

Aus der Klinik für Orthopädie des Centrums für Muskuloskeletale
Chirurgie (Charité Centrum 09)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich von Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten
und Finite-Elemente-Modellen durch Metaanalysen zum
segmentalen Bewegungsausmaß vor und nach lumbalen
Bandscheibenprothesen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Bohn

aus Stuttgart

Datum der Promotion: 4. März 2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abstracts	3
1.1 Deutsch.....	3
1.2 Englisch.....	4
2. Manteltext	5
2.1 Einleitung	5
2.1.1 Hintergrund.....	5
2.1.2 Zur Biomechanik des Bewegungssegments	5
2.1.3 Wirbelsäulensimulator mit Kadaverpräparat	6
2.1.4 Finite-Elemente-Modell.....	7
2.1.5 Das Implantat künstliche Bandscheibe	7
2.1.6 Forschungsgegenstand.....	8
2.2 Methodik	8
2.2.1 Studientyp.....	8
2.2.2 Endpunkt.....	8
2.2.3 Einschlusskriterien	8
2.2.4 Ausschlusskriterien	9
2.2.5 Schlüsselfragen	9
2.2.6 Datenmanagement.....	9
2.3 Ergebnisse	11
2.3.1 Überblick	11
2.3.2 Bewegungsausmaß bei Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten	12
2.3.3 Bewegungsausmaß bei Finite-Elemente-Modellen.....	13
2.3.4 Ergebnis aus den Einzelanalysen zum Bewegungsausmaß von Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten und Finite-Elemente-Modellen	14
2.3.5 Bewegungsausmaß im Vergleich von Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten und Finite-Elemente-Modellen.....	15
2.3.6 Ergebnisse zu den Implantaten	15
2.4 Diskussion	17
2.4.1 Einleitung.....	17
2.4.2 Methodik.....	18
2.4.3 Ergebnisse.....	20
2.5 Schlussfolgerung	22
2.6 Literaturverzeichnis.....	22
3. Eidesstattliche Versicherung.....	25
4. Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	26
5. Auszug aus der Journal Summary List	28
6. Druckexemplar der Originalpublikation.....	29
7. Lebenslauf	42
8. Komplette Publikationsliste	43
9. Danksagung.....	44

1. Abstracts

1.1 Deutsch

Zur Beurteilung von bewegungserhaltenden Wirbelsäulenimplantaten stellen In-vitro-Tests Informationen zu biomechanischen Eigenschaften der spinalen Bewegungssegmente bereit. Aufgrund des aufrechten Gangs des Menschen bei der Fortbewegung sind Tierstudien nicht geeignet. Stattdessen werden Wirbelsäulensimulatoren, in denen Kadaverpräparate befestigt sind (spine simulators with cadavers = SSCs) und Finite-Elemente-Modelle (finite element models = FEMs) als alternative und komplementäre In-vitro-Testmethoden verwendet, um die Biomechanik der menschlichen Wirbelsäule zu beurteilen. Eine der Hauptfunktionen des spinalen Bewegungssegments sowie der bewegungserhaltenden Implantate ist das Bewegungsausmaß (range of motion = ROM).

In dieser Arbeit werden die segmentalen ROM-Daten, welche durch die beiden In-vitro-Testmethoden SSC und FEM generiert wurden, verglichen. Es soll herausgefunden werden, ob beide Testmethoden die gleichen Ergebnisse für gleiche Bewegungssegmente, gleiche Bewegungsrichtungen und gleiche totale Bandscheibenprothesen vom Ball-und-Kugel-Typ (ball-and-socket total disc replacement = bsTDR) liefern.

Dazu werden auf Grund der Studienlage exemplarisch die lumbalen ROM-Daten aus 21 SSC-Studien und 16 FEM-Studien extrahiert, wodurch ermöglicht wird, 39 SSC- und 31 FEM-Metaanalysen (meta-analyses = MAs) zu erstellen. Zusätzlich werden 20 Vergleichsanalysen zu SSCs und FEMs durchgeführt.

Im Vergleich zum zunächst untersuchten intakten lumbalen spinalen Bewegungssegment wird nach Implantation von bsTDRs bei SSCs die ROM in nur 59 Prozent ($n=23/39$) der MAs wiederhergestellt. In FEMs wird die ROM dagegen in 90 Prozent der MAs wiederhergestellt ($n=28/31$). In den 20 Analysen zum direkten Vergleich von SSCs und FEMs besteht ein signifikanter Unterschied der ROM in zehn Prozent ($n=2/20$).

Mit der Analysetechnik dieser Arbeit wird ein neuer Ansatz geschaffen, um die beiden abhängigen In-vitro-Testmethoden SSC und FEM vergleichen zu können.

Aus den erhaltenen lumbalen segmentalen ROM-Daten für mehrere Bewegungssegmente, Bewegungsrichtungen und bsTDRs vor und nach dem Einsetzen der Implantate ist zu schlussfolgern, dass SSC- und FEM-Daten nicht uneingeschränkt alternativ und komplementär verwendet werden können. Die Ursachenfindung für die unterschiedlichen Ergebnisse ist nicht Bestandteil dieser Arbeit. Weitere Vergleiche zwischen SSC- und FEM-Daten sollten erfolgen, gegebenenfalls mit anderen Kriterien und Endpunkten, um die Komplexität der Wirbelsäule über

Daten so gut als möglich abzubilden, insbesondere zur Überprüfung von bewegungserhaltenden Implantaten.

1.2 Englisch

In vitro tests provide information on the biomechanical properties of the spinal motion segments for the assessment of spinal implants that maintain motion. Animal studies are unsuitable for this because of the upright gait of humans when moving. Instead, spine simulators in which cadavers are fixed (spine simulators with cadavers = SSCs) and finite element models (FEMs) are used as alternative and complementary in vitro test methods to assess the biomechanics of the human spine. One of the main functions of the spinal motion segment and the motion-retaining implants is the range of motion (ROM).

In this thesis, the segmental ROM data generated by the two in vitro test methods SSC and FEM are compared. The target is to find out whether both test methods provide the same results for the same motion segments, the same directions of motion and the same total disc prostheses of the ball-and-socket total disc replacement (bsTDR) type.

For this purpose, based on the study situation, the lumbar ROM data are extracted from 21 SSC studies and 16 FEM studies, which makes it possible to create 39 SSC and 31 FEM meta-analyses (meta-analyses = MAs). In addition, 20 comparative analyses of SSCs and FEMs are carried out.

Compared to the initially examined intact lumbar spinal motion segment, after implantation of bsTDRs in SSCs, the ROM is restored in only 59 percent ($n = 23/39$) of the MAs. In FEMs, on the other hand, the ROM is restored in 90 percent of the MAs ($n = 28/31$). In the 20 analyses for the direct comparison of the ROM of SSCs and FEMs, there is a significant difference in ten percent ($n = 2/20$).

With the analysis technique of this thesis, a new approach is created to compare the two dependent in vitro test methods SSC and FEM.

From the lumbar segmental ROM data obtained for several motion segments, motion directions and bsTDRs before and after the insertion of the implants, it can be concluded that SSC and FEM data cannot be used alternatively and complementarily without restrictions. Finding the cause for the different results is not part of this work. Further comparisons between SSC and FEM data should be made, possibly with other criteria and endpoints, in order to map the complexity of the spine as well as possible using data, especially for checking motion-retaining implants.

2. Manteltext

2.1 Einleitung

2.1.1 Hintergrund

In der Bevölkerung häufig auftretende Schmerzen wegen degenerativen Bandscheibenerkrankungen [1] führen oft zur Inanspruchnahme des medizinischen Versorgungssystems, Arbeitsunfähigkeit und Berentung [2]. Sind die Schmerzen mittels konservativer Therapie nicht mehr beherrschbar, kommen operative Behandlungsmaßnahmen zum Einsatz [3]. Der häufigste operative Eingriff wegen einer Bandscheibendegeneration mit starken lokalen und ggf. ausstrahlenden Schmerzen über einen längeren Zeitraum ist eine Fusion, die es in zahlreichen Ausführungstechniken gibt, bei Erfolg stets verbunden mit einem Bewegungsverlust im OP-Segment [4]. Allerdings wurde sowohl in klinischen als auch in biomechanischen Studien festgestellt, dass eine Fusion zur beschleunigten Degeneration der angrenzenden Bewegungssegmente führt [5, 6].

Alternativ zur Fusionsoperation wurden daher bewegungserhaltende oder –wiederherstellende Implantate entwickelt, um langfristig möglichst bessere Ergebnisse als mit Fusionen erzielen zu können [4]. Der künstliche, bewegungserhaltende Bandscheibenersatz ist eine der am häufigsten angewandten Techniken aus der Gruppe der nicht-fusionierenden Operationen [4].

Bevor ein Implantat in der Wirbelsäule eines Patienten zum Einsatz kommen darf, muss es genehmigt sein. Aufgrund der Besonderheit des aufrechten Gangs des Menschen und der vierbeinigen Fortbewegung von Tieren, sind Tierstudien im Genehmigungsprozess bewegungserhaltender Implantate für die Wirbelsäule nicht geeignet. Deshalb hängt die Zulassung dieser Implantate von In-vitro-Testergebnissen ab. In-vitro-Tests können mit Wirbelsäulensimulatoren, mit Wirbelsäulensimulatoren, in denen Kadaverpräparate befestigt sind (spine simulators with cadavers = SSCs) und mit Finite-Elemente-Modellen (finite element models = FEMs) durchgeführt werden. Sowohl Wissenschaftler als auch Kliniker verwenden SSC- und FEM-Daten komplementär, um biomechanische Fragen zur Wirbelsäule zu beantworten [7]. Sie unterstellen, dass beide Testmethoden de facto gleiche Ergebnisse liefern, demzufolge alternativ zum Einsatz kommen können.

