

Aus dem  
Julius Wolff Institut  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow Klinikum  
der Humboldt - und Freien Universität Berlin

eingereicht über die  
Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Radiologische Evaluation eines biodegradierbaren Implantats zur  
Spondylodese der Halswirbelsäule**

- eine experimentelle Studie am Schaf -

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

vorgelegt von  
**Julia Pohlmann**  
Tierärztin aus Vechta

Berlin 2010  
Journal – Nr. 3386

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. vet. L. Brunnberg  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. B. Hertsch  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. C. Klostermann  
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. L. Brunnberg

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

sheep, radiography, animal models, cages, spinal diseases, implantation,  
computed tomography, bone formation

Tag der Promotion: 15. Dezember 2010

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

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

ISBN: 978-3-86664-888-3

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2010**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

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

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

This document is protected by copyright law.

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

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2010

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

[verlag@menschundbuch.de](mailto:verlag@menschundbuch.de) – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1 Ventrale intervertebrale Spondylodese der Halswirbelsäule .....	3
1.2 Implantate zur ventralen interkorporellen Spondylodese.....	4
1.2.1 Autologes Knochenmaterial .....	4
1.2.2 Cages.....	5
1.3 Biodegradierbare Implantatmaterialien .....	6
1.3.1 Allgemein.....	6
1.3.2 Resorbon.....	8
1.4 Radiologische Untersuchungen zur Einschätzung der Fusion .....	9
1.4.1 Konventionelle radiologische Untersuchungen .....	9
1.4.2 Radiologische Funktionsuntersuchungen .....	10
1.4.3 Computertomographische Untersuchungen.....	11
1.5 Tiermodell Schaf.....	12
1.6 Ziel der Untersuchung .....	12
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
2.1 Versuchstiere .....	14
2.2 Gruppeneinteilung .....	14
2.3 Implantate.....	15
2.4 Operation.....	16
2.4.1 Anästhesie und Operationsvorbereitung.....	16
2.4.2 Entnahme von Beckenkammspan resp. Spongiosa.....	17
2.4.3 Bearbeitung von Span und Spongiosa.....	17
2.4.4 Spondylodese und Einsatz der Implantate.....	17
2.4.5 Postoperative Nachbehandlung.....	22
2.5 Euthanasie und Entnahme der Halswirbelsäule.....	22
2.6 Radiologische Untersuchungen .....	23
2.6.1 Untersuchungszeitpunkte .....	23
2.6.2 Konventionelle Röntgenaufnahmen im Verlauf .....	23
2.6.3 Standardisierung .....	24
2.6.4 Auswertung .....	25
2.6.5 Funktionsröntgenuntersuchung .....	28
2.7 Quantitative computertomographische Untersuchungen.....	29
2.7.1 Knochendichtemessung .....	30
2.7.2 Bestimmung von Kallusvolumen und Cagevolumen .....	33

2.7.3	Bewertung der Wirbelkörperperfusion.....	33
2.8	Statistische Untersuchungen .....	35
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
3.1	Operationsbefunde .....	37
3.2	Ergebnisse der radiologischen Verlaufsbeurteilung .....	37
3.2.1	Bandscheibenraumhöhen, Intervertebralwinkel und Lordosewinkel .....	37
3.2.2	Implantatmigration und Schraubenbruch .....	48
3.3	Ergebnisse der funktionsradiologischen Untersuchungen.....	51
3.4	Ergebnisse der quantitativen computertomographischen Untersuchungen.....	53
3.4.1	Knochendichtemessung .....	53
3.4.2	Kallusvolumenmessung.....	55
3.4.3	Cagevolumen .....	56
3.5	Bewertung der Wirbelkörperperfusion.....	57
3.6	Sonstiges.....	61
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
4.1	Tiermodell.....	64
4.2	Operationstechnik.....	65
4.3	Postoperativer Beobachtungszeitraum .....	66
4.4	Implantate.....	66
4.5	Radiologische Beurteilung der Wirbelkörperperfusion.....	69
4.6	Materialeigenschaften .....	76
<b>5.</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>7.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>98</b>
<b>11.</b>	<b>Selbständigkeitserklärung.....</b>	<b>100</b>

## 1. Einleitung

Traumatische Verletzungen und degenerative Veränderungen der Halswirbelsäule werden heute weltweit mit gutem klinischen Erfolg behandelt (Donaldson and Nelson 2002; Jagannathan, Shaffrey et al. 2008; Peolsson and Peolsson 2008; Chang, Tsou et al. 2009; Sugawara, Itoh et al. 2009). Ein chirurgischer Eingriff, wie die operative Versteifung eines oder mehrerer Wirbelsegmente, ist häufig die einzige Möglichkeit, um den Patienten von Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen zu befreien (Pentelenyi, Zsolczai et al. 1989; Brodke and Zdeblick 1992).

### 1.1 Ventrale intervertebrale Spondylodese der Halswirbelsäule

Ziel der intervertebralen zervikalen Spondylodese ist es, die normale Statik, Dynamik und Schutzfunktion der Halswirbelsäule wiederherzustellen und Instabilitäten, hervorgerufen durch z.B. degenerative oder traumatische Schädigungen, zu mindern. Hierbei ermöglicht die ventrale zervikale Diskektomie zwar eine sichere Dekompression des Spinalkanals und der Neuroforamina und damit die Beseitigung der Symptome Schmerz, Radikulopathie und Myelopathie (Robinson 1964; Cloward 1971; Emery, Bolesta et al. 1994), jedoch besteht ohne intervertebrale Stabilisierung die Gefahr der Höhenminderung des Intervertebralraums mit induzierter segmentaler Instabilität. In Folge dessen können rezidivierende klinische und neurologische Beschwerden auftreten (Robinson 1964; Brodke and Zdeblick 1992). Um dies zu vermeiden, wird im Allgemeinen eine zusätzliche intervertebrale Fusion des betroffenen Segments nach Diskektomie empfohlen (Aronson, Filtzer et al. 1968; Emery, Bolesta et al. 1994).

Seit der Entwicklung des ventralen Zugangs zur Halswirbelsäule durch Robinson und Mitarbeiter 1955 und der darauffolgenden Modifikation nach Cloward weisen interkorporelle Spondylodesen gute klinische Erfolge auf (Robinson and Smith 1955; Cloward 1971). Neben der Wahl der Operationsmethode ist auch die Wahl eines geeigneten Implantats von Bedeutung, um eine solide knöcherne Fusion zweier Wirbelkörper zu erreichen (Jost, Cripton et al. 1998; Steffen, Tsantrizos et al. 2000; Kandziora, Pflugmacher et al. 2002; Kandziora, Schollmeier et al. 2002; van Dijk, Smit et al. 2003). Folgende Ansprüche sollten an ein für die zervikale Spondylodese verwendetes Implantat gestellt werden:

mechanische Stabilität hinsichtlich axialer Kompression zur Aufrechterhaltung der Höhe des Intervertebralraums;  
Osteokonduktivität, um einwachsendem Knochen eine Leitstruktur zu bieten;  
osteoinduktives Potential zur Anregung von Knochengewebsbildung;  
geringe immunologische Aktivität, um lokale Entzündungsreaktionen mit Osteolysen und vermindertem Wachstum zu verhindern.

## **1.2 Implantate zur ventralen interkorporellen Spondylodese**

### 1.2.1 Autologes Knochenmaterial

Als Implantat der Wahl wird seit Jahrzehnten der autologe trikortikale Beckenkammspan zur ventralen Spondylodese genutzt (Schnee, Freese et al. 1997). Die Vorteile dieses Implantats liegen in seinem osteokonduktiven und osteoinduktiven Potential (Arrington, Smith et al. 1996) sowie dem geringen Risiko einer immunologischen Reaktion mit einhergehender Osteolyse, wie sie bei Fremdkörpermaterialien häufiger auftritt (Bishop, Moore et al. 1996). Klinische Erfolgsraten von 85-90% nach solider knöcherner Durchbauung konnten bei Verwendung des Beckenkammspans nachgewiesen werden (Brodke and Zdeblick 1992; Bishop, Moore et al. 1996). Dem entgegengesetzt sind aber auch die nicht unerheblichen Nachteile des Beckenkammspans. Zum einen steht das autologe Material nur in begrenztem Maß zur Verfügung, so dass es für mehrsegmentale Fusionen nicht geeignet ist; zum anderen ist die operative Entnahme des Spans mit teils erheblichen Komplikationen (Entnahmemorbidität) verbunden (Goulet, Senunas et al. 1997; Schnee, Freese et al. 1997; Robertson and Wray 2001). Als Folgen der operativen Gewinnung des Knochenmaterials wurden Wundhämatome, Wundinfektionen und -heilungsstörungen, Gefäß- und Nervenläsionen, überschießende Narbenbildung, Muskelverletzungen, Bauchhernien und nicht zuletzt Beckenfrakturen beschrieben (Arrington, Smith et al. 1996; Goulet, Senunas et al. 1997).

Neben Problemen durch die Entnahme zeigen sich auch biologische und mechanische Probleme bei der Verwendung des Beckenkammspans. So konnte nach einer relativ langen Einheilungszeit von ca. 6 Monaten nicht in allen Fällen eine stabile knöcherne Fusion erzielt werden, bei ca. 4-11% der operierten Patienten bildeten sich Pseudarthrosen im betreffenden Wirbelsäulensegment (Emery, Bolesta et al. 1994; Zdeblick, Hughes et al. 1997). Die mechanischen Probleme äußern sich in Implantatsinterung, Implantatwanderung oder Fraktur des Implantats, so dass die Funktion des Spans als Abstandhalter nicht mehr

gegeben ist (Zdeblick, Hughes et al. 1997). Die Folge ist eine Höhenreduktion im betreffenden Bandscheibenraum mit daraus resultierender kyphotischer Deformität und Instabilität im operierten Segment. Die initial behobenen neurologischen Probleme können so erneut auftreten. Aufgrund der recht hohen Komplikationsrate bei der Verwendung des Beckenkammspanns, insbesondere der Entnahmemorbidity, kommen heute ersatzweise immer häufiger Spongiosa augmentierte intervertebrale Cages zum Einsatz.

### 1.2.2 Cages

Die relativ hohe Komplikationsrate bei der Verwendung des Beckenkammspanns führte Ende der 70er Jahre zu der Entwicklung von metallischen Implantaten, sogenannten „Cages“. Bagby und seine Mitarbeiter Grant und Wagner führten 1979 erstmals die ventrale zervikale Spondylodese nach der Cloward-Methode mittels eines zylindrischen Metallimplantats, dem „Bagby-Basket“, an der equinen Halswirbelsäule durch (Wagner, Bagby et al. 1979). Die operierten Pferde litten unter spinaler Ataxie, dem sogenannten „Wobbler-Syndrom“. Der Cage wurde mit autologer Spongiosa gefüllt und formschlüssig in den Intervertebralraum verbracht. Der Bagby-Basket wurde weiterentwickelt, so dass Ende der 80er Jahre erstmals der „Bagby and Kuslich“ Cage (BAK Cage) vorgestellt wurde, ein hohlzylindrischer Cage aus Titan (Patka, Otto et al.). Nachdem der BAK Cage jahrelang erfolgreich an Pferden und Primaten getestet wurde, kam er 1992 erstmals auch in der Humanmedizin zum Einsatz und wird seitdem mit großem klinischen Erfolg verwendet (Kuslich, Ulstrom et al. 1998; Kuslich, Danielson et al. 2000). Ein weiteres erfolgreich in der Humanmedizin verwandtes metallisches Implantat wurde 1986 von Harms entwickelt. Bei dem sogenannten „Titanium mesh cage“ handelt es sich um einen hohlzylindrischen Titancage.

Es folgte daraufhin eine Entwicklung, in deren Verlauf eine Vielzahl von Implantaten mit unterschiedlichstem Design (horizontale Zylinder, vertikale Ringe, offene Boxen u.a.) und aus verschiedensten Materialien (Stahl, Titan, Karbon) bestehend, auf den Markt gebracht wurden (Jost, Cripton et al. 1998; Brantigan, Steffee et al. 2000; Narotam, Pauley et al. 2003). Dass die intervertebrale Fusion mit Cages gute Ergebnisse aufweist, konnte sowohl in klinischen, biomechanischen als auch tierexperimentellen Versuchen gezeigt werden (Steffen, Marchesi et al. 2000; Kandziora, Pflugmacher et al. 2002). So wird bei der Verwendung von Cages von einer höheren initialen Stabilität im betroffenen Segment berichtet, hervorgerufen durch die formschlüssige Verankerung und die Cagepositionierung unter Distraction (principle of distraction and compression, Bagby, 1988), die eine zusätzliche Sicherung mittels Spondylodeseplatte unnötig macht. Vorteile gegenüber dem autologen trikortikalen Beckenkammspann liegen vor allem in der viel geringeren

Entnahmemorbidität und der Möglichkeit des mehrsegmentalen Einsatzes. Zur Füllung der Cages kann Knochenspongiosa, die im Gegensatz zum Beckenkammspan mit einem weitaus weniger invasivem Eingriff entnommen werden kann, oder anderes osteokonduktives Material verwandt werden. Neben den positiven Eigenschaften weisen Cages jedoch auch entscheidende Nachteile auf (Wigfield and Nelson 2001). So besteht, abhängig vom Implantatdesign und Knochendichte und –qualität des Patienten, die Gefahr des Einsinkens des Cages vor allem in die kaudale Deckplatte mit folgender Kyphosierung des betroffenen Bewegungssegments. Ein weiteres Problem stellt sich bei der Kontrolle durch bildgebende Verfahren. Die gebräuchlichsten intervertebralen Cages bestehen aus Titan-Legierungen, wodurch sich eine Beurteilung der interkorporellen Fusion im konventionellen Röntgen, CT oder MRT oft schwierig gestaltet (Cizek and Boyd 2000). Alternative Cagedesigns aus Karbon oder PEEK, die eine überlagerungsfreie Bildgebung erlauben, sind metallischen Cages in Hinblick auf deren biomechanische Qualitäten häufig unterlegen. Gänzlich ungeklärt bleibt, ob langfristig toxische oder eventuell malignominduzierende Effekte dieser metallischen intervertebralen Dauerimplantate speziell unter den spezifischen Umgebungsbedingungen der Wirbelsäule existieren. Ein möglicher Lösungsansatz für diese Probleme stellt die Entwicklung eines biodegradierbaren intervertebralen Cages dar. Biodegradierbare Cages würden eine ungestörte Bildgebung erlauben und als Folge der Degradation nicht als Dauerimplantate im Intervertebralraum verbleiben. Verschiedene biodegradierbare Biomaterialien befinden sich bereits in klinischer Anwendung (Vacarro, Singh et al. 2003; Pflugmacher, Schleicher et al. 2004).

### **1.3 Biodegradierbare Implantatmaterialien**

#### 1.3.1 Allgemein

Der Einsatz biodegradierbarer Materialien wurde erstmals 1966 beschrieben (Kulkarni, Pani et al. 1966). Begonnen mit einem biodegradierbarem Polymer zur Frakturheilung, kommen heute ca. 40 verschiedene biodegradierbare Polymere in der Chirurgie zum Einsatz (Daniels, Chang et al. 1990; Claes 1992). Zu den klinisch am häufigsten verwendeten resorbierbaren Materialien gehören Polylactide (PLA), Polyglycolide (PGA) und deren Copolymere. PLA und PGA wurden vor ihrer Verwendung als Implantatmaterialien bereits erfolgreich als Nahtmaterial eingesetzt. Die Anwendung als Implantatmaterial, speziell für die Wirbelsäulen Chirurgie, setzt andere Anforderungen bezüglich mechanischer Eigenschaften, Degradationsverhalten und Gewebeverträglichkeit der Polymere voraus.



Obwohl der grundsätzliche Ablauf des Degradationsmechanismus bekannt ist, lassen sich biologische Reaktionen auf den Polymerabbau und die Degradationsgeschwindigkeit nicht immer exakt voraussagen. Die Hauptmechanismen der Degradation sind die auf Hydrolyse und enzymatischen Abbau basierenden Vorgänge. Durch eindringendes Wasser werden chemische Bindungen zwischen den Polymermolekülen gespalten und Polymerketten in Oligomere und Monomere abgebaut. Die Abbauprodukte werden über körpereigene Stoffwechselwege zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut und über den Organismus ausgeschieden (Hofmann 1995; An, Woolf et al. 2000; Claes and Ignatius 2002). Der Abbau der Polymere wird hierbei von einer Reihe von Faktoren wie Molekulargewicht des Polymers, Kristallinität des Materials, Größe und Form des Implantats sowie seine Lokalisation beeinflusst (An, Woolf et al. 2000). Da viele Polymere bereits nach kurzer Zeit degradieren und somit nur für schnell ablaufende Heilungsprozesse geeignet sind, haben sich in den letzten Jahren PLA und Copolymere aus PLA und PGA durchgesetzt, da sie wesentlich langsamer degradieren (Rohovsky, Chen et al. 1994; Claes and Ignatius 1998). Um möglichst hohe Festigkeiten des Implantats zu erreichen, wurden sehr hochmolekulare Polylactide entwickelt, die jedoch eine Degradationszeit von mehreren Jahren aufweisen. Die Degradation erfolgt hier durch plötzlichen partikulären Zerfall (Rohovsky, Chen et al. 1994) und nicht, wie biomechanisch und biologisch wünschenswert, durch einen kontinuierlichen Verlust der Steifigkeit (Elastizitätsmodul) und langsamen Volumenabbau. Um eine verbesserte Degradationscharakteristik zu erhalten, wird in neueren Entwicklungen auf oben genannte Copolymere zurückgegriffen. Implantate aus resorbierbarem Material sind somit nur begrenzt einsetzbar. So verformen sie sich unter konstanter mechanischer Last irreversibel und verlieren teilweise ihre Funktion. Niedrige Elastizitätsmoduli und Festigungseigenschaften reduzieren sie auf den Einsatz von mechanisch gering beanspruchten Anwendungen (Claes and Ignatius 1998).

Die Gewebeverträglichkeit der Implantate ist bis zum Beginn der Degradation der Polymere ausgezeichnet (Claes and Ignatius 2002). Um die Implantate bildet sich meist eine bindegewebige oder knöcherne Manschette. Mit zunehmender Implantationszeit beginnt der Degradationsprozeß, bei dem die Implantate in Abhängigkeit von Gestaltung und Material partikulär zerfallen können und durch hydrolytischen Abbau saure Abbauprodukte in das Gewebe freigesetzt werden (Chu 1981; Gopferich 1996; Ignatius and Claes 1996; Heidemann, Jeschkeit et al. 2001). In dieser Phase kann es zu entzündlichen zellulären Reaktionen kommen, die nach dem Abbau der Polymere wieder zurückgehen. Der zuvor vom Implantat eingenommene Raum wird dann durch Bindegewebe und Knochen langsam ersetzt (Helling and Weiler 1998). Komplikationen können durch Fistelbildung und

Osteolysen entstehen, deren Ursachen nicht exakt bekannt sind. Angenommen wird, dass es bei einem sehr schnellen Abbau der Implantate zu einer Anreicherung von Degradationsprodukten kommt, die nicht ausreichend schnell abtransportiert werden können und so zu verstärkten entzündlichen Reaktionen mit Fistel- und Osteolysenbildung führen (Weiler and Hoffmann 1998). Diese Vorgänge scheinen um so häufiger aufzutreten, je schneller das Implantatmaterial degradiert, je größer die Materialoberfläche, je kristalliner das Polymer und je schlechter die lokale Durchblutungssituation ist (Bergsma, Rozema et al. 1995). Vorzuziehen sind deshalb Implantate aus amorphen Polymeren mit einer langsamen und kontinuierlichen Degradation, einer kleinen Oberfläche und begrenztem Volumen (Evers, Solbach et al. 2002).

Ein bereits in der Humanmedizin verwendetes biodegradierbares Material ist PDLLA, ein Polylactid - Copolymer, welches intrinsisch amorph ist und nur einen geringen kristallinen Anteil aufweist. Obwohl Weiler und Majola (Majola, Vainionpaa et al. 1991; Weiler, Hoffmann et al. 2000) von guten Degradationsprozessen berichteten, stellt sich weiterhin das Problem der Mikrokristallbildung während des Degradationsprozesses mit der Folge von Entzündungsreaktionen im Gewebe (Patka, Otto et al. 1998). Sind solche Gewebereaktionen im Vergleich zum Nutzen resorbierbarer Implantatmaterialien in der Regel tolerierbar, so müssen die Risiken zumindest im Bereich der Halswirbelsäule neu bewertet werden.

### 1.3.2 Resorbon

Ein neues Material stellt Resorbon dar, ein Polymerkomposit, bestehend aus einem resorbierbaren Polymer und 50% Calciumphosphat-Füllstoff. Die guten mechanischen Eigenschaften (speziell die Druckfestigkeit) werden hauptsächlich durch die Art und Menge des Füllstoffs bestimmt. Das Polymer selbst bildet eine hochvernetzte amorphe Matrix um die Füllstoffpartikel herum. Die Zusammensetzung und die Vernetzungsdichte dieses Polymernetzwerkes bestimmen die Degradationsgeschwindigkeit des Polymerkomposits. Resorbon entsteht durch die Polymerisation von ELAMA, einem resorbierbaren Dimethacrylat, mit MMA (Methylmethacrylat) unter Verwendung geringer Mengen DBPO (Dibenzoylperoxid) als Initiator. MMA und DBPO werden seit ca. 30 Jahren in der Humanmedizin als Knochenzemente verwendet. Der anorganische Füllstoff ist ein Calciumphosphat, wie er in ähnlicher Form als Knochensubstanz vorkommt. Calciumphosphate werden seit Jahren als Knochenersatzmaterialien erfolgreich in der Humanmedizin eingesetzt. Als Hilfsstoff wird ca. 1% Polyethylenglycol-propylenglycol eingesetzt. Diese Substanz ist ebenfalls für die Humanmedizin zugelassen. Das Polymer

zerfällt langsam in wasserlösliche Substanzen, die aus Ethylenglycol, Milchsäure und Oligomethacrylsäure bestehen. Milchsäure ist eine körpereigene Substanz. Ethylenglycol wird zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert und über Atmung bzw. Urin ausgeschieden. Da die entstehende Oligomethacrylsäure wasserlöslich ist, kann sie ebenfalls über die Nieren ausgeschieden werden. Der Zerfall des Polymers erfolgt *in vitro* so langsam, dass die mechanische Stabilität des Implantats über den für die Wirbelkörperperfusion relevanten Zeitraum von mindestens 4-6 Monaten gewährleistet sein sollte (Lewandowski, Gresser et al. 2000; Khodadadyan-Klostermann, Kandziora et al. 2001).

Vom Resorbon werden vor allem Vorteile bezüglich seines autokatalytischen Zerfalls erwartet. So wird beim Zerfall von herkömmlichen Polylactiden Milchsäure frei, wodurch sich unter anderem im Inneren des Implantats eine stark saure Umgebung bildet. Die Degradation wird durch das saure Milieu beschleunigt, und das Implantat wird sozusagen von innen nach außen abgebaut, wodurch nachteilige Wirkungen auf die Mechanik des Implantats entstehen können (Vert 1998). Beim Resorbon soll die freigesetzte Milchsäure durch den basischen Füllstoff zumindest teilweise neutralisiert werden. Im *in vitro*-Versuch konnte dieser Effekt bereits gezeigt werden (Pflugmacher, Schleicher et al. 2004).

## **1.4 Radiologische Untersuchungen zur Einschätzung der Fusion**

### 1.4.1 Konventionelle radiologische Untersuchungen

Eine erfolgreiche Spondylodese ist gekennzeichnet durch das Erreichen einer soliden knöchernen Fusion der betroffenen Wirbelkörpersegmente. So ist eine der am meisten vorkommenden Komplikationen nach erfolgter Arthrodesen die Entwicklung einer Pseudarthrose (Steffen, Marchesi et al. 2000; Lee, Dorcil et al. 2004). Die Pseudarthrose wird als solche bezeichnet, wenn nach 12 Monaten post operationem keine solide knöcherne Durchbauung des operierten Segments nachzuweisen ist. Ursachen für eine Pseudarthrose sind vor allem eine nicht adäquate chirurgische Technik, Trauma, Infektion oder Instabilität des Patienten (Steffen, Marchesi et al. 2000).

Sowohl das Vorliegen einer Pseudarthrose als auch der knöchernen Fusion wird seit Jahren mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen. So werden konventionelle und funktionelle Röntgenaufnahmen sowie computertomographische Untersuchungen eingesetzt, um den Status der Fusion zu ermitteln. Die Aussagekraft dieser Verfahren wurde jedoch jahrelang kontrovers diskutiert und die chirurgische Exploration von einigen Autoren immer noch als

die sicherste Methode zum Nachweis der knöchernen Durchbauung angesehen (Brodsky, Kovalsky et al. 1991; Blumenthal and Gill 1993). Dennoch wird das Anfertigen von konventionellen Röntgenbildern als preisgünstige und einfache Methode am häufigsten angewandt (Baba, Furusawa et al. 1993; Blumenthal and Gill 1993; Dvorak, Panjabi et al. 1993; Cizek and Boyd 2000; Burkus, Dorchak et al. 2003; Cook, Patron et al. 2004; Tuli, Chen et al. 2004; Yoshimoto, Ito et al. 2004). In den meisten Studien werden deskriptive Score-Systeme verwendet, um den Status der Fusion zu beschreiben. Da jedoch keines dieser Score-Systeme zur Zeit als allgemeingültig akzeptiert und validiert wird (Tuli, Chen et al. 2004), finden sich in den verschiedenen Studien zumeist unterschiedliche modifizierte Scores. Bei den konventionellen Röntgenaufnahmen werten diese Scores zumeist die knöcherne Durchbauung des Intervertebralspalts (Bishop, Moore et al. 1996; McAfee 1999; Burkus, Foley et al. 2001; Cook, Patron et al. 2004; Tuli, Chen et al. 2004), das Vorhandensein von Lysezonen um den Cage (Hutter 1983; McAfee, Boden et al. 2001; Burkus, Dorchak et al. 2003), das Einsinken des Cages in die vertebrale Endplatte, Cagemigration sowie das Erhalten der physiologischen Achse des Wirbelsäulensegments (Burkus, Foley et al. 2001; McAfee, Boden et al. 2001; Narotam, Pauley et al. 2003; Yoshimoto, Ito et al. 2004).

#### 1.4.2 Radiologische Funktionsuntersuchungen

Während die Standardaufnahmen der Wirbelsäule in zwei Ebenen vor allem zur Erkennung von pathomorphologischen Veränderungen geeignet sind, kann mittels radiologischer Funktionsaufnahmen die Beweglichkeit im Wirbelkörpersegment sowie das eventuelle Vorliegen einer Pseudarthrose dargestellt werden (Dvorak, Panjabi et al. 1993; Schöps, Stabler et al. 1999). Radiologische Extensions- bzw. Flexionsaufnahmen werden in der Annahme verwendet, dass bei dem Vorliegen einer Pseudarthrose eine messbare Restbeweglichkeit im versteiften Wirbelsegment zu finden ist (Santos, Goss et al. 2003). Allerdings fehlt auch hier in der Literatur eine einheitliche Beschreibung der speziellen Technik zur Durchführung dynamischer Funktionsaufnahmen, sowie eine Übereinstimmung bezüglich des Grades der Beweglichkeit, welcher auf eine Pseudarthrose schließen lässt (McAfee, Boden et al. 2001).

Zur Durchführung von Funktionsaufnahmen an der Halswirbelsäule kommen verschiedene Techniken zum Einsatz. So unterscheidet man Aufnahmen aktiver Art, bei denen die Patienten selbst Extensions- und Flexionsbewegungen der Wirbelsäule bis zum maximalen Limit durchführen von passiven Aufnahmen, bei denen maximale Extension und Flexion

durch einen Untersucher herbeigeführt wird (Dvorak, Froehlich et al. 1988). Eine weitere Technik stellt die Ausführung von Bewegung unter Bildwandlerkontrolle dar, bei der dynamisch die Funktion der Halswirbelsäule in Flexion, Extension und unter Zug beurteilt werden kann (Schöps, Stabler et al. 1999). Für das Messen der segmentalen Restbeweglichkeit stehen Auswertungsmethoden nach Penning, Buetti-Bäumli und Arlen zur Verfügung (Buetti-Bäumli 1954; Arlen 1978; Penning 1978; Arlen 1981).

#### 1.4.3 Computertomographische Untersuchungen

Die computertomographische Untersuchung der Wirbelsäule liefert eine überlagerungsfreie Darstellung des Knochens mit hoher Auflösung und stellt somit das derzeit beste bildgebende Diagnoseverfahren zur morphologischen Beurteilung einer Spondylodese dar (Cook, Patron et al. 2004; Vande Berg, Malghem et al. 2006; Tan, Goss et al. 2007). Da die modernen Geräte heutzutage in der Lage sind, mathematisch zwei – und dreidimensionale Rekonstruktionen aus den axialen Schnitten zu errechnen, wird die CT-Untersuchung routinemäßig nach ventraler Spondylodese zur Einschätzung der Fusion eingesetzt. Die multiplanaren Rekonstruktionen ermöglichen die Darstellung der segmentüberbrückenden Knochenstruktur ohne einen Summationseffekt wie er im konventionellen Röntgenbild auftritt.

Das Vorhandensein einer kontinuierlichen Knochenbrücke zwischen Grund- und Deckplatte der benachbarten Wirbelkörper sowie das Fehlen von Osteolysezonen in unmittelbarer Umgebung des Implantats werden als Hauptkriterien für eine erfolgreiche Fusion gesehen (Shah, Mohammed et al. 2003). Bisher finden sich jedoch in der Literatur auch hier keine Daten über eine standardisierte Auswertung postoperativer CT-Kontrollen nach ventraler Spondylodese (Badke, Jedrusik et al. 2006). Die angegebenen Verfahren basieren meist auf einer subjektiven Einschätzung durch den Untersucher (Briem, Rueger et al. 2003). Eine Vergleichbarkeit publizierter Ergebnisse ist auf dieser Bewertungsgrundlage nur eingeschränkt möglich.

Eine weitere Verwendung der Computertomographie liegt in der Knochendichtemessung. Für dieses Verfahren wird die quantitative Computertomographie (qCT) verwendet, bei der die Knochendichte durch ein zugrundeliegendes Topogramm errechnet werden kann. Das qCT wurde Ende der 70er Jahre erstmals für die Osteodensitometrie an der Wirbelsäule eingesetzt (Banzer 1972; Genant and Boyd 1977). Die Dichte und das Volumen kortikalen

und trabekulären Knochens können so separat voneinander bestimmt werden und eine Aussage über die Qualität des Knochens zulassen.

