als bindegewebig-knorpelig erschlossen. Teilweise war Restgewebe des mineralisierten Kollagens erhalten. Nur in einem Fall konnte eine vollständige Fusion nachgewiesen werden. Kein Präparat der Gruppe zwei zeigte eine knöcherne Fusion der

Wirbelkörper. In dieser Gruppe waren die Wirbelkörper durch ein gleichmäßiges knorpelig-bindegewebiges Band voneinander getrennt, in dessen Umgebung Knochenneubildungen erkennbar waren. Die Gruppe drei zeichnete sich durch fortgeschrittene lamelläre Knochenneubildungen ventral und im ehemaligen Intervertebralraum aus. In drei Fällen dieser Gruppe war eine vollständige knöcherne Fusion nachweisbar. Auch in den Präparaten der Gruppe vier konnte eine fortgeschrittene Knochenneubildung im Intervertebralraum nachgewiesen werden, zwei Fälle dieser Gruppe wiesen eine knöcherne Wirbelkörperfusion auf. Die Präparate der Gruppe fünf wiesen im Intervertebralraum eine intakte Bandscheibe auf.

Die Gruppen drei und vier wiesen im Vergleich zu den Gruppen eins und zwei signifikant mehr Knochen in der ROI auf. Der Anteil des mineralisierten Knorpels an der ROI lies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erkennen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben zudem gezeigt, dass diese Verfahren geeignet sind, den „Golden Standard“, das Beckenkammspanimplantat, zum 12 - Wochenzeitpunkt gleichwertig zu ersetzen. Im Vergleich der Gruppen eins und zwei untereinander zeigte sich, dass durch die Beschichtung mit autologem Thrombozytenkonzentrat keine deutlich fördernden Effekte auf die Spondylodese auftraten. Fremdkörperreaktionen traten in den untersuchten Gruppen eins - vier im Zusammenhang mit der Sinterung des Harms-Cages auf. Die zusätzliche Behandlung mit rh BMP-2 (Gruppe drei) oder mit cRGD (Gruppe vier) in Kombination mit dem mineralisierten Kollagen zeigte sich erfolgreich. Beide Verfahren waren nicht nur in der Lage die Spondylodese zu forcieren, sondern brachten auch bessere Ergebnisse als der in der Literatur beschriebene, mit autologer Spongiosa augmentierte Harms-Cage. Die Verwendung des rh BMP-2 ist nicht unumstritten. Es verfügt einerseits über eine hohe knochenbildende Potenz, jedoch wurden in der Literatur auch bedeutende negative Nebenwirkungen beschrieben. In der vorliegenden Studie wurden keine Komplikationen festgestellt. Vermutlich wurde die beobachtete starke ventrale Kallusbildung nicht durch das rh BMP-2 an sich, sondern durch die Applikation des rh BMP-2 auf einem Kollagen-Carrier verursacht. Deshalb sollte die Verwendung des rh BMP-2 auf kollagenem Carrier zunächst der experimentellen Forschung vorbehalten bleiben.

Das zyklische RGD-Peptid, welches bisher nur in experimentellen Studien verwendet wurde, stimulierte die Spondylodese in ähnlicher Weise wie rh BMP-2, jedoch blieben hier Nebeneffekte aus. Die Kombination des RGD-Peptids mit einer osteokonduktiven Matrix zeigte sehr gute Ergebnisse bezüglich der Spondylodese und war der Verwendung des autologen Spongiosa-Transplantats klar überlegen.

Damit zeigte die vorliegende Studie, dass das cRGD einen Wirkstoff darstellt, der die Osseointegration beschleunigt und in der Lage ist, die Knochenneubildung zu forcieren. Für die Verwendung des cRGD zur Spondylodese spricht auch, dass die 12-wöchige Applikation zu keinen Nebenwirkungen wie immunologischen Reaktionen und Fremdkörperreaktionen führte. Vor dem klinischen Einsatz ist es notwendig diese Aminosäuresequenz auch in Langzeitstudien auf etwaig auftretende Nebenwirkungen hin zu untersuchen.