2.1.2 Zur Biomechanik des Bewegungssegments

In einem dreidimensionalen System sind für ein Bewegungssegment insgesamt zwölf Bewegungsrichtungen in drei Rotations- und drei Translationsebenen zu berücksichtigen (Abbildung 1): α (seitliche Biegung rechts / links), β (Extension / Flexion), γ (axiale Rotation

rechts / links), x (horizontale Translation posterior / anterior), y (horizontale Translation rechts / links), z (vertikale Kompression / Dekompression).

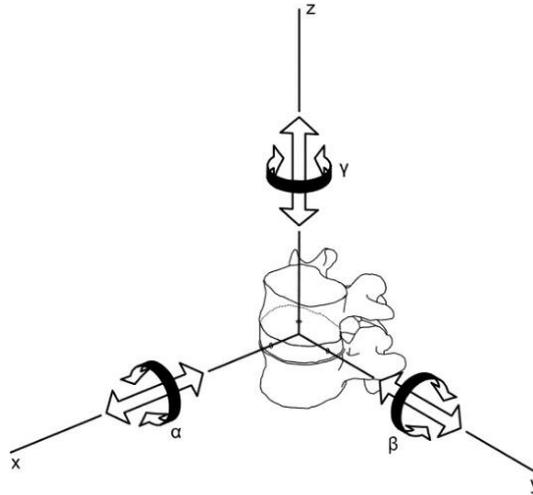


Abbildung 1: Bewegungsrichtungen eines spinalen lumbalen Segments (mit Erlaubnis von Prof. Dr. Karin Büttner-Janz, MBA)

Gemessen wird jeder Bewegungsausschlag (range of motion = ROM) der α -, β - und γ -Richtung in Grad. Translationen werden dagegen in Millimeter gemessen. Bewegungsausschläge können sich im Rahmen einer gekoppelten Bewegung gegenseitig beeinflussen, White und Panjabi [8] haben dies beschrieben als „Phänomen der konsequenten Assoziation einer Bewegung (Translation oder Rotation) um eine Achse mit einer anderen Bewegung um eine zweite Achse. Eine Bewegung kann nicht ohne die andere produziert werden“. Gemäß Wilke et al. [9] soll vor der klinischen Erstanwendung von neuen Implantaten deren Primärstabilität in In-vitro-Untersuchungen in den hauptsächlichen Bewegungsrichtungen überprüft werden.

2.1.3 Wirbelsäulensimulator mit Kadaverpräparat

SSCs sind mechanische Testaufbauten, die auf Basis eingegebener Daten physiologische Abläufe in der Wirbelsäule, wie z.B. Bewegungen in den entsprechenden Richtungen mit entsprechender Frequenz, simulieren sollen. Hierzu wird der zu untersuchende Wirbelsäulenabschnitt als Block vom Spenderkörper entnommen. Der präparierte Wirbelsäulenabschnitt wird in der Testmaschine fixiert, welche je nach Aufbau die Messung und Datengeneration zu verschiedenen mechanischen und biomechanischen Eigenschaften ermöglicht. Oftmals werden zunächst native Untersuchungen durchgeführt und danach

Testergebnisse mit eingesetzten Implantaten erhoben, z.B. zu bewegungserhaltenden Bandscheibenprothesen.

2.1.4 Finite-Elemente-Modell

FEMs für die Wirbelsäule sind 3D-Computer-Modelle, die gewöhnlich aus SSC-Daten entwickelt werden. Die Datengeneration aus FEMs erfolgt über die vom Computer berechneten Werte, welche von den Eigenschaften des programmierten Modells und den Eingabeparametern abhängen. In den letzten Jahrzehnten wurden FEMs immer weiterentwickelt und damit die biomechanischen Eigenschaften der Wirbelsäule vor und nach dem Einsetzen verschiedener Implantate untersucht.

Nach Jones et al. [10] werden FEMs bei der Entwicklung zunächst verifiziert, das heißt die mathematische Korrektheit der von der Software berechneten Ergebnisse wird überprüft. In Sensitivitätsanalysen wird zur Empfindlichkeit der Modelle, welche sich aus den Eingabeparametern ergeben, informiert [10]. Dies ist ein entscheidender Schritt bei der Erstellung effektiver Modelle und bei der Interpretation der Ausgabewerte [10]. Mit Bezug auf die Wirbelsäule sind allerdings diverse Gewebeeigenschaften nicht vollständig charakterisiert [10].

Der besonders herausfordernde Schritt ist die Validierung [10]. Dabei werden biomechanische Eigenschaften mit zuvor selbst generierten SSC-Daten oder mit Daten anderer Untersucher verglichen, um einen Beweis dafür liefern zu wollen, dass die durch FEMs berechneten Ergebnisse mit Ergebnissen realer Wirbelsäulen korrelieren [10].

2.1.5 Das Implantat künstliche Bandscheibe

Das wohl weltweit erste Patent zum künstlichen Bandscheibenersatz stammt von van Steenbrugge HM aus dem Jahr 1956 [11]. Das Ziel künstlicher Bandscheiben ist die Wiederherstellung möglichst aller Eigenschaften einer gesunden Erwachsenenbandscheibe. Im Vergleich zur Wirbelsäulenfusion soll die künstliche Bandscheibe vor allem die Beweglichkeit erhalten bzw. verbessern und so die Anschlussdegeneration nach Möglichkeit verhindern.

Aktuell kann grob zwischen zwei Gruppen beim Menschen implantierter künstlicher Bandscheiben unterschieden werden: Implantate vom Ball-und-Kugel-Typ (ball-and-socket total disc replacement = bsTDR) mit zwei oder drei Gleitkomponenten und daraus einer oder zwei Gleitflächen und Implantate mit einem viskoelastischen Kunststoff zwischen zwei Metallplatten, die an den Wirbelkörperendplatten verankert sind.

2.1.6 Forschungsgegenstand

Rückschlüsse zu den biomechanischen Eigenschaften der Wirbelsäule inkl. mit eingesetzten Implantaten werden aus Ergebnissen von SSC- und FEM-Testungen gezogen [7]. Auch nach ausführlicher Literaturrecherche war keine Studie zu finden, bei welcher ROM-Ergebnisse von SSCs und FEMs vor und nach bsTDRs für die einzelnen Bewegungssegmente und -richtungen verglichen wurden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand der publizierten ROM-Ergebnisse, die laut Einzelstudien entweder von SSCs oder FEMs generiert wurden, herauszufinden, ob beide Testmethoden zum gleichen Untersuchungsgegenstand auch zum gleichen Ergebnis kommen, d.h. uneingeschränkt alternativ und komplementär die Biomechanik der Wirbelsäule simulieren können - beziehungsweise inwieweit sich die Ergebnisse unterscheiden. Aufgrund der Studienlage werden nur Daten von lumbalen bsTDRs berücksichtigt. ROM ist ein wesentliches Merkmal, da Messungen unter nativen Bedingungen als auch nach Einsetzen künstlicher Bandscheiben möglich sind und die erhaltenen Daten pro Testmethode zur Überprüfung von bsTDRs als auch zwischen beiden Testmethoden verglichen werden können. Damit dies für ROM-Daten aus u.U. SSC-Daten abhängig generierten FEM-Daten möglich ist, wurde eine eigene Analysetechnik entwickelt.

2.2 Methodik

2.2.1 Studientyp

Eingeschlossen in die Analysen sind experimentelle Studien, welche die Untersuchungstechniken SSC oder FEM verwenden. Voraussetzung ist, dass der komplette Publikationstext zu den Studien zur Verfügung steht.

2.2.2 Endpunkt

Als Endpunkt für die metaanalytischen Untersuchungen wird die in Grad gemessene segmentale ROM für die Bewegungsrichtungen Extension, Flexion, seitliche Biegung und axiale Rotation verwandt, dies für intakte Wirbelsäulensegmente und nach Implantation von bsTDRs.

2.2.3 Einschlusskriterien

- Segmentale ROM, gemessen in den Bewegungsrichtungen Extension, Flexion, gesamte sagittale Bewegung (Extension plus Flexion), seitliche Biegung und axiale Rotation
- Messung vor und nach bsTDR
- Untersuchung an der Lendenwirbelsäule

- Testmethoden vom SSC- oder FEM-Typ

2.2.4 Ausschlusskriterien

- in vivo Tests
- Tierstudien
- Messungen an der Hals- oder Brustwirbelsäule
- Multisegmentale Implantation von bsTDRs
- Künstliche Bandscheibe von einem anderen Typ als bsTDR

2.2.5 Schlüsselfragen

Unter Verwendung der ROM-Daten zu den einzelnen Bewegungssegmenten, -richtungen und Implantaten ergeben sich die folgenden Schlüsselfragen:

- Welche ROM-Daten liefern SSCs und FEMs vor und nach dem Einsetzen von bsTDRs und inwieweit wird die ROM wiederhergestellt?
- Liefern SSCs und FEMs die gleichen ROM-Ergebnisse, wenn zum gleichen Bewegungssegment, zur gleichen Bewegungsrichtung und zum gleichen Implantat verglichen wird bzw. inwiefern unterscheiden sich die Ergebnisse?