### **1.5 Tiermodell Schaf**

Bis heute wird bei der experimentellen Evaluation von Langzeitergebnissen neuer Implantatmaterialien zur Spondylodese nicht auf Tierversuche verzichtet. Im Hinblick auf die Erprobung neuer Verfahren und Materialien ist es notwendig, gezielt und standardisiert gesetzte Defekte biomechanisch, radiologisch und histologisch zu beurteilen, um so Rückschlüsse für eine eventuelle Anwendung am Menschen ziehen zu können (Sandhu, Turner et al. 1996). Um der ethischen Verantwortung gerecht zu werden, ist es notwendig, die Versuchstierspezies sorgfältig auszuwählen.

Die Halswirbelsäule des Schafes als Modell für die humane Wirbelsäule zu etablieren, war das Ziel früherer Studien. Es konnte gezeigt werden, dass die ovine Halswirbelsäule bezüglich ihrer biomechanischen und anatomischen Gegebenheiten große Ähnlichkeiten zur humanen Halswirbelsäule aufweist (Wilke, Kettler et al. 1997; Kandziora, Pflugmacher et al. 2001) und als valides Modell zur Beurteilung von Spondylodeseverfahren herangezogen werden kann. Speziell das Bewegungssegment C3/C4 wurde als das geeignetste Segment für den Vergleich mit der humanen Halswirbelsäule bestimmt (Kandziora, Pflugmacher et al. 2001).

### **1.6 Ziel der Untersuchung**

Seit Jahrzehnten werden unterschiedliche Materialien zur Spondylodese der Halswirbelsäule eingesetzt. Angestrebt wird ein geeignetes Material, welches dem bis heute gültigen „Goldstandard“, dem Beckenkammspan, bezüglich Einheilung, Stabilität, Verträglichkeit und bildgebender Diagnostik entspricht bzw. überlegen ist. Vor allem die nicht unerhebliche Entnahmemorbidity soll dadurch gesenkt werden.

Ziel dieser Untersuchung war es, im Rahmen einer tierexperimentellen Langzeitstudie das Einheilungsverfahren eines biodegradierbaren Implantates im Vergleich zum Beckenkammspan mittels bildgebender Diagnostikverfahren zu evaluieren. Insbesondere wurden folgende Fragestellungen analysiert:

Ist der Resorbocage dem Beckenkammspan in Bezug auf Stabilität, Einheilung und Funktionalität langfristig überlegen?

Wie verhält sich Resorbon nach einem Zeitraum von 100 Wochen?

Ist die Radiologie ein geeignetes Nachweisverfahren zur Evaluierung der ventralen Spondylodese?

Die Auswertung erfolgte anhand von konventionellen Röntgenbildern im Verlauf über 100 Wochen, funktionsradiologischer Aufnahmen sowie qualitativer und quantitativer computertomographischer Untersuchungen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in dieser Arbeit vorgestellt.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Versuchstiere

Bei den Versuchstieren handelte es sich um 46 zweijährige weibliche Merinoschafe mit einem durchschnittlichen Gewicht von 65kg ( $\pm$  5kg). Nach tierärztlicher Eingangsuntersuchung wurden die Tiere mit dem Präparat Iliren® (PGF 2 $\alpha$ , Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) behandelt, um eine eventuelle, nichtdiagnostizierbare Frühträchtigkeit abubrechen. Des Weiteren erfolgte für alle Tiere eine ektoparasitäre Behandlung mit den Präparaten Ivomec® (Ivermectin, Merial Deutschland, Halbergmoos, Deutschland) und Fasinex® (Triclabendazol, Novartis Tiergesundheit AG, Wehr/Baden, Deutschland) sowie zur Stärkung der Paraimmunität die Behandlung mit dem Präparat Baypamune® (Immunmodulator, Parapox ovis, Bayer Tiergesundheit AG, Leverkusen, Deutschland). Um das Aggressionspotential innerhalb der Tiergruppe gering zu halten, wurden nur weibliche Tiere in den Versuch aufgenommen. Das Alter der Tiere wurde anhand des Zahnstatus ermittelt. Für die Dauer des Versuchs wurden die Tiere zunächst in der tierexperimentellen Einrichtung der Charité Berlin gehalten und später in eine Freilandhaltung umgestallt. Die Fütterung der Tiere erfolgte artgerecht.

Dem Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens nach § 8a Abs.1 des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 25.05.1998 wurde durch die zuständige Behörde des Landes Berlin stattgegeben.

### 2.2 Gruppeneinteilung

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bei allen 46 Tieren eine Diskektomie mit anschließender Spondylodese im Bewegungssegment C3/C4 der Halswirbelsäule durchgeführt. Die 46 Tiere wurden randomisiert in 2 Hauptgruppen mit jeweils 4 Untergruppen eingeteilt und gruppenspezifisch mit unterschiedlichen Implantaten versorgt. Die Tiere der Hauptgruppe 1 wurden mit autologem trikortikalem Beckenkammspan versorgt und fungierten als Kontrollgruppe. Die Tiere der Hauptgruppe 2 erhielten den mit autologer Spongiosa augmentierten Resorbon-Cage. Die Untergruppen unterschieden sich durch verschieden lange Standzeiten der Tiere (Abb. 1).



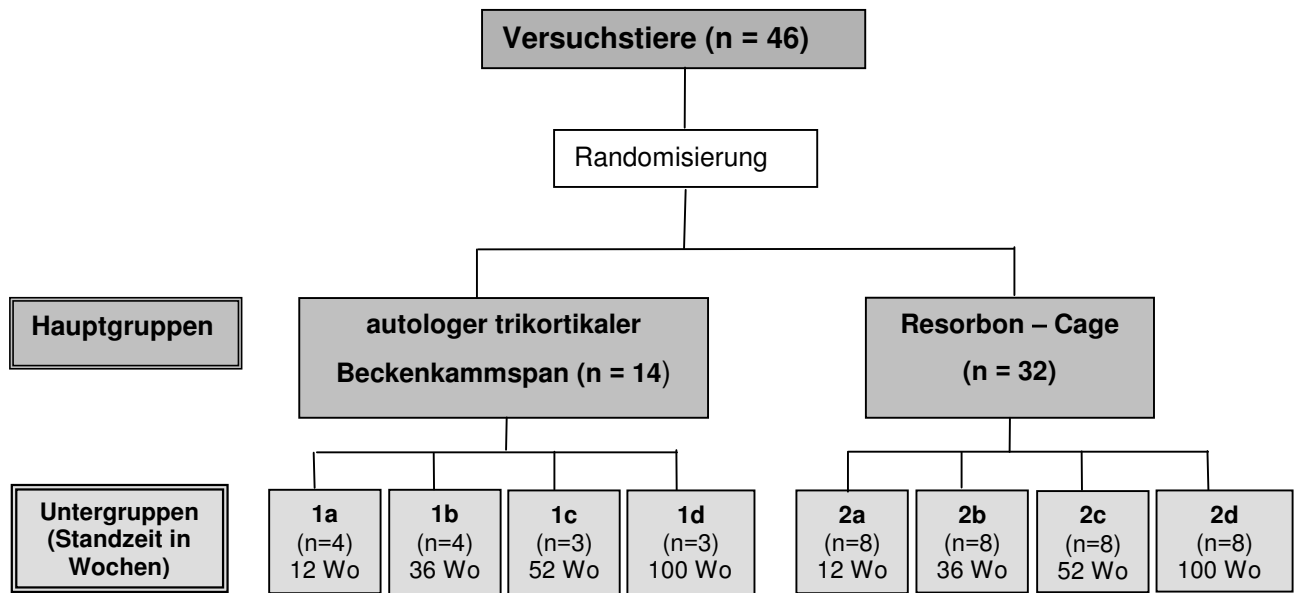


Abb. 1: Gruppeneinteilung

### 2.3 Implantate

Der trikortikale Beckenkammspan als autologes Transplantat wurde den jeweiligen Tieren aus dem linken vorderen Beckenkamm entnommen. Der Resorbocage als alternatives Implantat ist ein nativer unbeschichteter Cage aus dem degradierbaren Material Resorbon, welches in Zusammenarbeit mit der Firma Biomet Merck entwickelt wurde

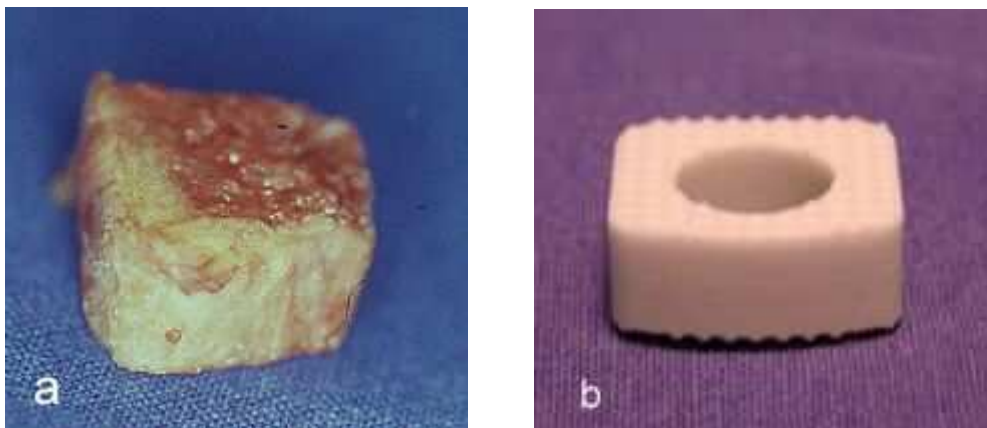


Abb. 2 a) autologer trikortikaler Beckenkammspan; b) Resorbocage

**Tabelle 1: Material- und Größenparameter der verwendeten Implantate**

Implantat	Material	Höhe (mm)	Breite (mm)	Tiefe (mm)
Beckenkamm	Knochen	8	16	15
Resorboncage	Polymercomposit + Calciumphosphat	8	16	15

## 2.4 Operation

### 2.4.1 Anästhesie und Operationsvorbereitung

Bei erhaltener Flüssigkeitszufuhr bestand für die Schafe 24 Stunden präoperativ absolute Nahrungskarenz. Zur Einleitung der Narkose wurde den Tieren zunächst mittels Venenverweilkanüle (Braun, 18G) am rechten Vorderlauf ein Zugang zur Vena cephalica gelegt. Intravenös wurde gewichtsadaptiert 10 mg/kg Thiopental-Natrium (Trapanal®, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland) verabreicht und so eine tiefe Sedation erzeugt. Anschließend wurde das Tier in rechter Seitenlage auf dem Operationstisch gelagert und mittels Laryngoskop zügig intubiert (Orotracheal Tubus 8,5 Ch.). Nach Fixierung des Tubus erfolgte das Anschließen an ein Beatmungsgerät (Firma Drägerwerk AG, Deutschland) und das Einstellen des Atemhubvolumens auf 600-750 ml bei einer Atemfrequenz von 12 Atemzügen pro Minute. Gleichzeitig wurde das Schaf an das Monitoring für O<sub>2</sub>-Sättigung, CO<sub>2</sub>-Gehalt, Herzfrequenz und EKG angeschlossen und die Narkose mit einem Trägergasgemisch von 60% Sauerstoff und 40% NO<sub>2</sub> sowie 1,5% Isofluran (Isofluran-Lilly®, Lilly) aufrechterhalten. Um einer Pansentympnie vorzubeugen, wurde dem Tier zusätzlich eine Magen-Schlundsonde (Rüsch ø 14 mm) gelegt. Zur antibiotischen Prophylaxe erfolgte die Infusion von 2,2g Amoxicillin (Augmentan i.v.®, SmithKline Beecham Pharma) sowie 1000 ml kristalloider Infusionslösung (Jonosteril 1000 ml) zur Homöostase des Wasserhaushaltes über die Dauer der Operation. Als analgetische Komponente wurden 0,2 mg Fentanylhydrogencitrat (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) verabreicht. Nach Rasur und Säuberung des Operationsbereichs mit steriler Lösung (Sterillium®, Bode Chemie Hamburg) wurden präoperativ 2 Röntgenbilder in lateralem und posterior-ventralem Strahlengang angefertigt, die Extremitäten des Tieres gepolstert und das Tier auf dem Operationstisch fixiert.

#### 2.4.2 Entnahme von Beckenkammspan resp. Spongiosa

Dem Reinigen und sterilen Abdecken des linken Beckens folgte ein 7 cm langer Hautschnitt über dem Beckenkamm. Nach Präparation in die Tiefe und Durchtrennung des subkutanen Fettgewebes wurde der Beckenkamm an seiner breitesten Stelle von den Ansätzen der glutealen Muskulatur freipräpariert. Mit Hammer und Meißel wurde nun ein Stück Beckenkamm in der benötigten Größe gewonnen oder alternativ autologe Spongiosa mit dem scharfen Löffel entnommen. Nach Spülung der Operationswunde mit physiologischer Kochsalzlösung wurde in den Knochendefekt ein Kollagen-Vlies (Lysostypt ®) eingebracht und die Glutealmuskulatur mittels resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl Stärke 1) an den Beckenkamm readaptiert. Die Subkutis wurde mit resorbierbarem Faden (Vicryl 3x0) und Einzelknopfnäht vernäht und die Kutis mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial (Resolon 2x0) mittels Einzelheften genäht. Die Abdeckung der Operationswunde erfolgte mit sterilen Wundkompressen.

#### 2.4.3 Bearbeitung von Span und Spongiosa

Nachdem der Beckenkammspan von Weichteilgewebe befreit wurde, konnte er auf die oben angegebene Größe von 8x16x15 mm zugeschnitten werden, die verbliebenen Reste wurden zunächst feucht aufbewahrt. Die Spongiosa wurde von der Kortikalis abgetrennt und in kleinen Stückchen in die Pore des Resorbon-Cages gefüllt, bis diese maximal ausgefüllt war. Sowohl Span als auch spongiosagefüllter Cage wurden bis zu ihrer Implantation feucht aufbewahrt.

#### 2.4.4 Spondylodese und Einsatz der Implantate

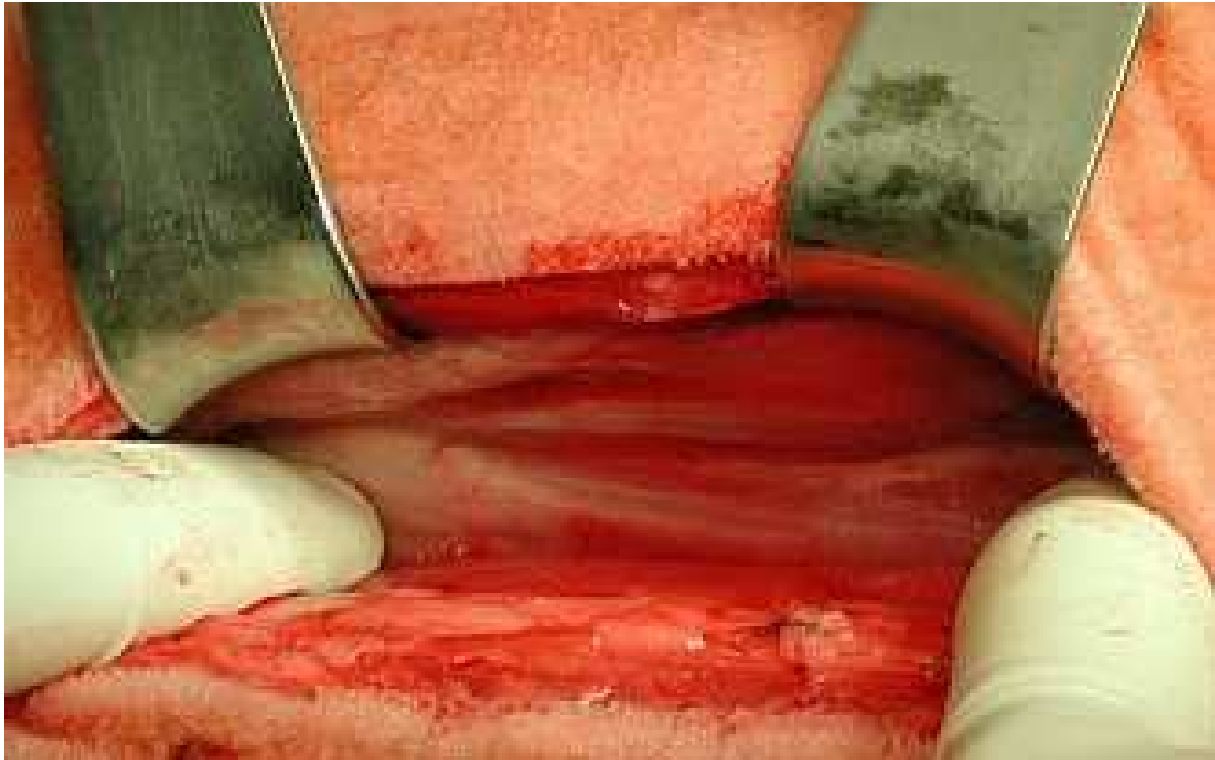
Das Operationsfeld am Halsbereich wurde gereinigt und steril abgedeckt. Der ventrale Zugang zur Halswirbelsäule erfolgte über einen 12 cm langen Hautschnitt parallel und medial des M. sternokleidomastoideus, welcher anschließend durch scharfe Präparation dargestellt wurde (s. Abb.3). Durch stumpfe Präparation medial des M. sternokleidomastoideus in die Tiefe wurde die prävertebrale Muskulatur dargestellt (s. Abb. 4). Um das Bewegungssegment C3/C4 genauer zu lokalisieren, sowie die Auswahl des richtigen Bandscheibenraums zu gewährleisten, wurde dieser mit einem Kirschner-Draht markiert (s. Abb. 5) und die Position mittels Bildverstärker (Siemens Iso C) kontrolliert. Nach Lokalisation des korrekten Bandscheibenraums (s. Abb. 6) wurde die prävertebrale Muskulatur (M. longus colli) longitudinal inzidiert und das ventrale Wirbelsäulenlängsband (Lig. Longitudinale

ventrale) horizontal durchtrennt. Mit einem Caspar Distraktor wurde daraufhin das Segment C3/C4 distrahiert, die Bandscheibe mit einem spitzen Skalpell inzidiert und mittels Hohlmeißelzange nach Luer und scharfem Löffel vollständig entfernt (s. Abb.7). Die das Bandscheibenfach begrenzenden Endplatten der Wirbel C3 und C4 wurden daraufhin mittels Turbofräse bearbeitet, bis petechiale Blutungen auftraten. Nun wurde das jeweilige Implantat in das Bandscheibenfach verbracht (s. Abb. 8) und die Position des Implantats mittels Bildverstärker kontrolliert. Zur Fixierung des Implantats bzw. des Beckenkammspans im Bandscheibenfach wurde eine das Bandscheibenfach überbrückende, anmodellierte Dreilochdrittelrohr-Platte (Synthes, Bochum, Deutschland) mittels zwei 3,5 mm starken Spongiaschrauben (Synthes, Bochum, Deutschland) in C3 und C4 angebracht (s. Abb. 9). Um Verletzungen des Rückenmarks vorzubeugen, erfolgte das Bohren der Schrauben in die Wirbelkörper unter Kontrolle des Bildverstärkers (s. Abb. 10).

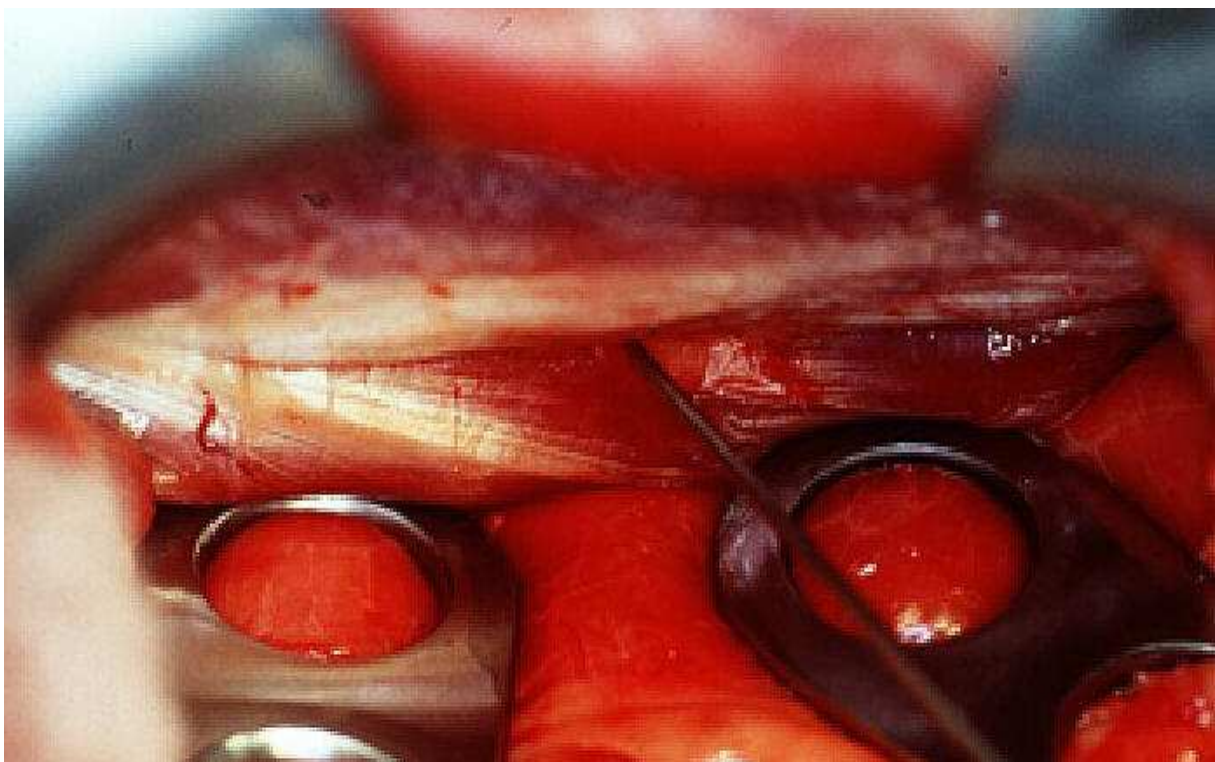
Abschließend wurde die Wundhöhle mit isotoner Kochsalzlösung ausgiebig gespült und die prävertebrale Muskulatur in fortlaufender Technik vernäht (Vicryl 0). Der M.sternokleidomastoideus wurde an die Hautfaszie adaptiert (Vicryl 3-0) und Subkutis und Kutis mit Einzelknöpfen verschlossen. Die Operationswunde wurde danach mit sterilen Wundkompressen und einem Verband abgedeckt.



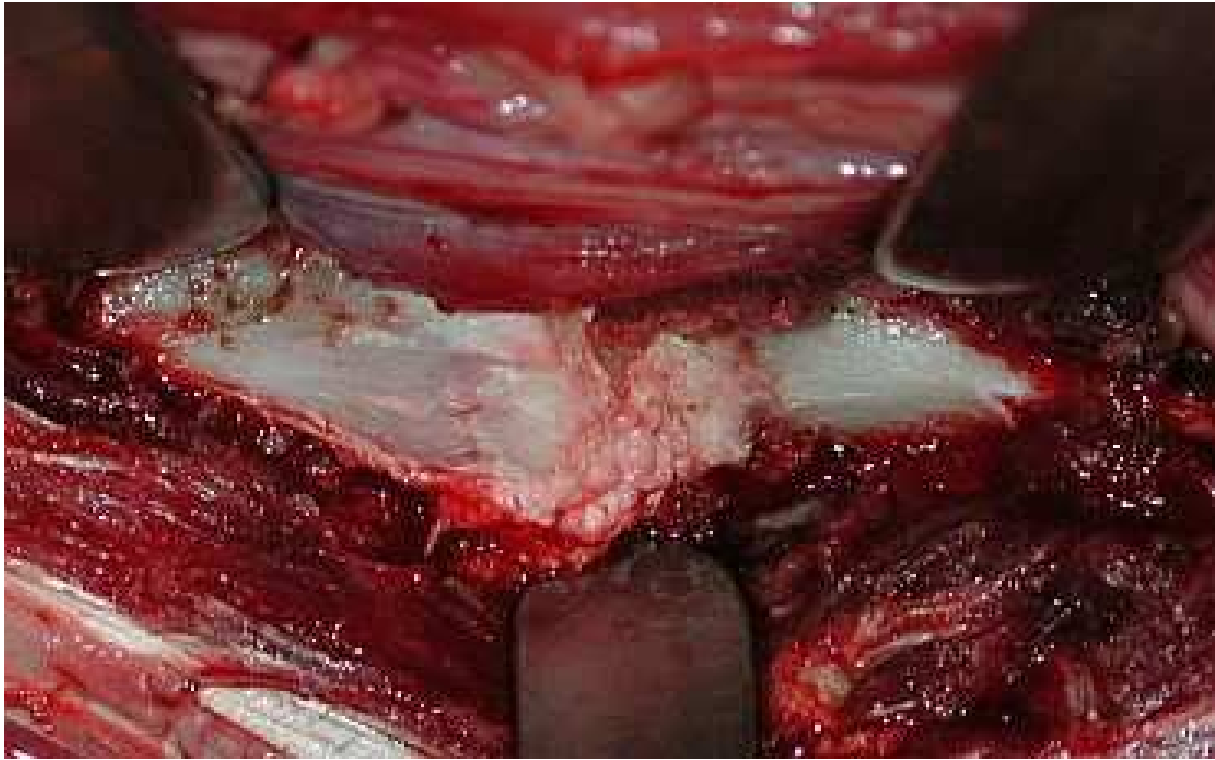
**Abb. 3: Darstellung des M. sternokleidomastoideus**



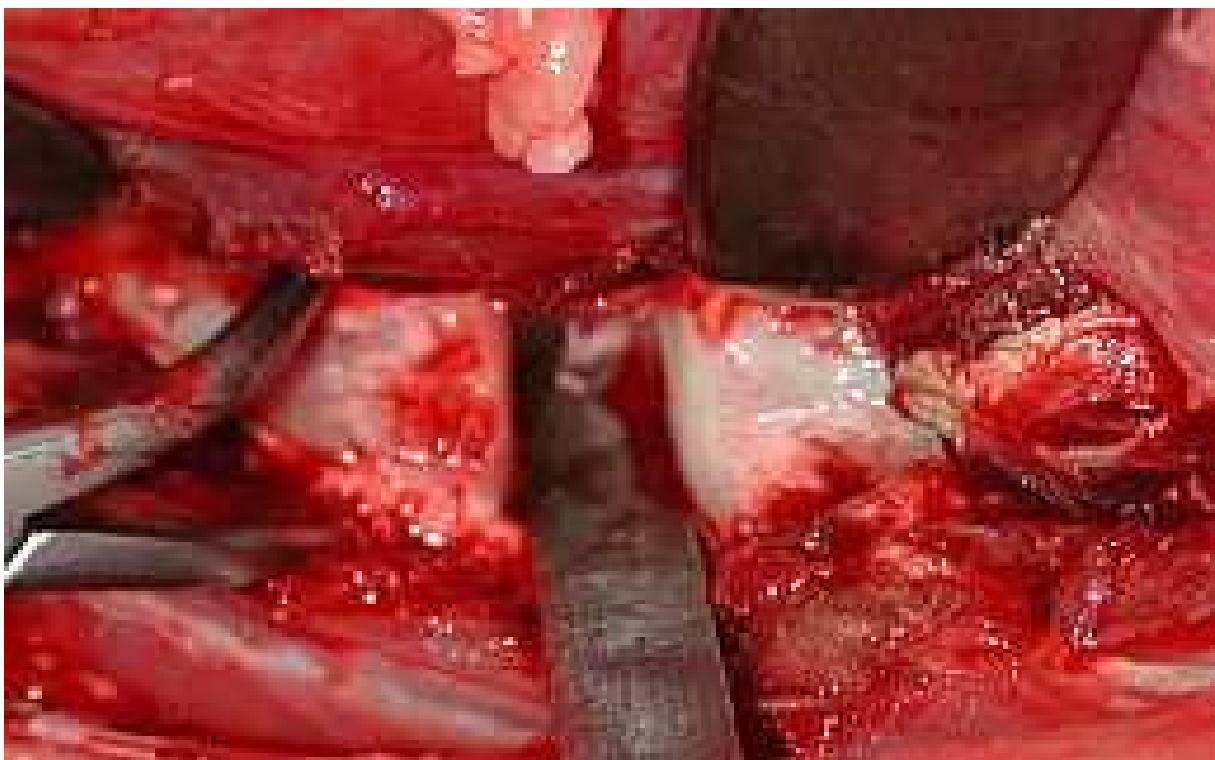
**Abb. 4: Darstellung der prävertebralen Muskulatur**



**Abb. 5: Markieren des Bandscheibenraums mittels Kirschnerdraht**



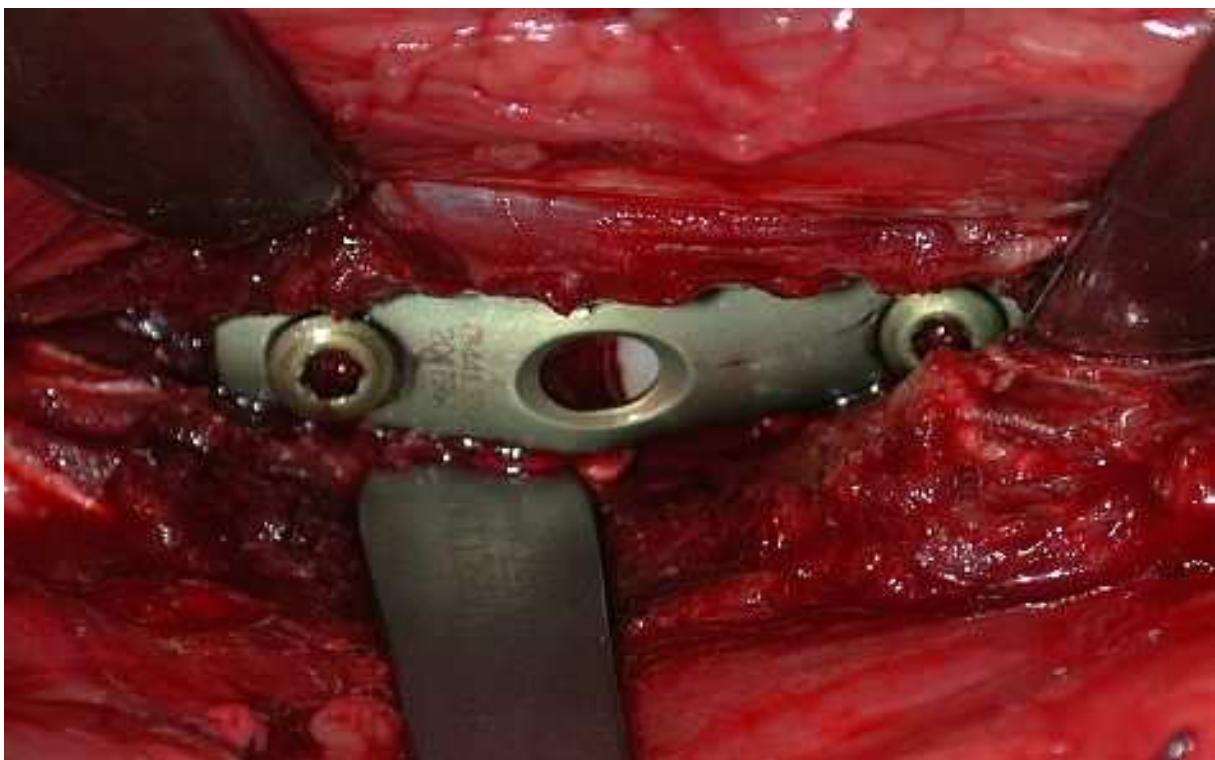
**Abb. 6: Darstellung des Bandscheibenraums**



**Abb. 7: Diskektomie der Bandscheibe**



**Abb. 8: implantierter Resorbocage**



**Abb. 9: Fixierung des Implantats mittels Dreilochdrittelrohrplatte**



**Abb. 10: Kontrollbild mittels Bildverstärker (C-Bogen)**

Zur postoperativen Analgesie wurden dem Tier 1,0 g Metamizol-Natrium (Novaminsulfon ®, Lichtenstein) langsam intravenös verabreicht. Vor Ausleiten der Narkose wurden zwei postoperative Röntgenbilder in lateralem und posterior-ventralem Strahlengang angefertigt. Anschließend wurde die Narkose ausgeleitet und das Schaf unter Beobachtung gehalten.

#### 2.4.5 Postoperative Nachbehandlung

In den ersten vier Tagen wurden die Tiere durch intramuskuläre Injektion von 0,5 g Metamizol-Natrium (Novaminsulfon ®, Lichtenstein) zweimal täglich analgetisch versorgt. Der Verband wurde täglich gewechselt und nach sieben Tagen entfernt. Das Nahtmaterial wurde nach vierzehn Tagen entfernt. Allgemeinzustand und Temperatur der Tiere wurden über zwei Wochen täglich kontrolliert.

### 2.5 Euthanasie und Entnahme der Halswirbelsäule

Die Euthanasie der Tiere erfolgte gruppenspezifisch nach 12, 36, 52 resp. 100 Wochen post operationem. Hierzu wurde den Tieren über einen venösen Zugang 1,0g Thiopental-Natrium (s.o.) und 0,1mg Fentanylhydrogencitrat (s.o.) bis zum Erreichen einer tiefen Sedation verabreicht. Anschließend wurde Kaliumchlorid 7,5% (Fresenius Kabi Deutschland GmbH,



Deutschland) bis zum Eintritt des Todes injiziert. Durch Auskultation wurden Asystolie und Atemstillstand überprüft.

Die Entnahme der Halswirbelsäule erfolgte am sich in Seitenlage befindenden Tier. Dazu wurde nach Entfernung der Halsweichteile die Wirbelsäule vom Hinterhaupt bis zum zweiten Brustwirbel mittels oszillierender Säge abgetrennt und in feuchten Tüchern aufbewahrt.

## 2.6 Radiologische Untersuchungen

### 2.6.1 Untersuchungszeitpunkte

Die operierten Tiere wurden in regelmäßigen Abständen röntgenologisch kontrolliert. Funktionsröntgenologische Untersuchungen sowie CT Untersuchungen wurden nach Euthanasie der Tiere am separaten Halswirbelsäulenpräparat durchgeführt.

**Tabelle 2: Untersuchungstermine im Beobachtungszeitraum**

Gruppe	Verlaufsrontgen	Funktionsrontgen	CT -Untersuchung
1a	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12	Woche 12 post op nach Tötung	Woche 12 post op nach Tötung
1b	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12, 20,28,36	Woche 36 post op nach Tötung	Woche 36 post op nach Tötung
1c	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12, 20,28,36,44,52	Woche 52 post op nach Tötung	Woche 52 post op nach Tötung
1d	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12, 20,28,36,44,52,60,68,76,84,92,100	Woche 100 post op nach Tötung	Woche 100 post op nach Tötung
2a	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12	Woche 12 post op nach Tötung	Woche 12 post op nach Tötung
2b	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12, 20,28,36	Woche 36 post op nach Tötung	Woche 36 post op nach Tötung
2c	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12, 20,28,36,44,52	Woche 52 post op nach Tötung	Woche 52 post op nach Tötung
2d	Präoperativ / postoperativ post op Woche 1,2,4,8,12, 20,28,36,44,52,60,68,76,84,92,100	Woche 100 post op nach Tötung	Woche 100 post op nach Tötung

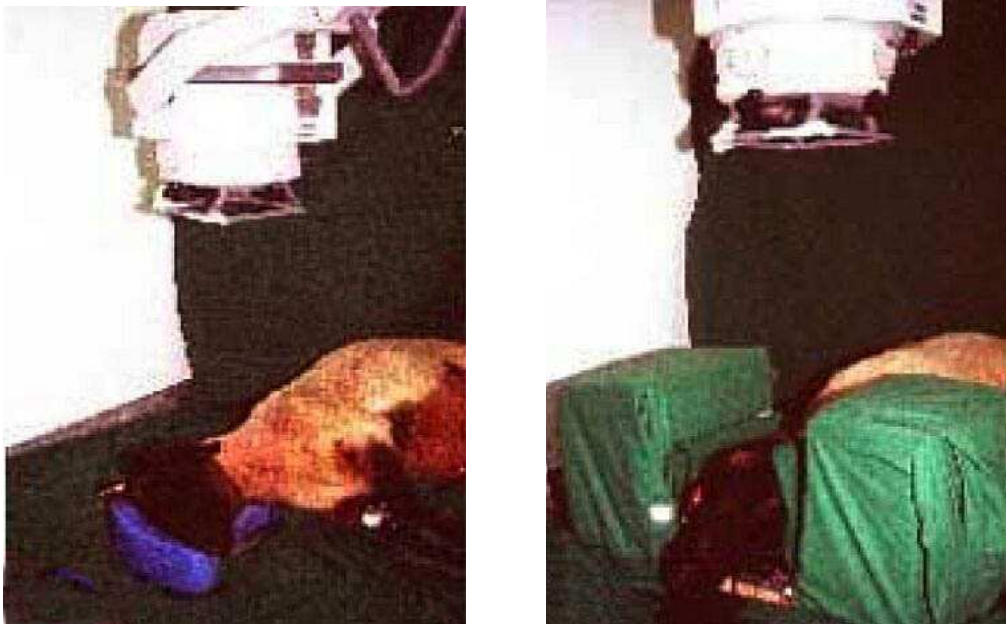
### 2.6.2 Konventionelle Röntgenaufnahmen im Verlauf

Zum Anfertigen der Röntgenaufnahmen wurden die Tiere zunächst tief sediert (Trapanal®, 10 mg/kg Körpergewicht) und in Seiten- resp. Brustbauchlage verbracht. Kopf und Hals der

Tiere wurden mit einer speziellen Lagerungshilfe fixiert, um optimale Aufnahmen zu erzielen. Bei Belichtungswerten von 60 kV und 28mAs wurden pro Tier und Röntgentermin jeweils eine laterale sowie eine posterior-ventrale Aufnahme gemacht (Röntgengerät: Mobilett Plus, Siemens AG, Germany; digitale Röntgenfilme: Fuji CR 24x30, Fuji Germany ). Anschließend wurden die Tiere bis zum vollständigen Erwachen aus der Sedation betreut.

### 2.6.3 Standardisierung

Um eine standardisierte Auswertung der Röntgenbilder zu ermöglichen, wurden die in der Abbildung 11 dargestellten Lagerungshilfen entwickelt und gebaut.



**Abb. 11: Lagerung der Tiere für laterale und posterior-ventrale Aufnahmen**

Diese sorgen für eine fixierte Kopf-Hals-Rumpf Position des Tieres während der Untersuchung. Dadurch sollten lagerungsabhängige Veränderungen der radiologischen Messparameter verhindert werden. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Lagerungstechnik wurde durch wiederholtes Röntgen eines Schafes aus jeder Gruppe evaluiert. Präoperativ wurde zu diesem Zweck ein Schaf aus jeder Gruppe randomisiert ausgewählt. Die Halswirbelsäulen dieser Tiere wurden zehnmals hintereinander abwechselnd im latero-lateralen und posterior-ventralen Strahlengang geröntgt. Anschließend erfolgte die vergleichende Auswertung der Röntgenbilder durch drei unabhängige Untersucher

#### 2.6.4 Auswertung

Zur Evaluierung der Röntgenbilder wurden auf den lateralen Aufnahmen die Parameter vordere, mittlere und hintere Bandscheibenraumhöhe (vBsrh, mBsrh, hBsrh), Intervertebralwinkel (IVW), und Lordosewinkel (LDW) gemessen. Um die Parameter standardisiert zu evaluieren, wurden in jedem Bild fixe Punkte bestimmt.

Folgende Punkte wurden gewählt:

##### Am Wirbelkörper C3:

A = Hinterkante Deckplatte

B = Hinterkante Grundplatte

C = Vorderkante Grundplatte

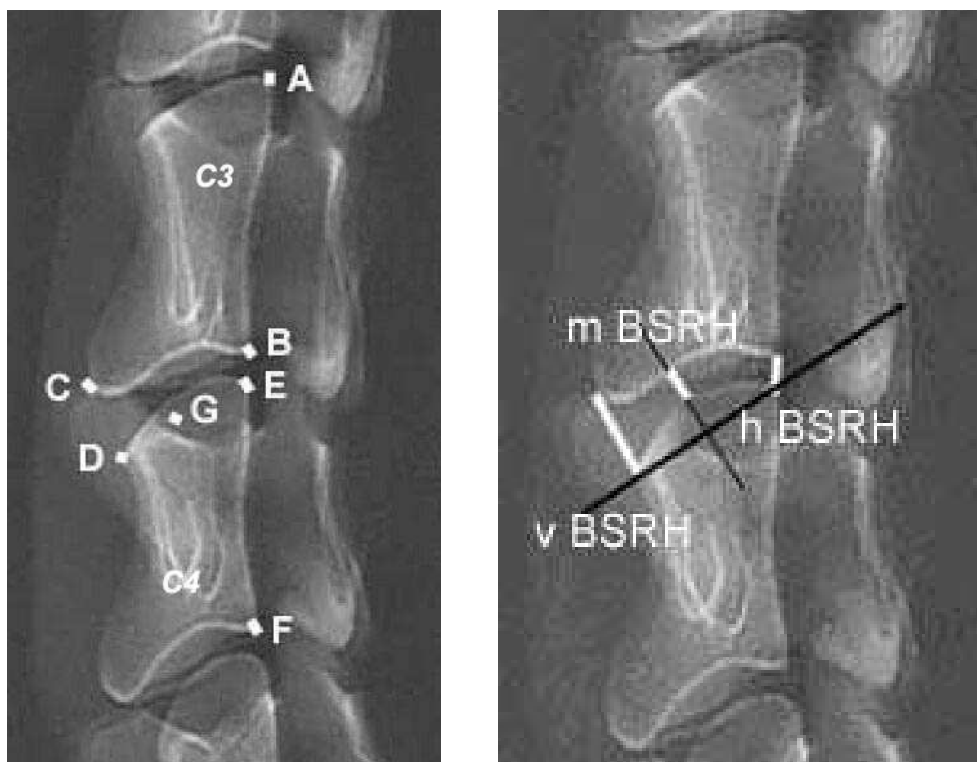
##### Am Wirbelkörper C4:

D = Vorderkante Deckplatte

E = Hinterkante Deckplatte

F = Hinterkante Grundplatte

G = Mittelpunkt der Verbindungslinie D – E



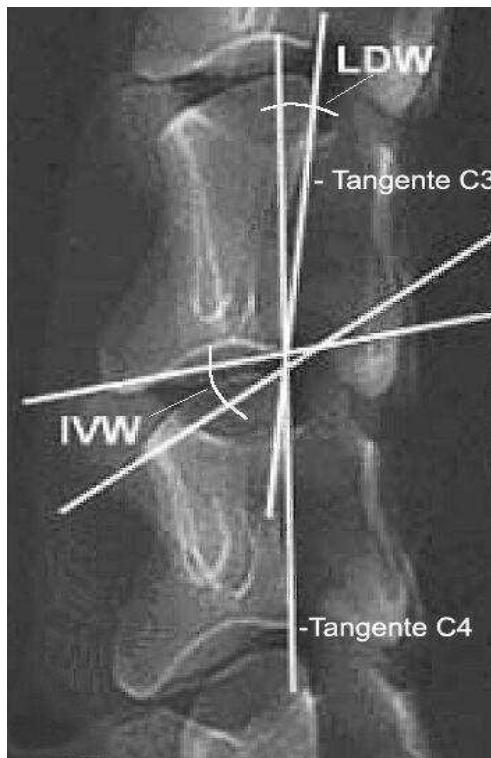
**Abb. 12: Darstellung der Fixpunkte am Wirbelkörpersegment C3/C4 im seitlichen Röntgenbild und Messparameter zur Bestimmung der Bandscheibenraumhöhen (dargestellt an nativer Wirbelsäule)**

Aus dem Abstand der Punkte C und D ergab sich die Höhe des vorderen Bandscheibenraums (vBsrh), aus dem Abstand der Punkte B und E die hintere

Bandscheibenraumhöhe (hBsrh). Die mittlere Bandscheibenraumhöhe (mBsrh) wurde berechnet, indem das Lot auf die Gerade D-E im Punkt G gefällt wurde und der Abstand des Punktes G und dem Schnittpunkt der Grundplatte C3 gemessen wurde. Die durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe (dBsrh) berechnete sich wie folgt:

$$dBsrh = \frac{vBsrh + mBsrh + hBsrh}{3}$$

Zur Bestimmung des Intervertebralwinkels (IVW) wurde der Schnittpunkt der Geraden C-B und D-E bestimmt und die Größe des Winkels, den beide Geraden bilden, mittels Winkelmesser gemessen. Der Schnittpunkt der Geraden A-B (Tangente C3) und E-F (Tangente C4) ergab die Größe des Lordosewinkels (LDW).



**Abb. 13: Messparameter zur Bestimmung des Intervertebral- und Lordosewinkels, dargestellt an nativer Wirbelsäule**

Des Weiteren wurden Faktoren wie Implantatmigration und gebrochene Schrauben evaluiert. Diese Faktoren wurden zu den Zeitpunkten 12., 36., 52. und 100. Woche gemessen und in Relation zu den postoperativen Ausgangswerten gesetzt. Zur Bestimmung der Implantatmigration nach ventral (s. Abb. 14) wurde der Abstand der Vorderkante des

Implantats bis zur ventralen Begrenzung des Bandscheibenraumes gemessen. Hierzu wurde die Vorderkante V des Implantats sowie die Verbindung der oben genannten Punkte C und D eingezeichnet und auf den Mittelpunkt der Strecke V das Lot L gefällt, welches die Strecke CD im Punkt S schneidet. Anschließend wurde die Länge der Strecke L zwischen V und S gemessen. Diese Messung erfolgte postoperativ am Tag der Implantation und zu den oben genannten Zeitpunkten. Die Ergebnisse zu den Untersuchungszeitpunkten wurden in Relation zu den postoperativen Ausgangswerten gesetzt und in vier Kategorien eingeteilt:

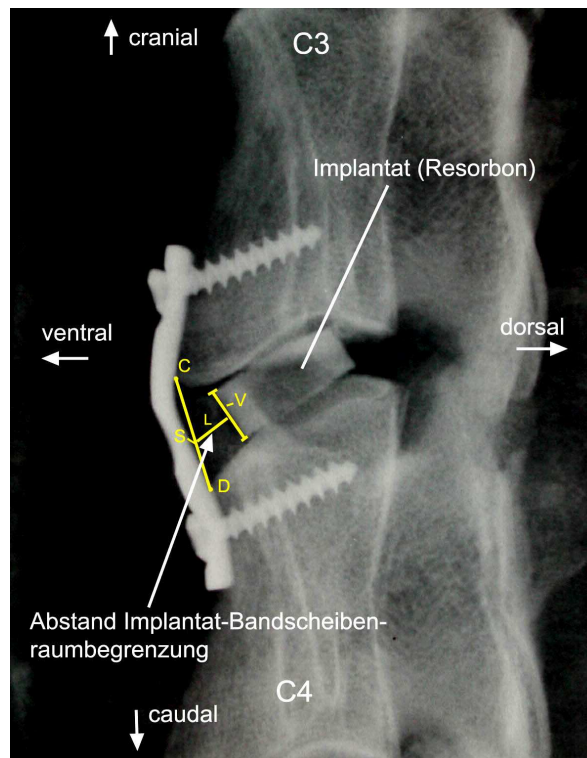


Abb. 14: Messung des Implantatabstands zur ventralen Bandscheibenraum-begrenzung

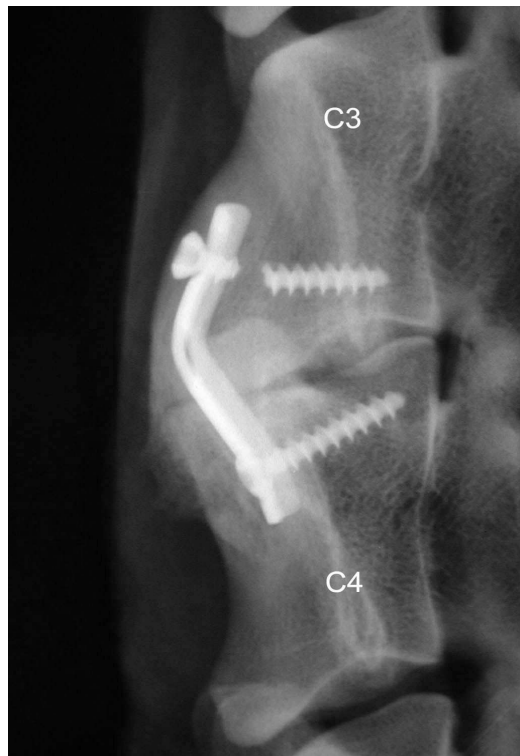
Tabelle 3: Einteilung der Implantatwanderung

Implantatmigration	
0	Keine Implantatmigration
1-50 %	Verringerung des Abstands von Implantat zur ventralen Bandscheibenraum-begrenzung im Vergleich zum postoperativen Ausgangswert von 1-50 %.
> 50 %	Verringerung des Abstands von Implantat zur ventralen Bandscheibenraum-begrenzung im Vergleich zum postoperativen Ausgangswert von mehr als 50 %.
Kontakt mit Platte	Implantat liegt der Platte an

Zu den gleichen Zeitpunkten wie oben erwähnt, wurde festgehalten, ob es zu einem Bruch der in den Wirbelkörpern C3 und C4 verankerten Spongiosaschrauben kam.

**Tabelle 4: Einteilung des Schraubenbruchs**

Schraubenbruch	
C3	ja / nein
C4	ja / nein



**Abb. 15: Gebrochene Schraube im Wirbelkörper C3**

#### 2.6.5 Funktionsröntgenuntersuchung

Nach Tötung der Tiere wurden von den separierten Wirbelsäulen funktionsradiologische Aufnahmen in Extension und Flexion der HWS sowie Aufnahmen in neutraler Stellung der HWS angefertigt. Alle Bilder wurden in latero-lateralem Strahlengang bei Belichtungswerten von 60 kV und 28 mAs und einem Focus-Film-Abstand von 1 m aufgenommen (Röntgengerät: Mobilett Plus, Siemens AG Deutschland; digitale Röntgenfilme: Fuji CR 24x30, Fuji Deutschland). Für die Aufnahmen in Extension bzw. Flexion wurde die Wirbelsäule zunächst im Bereich des ersten Brustwirbels mittels Steinmann Nägeln auf einer

Unterlage fixiert und ein Newtonmeter mittels Schlinge an C1 befestigt. Anschließend wurde auf die Wirbelsäule Zug mit einer Kraft von 6 Newton nach dorsal (Extension) bzw. ventral (Flexion) ausgeübt und zeitgleich ein laterales Röntgenbild angefertigt (s. Abb. 16). Um die Beweglichkeit der Wirbelsäulen im Segment C3/C4 zu evaluieren, wurden die oben beschriebenen Parameter Intervertebralwinkel und Lordosewinkel auf den angefertigten Bildern gemessen. Um das Ausmaß der Beweglichkeit zu beschreiben, wurde für jedes Tier die Differenz der Winkelparameter in Extension und Flexion berechnet.



**Abb. 16: Messung der segmentalen Beweglichkeit (Nativpräparat)**  
a) Flexion b) neutrale Stellung c) Extension

## 2.7 Quantitative computertomographische Untersuchungen

Zur weiteren Evaluierung der knöchernen Fusion wurden die entnommenen Halswirbelsäulen computertomographisch untersucht. Ziel der Untersuchung war die Evaluierung von neu gebildetem Knochen im ehemaligen Bandscheibenraum und dessen Quantität, Qualität und Knochendichte sowie das Volumen des sich ventral gebildeten Kallus. Zur Computertomographie (Gerät: Siemens Somatom plus 4) wurden die Präparate auf einem 6-stufigen Knochendichtephantom zur späteren Knochendichtemessung gelagert. Parallel zum Bandscheibenraum wurden axiale Schnitte mit einer Schichtdicke von 1 mm von der Grundplatte des Wirbelkörpers C2 bis zur Deckplatte des Wirbelkörpers C5

angefertigt. Zusätzlich wurden computergestützt zwei- und dreidimensionale Rekonstruktionen des gleichen Messbereiches errechnet (s Abb. 17, 18,19 und 20).



**Abb. 17: Axialschnitte durch das Wirbelkörpersegment C3/C4**



**Abb. 18: Dreidimensionale Rekonstruktion des Wirbelkörpersegments C3/C4**



**Abb. 19: Sagitale zweidimensionale Rekonstruktion des Wirbelkörpersegments C3/C4**



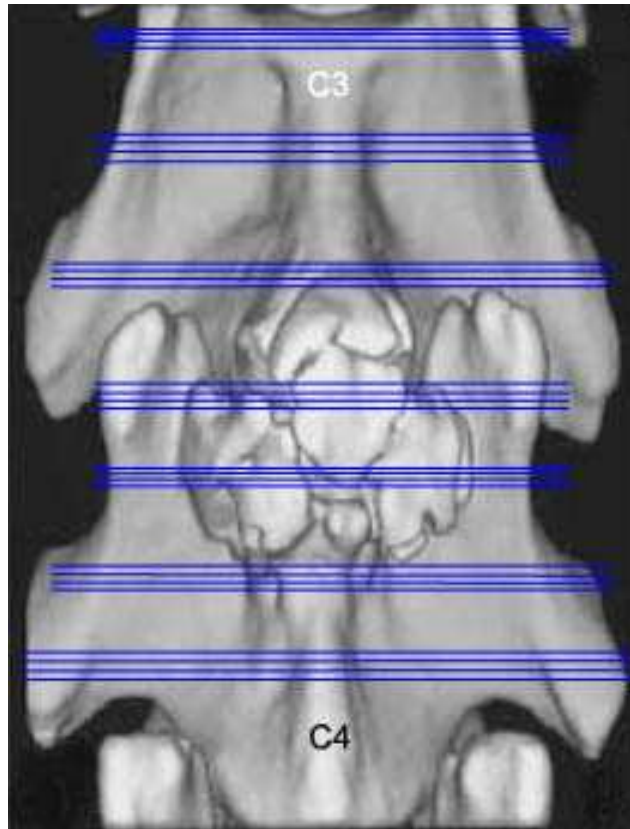
**Abb. 20: Koronale zweidimensionale Rekonstruktion des Wirbelkörpersegments C3/C4**

### 2.7.1 Knochendichtemessung

Zur Messung der Knochendichte wurde eine spezielle Software des CT-Scanners verwendet (Sienet Magic View VA 30A, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) sowie ein bei jeder Untersuchung mitgescanntes Knochendichtephantom mit bekannten Knochendichten. Gemessen wurde im Bereich der Grundplatte, des Mittelteils und der Deckplatte von C3 und



C4 sowie im Bereich des ehemaligen Bandscheibenraums zwischen C3 und C4. In jedem dieser sieben Bereiche wurden vier aufeinander folgende Axialschnitte vermessen und aus diesen vier Werten ein durchschnittlicher Knochendichtewert ermittelt (s. Abb. 21).



**Abb. 21: 3D-Rekonstruktion eines Wirbelkörpersegments C3/C4. Eingezeichnet sind die Bereiche, in denen die Knochendichte gemessen wurde**

Die Knochendichte wurde mittels der speziellen Software in jedem der axialen Schnitte gemessen, indem möglichst große kreisförmige ROIs (Region Of Interest) sowohl im Bereich des Wirbelkörpers resp. des ehemaligen Bandscheibenraums, als auch in den sechs Kammern des Knochendichtephantoms ausgemessen wurden. Das Computerprogramm errechnete für alle ROIs Dichtewerte, welche in so genannten Hounsfield Units angegeben wurden. Hounsfield Units beschreiben den Dichtewert eines Volumenelements anhand der verschiedenen Graustufen des gescannten Objektes. Eine Eichfunktion, die mit den sechs bekannten Knochendichtewerten des Phantoms und den ermittelten Hounsfield Units erstellt werden konnte, ermöglichte es, die Hounsfield Units in Knochendichten ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) umzurechnen. Die Eichung mittels Knochendichtephantom musste für jedes Präparat neu erfolgen (s. Abb. 22 und 23).

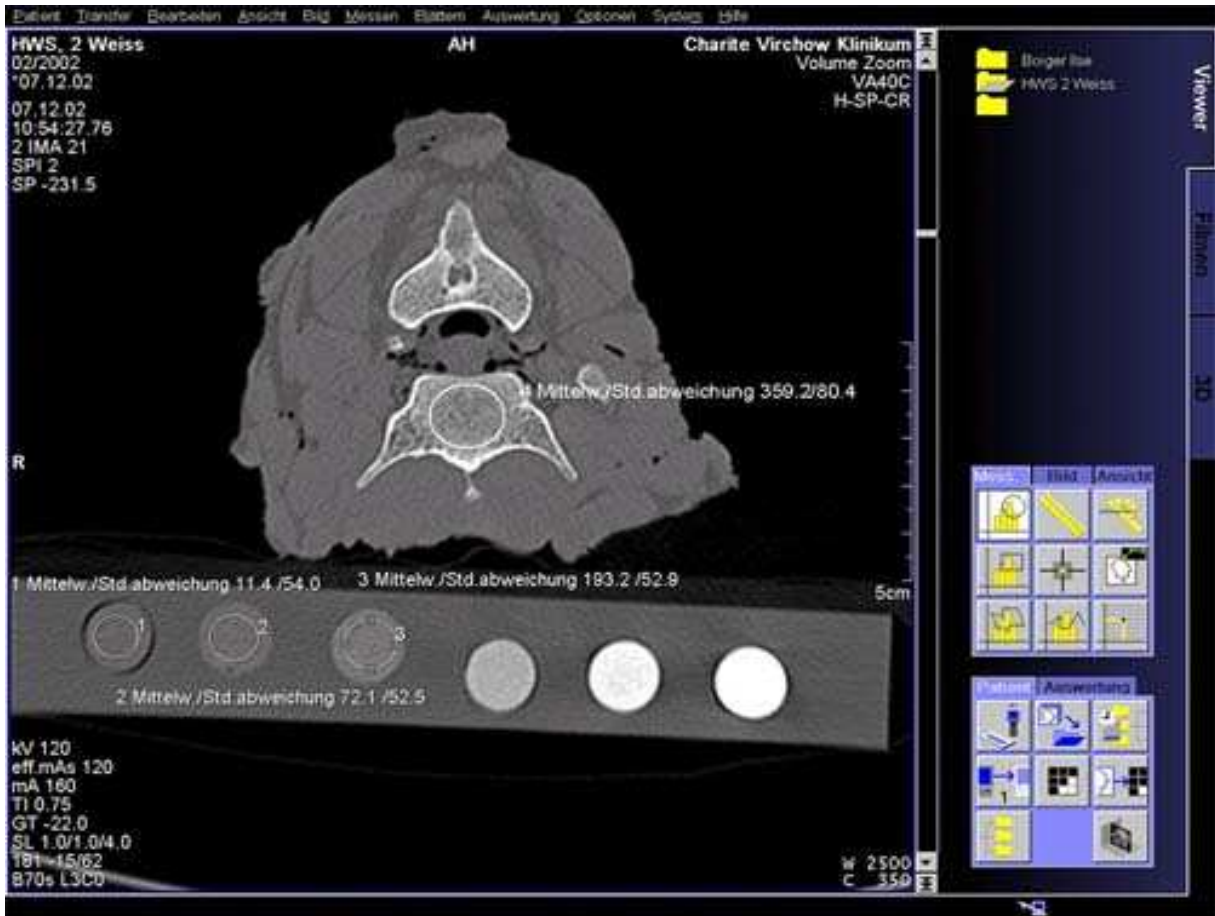


Abb. 22: Screenshot aus dem Programm Sienet Magic View: Messung der Hounsfield Units im Wirbelkörper des Präparats und in den ersten drei Kammern des Knochendichtephantoms

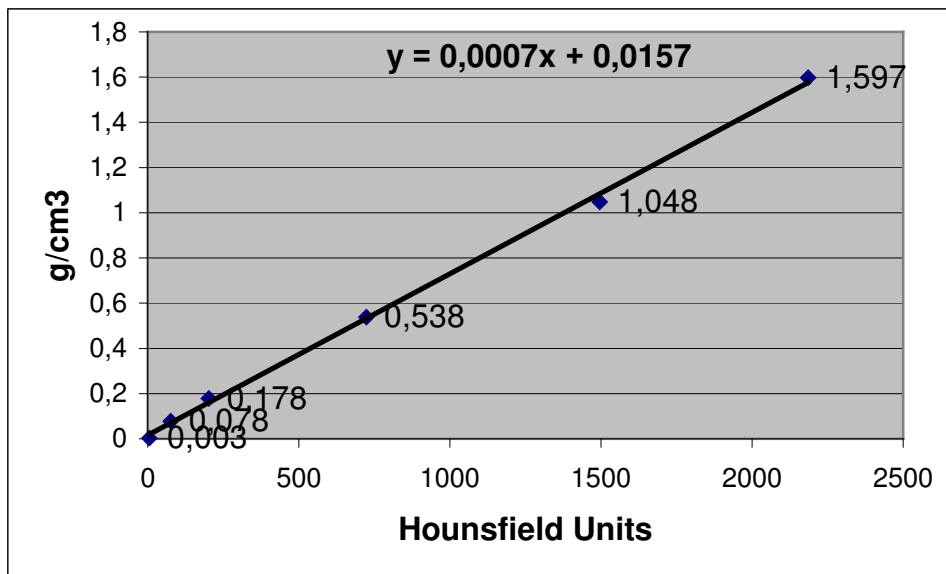


Abb. 23: Eichung des Knochendichtephantoms und Eichfunktion zur Umrechnung von Hounsfield Units in Knochendichte ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

### 2.7.2 Bestimmung von Kallusvolumen und Cagevolumen

Mit Hilfe einer Bildanalysesoftware (Zeiss KS 400, Carl Zeiss Vision GmbH, Eching, Deutschland) war es möglich, das Volumen des Knochenkallus zu berechnen. Hierfür wurden die axialen CT-Bilder initial auf einem Leuchttisch mit einer Digitalkamera (Nikon Superhigh-Performance, 3xZoom, Cool Pix 990, Japan) abgelichtet und auf dem Computer des Bildanalyseystems gespeichert. Mittels der sich auf den CT-Bildern befindenden Messskala wurden die digitalen Bilder kalibriert. Anschließend konnte auf jedem axialen Schnitt die Kallusfläche bzw. die Fläche des Cages farblich markiert werden und in ein Flächenmaß (mm<sup>2</sup>) umgerechnet werden. Die Summation aller Kallus- bzw. Cageflächen eines Präparats ergab bei einer Schichtdicke von 1 mm das Gesamtvolumen in mm<sup>3</sup>. Auf diese Weise wurde das Volumen des ventralen Kallus, des Kallus im ehemaligen Bandscheibenraum und das Cagevolumen berechnet.