2.2.6 Datenmanagement

2.2.6.1 Literatursuche

Geprüft wurden die Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Global Health Database (früher CAB abstracts), World Health Organization regional databases, Google and Google Scholar, sowie zugängliche Doktorarbeiten und Bücher zu diesem Thema.

Die Suche wurde bis September 2019 durchgeführt. Enthalten sind Studien, die zwischen Januar 2001 und Mai 2019 veröffentlicht wurden.

Mit folgenden Begriffen wurden die oben genannten Datenbanken nach geeigneten Studien durchsucht: “lumbar”, “spine”, “spinal”, “segment”, “vertebral”, “vertebra”, “biomechanics”, “biomechanical”, “measurements”, “measuring”, “numerical”, “movement”, “motion”, “total disc replacement”, “TDR”, “bsTDR”, “ball and socket”, “ball and cup”, “artificial disc”, “total disc”, “discectomy”, “spinal implant(s)”, “device”, “prosthesis”, “human”, “simulator”, “cadaveric”, “cadaver”, “test”, “testing”, “finite element”, “FE”, “analysis”, “in vitro”, “range of motion”, “ROM”, and “kinematic”.

Die identifizierten Studien wurden zunächst im Titel und Abstract nach ihrer Eignung geprüft, anschließend wurde der vollständige Text eingesehen, um weiter zu selektieren.

2.2.6.2 Anwendung der Metaanalysen-DatenBank

Die Daten aus den Einzelstudien wurden strukturiert in die Metaanalysen-DatenBank (MeDaBa) [12] eingegeben. Basisdaten von importierten Publikationen wurden in der MeDaBa automatisch gespeichert, z.B. Titel, Autoren, Datum der Veröffentlichung und die digital object identifier number. Dadurch wurde vermieden, dass Studiendaten mehrmals in der MeDaBa für die dortigen Berechnungen vorhanden sind. Eine Kontrollstudienuche inkl. Kontrolle der Datenextraktion aus den Einzelstudien und der Dateneingabe in die MeDaBa führte HS aus [13]. In der MeDaBa wurde die Qualität der Einzelstudien überprüft. Dies erfolgte über kurze und lange Qualitätschecklisten, die u.a. Fragen zu Bias enthalten. Nach weiteren Überprüfungen wurden die metaanalytischen Berechnungen in der MeDaBa durchgeführt mit Bereitstellung der Forest und Funnel Plots.

Für die Metaanalysen (meta-analyses = MAs) wurde ein Fixed-Effects-Modell verwendet. Während die SSC-Daten nach der Inverse-Varianz-Methode gewichtet wurden, sind aufgrund des Datentyps (Einzelwerte ohne Streuung um einen Mittelwert) die FEM-Daten gleich gewichtet worden.

Abschließend wurden die aus den MAs berechneten Daten der SSCs und FEMs in weiteren Analysen miteinander verglichen.

Die Heterogenität der MAs wird mit dem I^2 -Wert, welcher von 0-100% reicht, dargestellt: 0% als Abwesenheit von Heterogenität, >0-25% als niedrige Heterogenität, >25-50% als mittlere Heterogenität, >50-75% als beträchtliche Heterogenität und >75-100% als hohe Heterogenität.

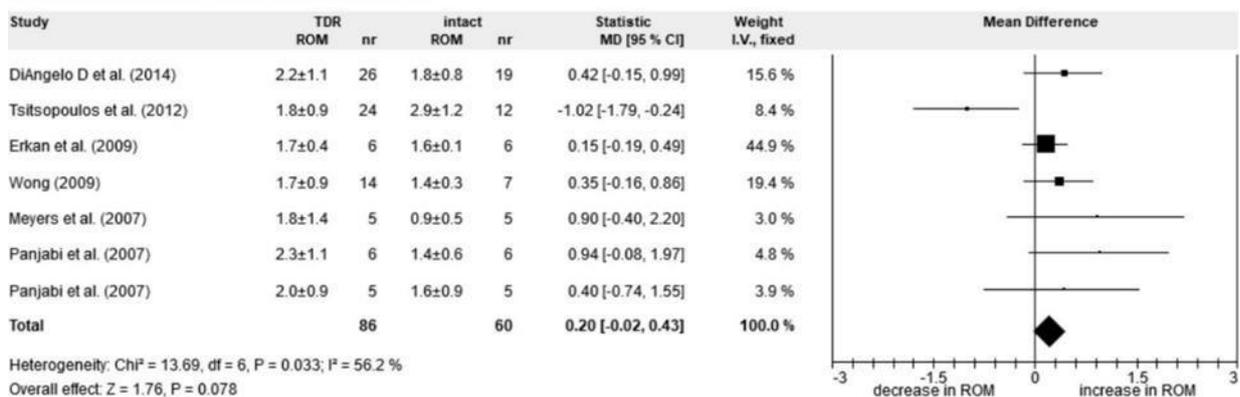
Gemäß der Zielstellung wurden alle Analysen, abhängig von den verfügbaren ROM-Daten aus den Einzelstudien, pro Bewegungssegment und -richtung für die Implantate Charité Artificial Disc (CAD), Maverick und Prodisc-L durchgeführt. Für weitere bsTDR-Implantate reichten die ROM-Daten nicht für separate MAs. Um die vorhandenen Daten anderer Implantate dennoch nutzen zu können, wurden zudem MAs mit einem Pool aus allen bsTDR-Typen (AbsTDR) durchgeführt. Diese Gruppe an MAs enthält ROM-Daten zu den Implantaten activL, CAD, InOrbit, Maverick, NewPro, Prodisc-L, Prototyp einer künstlichen Bandscheibe in Entwicklung [14], Slide-Disc und Triumph.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Überblick

Gemäß der Publikation im Journal of Advanced Research [13] konnten 37 geeignete Studien mit ROM-Daten identifiziert werden, davon 21 SSC- und 16 FEM-Studien. Die Studien enthalten Ergebnisse für die Segmente L3/4, L4/5 und L5/S1. Es fanden sich keine geeigneten Studien für die Segmente L1/2 und L2/3. Das am häufigsten untersuchte Segment ist L4/5 (n=18/37). Die am häufigsten untersuchten bsTDRs sind die CAD (n = 12/37), die Maverick (n = 11/37) und die Prodisc-L (n = 17/37). Gemäß den Studiendaten konnten 70 MAs zu Bewegungssegmenten, Bewegungsrichtungen und bsTDRs durchgeführt werden, davon 39 für SSC- und 31 für FEM-ROM-Daten (Ergebnisbeispiel in Abbildung 2. Weitere Forest Plot Ergebnisse der MAs über <https://spinefoundation.info/medaba/results?u=8> [15] und über gleichen Link aus [13]).

SSC ROM at L5/S1 in axial rotation with AbsTDR



FEM ROM at L4/5 in lateral bending with AbsTDR

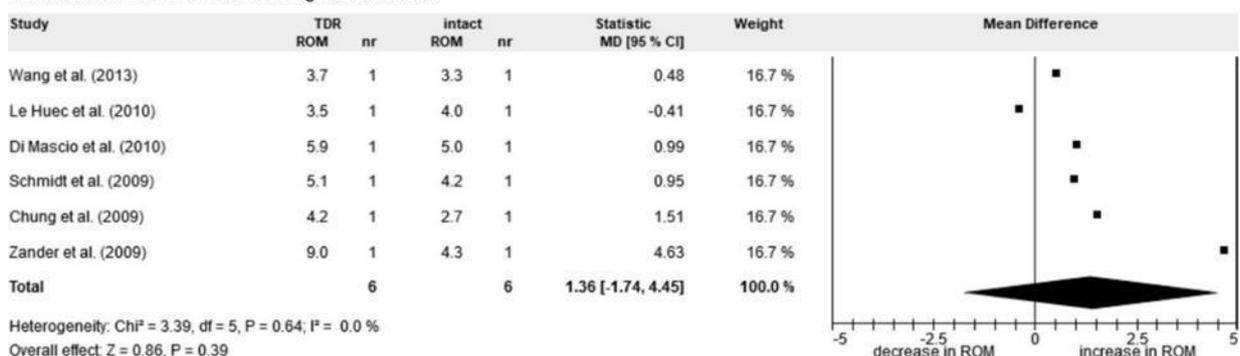


Abbildung 2: Forest Plots von Metaanalysen zu SSC- (spine simulator with cadaver = Wirbelsäulensimulator mit Kadaverpräparat) und FEM (Finite-Elemente-Modell)-Daten. ROM (range of motion = Bewegungsausmaß) in Grad, TDR (total disc replacement = totaler Bandscheibenersatz), bsTDR (ball and socket total disc replacement = totaler Bandscheibenersatz vom Ball-und-Kugel-Typ), AbsTDR (alle bsTDRs: activL, CAD, InOrbit, Maverick, NewPro, Prodisc-L, Prototyp einer künstlichen Bandscheibe in Entwicklung, Slide-Disc und Triumph), intact (ROM vor TDR)

2.3.2 Bewegungsausmaß bei Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten

Nachfolgend sind die Ergebnisse für SSCs pro bsTDR dargestellt, bei welchen die ROM nach dem Einsetzen vom bsTDR wiederhergestellt wird. Wiederherstellung entspricht einer nicht signifikanten Änderung ($p \geq 0,01$) der ROM nach bsTDR. Die dennoch bestehende Differenz der ROM in Grad (DROM) nach bsTDR im Vergleich zu vor bsTDR für jedes Bewegungssegment, jede Bewegungsrichtung und jedes Implantat entspricht einer Erhöhung der ROM um den entsprechenden Wert, wenn kein Vorzeichen angeführt wird, und einer Verringerung der ROM mit einem Minuszeichen vor dem Wert.