### 2.7.3 Bewertung der Wirbelkörperfusion

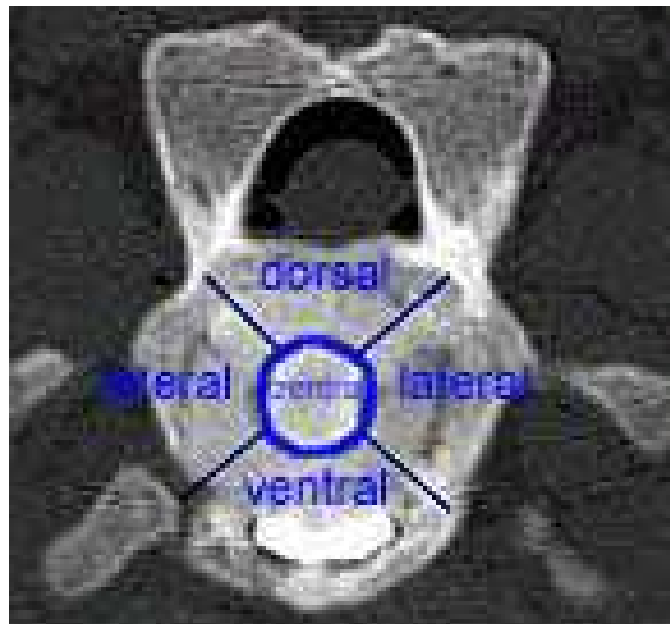
Die Auswertung der Wirbelkörperfusion erfolgte sowohl qualitativ als auch quantitativ anhand der axialen, sagitalen und koronalen CT-Bilder. Um die Fusion der Wirbel möglichst genau beschreiben zu können, wurde die Knochenmasse im ehemaligen Bandscheibenraum (eBsr) in Bezug auf Lokalisation und Qualität erfasst.

Bei Tieren, die mit dem Resorbocage versorgt wurden, waren die Bereiche dorsal, lateral und ventral des Cages sowie die Cagepore hinsichtlich der Lokalisation der Knochenmasse von Bedeutung (s. Abb. 24). Bei den restlichen, mit Beckenkammspan versorgten Tieren, wurde statt der Cagepore ein zentraler Bereich gewählt, der ungefähr der Größe des Spans entsprach. Betreffend der Qualität der Knochenmasse im ehemaligen Bandscheibenraum (eBsr) wurden vier Kategorien unterschieden:

- Kategorie 1: es konnte keine Knochenstruktur im eBsr nachgewiesen werden
- Kategorie 2: sichtbare Knochenstruktur, diese überbrückt den eBsr jedoch nicht
- Kategorie 3: überbrückende Knochenstruktur im eBsr
- Kategorie 4: trabekulärer überbrückender Knochen im eBsr

Um sicherzugehen, dass die Knochenstruktur wirklich eine kontinuierliche Brücke zwischen den Wirbelkörpern C3 und C4 bildet, wurden die Ergebnisse der axialen CT-Bilder mit den

sagitalen und coronalen Bildern verglichen und nur bei Übereinstimmung in allen drei Ebenen der Kategorie 3 oder 4 zugeordnet.



**Abb. 24: Lokalisationen der zu bestimmenden Knochenneubildung**

**Tabelle 5: Übersicht über die verschiedenen Knochenqualitäten im ehemaligen Bandscheibenraum**

Knochenqualität
1. Keine Knochenstruktur im eBsr
2. Sichtbare Knochenstruktur im eBsr
3. Überbrückender Knochen im eBsr
4. Trabekulärer überbrückender Knochen im eBsr

## 2.8 Statistische Untersuchungen

Alle gemessenen Werte der Untersuchung wurden von zwei weiteren Personen ermittelt. Um individuelle Messfehler auszuschließen, wurden Mittelwerte berechnet. Die Daten wurden in das Datenverarbeitungsprogramm SPSS für Windows 15.0 (SPSS Deutschland GmbH, München, Deutschland) übertragen. Die graphische Darstellung der Ergebnisse der radiologischen und computertomographischen Untersuchungen erfolgte mittels Boxplots und Balkendiagrammen sowie Pivottabellen.

Die Boxplotdarstellung enthält folgende Parameter (s. Abb 25): den Median (auch 50-Prozentquantil genannt), das 25- und 75-Prozentquantil, sowie den Minimum- und Maximumwert. Außerdem sind Ausreißer und Extremwerte dargestellt. Der Körper des Boxplots wird vom 25- und 75-Prozentquantil begrenzt und vereint 50 Prozent der Werte in sich. Die sich oben und unten an den Körper anschließenden Whisker (T-förmige Markierung) umfassen jeweils die Werte unterhalb des 25-Prozentquantils bzw. oberhalb des 75-Prozentquantils. Die Whisker können maximal die 1,5-fache Länge der Box betragen. Gibt es Fälle mit Werten außerhalb dieses Bereichs, werden sie als Ausreißer bzw. Extremwerte bezeichnet.

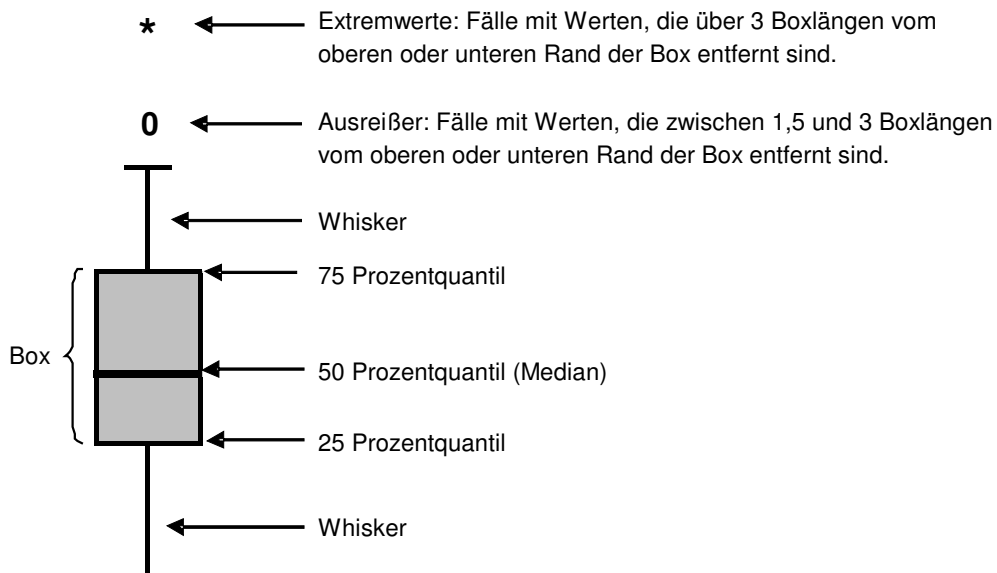


Abb. 25: Darstellung eines Boxplots und dessen Interpretation

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte über den nichtparametrischen Test nach Mann-Whitney-U bei Vergleichen zwischen den Implantatgruppen Resorbon – Beckenkamm und über den Wilcoxon-Test bei Vergleichen innerhalb einer Implantatgruppe. Statistische Unterschiede wurden bei einem Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Diese Unterschiede charakterisieren die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Proben und stellen keine allgemein gültigen Aussagen dar.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Operationsbefunde

Alle operierten Tiere überstanden den operativen Eingriff ohne größere Komplikationen. Bei drei Tieren kam es zu Wundheilungsstörungen im Bereich der Entnahmestelle des Beckenkammspanns resp. der Spongiosa, die jedoch unter konservativer Therapie folgenlos ausheilten. Bei einem Tier wurde postoperationem eine Lähmung des N. radialis der rechten Vordergliedmaße festgestellt, die vermutlich von einer ungenügend gepolsterten Lagerung des Tieres auf dem Operationstisch herrührte. Das Tier war kurz nach der Operation nicht im Stande, eigenständig aufzustehen. Nach zweitägiger Intensivüberwachung und Gaben von Dexamethason und Novalgin erholte sich das Tier und zeigte keine weiteren klinischen Ausfälle.

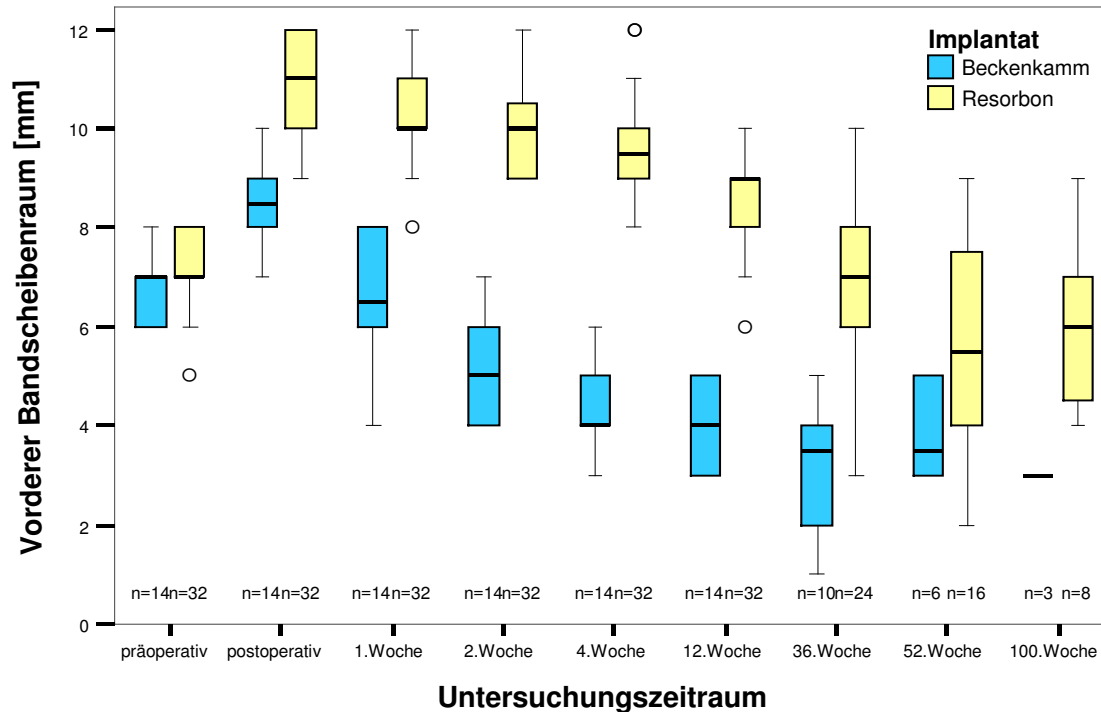
#### 3.2 Ergebnisse der radiologischen Verlaufsbetrachtung

##### 3.2.1 Bandscheibenraumhöhen, Intervertebralwinkel und Lordosewinkel

In den folgenden Auswertungen für die Parameter Bandscheibenraumhöhen, Intervertebralwinkel und Lordosewinkel gelangten zu den Untersuchungszeitpunkten präoperativ, postoperativ, 1., 2., 4., 12., 36., 52., und 100. Woche gemäß den Gruppengrößen und unterschiedlichen Standzeiten unterschiedlich viele Tiere in die Messung.

**Tabelle 6: Anzahl der Tiere, die zu den Untersuchungszeitpunkten in die Messung der Verlaufsbetrachtung gelangten**

	Beckenkamm	Resorbon
präoperativ	14	32
postoperativ	14	32
1. Woche	14	32
2. Woche	14	32
4. Woche	14	32
12. Woche	14	32
36. Woche	10	24
52. Woche	6	16
100. Woche	3	8

Vordere Bandscheibenraumhöhe

**Abb. 26: Graphische Darstellung der vorderen Bandscheibenraumhöhen im Verlauf**

Die Abbildung 26 zeigt die Ergebnisse der radiologischen Verlaufsbetrachtungen für den Parameter „vordere Bandscheibenraumhöhe“ (vBsrh). Zur übersichtlicheren Darstellung der Menge an Daten wurden Box-Plots gewählt. Aussagen über den Verlauf der Ergebnisse für das Einzeltier sind anhand dieser Darstellung nicht möglich. Des Weiteren wurde auf eine Darstellung aller einzelnen Untersuchungszeitpunkte zugunsten einer übersichtlicheren Darstellung verzichtet und lediglich die frühen Untersuchungszeitpunkte bis zur 4. Woche post op und die Kernzeitpunkte 12., 36., 52. und 100. Woche graphisch erfasst.

Bezeichnend ist für beide Implantatgruppen zunächst ein postoperativer Anstieg der vBsrh nach Distraction des Bandscheibenfachs und anschließendem Einbringen der Implantate. Im Verlauf der Zeit ist für beide Gruppen im Median der tendenzielle Abfall der vBsrh zu sehen. Bei Betrachtung der Einzeltierverläufe ist diese Tendenz in beiden Gruppen für jedes Tier nachweisbar. Statistisch bedeutsame Unterschiede ( $p < 0,05$ ) für den Parameter vBsrh können postoperativ und auch zu allen weiteren oben genannten Untersuchungszeitpunkten zwischen den beiden Implantatgruppen festgestellt werden.



**Tabelle 7: Differenzen der vorderen Bandscheibenraumhöhen zu den postoperativen Werten in mm**

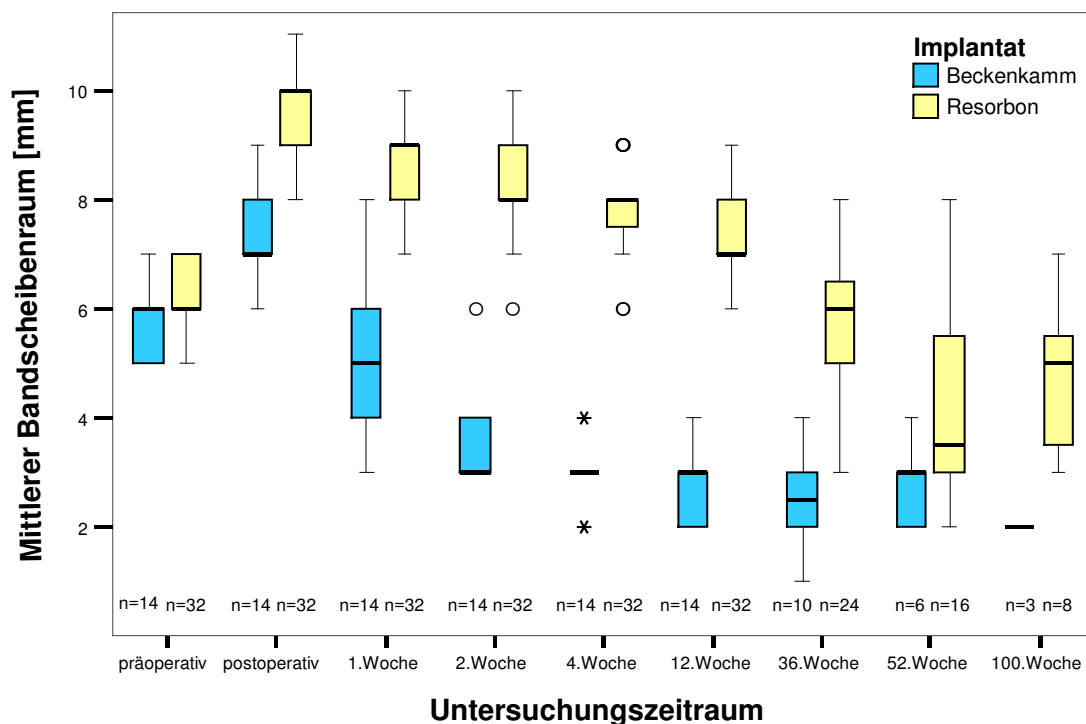
		N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Woche 12	BK	14	-4,64	1,008	-6	-3	-5,25	-5,00	-4,00
	Res	32	-2,22	1,313	-5	1	-3,00	-2,00	-1,00
Woche 36	BK	10	-5,10	1,197	-7	-3	-6,00	-5,00	-4,00
	Res	24	-3,88	1,872	-8	1	-5,00	-4,00	-3,00
Woche 52	BK	6	-5,17	1,169	-7	-4	-6,25	-5,00	-4,00
	Res	16	-4,88	2,335	-9	0	-6,00	-5,00	-3,25
Woche 100	BK	3	-5,67	1,155	-7	-5	-7,00	-5,00	-5,00
	Res	8	-4,00	2,070	-6	0	-5,75	-4,50	-2,50

In Tabelle 7 werden die Änderungen der vBsrh zu den Zeitpunkten 12., 36., 52. und 100. Woche im Vergleich zu den postoperativen Werten dargestellt. Auffallend ist, dass die Beckenkammgruppe bereits nach 12 Wochen Standzeit einen deutlichen Verlust an Bandscheibenraumhöhe aufweist. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die Höhe des vorderen Bandscheibenraums bereits um 5 mm (Medianwert) verringert. Diese Differenz bleibt danach konstant bis zur 100. Woche post op. Der Resorbocage hält zum Zeitpunkt 12. Woche das Bandscheibenfach signifikant ( $p < 0,05$ ) besser aufrecht, so dass es zu einem Höhenverlust von nur 2 mm (Medianwert) kommt. Ab der 36. Woche nähern sich die Differenzwerte denen der Beckenkammgruppe, so dass Höhenverluste zwischen von im Median 4 und 5 mm zu verzeichnen sind.

Mittlere Bandscheibenraumhöhen

Die in Abbildung 27 gezeigte Darstellung der mittleren Bandscheibenraumhöhen (mBsrh) zeigt zunächst den postoperativen Anstieg der mBsrh im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten. Bedeutsame statistische Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Implantaten können ab postoperativ zu allen Zeitpunkten außer in der 52. Woche gemessen werden, wobei die Resorbongruppe die im Median jeweils größeren Werte für die mBsrh aufweist.

Bei Betrachtung der Änderung der mBsrh zu den Zeitpunkten 12., 36., 52. und 100. Woche zu den postoperativen Werten zeigen sich statistisch bedeutsame Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen der Resorbongruppe und der Beckenkammgruppe nach 12 Wochen Standzeit. Die



**Abb. 27: Graphische Darstellung der mittleren Bandscheibenraumhöhe im Verlauf**

Beckenkammgruppe weist eine Höhenminderung von im Median 5 mm gegenüber der Resorbongruppe mit nur 2,5 mm auf. Ab der 36. Woche sind bei beiden Gruppen im Median ähnliche Werte zwischen 4 und 6 mm Höhenreduzierung zu verzeichnen (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Differenzen der mittleren Bandscheibenraumhöhen zu den postoperativen Werten in mm

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	Max	Perzentile 50.		
							25. (Median)	75.	
Woche 12	BK	14	-4,64	1,393	-7	-2	-6,00	-5,00	-3,75
	Res	32	-2,41	,837	-4	-1	-3,00	-2,50	-2,00
Woche 36	BK	10	-4,60	1,075	-6	-3	-5,25	-5,00	-3,75
	Res	24	-4,08	1,501	-8	-2	-5,00	-4,00	-3,00
Woche 52	BK	6	-4,67	1,033	-6	-3	-5,25	-5,00	-3,75
	Res	16	-5,31	2,024	-8	-1	-7,00	-6,00	-3,25
Woche 100	BK	3	-4,67	,577	-5	-4	-5,00	-5,00	-4,00
	Res	8	-4,38	1,408	-6	-2	-5,75	-4,50	-3,25

Hintere Bandscheibenraumhöhe

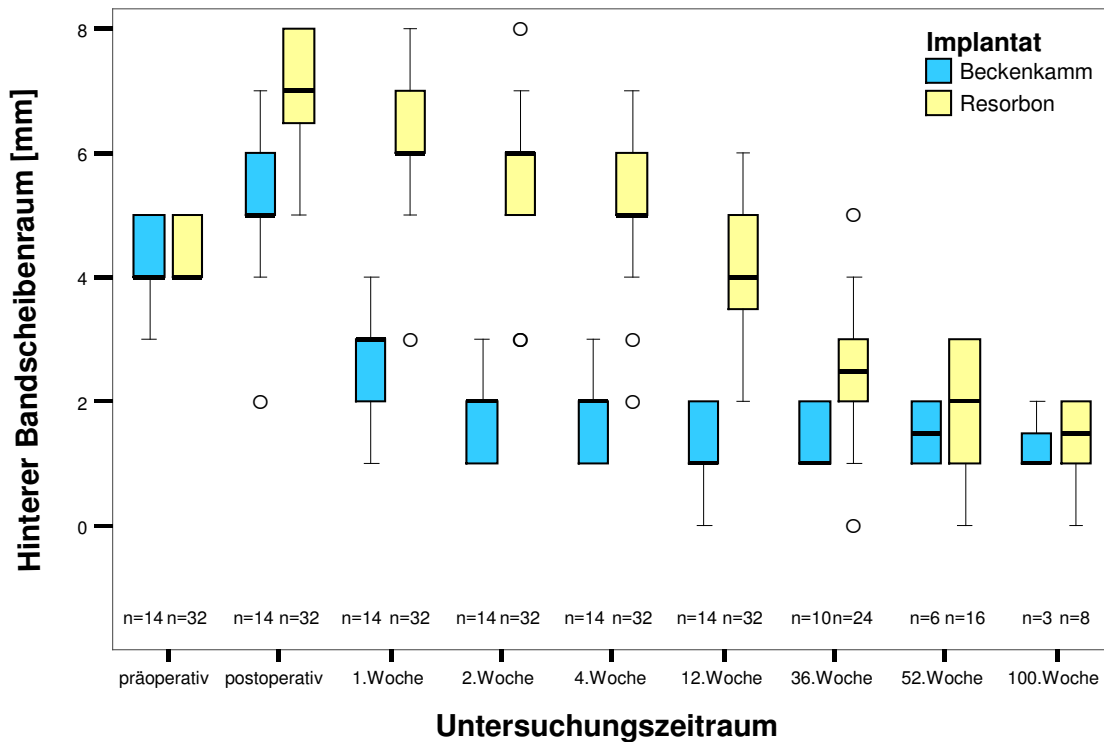


Abb. 28: Darstellung der hinteren Bandscheibenraumhöhen im Verlauf

Bei Betrachtung der hinteren Bandscheibenraumhöhen im Verlauf (s. Abb. 28) sind präoperativ zunächst keine statistisch bedeutenden Unterschiede zu erkennen. Vom postoperativen Zeitpunkt bis einschließlich 36. Woche post op zeigen sich statistisch bedeutsame Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen. Die Medianwerte der hBsrh der Resorbongruppe liegen jeweils deutlich höher als die Mediane der Beckenkammgruppe. Zum Ende des Verlaufs nähern sich die Mediane beider Gruppen an und es sind statistisch keine Unterschiede mehr nachweisbar.

In Tabelle 9 sind die Änderungen der hBsrh im Vergleich zu den postoperativen Ausgangswerten dargestellt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten kann für beide Implantatgruppen ein deutlicher Abfall der hinteren Bandscheibenraumhöhe von bis zu 5,5 mm im Median beobachtet werden. Statistisch relevante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen zeigen sich zu allen Zeitpunkten. Auffallend ist, dass die Beckenkammgruppe nach 12 Wochen Standzeit eine Reduktion der Höhe von 4 mm (Median) aufweist und dieser Wert sich bis zur 100. Woche post op konstant hält. Die Resorbongruppe zeigt zum Zeitpunkt 12. Woche mit 3 mm Reduktion die zunächst besseren Werte bezüglich der Aufrechterhaltung des Bandscheibenfachs. Zu den Zeitpunkten 36., 52. und 100. Woche post op wurden für die Resorbongruppe dann jedoch mit Sinterungswerten von bis zu 5,5 mm (Median) schlechtere Werte als für die Beckenkammgruppe verzeichnet.

**Tabelle 9: Differenzen der hinteren Bandscheibenraumhöhen zu den postoperativen Werten in mm**

		N	Standardab			Perzentile			
			Mittelwert	weichung	Min	Max	25.	50. (Median)	75.
Woche 12	BK	14	-3,86	1,351	-7	-1	-4,25	-4,00	-3,00
	Res	32	-3,03	,897	-5	-1	-3,75	-3,00	-2,25
Woche 36	BK	10	-3,90	,738	-5	-3	-4,25	-4,00	-3,00
	Res	24	-4,79	1,021	-7	-3	-5,00	-5,00	-4,00
Woche 52	BK	6	-4,00	,632	-5	-3	-4,25	-4,00	-3,75
	Res	16	-5,38	1,025	-7	-4	-6,00	-5,00	-5,00
Woche 100	BK	3	-3,67	,577	-4	-3	-4,00	-4,00	-3,00
	Res	8	-5,75	,886	-7	-5	-6,75	-5,50	-5,00

Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe

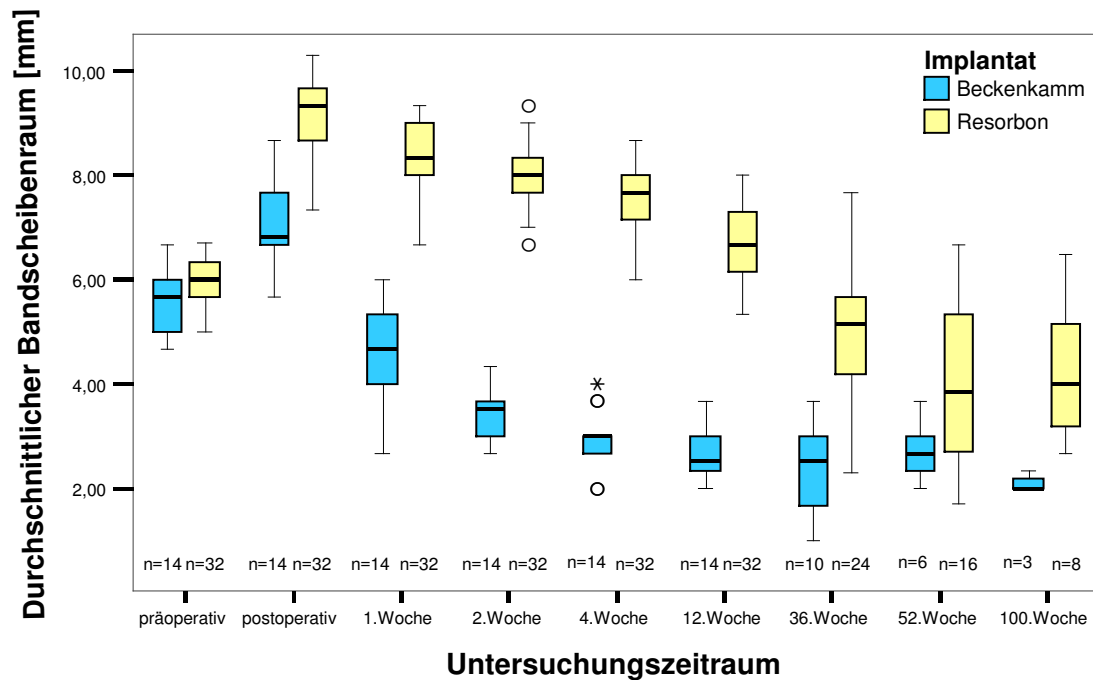


Abb. 29: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe im Verlauf

Tabelle 10: Ergebnisse der errechneten durchschnittlichen Bandscheibenraumhöhen

Zeitpunkt	Implantat	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	Median	75.
Präoperativ	Beckenkamm	14	5,57	,660	5	7	5,00	5,67	6,00
	Resorbon	32	5,91	,415	5	7	5,67	6,00	6,33
postoperativ	Beckenkamm	14	7,05	,865	6	9	6,59	6,84	7,75
	Resorbon	32	9,23	,719	7	10	8,67	9,33	9,69
1. Woche	Beckenkamm	14	4,67	,995	3	6	3,92	4,67	5,42
	Resorbon	32	8,41	,665	7	9	8,00	8,33	9,00
2. Woche	Beckenkamm	14	3,50	,550	3	4	3,00	3,50	3,84
	Resorbon	32	8,00	,677	7	9	7,67	8,00	8,33
4. Woche	Beckenkamm	14	2,95	,568	2	4	2,67	3,00	3,17
	Resorbon	32	7,58	,694	6	9	7,08	7,67	8,00
12. Woche	Beckenkamm	14	2,62	,521	2	4	2,25	2,50	3,00
	Resorbon	32	6,68	,690	5	8	6,08	6,69	7,32
36. Woche	Beckenkamm	10	2,40	,814	1	4	1,67	2,50	3,00
	Resorbon	24	4,99	1,179	2	8	4,08	5,15	5,69
52. Woche	Beckenkamm	6	2,72	,613	2	4	2,25	2,67	3,17
	Resorbon	16	4,01	1,508	2	7	2,70	3,85	5,32
100. Woche	Beckenkamm	3	2,11	,191	2	2	2,00	2,00	2,33
	Resorbon	8	4,23	1,371	3	7	3,08	4,00	5,58

In Abbildung 29 ist der Verlauf der aus vorderer, mittlerer und hinterer Bandscheibenraumhöhe errechneten, durchschnittlichen Bandscheibenraumhöhe (dBsrh) dargestellt. Wie schon in den vorherigen Graphiken beschrieben, ergibt sich präoperativ auch für die dBsrh kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Gruppen Resorbon und Beckenkamm. Postoperativ zeigt sich wie schon zuvor eine signifikant größere Distraction des Bandscheibenraums bei den mit einem Resorbonimplantat operierten Tieren. Ab der ersten postoperativen Woche zeigt sich bei beiden Gruppen eine deutliche Sinterungstendenz bezüglich der Bandscheibenraumhöhen.

Tabelle 11 zeigt die Änderungen der durchschnittlichen Bandscheibenraumhöhe im Vergleich zu den postoperativen Ausgangswerten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass statistisch relevante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen lediglich zum Zeitpunkt 12. Woche post op bestehen. Die dBsrh der Resorbongruppe ist zu diesem Zeitpunkt mit im Median 2,67 mm Verlust deutlich besser erhalten als in der Beckenkammgruppe mit 4,34 mm Höhenverlust. Zu allen späteren Zeitpunkten zeigen beide Gruppen ähnlich große Werte zwischen im Median 4,33 mm – 5,3 mm.

**Tabelle 11: Änderung der durchschnittlichen Bandscheibenraumhöhe zu den postoperativen Werten in mm**

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Woche 12	BK	14	-4,43	,842	-6	-3	-4,75	-4,34	-4,25
	Res	32	-2,55	,902	-5	-1	-3,00	-2,67	-2,00
Woche 36	BK	10	-4,60	,782	-6	-3	-5,33	-4,51	-4,25
	Res	24	-4,25	1,323	-7	-2	-5,00	-4,33	-3,40
Woche 52	BK	6	-4,72	,491	-5	-4	-5,33	-4,51	-4,33
	Res	16	-5,18	1,675	-8	-2	-6,32	-5,30	-3,66
Woche 100	BK	3	-4,89	,693	-6	-4	-5,67	-4,67	-4,34
	Res	8	-4,52	1,489	-6	-2	-6,08	-4,67	-3,21

Intervertebralwinkel

Für den Intervertebralwinkel (IVW) zeigt sich bis zum Zeitpunkt 4. Woche kein statistisch bedeutender Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei beiden Gruppen ist eine Zunahme des IVW im Median bis zur 1. Woche postoperativ zu erkennen. In der Beckenkammgruppe nehmen die Werte für den IVW ab der 1. Woche post op im Median kontinuierlich ab, während die Werte der Resorbongruppe im Median über den gesamten Untersuchungszeitraum nahezu konstant bleiben. Auffallend in der Resorbongruppe ist die Häufigkeit von sogenannten „Ausreißern“, sowie die große Spannweite der Werte (s. Abb.30).

Betrachtet man die Medianwerte bezüglich der Änderungen des Intervertebralwinkels zu den postoperativen Ausgangswerten, fällt auf, dass in der Beckenkammgruppe zu allen Zeitpunkten vergleichbare Werte von 4 – 5 Grad Differenz zu finden sind. In der Resorbongruppe werden dagegen signifikant kleinere Differenzen von im Median bis zu 1,5 Grad gemessen. Die Varianz zwischen Maxima und Minima ist in beiden Implantatgruppen mit Werten bis zu 13 Grad auffallend groß.

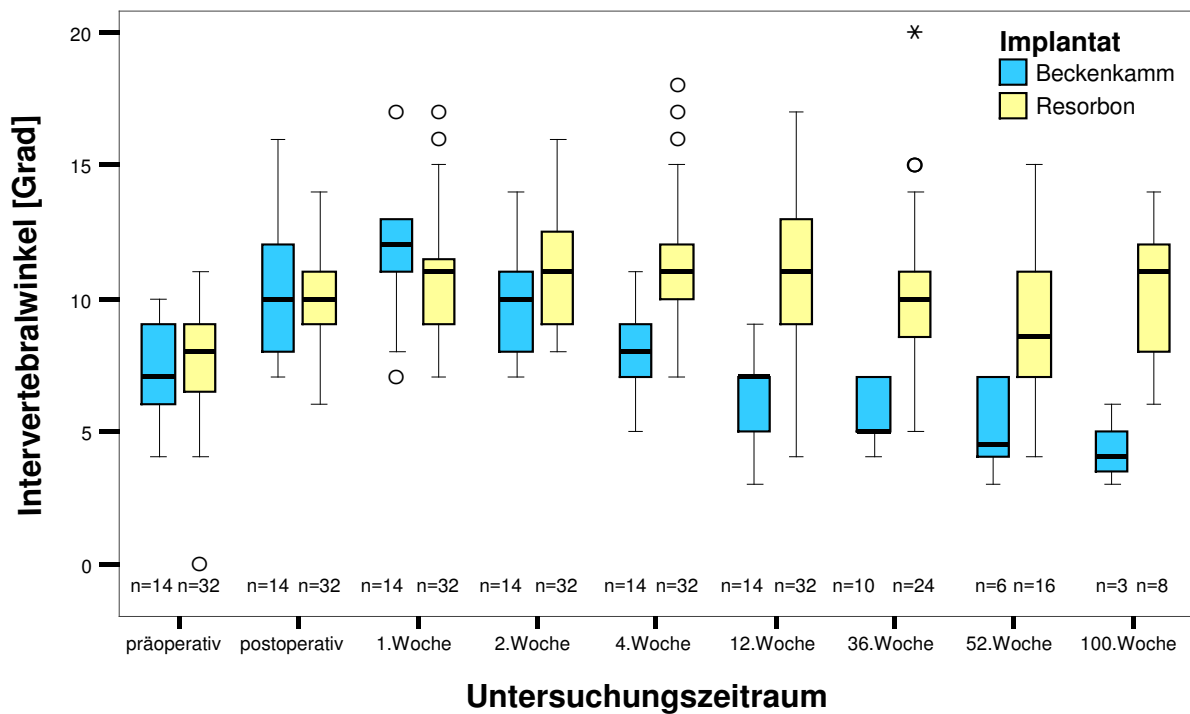


Abb. 30: Graphische Darstellung der Intervertebralwinkel im Verlauf

Tabelle 12: Änderung der Intervertebralwinkel zu den postoperativen Werten in Grad

		N	Mittelwert	Standardab		Perzentile			
				weichung	Min	Max	25.	50. (Median)	75.
Woche 12	BK	14	-3,93	2,495	-8	0	-5,25	-5,00	-1,00
	Res	32	1,19	2,558	-3	8	-1,00	1,00	2,00
Woche 36	BK	10	-4,60	2,633	-9	0	-6,25	-5,00	-3,25
	Res	24	,79	3,283	-4	9	-2,00	,00	2,75
Woche 52	BK	6	-5,50	3,619	-11	0	-8,00	-5,50	-3,00
	Res	16	-,31	3,754	-5	8	-3,00	-1,00	1,00
Woche 100	BK	3	-5,33	5,132	-11	-1	-11,00	-4,00	-1,00
	Res	8	1,75	3,012	-2	7	-,75	1,50	4,25

Lordosewinkel

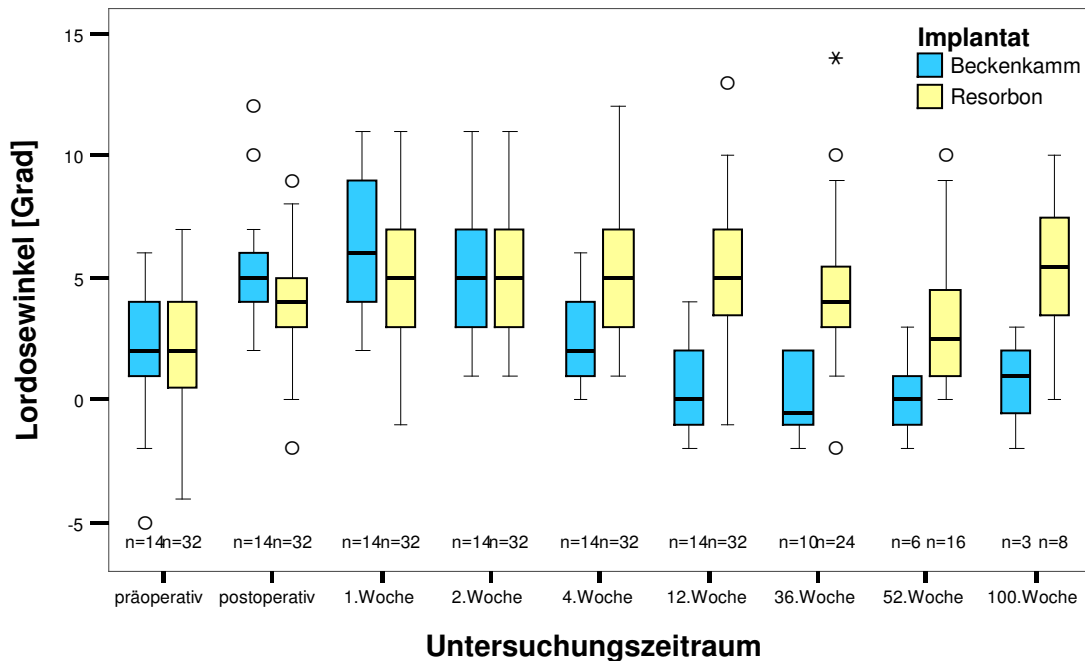


Abb. 31: Graphische Darstellung des Lordosewinkels im Verlauf



Der in Abbildung 31 gezeigte Verlauf des Lordosewinkels ähnelt dem des Intervertebralwinkels. Nach einem postoperativen Anstieg der Medianwerte in beiden Gruppen bleibt das Niveau der Medianwerte für die Resorbongruppe über die Zeit relativ konstant. Bei der Beckenkammgruppe zeigt sich ein Abfall der Mediane ab der 4. Woche post op und ein leichter Anstieg der Mediane ab der 52. Woche post op. Statistisch relevante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zeigen sich zu allen Zeitpunkten ab 4. Woche post op. Auffallend in dieser Graphik sind wiederum die große Anzahl der Ausreißer und die generell große Varianz der Werte innerhalb eines Boxplots besonders in der Resorbongruppe.

Bei dem Vergleich der Änderungen zu den postoperativen Werten (Tabelle 13) zeigt die Resorbongruppe zu den gegebenen Zeitpunkten im Median nur geringe Änderungen, allerdings ist auch hier wieder eine große Varianz der Einzelwerte bei beiden Implantatgruppen zu erkennen. Statistisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen lassen sich ab der 12. Woche post op und zu allen späteren Zeitpunkten berechnen ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 13: : Änderung der Lordosewinkel zu den postoperativen Werten in Grad**

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Woche 12	BK	14	-4,43	3,005	-10	0	-6,25	-5,00	-2,00
	Res	32	1,34	2,755	-3	8	-1,00	1,00	3,00
Woche 36	BK	10	-5,30	2,214	-10	-2	-6,25	-5,00	-3,75
	Res	24	,67	3,319	-4	9	-1,75	,00	2,50
Woche 52	BK	6	-5,33	3,266	-11	-1	-7,25	-5,00	-3,25
	Res	16	-,56	4,147	-6	10	-3,75	-,50	,75
Woche 100	BK	3	-6,00	5,000	-11	-1	-11,00	-6,00	-1,00
	Res	8	2,25	3,732	-2	10	,00	1,50	4,25

### 3.2.2 Implantatmigration und Schraubenbruch

Auch für die Parameter Implantatmigration und Schraubenbruch gelangten zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten gemäß Gruppengröße und Standzeit unterschiedlich viele Tiere in die Messung.

**Tabelle 14: Auswertung der Implantatmigration**

Implantatwanderung	nicht auswertbar	0 %	1-50 %	> 50 %	Kontakt mit Platte
Resorbon 12.Woche	0/32	7/32	16/32	5/32	4/32
BK 12.Woche	14/14	-	-	-	-
Resorbon 36.Woche	0/24	2/24	12/24	7/24	3/24
BK 36.Woche	10/10	-	-	-	-
Resorbon 52.Woche	2/16	-	9/16	4/16	1/16
BK 52. Woche	6/6	-	-	-	-
Resorbon 100.Woche	8/8	-	-	-	-
Bk 100.Woche	3/3	-	-	-	-

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich ist, sind die Bilder der Beckenkammimplantate zu keinem der Betrachtungszeitpunkte hinsichtlich des Parameters „Migration“ auswertbar. Nach 100 Wochen Standzeit konnte ebenfalls keines der Bilder der Resorbontiere mehr ausgewertet werden.

Die Auswertung der Implantatmigration zeigt, dass zum Zeitpunkt 12. Woche post op bei 7 der 32 Tiere das Implantat seine postoperative Position im Zwischenwirbelraum beibehalten hat. Zum Zeitpunkt 36. Woche ist dies noch bei 2 von 24 Tieren der Fall. Ab der 52. Woche post op ist das Implantat bei allen Tieren nach ventral gewandert, bei 2 von 16 Tieren ist hier schon keine Auswertung der Röntgenbilder mehr möglich, da das Implantat aufgrund der Resorptionsvorgänge keinen erkennbaren abgrenzbaren Cage mehr darstellt. Ab der 100. Woche ist das Implantat bei keinem der Tiere mehr als solches erkennbar und nicht mehr auswertbar (s. Abb. 32 und 33).

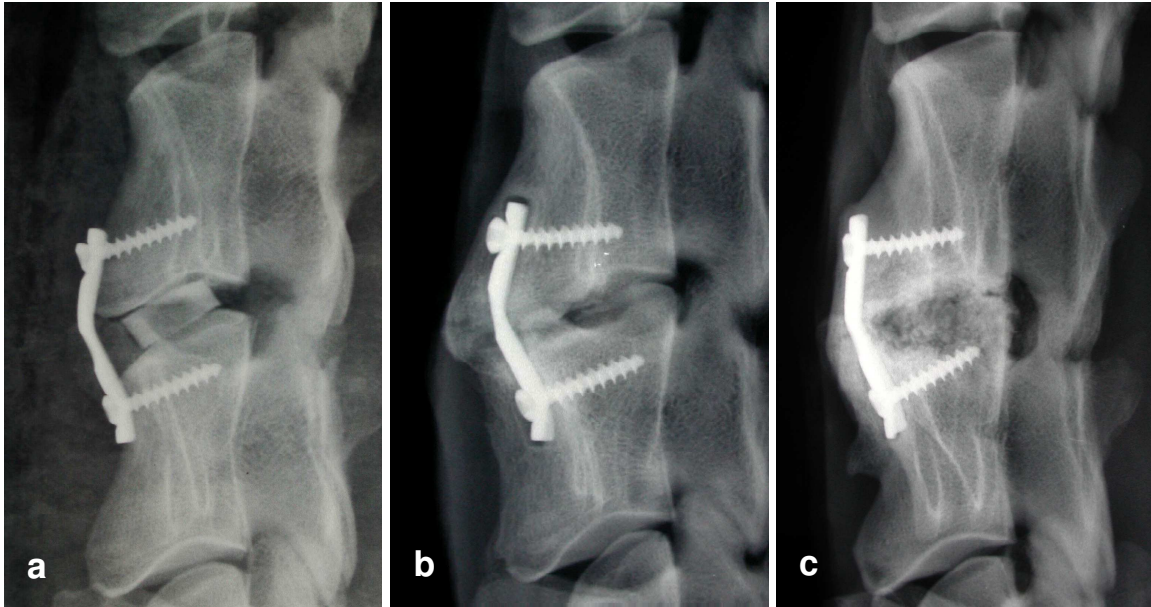


Abb. 32: (a) Resorbonimplantat 12 Wochen post op, das Implantat zeigt keine Migration ; (b) Beckenkammimplantat nach 12 Wochen, das Röntgenbild ist bezüglich der Implantatmigration nicht auswertbar; (c) Resorbonimplantat nach 100 Wochen, das Implantat ist nicht mehr zu beurteilen

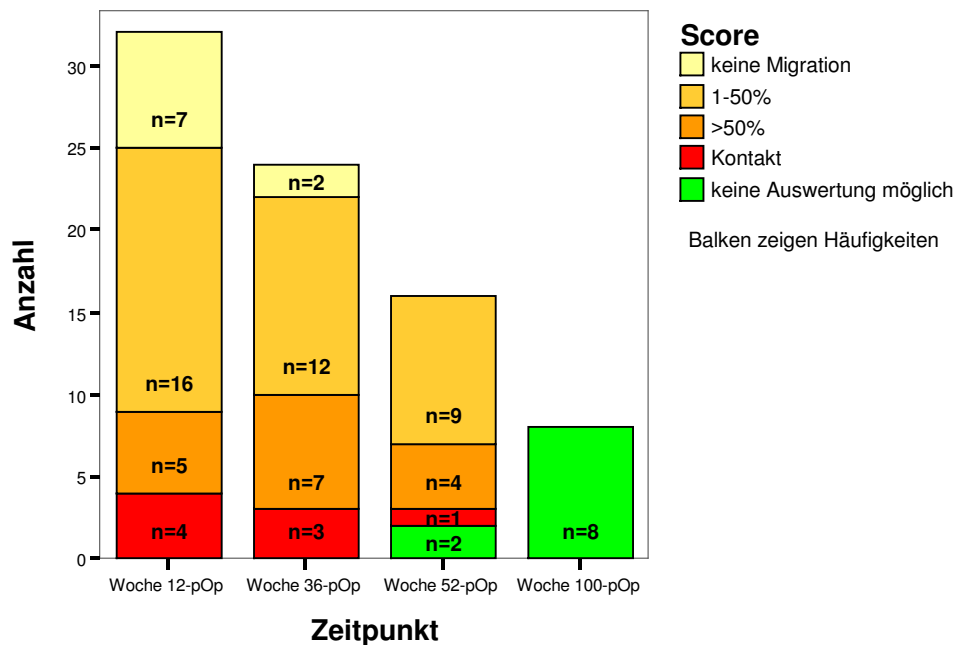
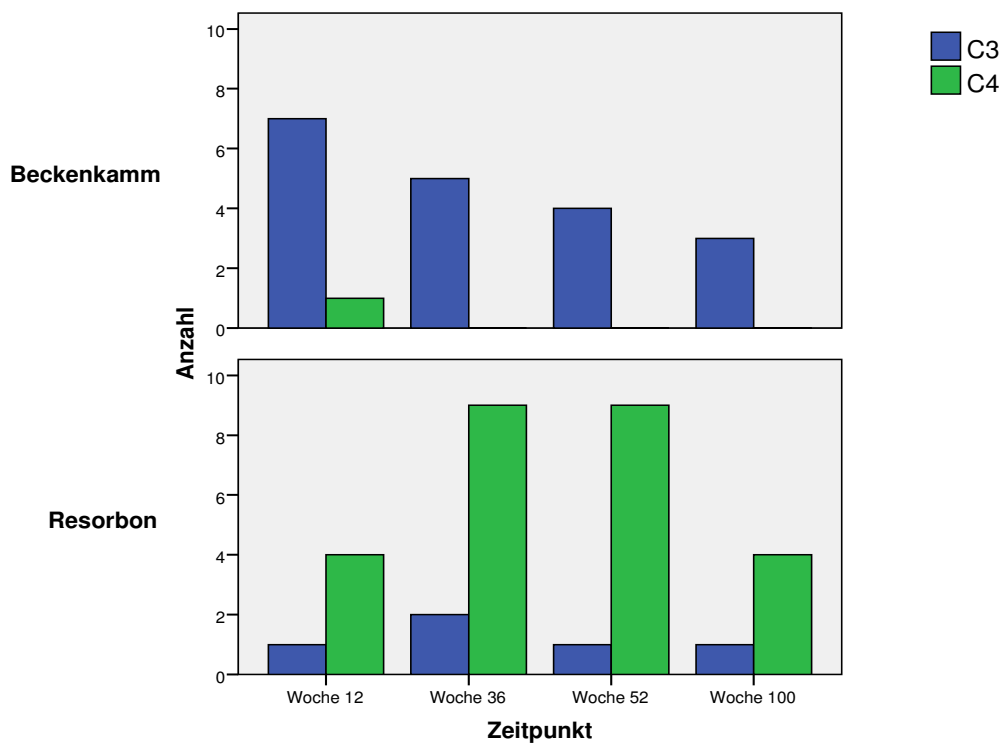


Abb. 33: Graphische Darstellung der Implantatmigration des Resorbonimplantats zu den unterschiedlichen Betrachtungszeitpunkten

Bei der Auswertung der Schraubenbrüche (s. Tabelle 15) fällt auf, dass in der Beckenkammgruppe Schraubenbrüche hauptsächlich und nach 36 Wochen ausschließlich im Wirbelkörper C3 nachweisbar sind. In der Gruppe der mit dem Resorboncage operierten Tiere fällt auf, dass Schraubenbrüche vermehrt im Wirbelkörper C4 zu sehen sind, vor allem zu den Zeitpunkten 36. und 52. Woche (s. Abb. 34). Schraubenbrüche in C3 sind in dieser Gruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten zu einem geringen Anteil nachweisbar.

**Tabelle 15: Auswertung der Anzahl von Schraubenbrüchen**

Schraubenbruch	C3	C4
Resorbon 12.Woche	1/32	5/32
BK 12.Woche	7/14	1/14
Resorbon 36.Woche	2/24	9/24
BK 36.Woche	5/10	0/10
Resorbon 52.Woche	1/16	7/16
BK 52. Woche	4/6	0/6
Resorbon 100.Woche	1/8	4/8
Bk 100.Woche	3/3	0/3



**Abb. 34: Graphische Darstellung der Anzahl und Lokalisation von Schraubenbrüchen in den beiden unterschiedlichen Implantatgruppen**

### 3.3 Ergebnisse der funktionsradiologischen Untersuchungen

Tabelle 16: Anzahl der Tiere, die zum jeweiligen Tötungszeitpunkt in die Messung gelangten

	Beckenkamm	Resorbon
12. Woche	4	8
36. Woche	4	8
52. Woche	3	8
100. Woche	3	8

Die Auswertung der funktionsradiologischen Untersuchung erfolgte nach Berechnung der Differenzen von Intervertebralwinkel und Lordosewinkel in Extension bzw. Flexion.

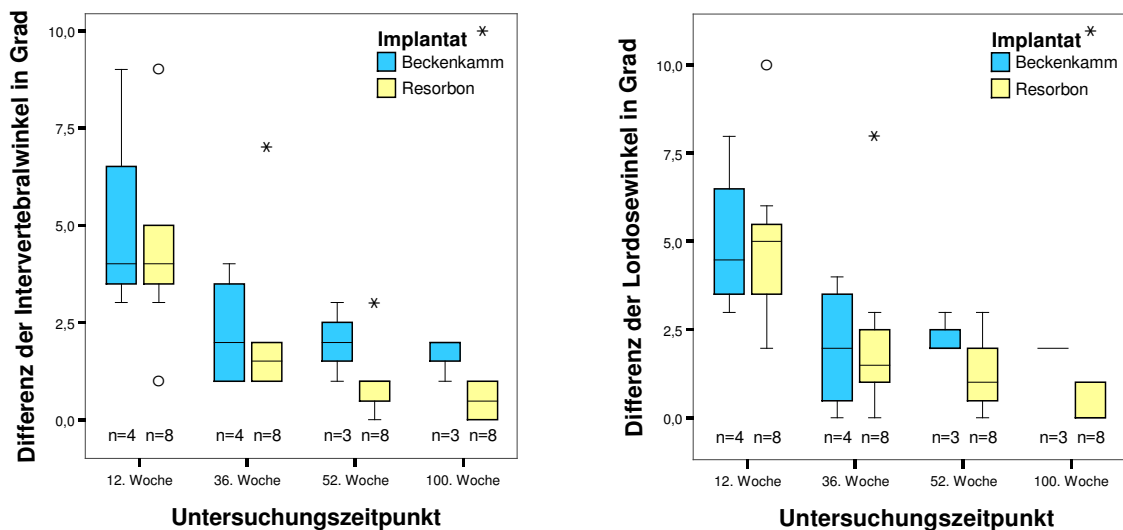


Abb. 35: Graphische Darstellung der funktionsradiologischen Untersuchungen

Bei Betrachtung der Differenz des Intervertebralwinkels in Extension/Flexion (s. Abb. 35) ergeben sich zwischen den Gruppen Beckenkamm und Resorbon zu den einzelnen Zeitpunkten keine statistisch relevanten Unterschiede. Zum Zeitpunkt 12. Woche post op beträgt die Differenz bei beiden Implantatgruppen im Median 4 Grad. Auffallend ist jedoch in beiden Gruppen die große Spannweite der Boxplots mit Werten zwischen 3 und 9 Grad Differenz in der Beckenkammgruppe und Werten zwischen 1 und 9 Grad Differenz in der

Resorbongruppe. Bei den Tieren, die zum Zeitpunkt 36. Woche post op euthanasiert wurden und danach in die Messung gelangten, wurden Differenzwerte von im Median 2 Grad für die Beckenkammgruppe und 1,5 Grad für die Resorbongruppe festgestellt. Der Unterschied von Minimalwert und Maximalwert beträgt für die Beckenkammgruppe 3 Grad und für die Resorbongruppe 6 Grad. Zum Zeitpunkt 52. Woche post op konnten bei den betreffenden Tieren Medianwerte von 2 Grad in der Beckenkammgruppe und 1 Grad für die Resorbongruppe gemessen werden. Die Differenz von Minimal- und Maximalwert ist 2 Grad für die Beckenkammtiere und 3 Grad für die Resorbontiere. Bei den letzten beiden Gruppen, die zum Zeitpunkt 100. Woche post op getestet wurden, betragen die Differenzwerte in Extension und Flexion in der Beckenkammgruppe 2 Grad und in der Resorbongruppe 0,5 Grad. Der Unterschied von Minimal- und Maximalwerten ist in der Beckenkammgruppe 1 Grad und in der Resorbongruppe ohne Berücksichtigung eines Ausreißers ebenfalls 1 Grad. Bei einem Tier in der Resorbongruppe konnte eine Differenz von 10 Grad zwischen Extension und Flexion gemessen werden. Insgesamt kann bei der Messung der Differenzwerte des Intervertebralwinkels in Extension und Flexion von einer stetigen Verkleinerung der Differenzen für die Resorbongruppe und für ein konstantes Ergebnis ab der 36. Woche post op für die Beckenkammgruppe gesprochen werden (auf Medianwerte bezogen). Die getesteten Wirbelsäulensegmente waren somit im Median nach 100 Wochen Standzeit der Tiere weniger beweglich als nach 12 Wochen Standzeit.

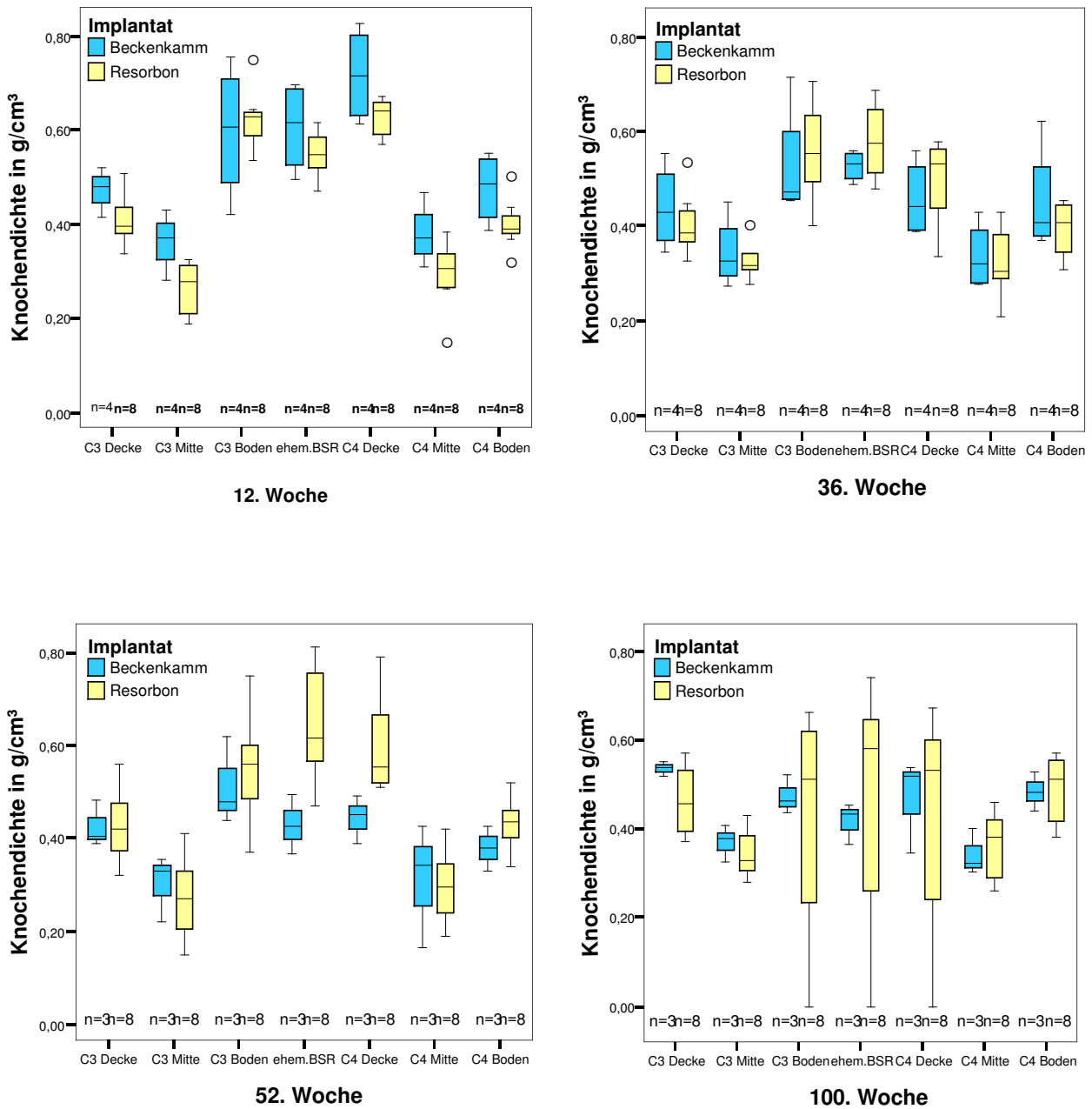
Bei der Auswertung der Lordosewinkeldifferenzen können aufgrund des mathematischen Zusammenhangs von Intervertebral- und Lordosewinkel ähnliche Ergebnisse beobachtet werden. Auch hier kann zu keinem der Untersuchungszeitpunkte ein statistisch relevanter Unterschied zwischen der Beckenkammgruppe und der Resorbongruppe festgestellt werden. Die Tendenzen der Winkeldifferenzen ähneln denen des Intervertebralwinkels. Die Tiere der Beckenkammgruppe, die nach 12 Wochen post op in die Testung gelangten, wiesen Medianwerte von 4,5 Grad auf, bei den Tieren der Resorbongruppe 5 Grad. Bei den beiden Gruppen, die nach 36 Wochen gemessen wurden, betragen die Werte im Median 2 Grad in der Beckenkammgruppe und 1,5 Grad in der Resorbongruppe. Für die übrigen Tiere der Beckenkammgruppe konnte der Wert von 2 Grad Winkeldifferenz auch nach 52 Wochen und 100 Wochen post op ermittelt werden. Bei den 8 Tieren der Resorbongruppe, die nach 52 Wochen post op getestet wurden, konnte eine Winkeldifferenz von im Median 1 Grad und bei den letzten 8 Tieren nach 100 Wochen eine mediane Differenz von 0 Grad gemessen werden. Lediglich in dieser letzten Gruppe gab es, wie auch schon oben erwähnt, bei demselben Tier einen Ausreißerwert von 11 Grad Winkeldifferenz.