2.3.2.1 CAD

Im Segment L3/4 wird die ROM durch die CAD in seitlicher Biegung wiederhergestellt (DROM=1,47; $p=0,012$). Im Segment L4/5 wird die ROM wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=0,82; $p=0,57$). Im Segment L5/S1 wird die ROM wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=1,05; $p=0,41$) und axialer Rotation (DROM=0,75; $p=0,069$). In allen MAs wird die ROM nach Implantation der CAD vergrößert und dies bis zu einem maximalen Wert von $5,27^\circ$ im Segment L3/4 in gesamter sagittaler Bewegung. Eine Verringerung der ROM nach Implantation der CAD findet sich in keiner der entsprechenden acht MAs.

2.3.2.2 Maverick

Im Segment L4/5 wird die ROM durch die Maverick wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=2,06; $p=0,04$), in Flexion (DROM=-0,38; $p=0,6$) und axialer Rotation (DROM=-0,03; $p=0,93$). Im Segment L5/S1 wird die ROM wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=-1,07; $p=0,083$) und seitlicher Biegung (DROM=-0,22; $p=0,25$). Die Maverick vergrößert die ROM nach Implantation in vier von zehn MAs und dies bis zu einem maximalen Wert von $2,7^\circ$ im Segment L5/S1 in Extension. Verringert wird die ROM nach Implantation in den übrigen sechs von zehn MAs bis zu einem maximalen Wert von $-3,86^\circ$ im Segment L5/S1 in Flexion.

2.3.2.3 Prodisc-L

Im Segment L4/5 wird die ROM durch die Prodisc-L wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=-0,8; $p=0,15$) und axialer Rotation (DROM=0,17; $p=0,31$). Im Segment L5/S1 wird die ROM wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=-0,64; $p=0,39$), in Extension (DROM=1,37; $p=0,024$), seitlicher Biegung (DROM=0,07; $p=0,79$) und

axialer Rotation (DROM=0,08; p=0,7). Die Prodisc-L vergrößert die ROM nach Implantation in vier von acht MAs und dies bis zu einem maximalen Wert von 1,37° im Segment L5/S1 in Extension. Verringert wird die ROM nach Implantation in den übrigen vier von acht MAs und dies bis zu einem maximalen Wert von -2,52° im Segment L5/S1 in Flexion.

2.3.2.4 AbsTDR

Im Segment L3/4 wird die ROM durch AbsTDR wiederhergestellt in seitlicher Biegung (DROM=1,01; p=0,05). Im Segment L4/5 wird die ROM wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=-0,8; p=0,034), in Extension (DROM=-0,24; p=0,26), in Flexion (DROM=0,69; p=0,12) und in seitlicher Biegung (DROM=-0,35; p=0,07). Im Segment L5/S1 wird die ROM wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=-0,76; p= 0,068), in seitlicher Biegung (DROM=-0,23; p=0,12) und axialer Rotation (DROM=0,2; p=0,078). AbsTDR haben die ROM in sieben von 13 MAs nach Implantation vergrößert und dies bis zu einem maximalen Wert von 5,28° im Segment L3/4 in gesamter sagittaler Bewegung. Verringert wird die ROM nach Implantation in den übrigen sechs von 13 MAs bis zu einem maximalen Wert von -3,61° im Segment L5/S1 in Flexion.

2.3.3 Bewegungsausmaß bei Finite-Elemente-Modellen

Nachfolgend sind die Ergebnisse für FEMs pro bsTDR mit gleichen Kriterien wie unter 2.3.2 aufgezeigt dargestellt, bei welchen die ROM nach bsTDR wiederhergestellt wird.

2.3.3.1 CAD

Im Segment L4/5 wird die ROM durch die CAD in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=2,27; p=0,035), in Extension (DROM=3,32; p=0,074), Flexion (DROM=-1,03; p= 0,33) und axialer Rotation (DROM=1,16; p=0,3) wiederhergestellt. Die CAD vergrößert die ROM nach Implantation in vier von fünf MAs und dies bis zu einem maximalen Wert von 3,32° im Segment L4/5 in Extension. Verringert wird die ROM nach Implantation in der übrigen einen von fünf MAs und dies um einen Wert von -1,03 im Segment L4/5 in Flexion.

2.3.3.2 Maverick

Im Segment L4/5 wird die ROM durch die Maverick in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=1,32; p=0,34), in Extension (DROM=1,32; p=0,24), Flexion (DROM=0; p>0,99999), seitlicher Biegung (DROM=0,29; p=0,68) und axialer Rotation (DROM=-0,05; p=0,72) wiederhergestellt. Die Maverick vergrößert die ROM nach Implantation in vier von fünf MAs

und dies bis zu einem maximalen Wert von $1,32^\circ$ im Segment L4/5 sowohl in gesamter sagittaler Bewegung als auch in der Extension. Verringert wird die ROM nach Implantation in der übrigen einen von fünf MAs und dies um einen Wert von $-0,05^\circ$ im Segment L4/5 in axialer Rotation.

2.3.3.3 Prodisc-L

Im Segment L3/4 wird die ROM durch die Prodisc-L wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=3,84; p=0,36), in Extension (DROM=2,96; p=0,067), Flexion (DROM=0,88; p=0,73), seitlicher Biegung (DROM=1,45; p=0,014) und axialer Rotation (DROM=1,59; p=0,067). Im Segment L4/5 wird die ROM wiederhergestellt in Extension (DROM=3,32; p=0,058), Flexion (DROM=-0,97; p=0,42), seitlicher Biegung (DROM=2,8; p=0,098) und axialer Rotation (DROM=1,79; p=0,15). Die Prodisc-L vergrößert die ROM nach Implantation in neun von zehn MAs und dies bis zu einem maximalen Wert von $3,84^\circ$ im Segment L3/4 in gesamter sagittaler Bewegung. Verringert wird die ROM nach Implantation in der übrigen einen von zehn MAs und dies um einen Wert von $-0,97^\circ$ im Segment L4/5 in Flexion.

2.3.3.4 AbsTDR

Im Segment L3/4 wird die ROM durch AbsTDR wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=2,88; p=0,46), Extension (DROM=2,42; p=0,13), Flexion (DROM=0,46; p=0,85), seitlicher Biegung (DROM=1,09; p=0,25) und axialer Rotation (DROM=1,1; p=0,41). Im Segment L4/5 wird die ROM wiederhergestellt in gesamter sagittaler Bewegung (DROM=1,31; p=0,34), in Extension (DROM=1,84; p=0,31), Flexion (DROM=-0,53; p=0,64), seitlicher Biegung (DROM=1,36; p=0,39) und axialer Rotation (DROM=0,67; p=0,5). AbsTDRs haben die ROM in zehn von elf MAs nach Implantation vergrößert und dies bis zu einem maximalen Wert von $2,88^\circ$ im Segment L3/4 in gesamter sagittaler Bewegung. Verringert wird die ROM nach Implantation in der übrigen einen von zehn MAs und dies um einen Wert von $-0,53^\circ$ im Segment L4/5 in Flexion.

2.3.4 Ergebnis aus den Einzelanalysen zum Bewegungsausmaß von Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten und Finite-Elemente-Modellen

In 59% (n=23/39) aller SSC-MAs und in 90% (n=28/31) aller FEM-MAs wird die ROM nach Implantation von bsTDRs unter Berücksichtigung der Bewegungssegmente und Bewegungsrichtungen wiederhergestellt.

2.3.5 Bewegungsausmaß im Vergleich von Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten und Finite-Elemente-Modellen

Unter der Prämisse des gleichen Bewegungssegments, der gleichen Bewegungsrichtung und des gleichen bsTDR konnten 20 Analysen zum Vergleich von ROM-Daten zwischen SSC und FEM durchgeführt werden. Die 20 Analysen zum gleichen Untersuchungsgegenstand zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied in 10% (n=2/20) (Tab. 1, nicht enthalten in [13]).

Tabelle 1: Vergleich vom Bewegungsausmaß in Grad (range of motion = ROM) für Wirbelsäulensimulator mit Kadaverpräparat (spine simulator with cadaver = SSC) und Finite-Elemente-Modell (FEM) (Signifikanzniveau: p<0,01). CAD (Charité Artificial Disc), AbsTDR (totaler Bandscheibenersatz/alle Ball-und-Kugel-Typ-Implantate). SSC und FEM: Ein positives Ergebnis (ohne Vorzeichen) bedeutet eine Vergrößerung der ROM nach bsTDR im Vergleich zur ROM vor bsTDR und ein negatives Ergebnis eine Verringerung der ROM.