### 3.4 Ergebnisse der quantitativen computertomographischen Untersuchungen

#### 3.4.1 Knochendichtemessung

Zur Evaluierung der Knochendichte mittels computertomographischer Untersuchungen gelangten zu den verschiedenen Zeitpunkten, wie schon in Tabelle 10 beschrieben, unterschiedlich viele Tiere in die jeweilige Messung.

Zwischen den beiden Gruppen, die nach 12 Wochen post op gemessen wurden, zeigte sich in keiner der 7 Lokalisationen ein statistisch relevanter Unterschied bezüglich der Knochendichte. Zu bemerken ist, dass die Knochendichten in den 3 Lokalisationen, die dem ehemaligen Bandscheibenraum entsprechen bzw. angrenzend sind (C3 Boden, ehem. Bsr, C4 Decke), im Median deutlich höher sind als in den restlichen Lokalisationen (C3 Decke, C3 Mitte, C4 Mitte, C4 Boden). Die Differenz der Minimal- und Maximalwerte ist für die Tiere der Beckenkammgruppe deutlich ausgeprägter. Bei den beiden Gruppen, die nach 36 Wochen post op getestet wurden, zeigt sich ein ähnliches Bild. Auch hier sind die Knochendichten in den Bsr-nahen 3 Lokalisationen im Median bei beiden Gruppen höher als in den anderen Lokalisationen, jedoch sind die Knochendichten in diesem Bereich für beide Gruppen im Median etwas geringer als bei den Tieren, die nach 12 Wochen post op gemessen wurden. Statistisch relevante Unterschiede zwischen der Beckenkammgruppe und der Resorbongruppe gibt es auch zu diesem Zeitpunkt nicht. Zum Untersuchungszeitpunkt 52. Woche post op fällt auf, dass die Knochendichten in den 3 Bsr-nahen Regionen bei den Resorbontieren signifikant größer sind als bei den Beckenkammtieren. Allerdings ist die Spannbreite zwischen Minimal- und Maximalwerten in der Resorbongruppe deutlich größer als in der Beckenkammgruppe. Bei den Beckenkammtieren sind die Werte für die Knochendichte im ehemaligen Bsr im Median etwas geringer als in den angrenzenden Deck- bzw. Bodenplatten von C3 und C4 während in der Resorbongruppe die im Median größten Knochendichten im Bereich des ehemaligen Bandscheibenraums ermittelt werden können. Nach 100 Wochen Standzeit zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der Knochendichten. Die Medianwerte im Bereich des ehem. Bsr und den angrenzenden Lokalisationen entsprechen denen, die man in den Bsr-fernen Deckplatten von C3 und C4 messen kann. In der Beckenkammgruppe ist die mediane Knochendichte im ehemaligen Bsr geringer als in den angrenzenden Deckplattenstrukturen. Auffallend ist in der Resorbongruppe die sehr große Spannbreite von Werten in den 3 zentralen Lokalisationen. Zwar sind die Medianwerte in diesem Gebiet immer noch deutlich größer als bei den Beckenkammtieren, dafür konnten bei 2 Tieren dieser Gruppe in den zentralen 3 Messregionen so gut wie keine Knochenstruktur mehr nachgewiesen werden.

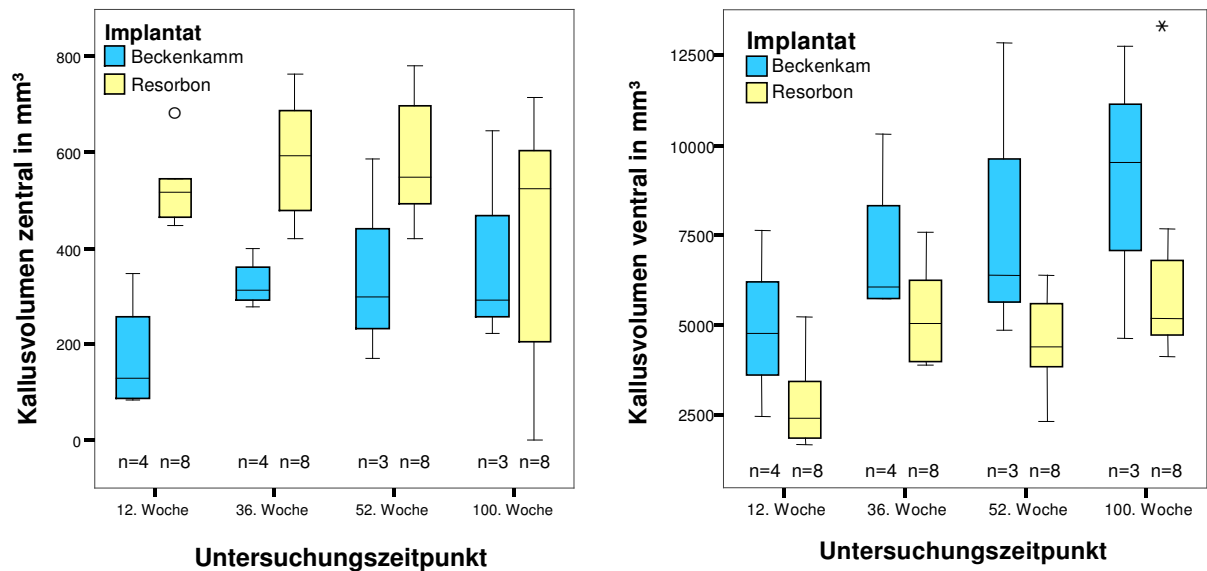


**Abb. 36: Graphische Darstellung der Knochendichten in den 7 unterschiedlichen Lokalisationen des Wirbelkörpersegments C3/C4 zu den Zeitpunkten A = 12. Woche, B = 36. Woche, C = 52. Woche und D = 100. Woche**



### 3.4.2 Kallusvolumenmessung

Mit Hilfe der zuvor genannten Bildanalysesoftware und den axialen CT-Bildern der einzelnen Wirbelsäulensegmente konnten die Volumina des zentralen und des ventralen Kallus berechnet werden.



**Abb. 37: Graphische Darstellung des Gesamtvolumen des zentralen und des ventralen Kallus**

Bei der Berechnung des sich im ehemaligen Bandscheibenraum gebildeten Kallus (zentraler Kallus) fällt auf, dass das Volumen zum Zeitpunkt 12. Woche post op in der Resorbongruppe statistisch signifikant größer ist als in der Beckenkammgruppe (s. Abb. 37). Die Werte liegen hier zwischen 450 mm<sup>3</sup> und 680 mm<sup>3</sup> für die Tiere der Resorbongruppe und bei 83 mm<sup>3</sup> und 347 mm<sup>3</sup> für die Beckenkammtiere. Auch zum Zeitpunkt 36. Woche post op ist dieser statistisch relevante Unterschied zu beobachten. Bei beiden Gruppen können im Median größere Volumina als zum Zeitpunkt 12. Woche post op berechnet werden. Bei den Tieren, die nach 52 Wochen in die Messung gelangten, zeigte sich, dass die Tiere der Resorbongruppe auch hier die im Median größeren Volumina aufwiesen. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Die Medianwerte der Kallusvolumina für beide Gruppen sind im Vergleich zu denen für den Zeitpunkt 36. Woche geringfügig kleiner. Bei Betrachtung des Kallusvolumen nach 100 Wochen Standzeit fällt zunächst auf, dass die Differenz zwischen Minimal- und Maximalwerten in der Resorbongruppe deutlich größer ist als in der Beckenkammgruppe. Es können Volumen zwischen 0 mm<sup>3</sup> und 714 mm<sup>3</sup> gemessen werden. Bei dem Tier, welches ein Volumen von 0 mm<sup>3</sup> aufweist, handelt es sich

um den schon bei den funktionsradiologischen Untersuchungen aufgefallenen Ausreißer. Die Medianwerte zum Zeitpunkt 100. Woche sind, wenn auch statistisch unerheblich, in der Resorbongruppe wiederum größer als bei den Beckenkammtieren.

Die Betrachtung der ventralen Kallusvolumina (s. Abb. 38) ergibt ein gegensätzliches Bild. Hier sind zu allen Untersuchungszeitpunkten die Medianwerte der Beckenkammgruppen deutlich größer gegenüber denen der Resorbongruppen. Statistisch relevant sind diese Unterschiede jedoch zu keinem der Zeitpunkte. Beachtlich ist, dass das ventrale Kallusvolumen der Beckenkammtiere zum Zeitpunkt 12. Woche im Median nahezu doppelt so groß wie das der Resorbontiere ist. Nach 36 Wochen Standzeit konnte bei beiden Gruppen eine Zunahme des Kallusvolumen im Median beobachtet werden. Nach 52 Wochen Standzeit kann bei den Beckenkammtieren eine leichte Zunahme und bei den Resorbontieren eine leichte Abnahme der Kallusvolumina im Vergleich zu den Ergebnissen nach 36 Wochen festgestellt werden. Die Differenz von Minimal- und Maximalwerten ist zu diesem Zeitpunkt deutlich größer in der Gruppe der Beckenkammtiere. Im Vergleich dazu sind die Medianwerte, die nach 100 Wochen post op gemessen werden, in der Resorbongruppe geringgradig höher als bei den Tieren, die nach 52 Wochen gemessen wurden und in der Beckenkammgruppe nimmt das Volumen im Median deutlich zu. Auffallend ist auch hier wieder die große Spannweite zwischen Minimal- und Maximalwerten in der Beckenkammgruppe.

### 3.4.3 Cagevolumen

Der implantierte Resorbocage wies initial ein Volumen von 1518 mm<sup>3</sup> bei einer Cagepore von 402 mm<sup>3</sup> auf. Abbildung 38 zeigt die wie schon zuvor beschriebenen errechneten Cagevolumina nach 12, 36 und 52 Wochen Standzeit. Nach 100 Wochen konnten diese aufgrund fortgeschrittener Degradationsvorgänge nicht mehr ausgewertet werden.

**Tabelle 17: Cagevolumina (mm<sup>3</sup>) nach 12, 36 und 52 Wochen Standzeit**

Standzeit	N	Minimum	Maximum	Perzentile		
				25.	50. (Median)	75.
12. Woche	8	1610	1900	1672,50	1815,00	1890,00
36. Woche	8	1390	2030	1634,50	1795,00	1890,00
52. Woche	8	1701	2630	1877,50	2130,00	2422,50

Nach 12 und 36 Wochen Standzeit kann man eine leichte Zunahme des Cagevolumens beobachten. Geringgradige Ungenauigkeiten aufgrund der Messmethodik müssen hierbei berücksichtigt werden. Nach 52 Wochen kommt es zu einer deutlichen Zunahme des Cagevolumens, die bei jedem Einzeltier beobachtet werden kann.

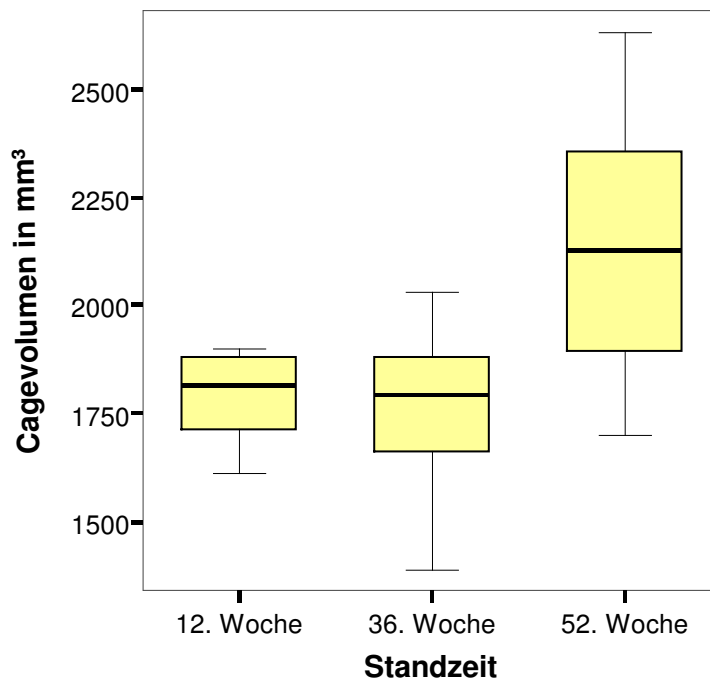


Abb. 38: Graphische Darstellung der Cagevolumina nach 12, 36 und 52 Wochen Standzeit

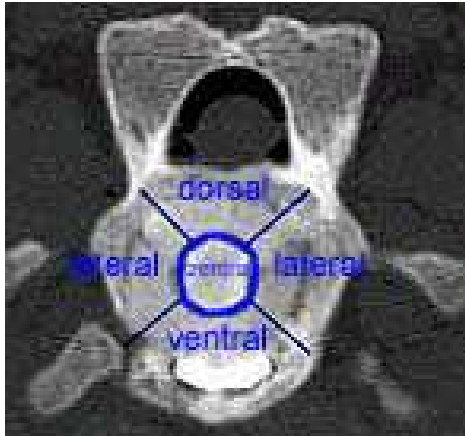
### 3.5 Bewertung der Wirbelkörperfusion

Die qualitative und quantitative Auswertung der Wirbelkörperfusion erfolgte, wie schon zuvor beschrieben, mittels der axialen, sagitalen und coronalen CT-Bildern. Bewertet wurden Lokalisation und Qualität des neugebildetem Knochen zu den Zeitpunkten 12., 36., 52. und 100. Woche post op. Tabelle 18 zeigt eine Übersicht der Auswertung. Die Abbildungen 39 und 40 geben noch einmal einen Überblick über die zu beurteilenden Lokalisationen der Knochenneubildung und über die vier Kategorien von unterschiedlichen Qualitäten des neugebildeten Knochens.

**Tabelle 18: Auswertung der Wirbelkörperperfusion zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ( BK = Beckenkamm; Res = Resorbon)**

Knochenqualität und Lokalisation	BK 12 (n = 4)	Res 12 (n = 8)	BK 36 (n = 4)	Res 36 (n = 8)	BK 52 (n = 3)	Res 52 (n = 8)	BK 100 (n = 3)	Res 100 (n = 8)
<b>ventral</b>								
1	4	2	1	3	1	0	1	7
2	0	0	0	1	0	1	0	0
3	0	0	0	1	0	1	0	0
4	0	6	3	3	2	6	2	1
<b>dorsal</b>								
1	4	6	3	7	3	2	3	8
2	0	2	0	1	0	6	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	0	0	0	0	0
<b>lateral</b>								
1	4	3	4	2	3	1	3	8
2	0	5	0	6	0	7	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>zentral</b>								
1	0	0	0	0	0	0	0	2
2	4	0	0	1	2	0	1	2
3	0	0	0	1	0	0	0	0
4	0	8	4	6	1	8	2	4

In Abbildung 41 ist die Verteilung der Knochenqualitäten innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Nach 12 Wochen Standzeit ist bei den betreffenden Tieren folgendes Ergebnis zu verzeichnen: In der Gruppe der Beckenkammtiere kann ausschließlich im zentralen Bereich des eBsr Knochenstruktur nachgewiesen werden. Diese überbrückt den eBsr jedoch nicht. In den weiteren Lokalisationen kann keine Knochenmasse nachgewiesen werden. In der Gruppe der Resorbontiere zeigt sich bei allen Tieren bereits eine durchgehende trabekuläre Knochenstruktur im Bereich der Cagepore, die initial während der Operation mit Spongiosa gefüllt wurde. Dorsal und lateral ist bei einigen Tieren ebenfalls Knochensubstanz erkennbar, die den eBsr jedoch nicht überbrückt. Im ventralen Bereich ist bei 6 von 8 Tieren Knochenstruktur der Kategorie 4 erkennbar, bei den restlichen



**Abb. 39: Lokalisationen der zu bestimmenden Knochenneubildung**

Knochenqualität
1. Keine Knochenstruktur im eBsr
2. Sichtbare Knochenstruktur im eBsr
3. Überbrückender Knochen im eBsr
4. Trabekulärer überbrückender Knochen im eBsr

**Abb. 40: Übersicht über die verschiedenen Knochenqualitäten im ehemaligen Bandscheibenraum**

2 Tieren ist keine Knochensubstanz zu sehen. Bei den beiden Gruppen, die nach 36 Wochen in die Messung gelangten, zeigt sich, dass im zentralen Bereich alle Beckenkammtiere eine durchgehende trabekuläre Knochenstruktur aufweisen sowie im ventralen Bereich dies bei 3 von 4 Tieren zu erkennen ist. Lateral und dorsal ist bei bis auf einem Tier keine Knochenmasse messbar.

In der Resorbongruppe ist bei 6 von 8 Tieren im Zentrum Knochen der Kat. 4 zu erkennen, bei den übrigen 2 Tieren Knochensubstanz der Kat. 2 und 3. Ventral des Cages ist bei 5 von 8 Tieren Knochen der Kategorien 2 – 4 messbar, bei 3 Tieren ist ventral des Cages keine Knochensubstanz zu sehen. Dorsal ist, bei bis auf einem Tier, keine Knochenstruktur erkennbar, während lateral bei 6 von 8 Tieren Knochensubstanz der Kat. 2 zu sehen ist. Bei Betrachtung der jeweiligen Gruppen nach 52 Wochen Standzeit fällt auf, dass sich trabekuläre durchgängige Knochenbrücken lediglich zentral und ventral sowohl in der Beckenkammgruppe als auch in der Resorbongruppe nachweisen lassen. In den dorsalen und lateralen Regionen lassen sich zu diesem Zeitpunkt in der Beckenkammgruppe keine Knochenstrukturen erkennen und in der Resorbongruppe lässt sich entweder kein Knochen bestimmen oder Knochen der Kat. 2.

Nach 100 Wochen ergibt sich für die Resorbongruppe ein deutlich schlechteres Ergebnis bezüglich der Knochenqualitäten verglichen zur Beckenkammgruppe. So ist im zentralen Bereich zu diesem Zeitpunkt lediglich bei 4 von 8 Tieren eine durchgehende trabekuläre Knochenbrücke zu erkennen während dies bei den Beckenkammtieren sowohl zentral als auch ventral bei 2 von 3 Tieren der Fall ist. Ventral ist bei 7 von 8 Tieren der

Resorbongruppe keine Knochensubstanz mehr zu sehen während dorsal und lateral bei keinem der Tiere noch Knochensubstanz nachgewiesen werden kann. Auch in der Beckenkammgruppe kann in diesen Lokalisationen bei keinem der Tiere eine Knochenstruktur erkannt werden.

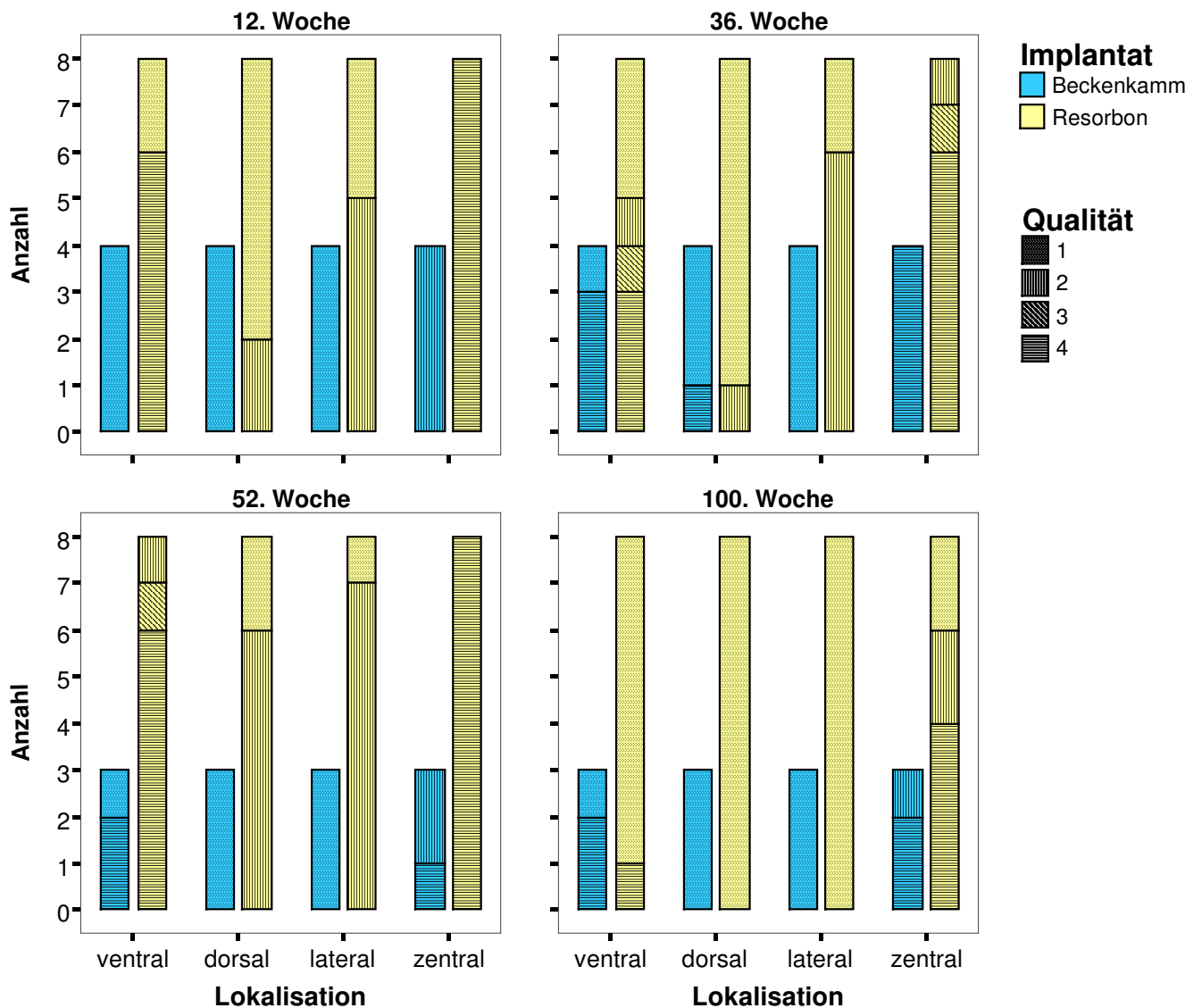
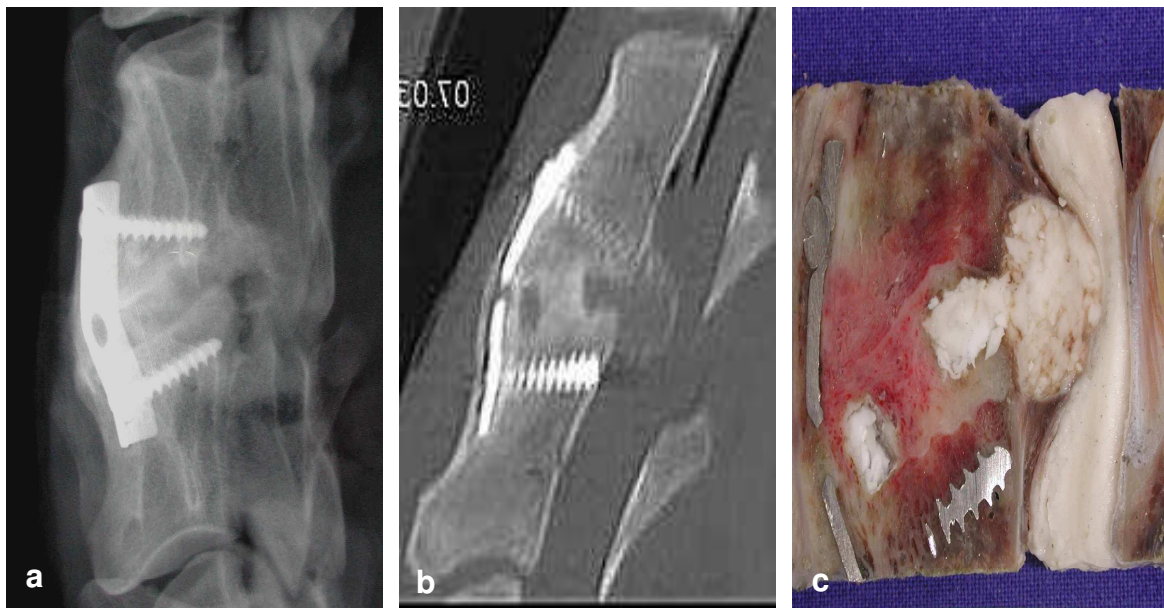


Abb. 41: Verteilung der Knochenqualitäten in den unterschiedlichen Lokalisationen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

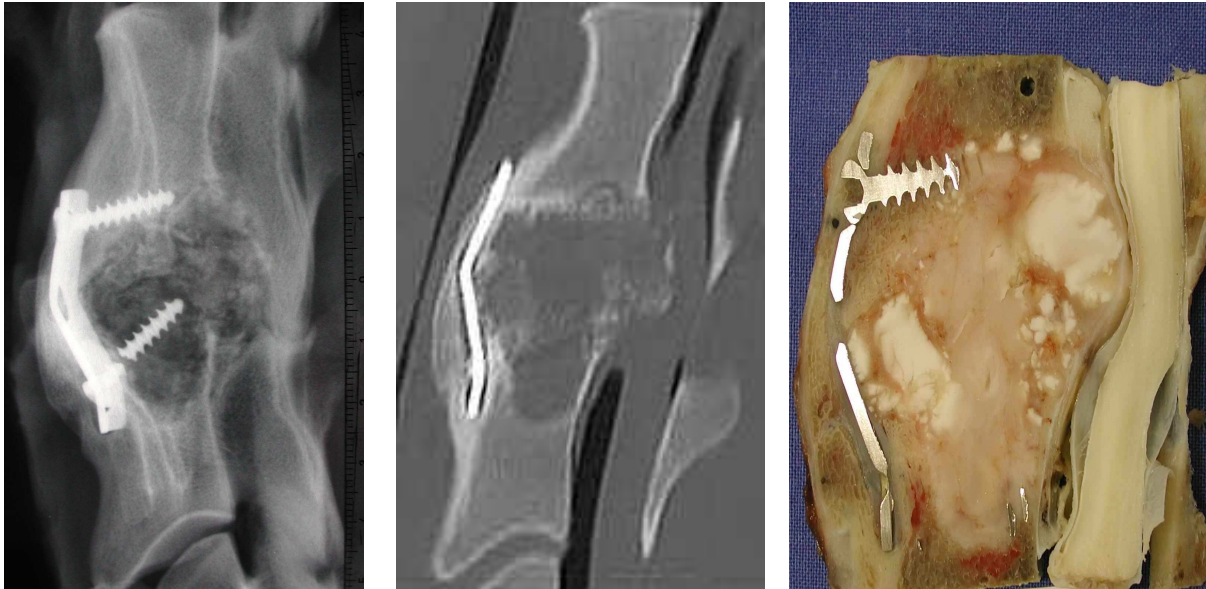
### 3.6 Sonstiges

Ein Tier der Resorbongruppe musste nach 95 Wochen Standzeit aufgrund einer progredienten Tetraplegie euthanasiert werden. Die anschließende röntgenologische und computertomographische Untersuchung zeigte einen Implantatprolaps in den Spinalkanal mit Myelonkompression. Nach 100 Wochen Standzeit stellte sich bei 3 weiteren Tieren röntgenologisch ein Prolaps des Implantats dar, diese Tiere waren jedoch bis zum Zeitpunkt der Euthanasie klinisch unauffällig.



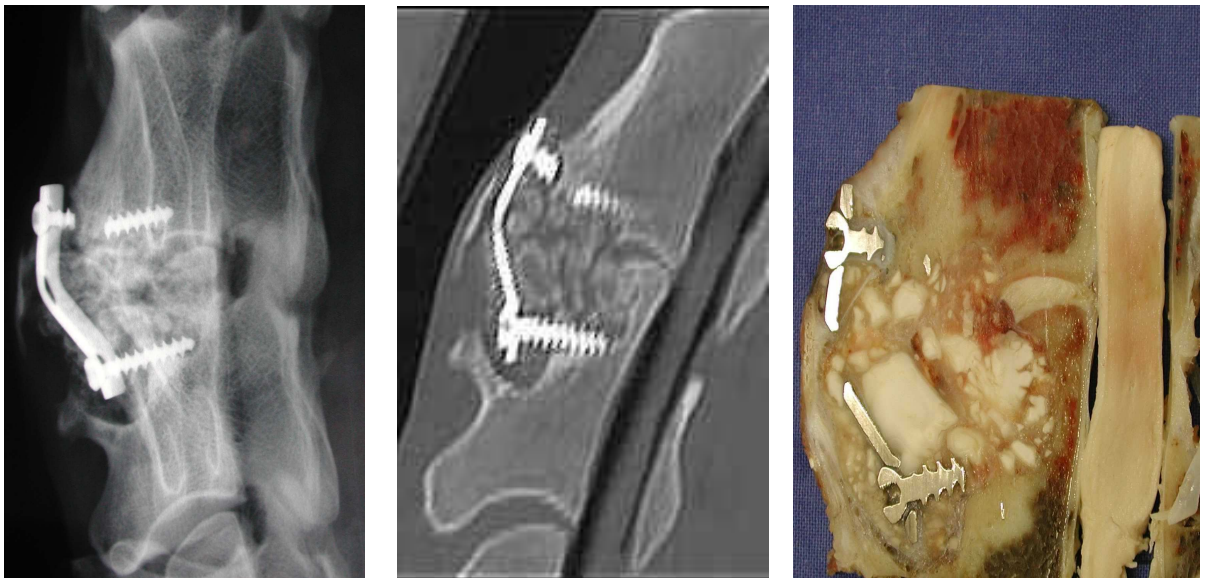
**Abb. 42: (a) seitliches Röntgenbild, (b) sagitaler CT Schnitt und (c) Sägeschnittpräparat eines Wirbelkörpersegments mit Implantatprolaps und einhergehender Myelonkompression nach 96 Wochen Standzeit**

Abbildung 42 zeigt die vergleichende Darstellung eines Wirbelsäulensegments mit prolabiertem Implantat. Während sich auf dem konventionellen Röntgenbild das Ausmaß des Prolaps nur erahnen lässt, kann man auf dem CT-Bild eine deutliche Verschattung im Spinalkanal erkennen. Deutlich zu erkennen auf dem CT-Bild ebenfalls die durchgängige Kallusstruktur in der ehemaligen Cagepore. Einen eindeutigen Überblick über Ausmaß und Konsistenz des aufgequollenen Cagematerials gibt ein Sägeschnittpräparat, welches im Zuge der histologischen Weiterbearbeitung angefertigt wurde (Schulz 2008). Hier ist besonders deutlich die Myelonkompression zu sehen, welche anhand der radiologischen Auswertungen nur erahnt werden konnte.



**Abb. 43: Massiver ossärer Defekt nach 100 Wochen durch den Resorbocage**

In Abbildung 43 wird die massive Zerstörung der Wirbelkörperstruktur im Bereich des Implantatlagers sichtbar. Auch hier zeigt sich ein Prolaps des Implantats mit Myelonkompression.



**Abb. 44: Diffuse Implantatfragmentierung mit einhergehendem ossären Defekt nach 100 Wochen Standzeit**

In Abbildung 43 wird ebenfalls deutlich, dass die knöchernen Wirbelkörperstrukturen durch Implantatfragmente und ossäre Defekte massiv zerstört sind. Weder hier noch in Abbildung



44 kann auch nur der Ansatz einer konstanten knöchernen Durchbauung des Zwischenwirbelraumes beobachtet werden.

## **4. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer umfangreich angelegten tierexperimentellen Studie zur Spondylodese der Halswirbelsäule, bei der die Fusion des Halswirbelsäulensegments C3/C4 radiologisch, biomechanisch sowie nach Euthanasie der Tiere histologisch analysiert wurde.

### **4.1 Tiermodell**

Zur Etablierung neuartiger Implantatmaterialien kann vor ihrem Einsatz am Menschen nicht auf Tierversuche verzichtet werden. Voraussetzung für die Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse als Grundlage der humanmedizinischen Anwendung ist die Auswahl eines geeigneten Tiermodells.

Folgende Kriterien mussten daher für die vorliegende Studie weitestgehend erfüllt sein:

- die Anatomie der Halswirbelsäule der Versuchsspezies soll bezüglich der Operationsmethoden ein analoges Vorgehen mit gleichem Instrumentarium am Menschen sowie am Versuchstier erlauben;
- die biomechanischen Belastungen der zu untersuchenden Bewegungseinheit am Menschen und am Versuchstier sollen sich entsprechen;
- Ergebnisse sollten unter gleichen Versuchsbedingungen reproduzierbar sein;
- die Vorgänge der Knochenheilung der beiden Spezies sollen vergleichbar sein.

Die Wirbelsäule des Schafes erfüllt die oben genannten Kriterien weitestgehend. So werden Schafe vielfach in der Wirbelsäulenforschung eingesetzt, da die anatomischen und biomechanischen Eigenschaften der ovinen Halswirbelsäule, im Besonderen das zervikale Bewegungssegment C3/C4, große Ähnlichkeiten zum entsprechenden humanen Bewegungssegment aufweisen. Kandziora zeigte dies 2001, als erstmalig umfassende vergleichende anatomische, radiologische, computertomographische und biomechanische Untersuchungen an jeweils 20 ovinen und humanen Wirbelsäulen unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden (Kandziora, Pflugmacher et al. 2001).

Bezüglich der Reproduzierbarkeit der Versuchsergebnisse zeigt sich ein weiterer Vorteil in der Nutzung der Spezies Schaf durch die Möglichkeit der Zusammenstellung möglichst

homogener vergleichbarer Gruppen. Große Anzahlen genetisch verwandter Individuen gleichen Alters, Gewichts und Größe lassen sich unter landwirtschaftlichen Nutztieren finden und sichern eine standardisierte Versuchsgrundlage (Brill 1992).

Kritikpunkte an der Verwendung der Spezies Schaf werden hinsichtlich der bestehenden qualitativen und quantitativen Unterschiede bezüglich der Krafteinwirkung auf die horizontal liegende Wirbelsäule beim Quadrupeden und die vertikal stehende Wirbelsäule des Menschen deutlich (McAfee, Regan et al. 1988). Auch im Hinblick auf die Knochenregeneration ist ein direkter Vergleich beider Spezies nicht ohne weiteres möglich, da systematische Unterschiede in der Osteonentopographie und der Lamellenstruktur des Knochengewebes bestehen (Eitel, Seiler et al. 1981). Hunde oder Primaten wären hinsichtlich dieser Sekundärstrukturen besser geeignet, aus ethischen Gründen wurde vom Einsatz dieser Tierarten jedoch abgesehen. Alternative Modelle mit Schweinen oder Kälbern zeigten schlechte Vergleichbarkeiten hinsichtlich der biomechanischen Eigenschaften der KalbWirbelsäule sowie des operativen Zugangs am porcinen Hals (Allan, Russell et al. 1990).

#### **4.2 Operationstechnik**

Die hier gewählte Operationsmethode der ventralen Spondylodese mit Einbringen eines Bandscheibenersatzes nach Diskektomie ist seit langem eine bewährte Methode zur Versteifung von Wirbelkörpern der Halswirbelsäule (Bailey and Badgley 1960; Robinson 1964; Cloward 1988). Abweichend zu den Operationsmethoden oben genannter Autoren wurde in dieser Studie eine zusätzliche Stabilisierung des Wirbelkörpersegments in Form einer Dreiloch-Drittelrohrplatte benutzt, welche nach Einbringen des jeweiligen Implantats den Zwischenwirbelraum überbrückend an den Wirbelkörpern C3 und C4 befestigt wurde. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch die Verwendung einer fixierenden Platte unerwünschte Nebenwirkungen wie Implantatwanderung, Implantatsinterung, Kyphosierung der Wirbelsäule und Pseudarthrosen verringert werden können, die Fixierung mit einer Platte jedoch zusätzliche Probleme wie Verschiebung der Platte, Schraubenlockerung und Weichteilverletzung mit sich bringen kann (Connolly, Esses et al. 1996; Lowery and McDonough 1998; Fujibayashi, Shikata et al. 2000). Verschiedene Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass die Fusionsrate ein- und mehrsegmentaler Spondylodesen erhöht werden konnte (Caspar, Geisler et al. 1998; Wang, McDonough et al. 1999; Kaiser, Haid et

al. 2002). Hauptargument für die zusätzliche Fixierung des Wirbelkörpersegments mittels einer Platte war im Rahmen dieser Studie die Schwierigkeit, die Tiere postoperationem genügend lange ruhig zustellen und unkontrollierte Bewegungen zu verhindern. Durch das Anbringen der Platte konnten so übermäßige Extensionen der Halswirbelsäule mit einhergehender Implantatmigration vermieden werden.

#### **4.3 Postoperativer Beobachtungszeitraum**

Die unterschiedlichen Standzeiten der Tiergruppen wurden so gewählt, dass funktionsradiologische und computertomographische Untersuchungen sowohl in der frühen Phase der Spondylodese (12 Wochen), in den späten Phasen 36. und 52. Woche sowie nach zu erwartender vollständigen Degradation des resorbierbaren Implantats nach 2 Jahren durchgeführt werden konnten.

In dieser Studie wurden Standzeiten von bis zu 2 Jahren abgewartet, da bezüglich auf das Einheilungsverhalten biodegradierbarer Implantatmaterialien zur Verwendung bei der zervikalen Spondylodese kaum Langzeitergebnisse vorliegen. Beobachtungszeiträume von länger als einem Jahr im Hinblick auf Biomaterialien, werden vor allem in Studien der plastischen und orthopädischen Chirurgie erwähnt (Eppley, Sadove et al. 1997; Vaccaro and Madigan 2002; Aulakh, Jayasekera et al. 2009).

#### **4.4 Implantate**

Der trikortikale Beckenkammspan war jahrzehntelang das Implantat der Wahl zur ventralen interkorporellen Spondylodese. Aufgrund seiner Neigung zur frühen Resorption, Implantatsinterung und nicht zu vernachlässigenden Pseudarthrosen (Narotam, Pauley et al. 2003) kommen heute vermehrt intervertebrale Cages zum Einsatz. Cages wurden mit dem Ziel entwickelt, eine ausreichende Stabilität während der intervertebralen knöchernen Fusion zu gewährleisten (Jost, Cripton et al. 1998). Sie sollen die postoperativ erreichte Distractionshöhe des Bandscheibenraums halten und somit einen Verlust der Bandscheibenraumhöhe während der intervertebralen Knochenneubildung vermeiden. Die Reduktion der Bandscheibenraumhöhe wurde nur in wenigen Studien untersucht. Sandhu, Kandziora und Kollegen zeigten in tierexperimentellen Schafmodellen, dass metallische Cages in der Lage sind, die intervertebrale Distractionshöhe im Vergleich zum trikortikalen

Beckenkammspan besser zu erhalten (Sandhu, Turner et al. 1996; Kandziora, Schollmeier et al. 2002). Joung, Oh et al. beschreiben eine Sinterungsrate des Bandscheibenraums von 22% nach 12 Monaten nach Implantation eines zylindrischen AMSLU-Cages (Joung, Oh et al. 2007). Valide experimentelle In-vivo-Daten zur Reduktion der Bandscheibenraumhöhe von biodegradierbaren Cages stehen zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur Verfügung.

In dieser Arbeit wurde das Einheilungsverhalten von Beckenkammspan und biodegradierbarem Resorbongcage über einen Zeitraum von 2 Jahren miteinander verglichen. Die Studie zeigt, dass der Resorbongcage dem Beckenkammspan in den ersten 12 Wochen bezüglich seiner Distractionseigenschaften deutlich überlegen ist und den Bandscheibenraum signifikant besser aufrecht erhält als der Beckenkammspan. Die Sinterungsrate für die Resorbongruppe liegt hier bei 27% verglichen mit bereits 60% Reduktion der Bandscheibenraumhöhe in der Beckenkammgruppe. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bereits direkt postoperativ eine größere Distraction des Bandscheibenraums von im Median 2 mm in der Resorbongruppe zu vermerken ist. Dieses ungleiche Ergebnis könnte in einer Ungenauigkeit der Beckenkammbearbeitung intraoperativ und in einer primären Instabilität des Beckenkammspans begründet liegen. In der Beckenkammgruppe fällt weiterhin auf, dass die durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe bereits nach einer Woche postoperativ geringer ist als die präoperative durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe. Nach 52 und 100 Wochen kann in beiden Implantatgruppen eine gleich große Sinterungsrate von im Median 4,5 mm verzeichnet werden, welches in einer Sinterungsrate von 54% für die Resorbongruppe und 70% Sinterung des Bandscheibenfachs für die Beckenkammgruppe resultiert.

Inwiefern die Degradationsvorgänge des Cages diese späte Sinterung des Bandscheibenfachs beeinflussen oder bedingen, darüber können möglicherweise die sich anschließenden histologischen Arbeiten Auskunft geben. Bei der Beurteilung der Sinterung sollten 2 Aspekte unterschieden werden, zum einen, ob die Sinterung des Bandscheibenfachs durch ein Einsinken des Implantats in die angrenzenden Wirbelkörperendplatten oder durch einen Kollaps des Implantats verursacht wird. Bei der Langzeitbeobachtung des Resorbongimplantats zeigt sich, dass die Reduktion der Bandscheibenraumhöhe als Folge einer Inkorporation des Implantats in die vertebrale Endplatten der angrenzenden Wirbelkörper zu werten ist. Bei den mit einem Beckenkammspan versorgten Tieren wird die Sinterung des Bandscheibenraumes vielmehr

durch ein Kollabieren des Transplantats verursacht, da radiologisch kein Einsinken des Beckenkammspanns in die angrenzenden Wirbelkörperendplatten erkennbar ist.

Neben seiner Funktion als Abstandhalter soll das intervertebrale Implantat ebenfalls die Stabilität im operierten Wirbelsäulensegment garantieren. Burkus, Foley et al. bezeichnen eine intervertebrale ventrale Fusion nur dann als komplett, wenn eine mindestens sechsmonatige segmentale Stabilität nach spätestens einem Jahr postoperativ gegeben ist (Burkus, Foley et al. 2001). Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Beckenkammimplantat im Gegensatz zu vielen Cages nicht als stand-alone Implantat eingesetzt wird, sondern immer in Kombination mit einer geeigneten Osteosyntheseplatte. Bei der vergleichenden Auswertung der Röntgenbilder zeigt sich, dass beide Implantate postoperativ eine Lordosierung im Wirbelkörpersegment hervorrufen. Der Cage ist in der Lage, diese Lordose bis zur 12. Woche post op aufrechtzuerhalten. Im weiteren Verlauf der Untersuchung kommt es, einhergehend mit der Reduktion der Bandscheibenraumhöhe, zu einer Re-Kyphosierung im operierten Segment. In der Beckenkammgruppe kann dies bereits ab der 1. Woche post op festgestellt werden. Die von Burkus beschriebene sechsmonatige Stabilität ohne Änderung des Lordosewinkels konnte weder in der Resorbon- noch in der Beckenkammgruppe erzielt werden. Bezogen auf das Beckenkammspannimplantat steht diese Aussage in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Studien, welche eine signifikante Reduktion der Bandscheibenraumhöhe und eine Kyphosierung des Bewegungssegmentes für dieses Implantat im postoperativen Verlauf beschreiben (Sandhu, Turner et al. 1996; Goulet, Senunas et al. 1997; Vavruch, Hedlund et al. 2002).

Eine immer wiederkehrende Frage in der Literatur ist die, ob ein sogenannter „Stand-alone-cage“ die gleichen Eigenschaften bezüglich Sinterung und Migration zeigt wie ein Implantat, welches mit zusätzlicher Platte und Schrauben im Bandscheibenfach gesichert ist. Viele Autoren beschreiben für diese Parameter ein besseres oder vergleichbar gutes Ergebnis nach einer mit Plattenosteosynthese gekoppelten Spondylodese (Connolly, Esses et al. 1996; Wang, McDonough et al. 1999; Fujibayashi, Shikata et al. 2000). In der hier beschriebenen Studie zeigt sich, dass es trotz des Einsatzes einer Drittelrohrplatte und 2er Kortikalisschrauben nicht gelungen ist, eine Sinterung bzw. einen Kollaps des Implantats zu verhindern. Berücksichtigt werden muss die Tatsache, dass es sich bei der hier verwendeten Platte nicht um eine spezielle HWS-Platte handelte, sondern um eine biomechanisch instabilere Konstruktion, welche der Belastung vor allem im Hinblick auf die fehlende postoperative Ruhigstellung der Tiere nicht standhalten konnte. Es stellte sich heraus, dass

es bei einer sehr großen Anzahl von Tieren zu Schraubenbrüchen in der frühen Einheilungsphase kam. So konnte nach 12 Wochen in der Beckenkammgruppe ein Schraubenbruch in C3 bei 7 von 14 Tieren (50%) beobachtet werden, in der Resorbongruppe bei 5 von 32 Tieren (16%) gebrochene Schrauben in C4. Während in der Beckenkammgruppe nach 36 Wochen eine weitere gebrochene Schraube in C3 festgestellt wurde, konnten in der Resorbongruppe 4 weitere Schraubenbrüche in der 36. postoperativen Woche und ein weiterer in der 52. Woche post op festgestellt werden. Ein Grund für das frühe Versagen der Schrauben vor allem im Wirbelkörper C3 ist möglicherweise der zeitige Kollaps des Bandscheibenfachs des betreffenden Segmentes. Da das Implantat die gewünschte Funktion des Abstandhalters nur mangelhaft erfüllte, kam es zu einem frühen Absinken des Bandscheibenraums. Durch den Zusammenfall des Wirbelkörpersegments führten Zug- und Schwerkraft zu extremen Scherkräften auf die in C3 verankerte Schraube. Das Anbringen einer Platte über dem operierten Wirbelkörpersegment konnte, den meisten Autorenaussagen widersprechend, in dieser Studie nicht das Verhindern einer Implantatmigration beweisen. Eine Auswertung dieses Parameters konnte aufgrund des auf den konventionellen Röntgenbildern nicht erkennbaren Beckenkammspans nur in der Resorbongruppe vorgenommen werden. Nach 12 Wochen Standzeit konnte bei nur 21% der Tiere eine unveränderte Implantatlokalisierung festgestellt werden. Bei 50% der Tiere verringerte sich der Abstand zwischen Implantatvorderkante und Platte bis zu 50%, bei 12,5% der Tiere gab es sogar einen direkten Kontakt des Implantats zur Platte. Nach 36 Wochen Standzeit konnte nur noch bei 6,25% der Tiere keine Implantatmigration festgestellt werden.

#### **4.5 Radiologische Beurteilung der Wirbelkörperfusion**

Die ventrale Spondylodese mittels Bandscheibenimplantaten ist heute ein etabliertes Verfahren zur Wirbelkörperversteifung. Dennoch wird die Definition einer erfolgreichen Wirbelkörperfusion bis heute kontrovers diskutiert (McAfee, Boden et al. 2001). Zu unterscheiden gilt zum einen der klinische Erfolg einer Arthrodesis und auf der anderen Seite der technische Erfolg gemessen an der optimalen Einheilung des Implantats. So kann sich ein klinischer Erfolg, einhergehend mit der verbesserten klinischen Situation des Patienten, einstellen, obwohl das Implantat nach radiologischen Kriterien eindeutig versagt. In dieser Studie soll ausschließlich auf die radiologischen Fusionskriterien eingegangen werden.

Obwohl bis heute einige Autoren der Ansicht sind, die chirurgische Exploration des operierten Wirbelsäulensegments sei die einzig aussagekräftige Möglichkeit, den Status einer erfolgreichen Fusion zu überprüfen, werden radiologische Evaluierungen heute standardmäßig zur Überprüfung der Arthrodeese eingesetzt. Im Rahmen dieser tierexperimentellen Studie können wir die radiologischen Untersuchungen optimalerweise durch biomechanische und histologische Tests ergänzen und mit ihnen vergleichen.

Auch wenn bis heute keine einheitliche Meinung darüber herrscht, welche Kriterien eigentlich erfüllt sein müssen, um von einer erfolgreichen Fusion zu sprechen, haben sich einige Untersuchungsmethoden und einige spezielle Auswertungskriterien in der Literatur durchgesetzt. Einig ist man sich darüber, dass der Status der Fusion nicht allein anhand von konventionellen Röntgenbildern eingeschätzt werden kann. Die anhand dieser Bilder messbaren Parameter wie Bandscheibenraumhöhe, Intervertebral- und Lordosewinkel sowie Implantatmigration und Sinterung reichen nicht aus, um die Situation in Bezug auf eine erfolgte Fusion zu beurteilen, sondern liefern vor allem Aussagen über das primäre Implantatverhalten. Zusätzlich zur konventionellen Radiologie kommen weitere nicht-invasive bildmorphologische Möglichkeiten zum Einsatz. Hier werden in der Literatur vor allem funktionsradiologische Untersuchungen und die computertomographische Darstellung der Fusionsregion genannt. Die Begründung, weitere Verfahren neben dem konventionellen Röntgenbild zu fordern, liegt auch in der zum Teil unzureichenden Auflösung der Röntgenaufnahmen. Da das konventionelle Röntgenbild als Summationsbild zu werten ist, in dem alle durchstrahlten Gewebeschichten in einer Ebene abgebildet sind, können feine Knochenstrukturen oder Unterbrechungen der Knochenstruktur im Falle einer Pseudarthrose überlagert und damit für den Betrachter unsichtbar sein. Auch die Knochenneubildung innerhalb eines rundherum geschlossenen Cages kann so nicht beurteilt werden.

Die funktionelle Untersuchung der Halswirbelsäule während Extension und Flexion und Messung der residualen Restbeweglichkeit ist eine klinisch und experimentell häufig angewandte Methode, die biomechanischen Verhältnisse im Bewegungssegment nicht-invasiv zu erfassen (Dvorak, Froehlich et al. 1988; Schöps, Stabler et al. 1999; Santos, Goss et al. 2003; Shen, Samartzis et al. 2004). Bei einem stabil fusionierten Wirbelkörpersegment sollten keine oder nur sehr geringe Restbeweglichkeiten nachweisbar sein. Über das genaue Ausmaß der Restbeweglichkeit, die es im Falle einer Fusion zu tolerieren gälte, liegen in der Literatur wiederum unterschiedliche Meinungen vor. Vergleicht man vorliegende Studien, kann zusammenfassend gesagt werden, dass eine erfolgreiche Spondylodese dann erfolgt



ist, wenn die Gesamtrestbeweglichkeit im operierten Segment weniger als 3 Grad beträgt (Foley, Lee et al. 1982; Dvorak, Froehlich et al. 1988; Brodsky, Kovalsky et al. 1991; Burkus, Foley et al. 2001). Allerdings stellt sich bei diesen Untersuchungen das Problem der Ungenauigkeit der Methode. So können Faktoren wie schlechte Bildqualität, ungenaues Ausmessen der Bilder und Stabilisierung des Segments durch eine ventrale Platte das Ergebnis falsch-positiv oder falsch-negativ beeinflussen. Santos et al. beschreibt, dass bei der Analyse von radiologischen Funktionsuntersuchungen meist eine zu hohe Fusionsrate angenommen wird (Santos, Goss et al. 2003). Um Falschaussagen dieser Art zu vermeiden, bedient man sich heute der Überlegenheit der Computertomographie.

Die helicale Dünnschicht- Computertomographie macht es heute möglich, selbst feinste Knochenstrukturen bei störungsfreier Bildqualität zu analysieren. Neben der Anfertigung der axialen Bilder besteht zudem die Möglichkeit der zweidimensionalen Rekonstruktion des gescannten Wirbelkörpersegments. So kann der gesamte Fusionsbereich zusätzlich in sagitaler und koronaler Ebene analysiert werden und das Vorhandensein oder Fehlen von überbrückendem Knochen im Segment nachgewiesen werden. Während man in früheren Zeiten der Diagnostik mit Computertomographie recht kritisch gegenüberstand, kann die Untersuchung der Fusion nach Spondylodese mittels CT-Technologie aus heutiger Sicht als „Goldstandard“ bezeichnet werden.

In früheren Studien wurde der computertomographischen Auswertetechnik oftmals eine zu große Ungenauigkeit nachgesagt (Brodsky, Kovalsky et al. 1991), jedoch muss dabei berücksichtigt werden, dass damals die Schichtdicke der einzelnen Bilder zwischen 5 und 10 mm lag, im Vergleich zu den heutigen Standards, bei denen Schichtdicken von weniger als 1 mm kein Problem mehr darstellen. Auch die Möglichkeit, zwei- und dreidimensionale Bilder aus den Axialbildern zu erstellen, war damals nicht möglich. Carreon et al. beschreiben in einer Studie mit 86 Patienten die Überlegenheit von Dünnschicht CT-Scans beim Nachweis von fusionierten Bewegungssegmenten gegenüber Funktionsröntgenbildern und konventionellen Röntgenbildern (Carreon, Glassman et al. 2007). Cook et al. verglichen in einer Studie mit 31 Affen die Ergebnisse von konventionellen lateralen Röntgenbildern, CT-Aufnahmen und histologischen Befunden nach lumbaler Spondylodese. Die Studie zeigt, dass die CT-Technik der konventionellen Radiologie bei der Darstellung der Fusion deutlich überlegen ist. Jedoch kann anhand der CT-Bilder keine eindeutige Aussage über das Ausmaß der Fusion getroffen werden und verglichen mit den histologischen Befunden wird das Ausmaß der Fusion anhand der CT-Bilder signifikant überbewertet (Cook, Patron et al.

2004). In einer anderen Studie von Shah et al. konnte die Überlegenheit der CT-Technik in Bezug auf die Darstellung von trabekulären Knochenstrukturen im Vergleich zu konventionellen Röntgenbildern gezeigt werden (Shah, Mohammed et al. 2003).

Obwohl die Computertomographie die beste morphologische Darstellung des eingebrachten Transplantates und der Knochenneubildung liefert, finden sich auch hier in der Literatur keine Daten über eine standardisierte Auswertmethode der ventralen Spondylodese (Badke, Jedrusik et al. 2006). Die angegebenen Verfahren basieren meist auf einer subjektiven Einschätzung der CT-Befunde durch den Untersucher. Eine Vergleichbarkeit publizierter Ergebnisse ist auf dieser Bewertungsgrundlage bislang nur eingeschränkt möglich (Briem, Rueger et al. 2003). Einigkeit hinsichtlich der Fusionskriterien besteht darin, dass eine erfolgreiche Fusion daran zu erkennen ist, dass der ehemalige Bandscheibenraum mit einer durchgehenden, den Bandscheibenraum komplett überbrückenden trabekulären Knochensäule durchwachsen ist (Kuslich, Ulstrom et al. 1998; Burkus, Foley et al. 2001; McAfee, Boden et al. 2001; Santos, Goss et al. 2003; Shah, Mohammed et al. 2003; Zdeblick and Phillips 2003). Dagegen ist der Literatur jedoch nicht genau zu entnehmen, wie groß die Knochensäule im Verhältnis zu den zu fusionierenden Wirbelkörpern sein muss, um eine ausreichende Stabilität zu gewährleisten (Badke, Jedrusik et al. 2006), oder ob die Knochensäule sich innerhalb oder außerhalb des Cages befinden soll. In der vorliegenden Studie erfolgte die Auswertung der CT-Bilder in Anlehnung an die Studien von Shah, Mohammed et al. und Burkus, Foley et al. Diese Autoren bewerten die Fusion in den unterschiedlichen Regionen des Bandscheibenraums innerhalb sowie ventral, dorsal und lateral des Implantats. Burkus, Foley und Kollegen postulieren, dass die Beurteilung der Knochenstrukturen in den unterschiedlichen Lokalisationen wichtig ist, da die Neubildung des Knochens in diesen Lokalisationen zeitversetzt einsetzt und das Vorhandensein von trabekulären Knochenstrukturen für jede Lokalisation eine unterschiedliche Prognose für den weiteren Fusionsverlauf bedeutet.