	CAD			Maverick			
	SSC	FEM	Vergleich	SSC	FEM	Vergleich	
L3/4	gesamte sagittale Bewegung	5,27 (p<0,00001)					
	Extension						
	Flexion						
	seitliche Biegung	1,47 (p=0,012)					
	axiale Rotation	2,01 (p<0,00001)					
L4/5	gesamte sagittale Bewegung	0,82 (p=0,57)	2,27 (p=0,035)	1,45 (p=0,42)	2,06 (p=0,04)	1,32 (p=0,34)	-0,74 (p=0,67)
	Extension		3,32 (p=0,074)		1,26 (p=0,0033)	1,32 (p=0,24)	0,06 (p=0,96)
	Flexion		-1,03 (p=0,33)		-0,38 (p=0,6)	0 (p>0,99999)	0,38 (p=0,73)
	seitliche Biegung	2,19 (p=0,000014)	2,85 (p<0,00001)	0,66 (p=0,39)	-1,31 (p=0,0095)	0,29 (p=0,68)	1,6 (p=0,064)
	axiale Rotation	1,21 (p<0,00001)	1,16 (p=0,3)	-0,05 (p=0,97)	-0,03 (p=0,93)	-0,05 (p=0,72)	-0,02 (p=0,95)
L5/S1	gesamte sagittale Bewegung	1,05 (p=0,41)		-1,07 (p=0,083)			
	Extension			2,7 (p<0,00001)			
	Flexion			-3,86 (p<0,00001)			
	seitliche Biegung			-0,22 (p=0,25)			
	axiale Rotation	0,75 (p=0,069)		0,36 (p=0,0072)			
	Prodisc-L			AbsTDR			
	SSC	FEM	Vergleich	SSC	FEM	Vergleich	
L3/4	gesamte sagittale Bewegung	3,84 (p=0,36)		5,28 (p<0,00001)			
	Extension	2,96 (p=0,067)		2,88 (p=0,46)			
	Flexion	0,88 (p=0,73)		2,42 (p=0,13)			
	seitliche Biegung	1,45 (p=0,014)		0,46 (p=0,85)			
	axiale Rotation	1,59 (p=0,067)		1,01 (p=0,05)			
L4/5	gesamte sagittale Bewegung	-0,8 (p=0,15)	2,38 (p=0,000016)	3,18 (p=0,000041)	1,62 (p<0,00001)	1,1 (p=0,41)	-0,52 (p=0,7)
	Extension		3,32 (p=0,058)		1,09 (p=0,25)	0,08 (p=0,94)	
	Flexion		-0,97 (p=0,42)		1,31 (p=0,34)	2,11 (p=0,13)	
	seitliche Biegung	-1,58 (p<0,00001)	2,8 (p=0,098)	4,33 (p=0,012)	-0,24 (p=0,26)	1,84 (p=0,31)	2,08 (p=0,26)
	axiale Rotation	0,17 (p=0,31)	1,79 (p=0,15)	1,62 (p=0,2)	0,69 (p=0,12)	-0,53 (p=0,64)	-1,22 (p=0,31)
L5/S1	gesamte sagittale Bewegung	-0,64 (p=0,39)			-0,8 (p=0,034)	1,31 (p=0,34)	2,11 (p=0,13)
	Extension	1,37 (p=0,024)			-0,24 (p=0,26)	1,84 (p=0,31)	2,08 (p=0,26)
	Flexion	-2,52 (p=0,000032)			0,69 (p=0,12)	-0,53 (p=0,64)	-1,22 (p=0,31)
	seitliche Biegung	0,07 (p=0,79)			-0,35 (p=0,07)	1,36 (p=0,39)	1,71 (p=0,28)
	axiale Rotation	0,08 (p=0,7)			0,36 (p=0,0012)	0,67 (p=0,5)	0,31 (p=0,76)
L5/S1	gesamte sagittale Bewegung	-0,64 (p=0,39)			-0,76 (p=0,068)	2,55 (p<0,00001)	3,31 (p<0,00001)
	Extension	1,37 (p=0,024)			2,49 (p<0,00001)		
	Flexion	-2,52 (p=0,000032)			-3,61 (p<0,00001)		
	seitliche Biegung	0,07 (p=0,79)			-0,23 (p=0,12)		
	axiale Rotation	0,08 (p=0,7)			0,2 (p=0,078)		

2.3.6 Ergebnisse zu den Implantaten

Aufgeführt sind die SSC- und FEM-ROM-Ergebnisse zu den bsTDRs CAD, Maverick und Prodisc-L in Bezug auf die beste Leistung (L), definiert als geringste Abweichung von der nativen ROM vor bsTDR-Implantation. Es werden nur Bewegungssegmente und

Bewegungsrichtungen berücksichtigt, zu denen mindestens zwei Implantate verglichen werden können.

Für CAD, Maverick, Prodisc-L und AbsTDR ist weiterhin aufgeführt die Wiederherstellung (W) der ROM nach Implantation, definiert als nicht signifikante Änderung ($p \geq 0,01$) der ROM nach bsTDR.

Die Vergleichsanalysen (V) zwischen SSC und FEM zum gleichen Bewegungssegment und zur gleichen Bewegungsrichtung zeigen für die Implantate CAD, Maverick und Prodisc-L sowie für AbsTDR den Anteil der Übereinstimmung der DROM (s. 2.3.2) im Vergleich beider Untersuchungsmethoden.

2.3.6.1 CAD

L: Die CAD erbringt die beste Leistung in 15% ($n=2/13$), und zwar in SSC-MAs der Segmente L4/5 und L5/S1 jeweils in gesamter sagittaler Bewegung.

W: Die CAD stellt die ROM in 50% ($n=4/8$) der SSC-MAs und 80% ($n=4/5$) der FEM-MAs wieder her.

V: In den Vergleichsanalysen zu ROM-Daten von SSC und FEM besteht kein signifikanter Unterschied im Segment L4/5 in gesamter sagittaler Bewegung ($p=0,42$), seitlicher Biegung ($p=0,39$) und in axialer Rotation ($p=0,97$).

Zur CAD findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen SSC und FEM in 100% ($n=3/3$).

2.3.6.2 Maverick

L: Die Maverick erbringt die beste Leistung in 54% ($n=7/13$), und zwar jeweils im Segment L4/5 in den SSC-MAs in seitlicher Biegung und axialer Rotation, sowie in den FEM-MAs in gesamter sagittaler Bewegung, Flexion, Extension, seitlicher Biegung und axialer Rotation.

W: Die Maverick stellt die ROM in 50% ($n=5/10$) der SSC-MAs und in 100% ($n=5/5$) der FEM-MAs wieder her.

V: In den Vergleichsanalysen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen SSC und FEM im Segment L4/5 in gesamter sagittaler Bewegung ($p=0,67$), Extension ($p=0,96$), Flexion ($p=0,73$), seitlicher Biegung ($p=0,064$) und axialer Rotation ($p=0,95$).

Zur Maverick findet sich kein signifikanter Unterschied in 100% ($n=5/5$).

2.3.6.3 Prodisc-L

L: Die Prodisc-L erbringt die beste Leistung in 31% ($n=4/13$), und zwar in SSC-MAs in Extension, Flexion, seitlicher Biegung und axialer Rotation.

W: Die Prodisc-L stellt die ROM in 75% (n=6/8) der SSC-MAs und in 90% (n=9/10) der FEM-MAs wieder her.

V: In den Vergleichsanalysen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen SSC und FEM im Segment L4/5 in gesamter sagittaler Bewegung (p=0,000041). Es findet sich kein signifikanter Unterschied im Segment L4/5 in seitlicher Biegung (p=0,012) und axialer Rotation (p=0,2). Zur Prodisc-L liegt kein signifikanter Unterschied in 66% vor (n=2/3).

2.3.6.4 AbsTDR

Die Analysen der AbsTDRs erlauben den Vergleich von ROM-Daten zu SSC und FEM unabhängig von einem bestimmten Implantat.

W: Bei AbsTDR wird die ROM wieder hergestellt in 62% (n=8/13) der SSC-MAs und 91% (n=10/11) der FEM-MAs.

V: Es findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen SSC und FEM im Segment L5/S1 in gesamter sagittaler Bewegung (p<0,00001). Es besteht kein signifikanter Unterschied im Segment L3/4 in gesamter sagittaler Bewegung (p=0,55), seitlicher Biegung (p=0,94) und axialer Rotation (p=0,7) sowie im Segment L4/5 in gesamter sagittaler Bewegung (p=0,13), Extension (p=0,26), Flexion (p=0,31), seitlicher Biegung (p=0,28) und axialer Rotation (p=0,76).

Zu AbsTDR findet sich kein signifikanter Unterschied in 89% (n=8/9).

2.4 Diskussion

2.4.1 Einleitung

Implantate für den kompletten Bandscheibenersatz (total disc replacement = TDR) wurden entwickelt, um die segmentale Beweglichkeit zu erhalten und so im Vergleich zur Fusion das Risiko für eine vorzeitige Degeneration der angrenzenden Segmente zu verringern. Der früher durchgeführte Ersatz des Nucleus pulposus führte anfangs zu guten Ergebnissen der Beschwerdereduktion, konnte jedoch nicht „das Ziel eines auf Dauer funktionierenden, mobilen Bandscheibenimplantats“ erreichen [16]. Implantationen von TDRs wurden dagegen weiterhin durchgeführt, verlangen jedoch ein hohes Knowhow. TDRs, die im Design sowohl die Funktionen des Nucleus pulposus als auch des Annulus fibrosus mit unterschiedlichen Bewegungsausschlägen in den verschiedenen Bewegungsrichtungen ersetzen können, sind bisher nicht marktreif entwickelt worden.

Die Hauptindikation zur Implantation von TDRs ist die konservativ therapierefraktäre degenerative Bandscheibenerkrankung, und der ideale Patient für TDR ist zwischen 35 und 45

Jahren alt mit Schmerzen, welche in ihrer Intensität die normale körperliche Aktivität des Alltags einschränken [17]. Im Gegensatz zur Fusion ist nach Implantation einer künstlichen Bandscheibe im kurzfristigen Verlauf die Patientenzufriedenheit höher und die postoperative Erholungszeit kürzer [18]. Jedoch konnten Johnsen et al. [19] keine Korrelation zwischen der segmentalen ROM nach TDR und dem von Patienten berichteten Therapieerfolg feststellen, was darauf hinweist, dass die bewegungserhaltenden Eigenschaften der TDRs nicht der allein bestimmende Faktor des klinischen Therapieerfolges sind. Es gibt zudem keine Hinweise, welches TDR-Design für welchen Patienten am besten geeignet ist [17].

BsTDRs ermöglichen intervertebrale Bewegung über die artikulierenden Gelenkflächen, allerdings ohne Begrenzung der Bewegungsausschläge, während bei viskoelastischen Prothesen der Kunststoff zwischen zwei Metallplatten abhängig vom Material die Protheseneigenschaften bestimmt. Damit eine künstliche Bandscheibe in den klinischen Alltag gelangen kann, sind In-vitro-Untersuchungen erforderlich. Die „ideale“ künstliche Bandscheibe scheint noch nicht verfügbar zu sein, so dass u.a. daher künftige In-vitro-Untersuchungen anstehen um herauszufinden, inwiefern physiologische intervertebrale Bedingungen zu simulieren sind. Jedoch kann kein In-vitro-Test allein eine vollständige Analyse der komplexen biomechanischen Konditionen der Wirbelsäule liefern [7].

2.4.2 Methodik

Insgesamt werden zwar mehr zervikale als lumbale TDRs bei Patienten implantiert, jedoch ergab die Literatursuche bezüglich segmentaler In-vitro-ROM-Daten mehr Ergebnisse für die Lendenwirbelsäule. Deshalb sind nur SSC- und FEM-Studien zur Lendenwirbelsäule in die MAs eingeschlossen.

Aufgrund der Anzahl publizierter Studien und um einen möglichst einheitlichen Datenpool bzgl. der ROM zu erhalten, gehen nur Studien vom bsTDR-Typ in die Analysen ein.

Die Kadaverpräparate der eingeschlossenen SSC-Studien waren alle frisch gefroren, wurden also nach Resektion aus dem Kadaver zwischen -20° und -30° gelagert und dann wenige Stunden vor der eigentlichen biomechanischen Testung aufgetaut. Der Gefrier- und Auftauprozess haben nur einen geringen Effekt auf die biomechanischen Eigenschaften des Präparats [20]. Demzufolge erbringt nach Wilke et al. [9] die Testung an frisch gefrorenen Kadaverpräparaten die verlässlichsten Ergebnisse, neben Ergebnissen aus in vivo-Untersuchungen, falls diese durchführbar sind.

Eine Fixierung der Präparate mittels Formaldehyd-Lösung beeinflusst dagegen die biomechanischen Eigenschaften deutlich [21], weshalb derartige Präparate nicht verwendet werden sollten.

Kadaverpräparate sind insgesamt nur eingeschränkt verfügbar und stammen vor allem von älteren Individuen, während TDRs im Vergleich dazu in der Regel bei Patienten mittleren Lebensalters implantiert werden. Auch daher wurden FEMs für Untersuchungen von spinalen Bewegungssegmenten entwickelt.

Bei FEMs soll über die Validierung der Beweis dafür erstellt werden, dass die berechneten Ergebnisse mit der Realität korrelieren, was in der Regel durch den Vergleich der Modelle mit bereits veröffentlichten oder selbst generierten In-vitro-Ergebnissen erfolgt [10].

In dieser Arbeit werden die ROM-Ergebnisse von SSCs und FEMs untersucht um herauszufinden, welche Ergebnisse beide Methoden nach bsTDR-Implantation im Vergleich zu vorher bereitstellen und ob beide Methoden vergleichbare Ergebnisse für den gleichen Untersuchungsgegenstand, bezogen auf das Bewegungssegment, die Bewegungsrichtung und das Implantat, liefern. Gleiche Ergebnisse würden uneingeschränkt Untersuchungen unter alternativer Nutzung von SSC- und FEM-Daten ermöglichen sowie den uneingeschränkten komplementären Dateneinsatz.

Das Ziel dieser Arbeit bestand nicht darin, die Testaufbauten und alle Konditionen, die die technische Qualität von SSCs und FEMs bestimmen, zu überprüfen. Dafür sollte es einheitlich anzuwendende Standards geben. Jones et al. [10] haben beispielsweise bereits 2008 Validierungsmethoden von FEMs untersucht und Empfehlungen für zukünftige Studien gegeben. Bezüglich der Datenextraktion aus den Einzelstudien sind neben Daten zur Extension und Flexion auch Daten zur gesamten sagittalen ROM eingeschlossen, da nicht alle Studien die segmentale ROM für Extension und Flexion separat bereitstellen. Da die ROMs für die Extension und Flexion physiologisch unterschiedlich groß sind, können die sagittalen Gesamtwerte nicht durch zwei geteilt werden. Stattdessen sind für Studien, die separate Daten zur Extension und Flexion liefern, diese Werte addiert. Daraus ergibt sich ein größerer Datenpool für die MAs.

Nach White et al [8] besteht bei seitlicher Biegung und axialer Rotation kein Unterschied zwischen rechts und links, sodass es keine Trennung der Werte für rechts und links und daraus unterschiedliche Gruppen geben muss. In einigen Studien sind nur Gesamtwerte für rechts/links angegeben, die unter Anlehnung an White et al. [8] durch zwei geteilt und für die MAs zusammen mit den unilateralen Werten gepoolt sind.

Die in die MAs eingegangenen SSC- und FEM-Daten der Einzelstudien für intakte Modelle und Modelle nach Implantation von bsTDRs sind unabhängig voneinander und werden nicht direkt verglichen. Nur von einer Studie [7] sind sowohl SSC- als auch FEM-Daten in den MAs enthalten, welche aber jeweils in separate Datensets zu SSC und FEM einfließen.

2.4.3 Ergebnisse

Gemäß der Literatur sind SSC- und FEM- Tests zwar unterschiedliche, aber sich gegenseitig ergänzende Ansätze, um biomechanische Studien für ROM-Analysen der Wirbelsäule durchzuführen [7]. Während SSC-Tests Daten zu Bewegungsreaktionen eines Wirbelsäulensegments unter verschiedenen Belastungsbedingungen liefern, tendieren FEM-Analysen dazu, das biomechanische Verhalten von Wirbelsäulensegmenten zu simulieren [7]. Nimmt man an, dass SSCs und FEMs ergänzend verwendet werden können, so muss man davon ausgehen, dass beide Methoden die gleichen Ergebnisse für die jeweils untersuchte biomechanische Eigenschaft liefern, zumindest ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Über Analysen in der MeDaBa werden ROM-Daten von SSCs und FEMs vor und nach bsTDR in verschiedenen Bewegungssegmenten der Lendenwirbelsäule und in verschiedenen Bewegungsrichtungen verglichen um herauszufinden, inwiefern sich die Ergebnisse annähern beziehungsweise wie weit sie sich voneinander unterscheiden. Die MAs sowie die zusätzlichen Vergleichsanalysen zu den Daten der eingeschlossenen Studien erbringen das Resultat, dass SSCs und FEMs nicht durchgehend gleiche Ergebnisse generieren. Während in SSC-MAs in nur 59% (n=23/39) die segmentale ROM nach bsTDR wiederhergestellt wird, wird sie in FEM-MAs in 90% wiederhergestellt (n=28/31). In den zusätzlichen Vergleichsanalysen zwischen SSCs und FEMs findet sich für die gleichen Bewegungssegmente, Bewegungsrichtungen und bsTDR-Implantate ein statistisch signifikanter Unterschied der ROM-Daten in 10% (n=2/20).

Wilke et al. [9] haben bereits 1998 Empfehlungen für die Standardisierung von biomechanischen In-vitro-Tests an Wirbelsäulen veröffentlicht, also schon vor der Veröffentlichung der in den MAs enthaltenen Einzelstudien. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der segmentalen ROMs im Vergleich der SSC- und FEM-ROM-Daten könnte zum Beispiel die uneinheitliche Validierung der eingeschlossenen FEM-Studien sein. Dagegen spricht jedoch, dass Dreischarf et al. [22] acht publizierte FEM-Studien zu In-vivo- und In-vitro-Daten verglichen haben. Sie fanden heraus, dass u.a. die Ergebnisse des Medians der segmentalen ROM gut mit den weiteren Daten übereinstimmen.

Unterschiede im Testaufbau oder technische Schwierigkeiten können ebenfalls zu unterschiedlichen ROM-Ergebnissen bei SSC- und FEM-Studien führen. Sofern angegeben,

variiert in den eingeschlossenen Studien das Moment von 5-10,6 Nm, ist jedoch innerhalb der Einzelstudien vor und nach bsTDR stets konstant. Das verwendete Moment sollte nach Wilke et al. [9] mindestens so hoch sein, um eine normale ROM zu erreichen. Für die Lendenwirbelsäule werden 7,5 Nm empfohlen [9]. Obwohl das Moment in den eingeschlossenen Studien davon in einigen Fällen abweicht, führen Wilke et al. [9] an, dass die beschriebenen In-vitro-Tests in der Regel innerhalb der elastischen Zone des Präparats liegen. Sofern angegeben, variiert in den eingeschlossenen Studien die Druckbelastung von 0-1200 N, ist jedoch vor und nach bsTDR innerhalb der Einzelstudien konstant. O'Leary et al. [23] empfehlen 400 N, um die physiologische Belastung der Lendenwirbelsäule durch die Muskelaktivität des täglichen Lebens zu simulieren. Der Effekt der Druckbelastung auf die ROM wurde bereits von Patwardhan et al. [24] beschrieben: Die ROM nimmt mit zunehmender Druckbelastung ab, jedoch weniger stark unter Verwendung eines Follower-Load-Modells. Hierbei verläuft die Kraft nicht vertikal, sondern entlang der natürlichen Biegung der Wirbelsäule. Meyers et al. [25] fanden dagegen keinen Einfluss der Druckbelastung auf die ROM in Flexion, Extension oder axialer Rotation, sondern lediglich in seitlicher Biegung. Jedoch stellten sie eine erhöhte Steifigkeit der Bewegungssegmente sowohl vor als auch nach Implantation der Prodisc-L fest. In einem Review von Volkheimer et al. [26] mit 33 eingeschlossenen In-vitro-Studien wurde aufgezeigt, dass sich selbst unter Verwendung des gleichen Testprotokolls und der gleichen Druckbelastung die Ergebnisse in einigen Fällen unterscheiden.

Zusammenfassend ist zu den Ergebnissen dieser Arbeit festzustellen, dass SSCs und FEMs zur segmentalen ROM der Lendenwirbelsäule nicht die gleichen Ergebnisse zum gleichen Untersuchungsgegenstand liefern und deshalb die durch SSCs und FEMs generierten Daten nicht uneingeschränkt alternativ und komplementär verwendet werden können. Eine Bewertung der Untersuchungsmethoden SSC und FEM erfolgt durch diese Arbeit nicht, so dass nicht beurteilt werden kann, inwiefern die beiden Einzelmethoden SSC und FEM jeweils qualitativ hochwertige Ergebnisse und somit Erkenntnisse aus Einzelstudien liefern können. Eventuelle technische Gründe, die Ursache für die nicht übereinstimmenden Daten sind, sollten aufgedeckt werden, um künftig einheitlichere und damit verlässliche Daten zu erhalten.

Limitation: Vergleichsanalysen von SSC- und FEM-Daten mit höherer Fallzahl, anderen Endpunkten, anderen Implantaten und Einbezug von Publikationen in weiteren Sprachen als deutsch und englisch, sofern verfügbar, können zu einer anderen Übereinstimmung von SSC- und FEM-Daten führen.

2.5 Schlussfolgerung

Mit den in dieser Arbeit erstellten Analysen wird ein neuer Ansatz geschaffen, um die beiden In-vitro-Testmethoden SSC und FEM vergleichen zu können. Aus den erhaltenen lumbalen segmentalen ROM-Daten für mehrere Bewegungssegmente, Bewegungsrichtungen und bsTDRs vor und nach dem Einsetzen von bsTDRs ist zu schlussfolgern, dass SSC- und FEM-ROM-Daten nicht uneingeschränkt alternativ und komplementär verwendet werden können. Die Ursachenfindung für die unterschiedlichen Ergebnisse ist nicht Bestandteil dieser Arbeit. Weitere Vergleiche zwischen SSC- und FEM-Daten sollten erfolgen, gegebenenfalls mit anderen Kriterien und Endpunkten, um die Komplexität der Wirbelsäule durch Daten so gut als möglich abzubilden, insbesondere zur Überprüfung von bewegungserhaltenden Implantaten.

2.6 Literaturverzeichnis

1. Videman T, Battie MC. The influence of occupation on lumbar degeneration. *Spine* 1999;24(11):1164–1168.
2. Robert Koch-Institut. Rückenschmerzen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin 2012;53:7.
3. Herkowitz HN, Sidhu KS. Lumbar spine fusion in the treatment of degenerative conditions: current indications and recommendations. *J Am Acad Orthop Surg* 1995;3(3):123-135.
4. Wong P. Biomechanical comparison of lumbar disc replacements [Dissertation]. University of Tennessee Health Science Center; 2009, S.1.
5. Gillet P. The fate of the adjacent motion segments after lumbar fusion. *J Spinal Disord Tech* 2003;16(4):338-345.
6. Panjabi M, Henderson G, Abjornson C, Yue J. Multidirectional testing of one- and two-level ProDisc-L versus simulated fusions. *Spine* 2007;32(12):1311-1319.
7. Le Huec J, Lafage V, Bonnet X, Lavaste F, Josse L, Liu M Skalli W. Validated finite element analysis of the maverick total disc prosthesis. *J Spinal Disord Tech* 2010;23(4):249-257.
8. White AA, Panjabi MM. *Clinical biomechanics of the spine*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1990, S. 107, 465.
9. Wilke HJ, Wenger K, Claes L. Testing criteria for spinal implants: recommendations for the standardization of in vitro stability testing of spinal implants. *Eur Spine J* 1998;7(2):148-154.
10. Jones A, Wilcox RK. *Finite element analysis of the spine: Towards a framework of*

- verification, validation and sensitivity analysis. *Med Eng Phys* 2008;30(10):1287-1304.
11. van Steenbrugge HM. Perfectionnements aux prothèses articulaires. Französische Patentnummer 1.122.634, 1956, May 28.
 12. Büttner-Janzen K. Büttner-Janzen Spinefoundation. Metaanalysen-DatenBank: <https://spinefoundation.info/en/meta-analyses-database>. Abgerufen 17.05.2021.
 13. Bohn T, Lang SAJ, Roll S, Schrader H, Pumberger M, Büttner-Janzen K. Meta-analyses comparing spine simulators with cadavers and finite element models by analysing range-of-motion data before and after lumbar total disc replacement. *J Adv Res* 2020;26:29-41.
 14. Wilke HJ, Schmidt R, Richter M, Schmoelz W, Reichel H, Cakir B. The role of prosthesis design on segmental biomechanics: semi-constrained versus unconstrained prostheses and anterior versus posterior centre of rotation. *Eur Spine J* 2012;21 Suppl 5(Suppl 5):577-584.
 15. Bohn T. Results of Tobias Bohn: <https://spinefoundation.info/medaba/results?u=8> in: Büttner-Janzen K. Büttner-Janzen Spinefoundation, Metaanalysen-DatenBank: <https://spinefoundation.info/en/meta-analyses-database>. Abgerufen 17.05.2021.
 16. Eysel P, Zöllner J, Heine J. Die künstliche Bandscheibe. *Dt Ärztebl* 2000;97(46):A3092-3096.
 17. Büttner-Janzen K, Guyer RD, Ohnmeiss DD. Indications for Lumbar Total Disc Replacement: Selecting the Right Patient with the Right Indication for the Right Total Disc. *Int J Spine Surg* 2014;8:12.
 18. Zigler JE, Burd TA, Vialle EN, Sachs BL, Rashbaum RF, Ohnmeiss DD. Lumbar spine arthroplasty: early results using the ProDisc II: a prospective randomized trial of arthroplasty versus fusion. *J Spinal Disord Tech* 2003;16(4):352-361.
 19. Johnsen LG, Brinckmann P, Hellum C, Rossvoll I, Leivseth G. Segmental mobility, disc height and patient-reported outcomes after surgery for degenerative disc disease – a prospective randomised trial comparing disc replacement and multidisciplinary rehabilitation. *Bone Joint J* 2013;95-B(1):81-89.
 20. Panjabi MM, Krag M, Summers D, Videman T. Biomechanical time-tolerance of fresh cadaveric human spine specimens. *J Orthop Res* 1985;3(3):292-300.
 21. Wilke HJ, Krischak S, Claes L. Formalin fixation strongly influences biomechanical properties of the spine. *J Biomech* 1996;29(12):1629-1631.
 22. Dreischarf M, Zander T, Shirazi-Adl A, Puttlitz CM, Adam CJ, Chen CS, Goel VK, Kiapour A, Kim YH, Labus KM, Little JP, Park WM, Wang YH, Wilke HJ, Rohlmann A, Schmidt H. Comparison of eight published static finite element models of the intact lumbar

- spine: Predictive power of models improves when combined together. *J Biomech* 2014;47(8):1757-1766.
23. O'Leary P, Nicolakis M, Lorenz MA, Voronov LI, Zindrick MR, Ghanayem A, Havey RM, Carandang G, Sartori M, Gaitanis IN, Fronczak S, Patwardhan AG. Response of charite total disc replacement under physiologic loads: prosthesis component motion patterns. *Spine J* 2005;5(6):590-599.
 24. Patwardhan AG, Havey RM, Carandang G, Simonds J, Voronov LI, Ghanayem AJ, Meade KP, Gavin TM, Paxinos O. Effect of compressive follower preload on the flexion-extension response of the human lumbar spine. *J Orthop Res* 2003;21(3):540-546.
 25. Meyers KN, Campbell DA, Lipman JD, Zhang K, Myers ER, Girardi FP, Cammisa FP, Wright TM. Dynamics of an intervertebral disc prosthesis in human cadaveric spines. *HSS J* 2007;3(2):164-168.
 26. Volkheimer D, Malakoutian M, Oxland TR, Wilke HJ. Limitations of current in vitro test protocols for investigation of instrumented adjacent segment biomechanics: critical analysis of the literature. *Eur Spine J* 2015;24(9):1882-1892.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tobias Bohn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich von Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten und Finite-Elemente-Modellen durch Metaanalysen zum segmentalen Bewegungsausmaß vor und nach lumbalen Bandscheibenprothesen“ – „Comparison of spine simulators with cadavers and finite element models through meta-analyses of the segmental range of motion before and after lumbar intervertebral disc prostheses“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwarren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen der Promotionsverfahren zum PhD bzw. MD/PhD

Tobias Bohn hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Tobias Bohn, Susanne A. J. Lang, Stephanie Roll, Helene Schrader, Matthias Pumberger, Karin Büttner-Janz

Meta-analyses comparing spine simulators with cadavers and finite element models by analysing range-of-motion data before and after lumbar total disc replacement

Journal of Advanced Research, 2020

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.06.017>

Erstellen eines Studienkonzeptes und Vorbereitung für die Publikation

- Ich verschaffte mir einen Überblick über die Studienlage zur Biomechanik der Wirbelsäule und formulierte daraus das spezifische Arbeitsthema für die Publikation, das mit Prof. Dr. Büttner-Janz abgestimmt wurde, wie auch die weitere Arbeit bis zur fertigen Publikation.
- Ich studierte die Chochrane- und weitere Basisliteratur für das Verständnis, die Anforderungen und die Durchführung von Metaanalysen (MA).
- Zusammen mit Dr. Roll erarbeitete ich das Konzept für die metaanalytische Methodik, konkret zum Vergleich von Daten, die von Wirbelsäulensimulatoren mit Kadaverpräparaten (SSCs) und Finite-Elemente-Modellen (FEMs) generiert wurden.
- Ich stellte Suchtermini zusammen und legte die Suchstrategie für das systematische Review zu relevanten Einzelstudien beider Interventionsgruppen fest.
- Ich erstellte Ein- und Ausschlusskriterien, legte den Endpunkt (range of motion/ROM) fest und formulierte die Schlüsselfragen für die Publikation.
- Ich erstellte schrittweise das Studienprotokoll <https://spinefoundation.info/medaba/studyprotocols?u=8> für die Publikation.
- Ich erstellte eine für die Publikation erforderliche „Baumstruktur“ in der Metaanalysen-DatenBank (MeDaBa) <https://spinefoundation.info/en/meta-analyses-database> und stellte die publikationsspezifischen Termini für die MeDaBa bereit.

Gewinnung von Daten, Erstellen von Analysen und Auswertung der Ergebnisse

- Ich führte das systematische Review in den in der Publikation angeführten Datenbanken und weiteren Quellen durch.
- Ich schrieb Autoren zum Erhalt von nicht publizierten, jedoch für die MA erforderlichen Daten an.
- Ich führte eine Qualitätsprüfung zu allen Einzelstudien durch kurze und lange Checklisten innerhalb der MeDaBa durch.
- Ich bewertete den Bias der Einzelstudien und dokumentierte dies in der MeDaBa.
- Ich übertrug die numerischen Studienergebnisse von geeigneten Einzelstudien in die MeDaBa, teilweise nach deren vorheriger Bearbeitung gemäß der Methodik der Publikation.
- Ich erstellte eine systematische inhaltliche Bezeichnung für die Forest Plots für die anstehenden metaanalytischen Berechnungen innerhalb der MeDaBa.
- Ich führte die Metaanalysen unter Zuordnung des Endpunktes in der MeDaBa aus.
- Ich kontrollierte die Ergebnisse zu den Forest- und Funnel Plots durch Abgleich mit den Daten der Einzelstudien.

- Ich führte ein erweitertes Literaturstudium zur Heterogenität durch und überprüfte diesbezüglich die eigenen Arbeitsergebnisse.
- Ich leistete die Zuarbeit für eine für die Publikation erforderliche strukturelle Erweiterung der MeDaBa zur Durchführung von zusätzlichen Analysen.

Erarbeitung des Manuskriptes für die Publikation

- Ich erstellte auf Basis des Studienprotokolls ein Manuskript mit schrittweiser Erweiterung gemäß den Ergebnissen aus der MeDaBa. Im weiteren Ablauf erfolgte eine mehrfache Manuskriptüberarbeitung.
- Ich wertete die Metaanalysenergebnisse textlich in der Publikation aus.
- Ich wählte die Beispielabbildungen für die Publikation aus (jeweils eine SSC und eine FEM Metaanalyse, in der Publikation Figur 1). Die weiteren Abbildungen, die ich erstellte, wurden nach Fertigstellung der Publikation mit der MeDaBa verlinkt und als pdf zur Verfügung gestellt <https://spinefoundation.info/medaba/results?u=8>.
- Ich erarbeitete umfangreiche Tabellen für die Publikation aus den Metaanalyse-Ergebnissen, jeweils mit Quellenangabe und Datenabgleich zu den Einzelstudien. Dies sind in der Publikation die Tabellen 1 (in MAs enthaltene Studien), 2 (MA-Ergebnisse der SSCs), 3 (MA-Ergebnisse der FEMs), 4 (Ergebnisse der Vergleichsanalysen), 5 (Übersicht zur Wiederherstellung der ROM), 6 (Übersicht der Signifikanz der Ergebnisse) und 7 (Übersicht zu den besten Leistungen der Prothesen).
- Ich führte ein nochmaliges Literaturstudium durch für eine umfängliche, kritische Diskussion inkl. zu Parametern, die die Testaufbauten und -abläufe betreffen.
- Ich wählte ein geeignetes Journal für die Publikation aus, machte mich mit den Autorenrichtlinien bekannt und passte das Manuskript inkl. der Literaturlistung entsprechend an.
- Ich erstellte gemäß der Journalvorgabe den „graphical abstract“ für die Publikation.
- Nach dem Einreichen der Publikation bearbeitete ich die Reviewer-Fragen zu den MA inkl. zur Heterogenität sowie zu den Ergebnissen der Arbeit. Ich implementierte modifizierten bzw. zusätzlichen Text gemäß den Reviewer-Wünschen.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

5. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions:
SCIE,SSCI Selected Categories: **“MULTIDISCIPLINARY SCIENCES”**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 69 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	745,692	43.070	1.285010
2	SCIENCE	680,994	41.037	1.070190
3	National Science Review	1,842	13.222	0.006500
4	Science Advances	21,901	12.804	0.110010
5	Nature Communications	243,793	11.878	1.103290
6	Nature Human Behaviour	1,230	10.575	0.006550
7	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	661,118	9.580	1.022190
8	Science Bulletin	3,569	6.277	0.009840
9	Scientific Data	3,240	5.929	0.015610
10	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	1,994	5.122	0.006540
11	Journal of Advanced Research	2,691	5.045	0.004780
12	Research Synthesis Methods	1,932	5.043	0.005420
13	GigaScience	2,674	4.688	0.012510
14	Annals of the New York Academy of Sciences	46,385	4.295	0.025840
15	Scientific Reports	302,086	4.011	1.061540
16	Journal of the Royal Society Interface	12,933	3.224	0.029190
17	NPJ Microgravity	203	3.111	0.000670

6. Druckexemplar der Originalpublikation

Bohn T, Lang SAJ, Roll S, Schrader H, Pumberger M, Büttner-Janzen K.

Meta-analyses comparing spine simulators with cadavers and finite element models by analysing range- of-motion data before and after lumbar total disc replacement.

J Adv Res 2020;26:29-41

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.06.017>

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Komplette Publikationsliste

1.

Tobias Bohn, Susanne A. J. Lang, Stephanie Roll, Helene Schrader, Matthias Pumberger, Karin Büttner-Janzen

Meta-analyses comparing spine simulators with cadavers and finite element models by analysing range-of-motion data before and after lumbar total disc replacement

Journal of Advanced Research, 2020

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.06.017>

2.

Susanne A. J. Lang, **Tobias Bohn**, Luisa Barleben, Matthias Pumberger, Stephanie Roll, Karin Büttner-Janzen

Advanced meta-analyses comparing the three surgical techniques total disc replacement, anterior stand-alone fusion and circumferential fusion regarding pain, function and complications up to 3 years to treat lumbar degenerative disc disease

European Spine Journal, 2021

<https://doi.org/10.1007/s00586-021-06784-6>

9. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Büttner-Janz für die langjährige enge Betreuung bei dieser Arbeit und die Möglichkeit hierüber zu promovieren. Ohne ihre Unterstützung und Motivation wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Roll für die Unterstützung zur Erstellung eines Konzepts der Metaanalysen-Methode.

Zudem bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich beständig unterstützt haben.