Burkus, Foley und Kollegen vertreten die Ansicht, dass eine Knochenneubildung ventral des Cages allein die am wenigsten aussagekräftige Indikation für eine erfolgreiche Fusion ist, vielmehr sei die Knochenbildung, die über die Begrenzung des Bandscheibenraumes hinausgeht oftmals ein Zeichen von Instabilität im Wirbelkörpersegment und der Vorbote einer Pseudarthrose (Burkus, Foley et al. 2001). Die computertomographische Auswertmethode erlaubt ebenfalls die Beurteilung von Knochenneubildung innerhalb des Implantats, besonders wenn, wie in der hier vorliegenden Studie, der Cage eine rundherum

geschlossene Struktur aufweist. Eine durchgängige, trabekuläre Knochenstruktur von Wirbelkörperendplatte zu Wirbelkörperendplatte innerhalb des Cages spricht für eine Inkorporation, Reifung und Remodeling der vorher eingebrachten autologen Spongiosa und ist ein bedeutender Indikator für eine erfolgte Fusion. Doch auch die Regionen lateral und dorsal des Implantats spielen eine wesentliche Rolle bei der Frage nach einer erfolgreichen Fusion. Für Burkus et al. ist die Knochenneubildung lateral und dorsal der beste Beweis für eine Fusion, da nach Meinung der Autoren in dieser Region eine Ossifikation erst stattfindet, wenn das Wirbelkörpersegment schon durch einen Kallus innerhalb des Implantats stabilisiert ist (Burkus, Foley et al. 2001). In der vorliegenden Studie kann von einer erfolgreichen Fusion entsprechend einer den Bandscheibenraum lückenlos überbrückenden trabekulären Knochenbrücke nach 12 Wochen Standzeit bei 100% der Resorbontiere und 0% der Beckenkammtiere im zentralen Bereich bzw. innerhalb der Cagepore gesprochen werden. In den beiden Gruppen, die nach 36 Wochen in die CT-Untersuchung gelangten, zeigen 100% der Beckenkammtiere in diesem Bereich eine Fusion und nur 75% der Resorbontiere. In den beiden Gruppen, die nach 52 Wochen in die Messung gelangten, konnte eine positive Fusion bei 100% der Resorbontiere und 33% der Beckenkammtiere nachgewiesen werden. Auffallend ist, dass bei den 100 Wochen-Tieren nur bei 50% Prozent der Cage-implantierten Tiere eine durchgehende Knochenstruktur gefunden werden konnte. Bei 2 von 8 Tieren war im zentralen Bereich des Bandscheibenraums keine und bei weiteren 2 Tieren nur Ansätze einer Knochenstruktur zu erkennen. Bei den Beckenkammtieren konnte man zu diesem Zeitpunkt bei 66% der Tiere von einer soliden Fusion sprechen. Die weiteren Lokalisationen betreffend, konnte zu keinem der Zeitpunkte weder lateral noch dorsal eine durchgehende trabekuläre Knochenbrücke gefunden werden. Jedoch konnten in den Resorbongruppen zu den Zeitpunkten 12., 36. und 52 Woche post op sowohl lateral als auch dorsal vereinzelt neugebildeter Knochen entdeckt werden. Im ventralen Auswertungsbereich konnte nach 12 Wochen bei 75% der Resorbontiere und keinem der Beckenkammtiere, nach 36 Wochen bei 75% der Beckenkammtiere und 38% der Resorbontiere eine komplette Knochenbrücke nachgewiesen werden. Nach 100 Wochen zeigte sich dieses Ergebnis bei 66% der Beckenkammtiere und 13% der Resorbontiere. Diese Ergebnisse mit denen der Literatur zu vergleichen, gestaltet sich aufgrund der sehr kleinen Gruppengrößen und der unterschiedlichen Implantate als schwierig. Es können aber besonders in den Cage-implantierten Gruppen ähnliche zeitliche und räumliche Ossifikationsmuster gesehen werden. Wie bereits beschrieben, entwickelt sich auch hier die erste Knochenbrücke innerhalb des Cages, der quasi als Leitschiene für die Ossifikation der augmentierten Spongiosa dient (McAfee, Boden et al. 2001). Betrachtet man die Ergebnisse der

funktionsradiologischen Untersuchungen mit denen der computertomographischen Untersuchungen, scheinen Zusammenhänge zwischen Restbeweglichkeit im Wirbelkörpersegment und den Parametern zentraler Kallus und ventraler Kallus möglich. Die Tiere der Beckenkammgruppe haben zu allen Zeitpunkten im Median ein deutlich niedrigere Kallusvolumina im zentralen Auswertbereich als die Tiere der Resorbongruppe, im ventralen Bereich dagegen kann bei der Beckenkammgruppe ein deutlich stärkeres Kalluswachstum beobachtet werden als in der Resorbongruppe. Vor allem in der Beckenkammgruppe kann beobachtet werden, dass die ventrale Kallusformation sich nicht auf das Bandscheibenfach beschränkt, sondern über die ventralen Begrenzungen hinauswächst und teilweise sogar die gesamte Platte inkorporiert. In Anlehnung an die Aussagen von Burkus et al., dass eine derartige Kallusausdehnung oftmals als Vorboten einer Pseudarthrose zu sehen sind, spiegelt sich diese Theorie in den Ergebnissen der Funktionsdiagnostik wieder. Nach 12 und 36 Wochen Standzeit ist zwischen den beiden Implantatgruppen bezüglich der Restbeweglichkeit im Segment kaum ein Unterschied zu erkennen. Betrachtet man parallel dazu die unterschiedlichen Kallusformationen fällt auf, dass die Tiere der Beckenkammgruppe eine vermeintliche Stabilität möglicherweise aufgrund der ventralen Kallusbildung entwickeln, denn die Knochenbildung im Zentrum des Bandscheibenraumes ist zu diesen Zeitpunkten deutlich geringer als in der Resorbongruppe. Nach 52 und 100 Wochen Standzeit sind die Medianwerte für die Restbeweglichkeit im Segment 2 Grad für die Beckenkammgruppe und 1,5 bzw. 1 Grad für die Resorbongruppe. Die Fusionskriterien für eine erfolgreiche Spondylodese wären also nach funktionsradiologischen Kriterien durchaus erfüllt. Die Tatsache, dass in der Beckenkammgruppe diese Ergebnisse jedoch offensichtlich durch das massive ventrale Kalluswachstum außerhalb des Bandscheibenraums zustande kommt und nicht, wie in der Resorbongruppe, durch einen zentral wachsenden Knochenblock, bestätigt die zuvor genannten Aussagen einiger Autoren, dass eine erfolgreiche Fusion nicht allein anhand funktionsradiologischer Kriterien zu bestimmen ist.

Vergleicht man in der vorliegenden Studie die Fusionsergebnisse von Funktionsradiologie und Computertomographie miteinander, fällt auf, dass die Ergebnisse nicht immer korrelieren. Nach 12 Wochen Standzeit sind nach funktionsradiologischen Kriterien sowohl in der Beckenkammgruppe als auch in der Resorbongruppe bei 25% der Tiere erfolgreiche Fusionen erfolgt. Nach CT-Auswertung jedoch erfüllen 100% der Resorbontiere und 0% der Beckenkammtiere die erforderlichen Kriterien. Nach 36 Wochen hingegen liegen die Fusionsraten nach Extension/Flexion für die Resorbontiere bei 87,5% bzw. 75% für die

Beckenkammtiere. Nach CT-Kriterien war dies bei 75% der Resorbontiere und 100% der Beckenkammtiere der Fall. Nach 52 Wochen war bei nur 33% der Beckenkammtiere eine Fusion nach CT-Auswertung erfolgt, nach funktionsradiologischen Kriterien jedoch bei 100%. Diese Ergebnisse lassen keine Schlussfolgerung zu, welche der beiden Auswertmethoden letzten Endes über- oder unterbewertet wird. Aufgrund der geringen Tierzahlen stellen diese Ergebnisse aber keine allgemeingültige Aussage dar.

Die Computertomographie erlaubt neben der quantitativen Beurteilung des Knochenregenerats mit Hilfe eines Knochendichtephantoms ebenfalls die Bestimmung der Knochendichten von Wirbelkörper und Kallus. Von besonderer Bedeutung für das Sinterungsverhalten intervertebraler Cages und damit für die Aufrechterhaltung des Intervertebralraumes sind dabei die Knochendichten von Grund- und Deckplatten der angrenzenden Wirbelkörper. Jost et al. zeigten in einer in-vitro-Studie an humanen Kadaverwirbelsäulen, dass das Design der von ihnen getesteten Cages sowie zusätzliche posteriore Stabilisationstechniken keinen signifikanten Effekt auf das Sinterungsverhalten der Cages ausübt (Jost, Cripton et al. 1998). Vielmehr fand sich eine direkte Beziehung zwischen den Knochendichtewerten und der angrenzenden Wirbelkörpergrund- und Deckplatten sowie dem Sinterungsverhalten der jeweiligen Cages. In der vorliegenden Studie sind derartige Zusammenhänge nur schwer nachzuvollziehen, da die Sinterung der Bandscheibenraumhöhen für die beiden Implantatgruppen unterschiedlich gewertet werden muss. So verursacht im Falle des Beckenkammspans ein totaler Kollaps des Transplantats die Reduktion der Bandscheibenraumhöhe während der Resorbocage in die angrenzenden Wirbelkörper einsinkt und so zu einer Sinterung führt. So lässt sich in den ersten 36 Wochen zwischen den Gruppen kein statistischer Unterschied für die Knochendichten in den angrenzenden Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper sowie dem Knochenregenerat finden. Verglichen mit den Knochendichtewerten, die Kandziora et al. in nativen Schafhalswirbelsäulen gemessen hat, zeigt sich jedoch, dass die Knochendichten der Bsr-nahen Endplatten nach 12 und 36 Wochen Standzeit deutlich höher liegen als in Kandziora's Studie (Kandziora, Pflugmacher et al. 2001). Smit et al. beschreiben in einer 3-Jahresstudie ähnliche Veränderungen der Knochenstrukturen und Knochendichten während der spinalen Fusion (Smit, Muller et al. 2003).

#### **4.6 Materialeigenschaften**

Über die genauen Vorgänge der Degradation des Resorboncages kann mittels der radiologischen Diagnostik keine Aussage gemacht werden. Hierzu sind weitere histologische Untersuchungen notwendig. Auffallend ist jedoch, dass das Cagevolumen nach 52 Wochen im Vergleich zu früheren Untersuchungszeitpunkten bei einigen Tieren deutlich expandiert und nach 100 Wochen stellt der Cage sich bei 4 Tieren als eine fragmentierte, nicht abgrenzbare, aufgequollene Masse auf den Röntgenbildern dar. In der weiteren histologischen Bearbeitung dieser Studie können bei diesen Tieren massive ossäre Defektzonen, die mit Implantatfragmenten, Detritus und Bindegewebe gefüllt sind, festgestellt werden (Schulz 2008). Diese Defektzonen dehnen sich bis in den Spinalkanal aus, wo sie dann zu einer Myelonkompression führen. Offensichtlich kommt es bei der Degradation des Resorboncages zu einem ausgeprägten Missverhältnis bezüglich der Hauptmechanismen Hydrolyse und enzymatischen Abbaus des Cagematerials.

#### **5. Schlussfolgerung**

Obwohl der Resorboncage in der frühen Einheilungsphase vielversprechende Ansätze hinsichtlich Stabilität und Fusionseigenschaften bietet, muss jedoch nach 100 Wochen Standzeit ein eindeutiges Implantatversagen des Cages dokumentiert werden. Ergebnisse wie die der vorliegenden Studie zeigen einmal mehr, wie wichtig zum einen das Zusammenspiel der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden Radiologie, Biomechanik und vor allem der Histologie sind, um möglichst umfassende Aussagen über ein neues Implantat treffen zu können, zum anderen zeigt diese Studie die Notwendigkeit von Langzeituntersuchungen biodegradierbarer Implantatmaterialien vor ihrer klinischen Anwendung. Jedoch sollten auch Einschränkungen, die eine solche Studie mit sich bringt, im Hinblick auf die Bewertung eines neuen Implantates, berücksichtigt werden. So sollte in dieser Studie berücksichtigt werden, dass die postoperative Phase aufgrund der fehlenden Ruhigstellung der Tiere nicht mit der in einer Humanstudie verglichen werden kann. Auch das Verwenden einer Drittelrohr-Platte mit je einer Schraube in C3/C4 entspricht nicht den typischen Anforderungen einer zervikalen Spondylodese.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann trotzdem geschlossen werden, dass die für den klinischen Einsatz relevanten Materialeigenschaften wie Degradationskinetik-/ dynamik der Verbesserung bedürfen und der Resorbance als Implantat zur ventralen zervikalen Spondylodese nicht empfohlen werden kann.

## 6. Zusammenfassung

Zur ventralen zervikalen Spondylodese wurde jahrzehntelang der trikortikale Beckenkammspan als Implantat der Wahl genutzt. Neben einer relativ hohen Entnahmemorbidity zeigten sich jedoch auch immer wieder biologische und biomechanische Probleme bei der Verwendung dieses Implantats. Der Einsatz von metallischen Cages führt bei Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren häufig zu Problemen aufgrund von materialassoziierten Artefaktbildungen. Alternative Cagedesigns aus Karbon oder PEEK erlauben zwar eine ungestörte Bildgebung, sind den metallischen Cages jedoch im Hinblick auf deren biomechanische Qualitäten häufig unterlegen. Biodegradierbare Implantatmaterialien erlauben eine ungestörte Bildgebung und verbleiben als Folge der Degradation nicht als Dauerimplantate im Intervertebralraum. Langzeitergebnisse für die Verwendung von biodegradierbaren Implantatmaterialien zur ventralen zervikalen Spondylodese sind bisher kaum beschrieben.

In der vorliegenden In-vivo-Langzeitstudie wird das Einheilungsverfahren eines biodegradierbaren Resorboncages im Vergleich zum autologen trikortikalen Beckenkammspan mittels bildgebender Verfahren am Tiermodell analysiert. Hierzu wurde bei insgesamt 46 weiblichen Merinoschafen eine ventrale zervikale Spondylodese im Wirbelkörpersegment C3/C4 durchgeführt. Bei 32 Tieren (Gruppe 2a, 2b, 2c, 2d; n = 8) wurde nach Diskektomie ein Resorboncage implantiert, bei den restlichen 14 Tieren (Gruppe 1a, 1b: n = 4; Gruppe 1c, 1d: n = 3) ein trikortikaler Beckenkammspan. Die Wirbelkörpersegmente wurden zusätzlich durch eine ventrale Platte und 2 Kortikalisschrauben stabilisiert. Prä- und postoperativ sowie nach 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen wurden konventionelle Röntgenbilder der Halswirbelsäulen im lateralen und ventro-dorsalen Strahlengang angefertigt. Im weiteren Verlauf der Studie wurden diese Aufnahmen bis zur 36. Woche in vierwöchigem Abstand und danach im achtwöchigem Abstand wiederholt. Anhand dieser Röntgenbilder wurden Bandscheibenraumhöhen, Intervertebral- und Lordosewinkel, Implantatmigration und Schraubenbruch ermittelt. Die Euthanasie der Tiere erfolgte Gruppenspezifisch nach 12 Wochen (Gruppe 1a, 2a), 36 Wochen (Gruppe 1b, 2b), 52 Wochen (Gruppe 1c, 2c) und 100 Wochen (Gruppe 1d, 2d) Standzeit. Im Anschluss wurden an den isolierten Halswirbelsäulen funktionsradiologische sowie qualitative und quantitative computertomographische Untersuchungen zur Evaluierung der Wirbelkörperfusion durchgeführt. Zusätzlich wurden die Parameter Knochendichte, Kallusvolumen und Cagevolumen ermittelt.



Der Resorbocage zeigt bis zur 36. Woche postoperativ die besseren distraktiven Eigenschaften als der Beckenkammspan. Im weiteren Verlauf lassen sich diesbezüglich zwischen den beiden Implantatgruppen kaum noch Unterschiede verzeichnen. Die Reduktion der Bandscheibenraumhöhen ist mit einer Sinterung des Resorbonimplantats in die angrenzenden Wirbelkörperendplatten sowie einem Kollaps des Beckenkammimplantats zu begründen. Die intraoperative angestrebte Lordosierung des Wirbelkörpersegments kann in der Gruppe der Resorbontiere über den gesamten Zeitraum als nahezu konstant betrachtet werden, während es in der Gruppe der Beckenkammtiere im Durchschnitt nach 2 Wochen zu einer Re-Kyphosierung der Wirbelkörpersegmente kommt.

Nach 12 Wochen Standzeit zeigte sich eine Implantatmigration nach ventral bei 78 Prozent der mit einem Resorbocage versorgten Tiere. Nach 36 Wochen war dies bei 96 Prozent und nach 52 Wochen bei 100 Prozent der Tiere der Fall. Dieser Parameter konnte in der Beckenkammgruppe aufgrund der schlechten Darstellbarkeit des Implantats nicht ausgewertet werden. Schraubenbrüche kamen in beiden Gruppen zu großen Anteilen vor, in der Gruppe der Beckenkammtiere ließen sich gebrochene Schrauben vor allem in Wirbelkörper C3 und in der Resorbongruppe vor allem in C4 erkennen.

Die funktionsradiologischen Untersuchungen ergaben zwischen den Implantatgruppen zu keinem Zeitpunkt statistische Unterschiede. In beiden Gruppen konnte im Verlauf der Zeit eine zunehmende Steifigkeit des Wirbelkörpersegments dokumentiert werden.

Bei der Berechnung der Kallusvolumina innerhalb und ventral des ehemaligen Bandscheibenraumes ergab sich, dass in der Resorbongruppe zu allen Zeitpunkten im Median ein größeres zentrales Kallusvolumen zu messen war. Dagegen ließ sich in der Beckenkammgruppe zu allen Zeitpunkten ein im Median größeres ventrales Kallusvolumen nachweisen.

Das Cagevolumen zeigte nach 12 und 36 Wochen kaum Unterschiede zu dem initialen Cagevolumen. Nach 52 Wochen konnte eine deutliche Zunahme des Volumens dokumentiert werden. Nach 100 Wochen konnte das Cagevolumen aufgrund fortgeschrittener Degradationsvorgänge nicht mehr gemessen werden.

Die Auswertungen der computertomographischen Aufnahmen zeigten, dass in der Resorbongruppe anfänglich eine sehr gute, den Fusionskriterien entsprechende Knochenneubildung im Intervertebralraum zu erkennen war. In der Beckenkammgruppe

waren derartige Erfolge erst nach 36 Wochen zu erkennen und konnten auch nach 52 und 100 Wochen gemessen werden. In der Resorbongruppe lagen die Fusionsraten nach 52 Wochen bei 100 Prozent, während nach 100 Wochen dies nur bei 50 Prozent der Fälle beobachtet werden konnte.

Nach 100 Wochen Standzeit konnten bei 50 Prozent der Resorbontiere hochgradige ossäre Defekte in den Wirbelkörpern sowie ein prolabiertes, massiv aufgequollenes und fragmentiertes Implantat festgestellt werden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass der anfänglich vielversprechende Resorbocage nicht als Implantat zur ventralen zervikalen Spondylodese verwendet werden kann.

## 7. Summary

### **Radiological evaluation of a bioresorbable implant for spondylodesis in the cervical spine (an experimental study in a sheep model)**

For decades, autologous tricortical bone graft harvested from the iliac crest was the favoured implant for ventral cervical spondylodesis. In addition to a significant morbidity associated with harvesting of the iliac crest graft, the use of this implant often bears biological and biomechanical problems. The application of metallic cages causes problems during imaging due to metal related artifacts. Alternative cage designs made of carbon or PEEK allow imaging procedures without disturbance. However, they are often inferior to metallic cages regarding their biomechanical properties. Biodegradable implant materials do not interfere with imaging procedures. In contrast to permanent implants, biodegradable materials do not remain in the intervertebral space. Only few long term results regarding the use of biodegradable implant materials for ventral cervical spondylodesis have been published so far.

This long term in vivo animal study compares the osseointegration of a biodegradable Resorbon cage and an iliac crest bone graft by medical imaging techniques. Thus, ventral cervical spondylodesis on vertebrae C3 / C4 was performed on 46 female Merino sheep. After discectomy, Resorbon cages were implanted in 32 animals (group 2a, 2b, 2c, 2d: n = 8). Iliac crest bone grafts were implanted in the remaining 14 animals (group 1a, 1b: n = 4; group 1c, 1d: n = 3). In addition, vertebral segments were stabilized with a ventral plate and two cortical screws. Lateral and ventro – dorsal radiographs of the cervical spines were performed pre – and postoperative and after 1, 2, 4, 8 and 12 weeks. In the course of this study, radiographs were repeated in a four month interval until week 36 and later on in a eight months interval until week 100. Intervertebral disc heights, intervertebral and lordosis angles, implant migration and broken screws were established on these radiographs. Animals were euthanised group related after 12 weeks (group 1a, 2a), 36 weeks (group 1b, 2b), 52 weeks (group 1c, 2c) and a 100 weeks (group 1d, 2d) postoperative. Functional X-ray tests and computertomographic examinations were performed on the isolated cervical spines to detect interbody fusion. In addition, bone mineral density, callus volume and cage volume were calculated.

The Resorbon cage showed significantly better distractive qualities than the iliac crest bone graft up to week 36. Subsequently, relevant differences concerning this parameter could not be observed between the two groups of implants. The reduction of intervertebral disc height correlates to a subsidence of the Resorbon cage into the vertebral endplates as well as collapse of the iliac crest bone graft. Steady lordosis of the vertebral segment can be found in the group of Resorbon cage implanted animals throughout the study period. In contrast, rekyphosis could be observed in the group of iliac crest implanted animals after a mean of two weeks postoperative.

Ventral implant migration was found in 78 % of the Resorbon group after 12 weeks postoperative. After 36 weeks implant migration occurred in 96 % and after 52 weeks in a 100 % of cases. Due to poor visualisation of the iliac crest bone graft on regular radiographs, implant migration could not be evaluated in the animals having received this implant. Broken screws were found in both groups in a high percentage of animals. In the group of animals with iliac crest implants, broken screws were found mostly in vertebra C3. In the group of Resorbon cage implanted animals, broken screws were found predominantly in C4.

Functional radiographic measurements showed no significant differences between the groups at any given time. Both groups showed an increasing stiffness of the operated vertebral segment over time.

Calculation of callus volumes showed higher volumes of central callus in the Resorbon group at any given time and higher ventral callus volumes in the group of iliac crest bone grafts. There is no significant difference of cage volume after 12 and 36 weeks postoperative in comparison to the initial cage volume. At 52 weeks, a distinctive increase of the cage volume can be observed. Due to progressive degradation activity, the cage volume after 100 weeks postoperative could not be evaluated.

Interpretation of the computed tomographic results showed very good initial formation of new bone in the intervertebral disc space agreeing with the established fusion criteria. Fusion rates were 100 % after 52 weeks but only 50 % after 100 weeks. In the group of iliac crest bone grafts, solid fusion could be observed at 36, 52, and 100 weeks. After 100 weeks, massive osseous vertebrae defects and swollen prolapsed and fragmented implants causing myelon compression, could be found in 50 per cent of the animals of the Resorbon group.

According to this study, the Resorbon cage, which appeared promising initially, is not suited for the use as intervertebral implant for spondylodesis of the cervical spine.

## 8. Literaturverzeichnis

Allan, D. G., G. G. Russell, et al. (1990). "Vertebral end-plate failure in porcine and bovine models of spinal fracture instrumentation." *J Orthop Res* 8(1): 154-6.

An, Y. H., S. K. Woolf, et al. (2000). "Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices." *Biomaterials* 21(24): 2635-52.

Arlen, A. (1978). "Meßverfahren zur Erfassung von Statik und Dynamik der Halswirbelsäule in der sagitalen Ebene." *Man Med* 16: 20-35.

Arlen, A. (1981). "Biometrische Röntgen-Funktionsdiagnostik der Halswirbelsäule." *Z Orthop* 119: 577-582.

Aronson, N., D. L. Filtzer, et al. (1968). "Anterior cervical fusion by the smith-robinson approach." *J Neurosurg* 29(4): 396-404.

Arrington, E. D., W. J. Smith, et al. (1996). "Complications of iliac crest bone graft harvesting." *Clin Orthop*(329): 300-9.

Aulakh, T. S., N. Jayasekera, et al. (2009). "Long-term clinical outcomes following the use of synthetic hydroxyapatite and bone graft in impaction in revision hip arthroplasty." *Biomaterials* 30(9): 1732-8.

Baba, H., N. Furusawa, et al. (1993). "Late radiographic findings after anterior cervical fusion for spondylotic myeloradiculopathy." *Spine* 18(15): 2167-73. 2:

Badke, A., P. Jedrusik, et al. (2006). "[CT-based assessment score after ventral spondylodesis for thoracolumbar spine fracture]." *Unfallchirurg* 109(2): 119-24.

Bailey, R. W. and C. E. Badgley (1960). "Stabilization of the cervical spine by anterior fusion." *J Bone Joint Surg Am* 42-A: 565-94.

Banzer, D. (1972). "Quantitativ mineral estimations in vertebral bodies by computer tomography." *RÖFO* 130: 77-80.

Bergsma, J. E., F. R. Rozema, et al. (1995). "Biocompatibility study of as-polymerized poly(L-lactide) in rats using a cage implant system." *J Biomed Mater Res* 29(2): 173-9.

Bishop, R. C., K. A. Moore, et al. (1996). "Anterior cervical interbody fusion using autogeneic and allogeneic bone graft substrate: a prospective comparative analysis." *J Neurosurg* 85(2): 206-10.

Blumenthal, S. L. and K. Gill (1993). "Can lumbar spine radiographs accurately determine fusion in postoperative patients? Correlation of routine radiographs with a second surgical look at lumbar fusions." *Spine* 18(9): 1186-9.

Brantigan, J. W., A. D. Steffee, et al. (2000). "Lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F cage for posterior lumbar interbody fusion and the variable pedicle screw placement system: two-year results from a Food and Drug Administration investigational device exemption clinical trial." *Spine* 25(11): 1437-46.

Briem, D., J. M. Rueger, et al. (2003). "[Osseous integration of autogenous bone grafts following combined dorso-ventral instrumentation of unstable thoracolumbar spine fractures]." *Unfallchirurg* 106(3): 195-203.

Brill, T. (1992). "Prä- und postoperative klinische Untersuchungen am Versuchstier." Dissertation. Fachbereich Veterinärmedizin. Ludwig Maximilian Universität München.

Brodke, D. S. and T. A. Zdeblick (1992). "Modified Smith-Robinson procedure for anterior cervical discectomy and fusion." *Spine* 17(10 Suppl): S427-30.

Brodsky, A. E., E. S. Kovalsky, et al. (1991). "Correlation of radiologic assessment of lumbar spine fusions with surgical exploration." *Spine* 16(6 Suppl): S261-5.

Buetti-Bäumli, C. (1954). Funktionelle Röntgendiagnostik der Halswirbelsäule. *Archiv Atlas*. 70: 19-23.

Burkus, J. K., J. D. Dorchak, et al. (2003). "Radiographic assessment of interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2." *Spine* 28(4): 372-7.

Burkus, J. K., K. Foley, et al. (2001). "Surgical Interbody Research Group--radiographic assessment of interbody fusion devices: fusion criteria for anterior lumbar interbody surgery." *Neurosurg Focus* 10(4): E11.

Carreon, L. Y., S. D. Glassman, et al. (2007). "Reliability and agreement between fine-cut CT scans and plain radiography in the evaluation of posterolateral fusions." *Spine J* 7(1): 39-43.

Caspar, W., F. H. Geisler, et al. (1998). "Anterior cervical plate stabilization in one- and two-level degenerative disease: overtreatment or benefit?" *J Spinal Disord* 11(1): 1-11.

Chang, W. C., H. K. Tsou, et al. (2009). "Preliminary comparison of radiolucent cages containing either autogenous cancellous bone or hydroxyapatite graft in multilevel cervical fusion." *J Clin Neurosci*.

Chu, C. C. (1981). "The in-vitro degradation of poly(glycolic acid) sutures--effect of pH." *J Biomed Mater Res* 15(6): 795-804.

Cizek, G. R. and L. M. Boyd (2000). "Imaging pitfalls of interbody spinal implants." *Spine* 25(20): 2633-6.

Claes, L. E. (1992). "Mechanical characterization of biodegradable implants." *Clin Mater* 10(1-2): 41-6.



Claes, L. E. and A. A. Ignatius (1998). "Biodegradable Implantate und Materialien." Hefte zu "Der Unfallchirurg". Springer, Berlin Heidelberg New York.

Claes, L. E. and A. A. Ignatius (2002). "[Development of new, biodegradable implants]." Chirur 73(10): 990-6.

Cloward, R. B. (1971). "Complications of anterior cervical disc operation and their treatment." Surgery 69(2): 175-82.

Cloward, R. B. (1988). "The anterior surgical approach to the cervical spine: the Cloward Procedure: past, present, and future. The presidential guest lecture, Cervical Spine Research Society." Spine 13(7): 823-7.

Connolly, P. J., S. I. Esses, et al. (1996). "Anterior cervical fusion: outcome analysis of patients fused with and without anterior cervical plates." J Spinal Disord 9(3): 202-6.

Cook, S. D., L. P. Patron, et al. (2004). "Comparison of methods for determining the presence and extent of anterior lumbar interbody fusion." Spine 29(10): 1118-23.

Daniels, A. U., M. K. Chang, et al. (1990). "Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone." J Appl Biomater 1(1): 57-78.

Donaldson, J. W. and P. B. Nelson (2002). "Anterior cervical discectomy without interbody fusion." Surg Neurol 57(4): 219-24; discussion 224-5.

Dvorak, J., D. Froehlich, et al. (1988). "Functional radiographic diagnosis of the cervical spine: flexion/extension." Spine 13(7): 748-55. 2: Dvorak J et al. Clinical validation of functi...[PMID: 1835156]Related Articles, Links.

Dvorak, J.,M. M. Panjabi, et al. (1993). "Clinical validation of functional flexion/extension radiographs of the cervical spine." *Spine* 18(1): 120-7. 2: Schops P et al. [Reliability of functional x-...[PMID: 10459302]Related Articles, Links.

Eitel, F.,H. Seiler, et al. (1981). "[Morphologic examination of animal-experiment results: comparison with regeneration of the human bone-structure. I. Research methods (author's transl)]." *Unfallheilkunde* 84(6): 250-4.

Emery, S. E.,M. J. Bolesta, et al. (1994). "Robinson anterior cervical fusion comparison of the standard and modified techniques." *Spine* 19(6): 660-3.

Eppley, B. L.,A. M. Sadove, et al. (1997). "Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery." *Plast Reconstr Surg* 100(1): 1-7; discussion 8-13.

Evers, B.,T. Solbach, et al. (2002). "Clinical and radiological results after use of biodegradable implants in trauma and reconstruction." *Proceedings of AAOS, Dallas*: 750.

Foley, M. J.,C. Lee, et al. (1982). "Radiologic evaluation of surgical cervical spine fusion." *AJR Am J Roentgenol* 138(1): 79-89.

Fujibayashi, S.,J. Shikata, et al. (2000). "Missing anterior cervical plate and screws: a case report." *Spine* 25(17): 2258-61.

Genant, H. K. and D. Boyd (1977). "Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography." *Invest Radiol* 12(6): 545-51.

Gopferich, A. (1996). "Mechanisms of polymer degradation and erosion." *Biomaterials* 17(2): 103-14.

Goulet, J. A.,L. E. Senunas, et al. (1997). "Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment." *Clin Orthop*(339): 76-81.

Heidemann, W., S. Jeschkeit, et al. (2001). "Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo." *Biomaterials* 22(17): 2371-81.

Helling, H. J. and A. Weiler (1998). "Geweberreaktion im Verlauf des Abbaus polymerer Implantate." *OP Journal* 14: 245.

Hofmann, G. O. (1995). "Biodegradable implants in traumatology: a review on the state-of-the-art." *Arch Orthop Trauma Surg* 114(3): 123-32.

Hutter, C. G. (1983). "Posterior intervertebral body fusion. A 25-year study." *Clin Orthop Relat Res*(179): 86-96.

Ignatius, A. A. and L. E. Claes (1996). "In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(L, DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide)." *Biomaterials* 17(8): 831-9.

Jagannathan, J., C. I. Shaffrey, et al. (2008). "Radiographic and clinical outcomes following single-level anterior cervical discectomy and allograft fusion without plate placement or cervical collar." *J Neurosurg Spine* 8(5): 420-8.

Jost, B., P. A. Cripton, et al. (1998). "Compressive strength of interbody cages in the lumbar spine: the effect of cage shape, posterior instrumentation and bone density." *Eur Spine J* 7(2): 132-41.

Joung, Y. I., S. H. Oh, et al. (2007). "Subsidence of Cylindrical Cage (AMSLU trade mark Cage) : Postoperative 1 Year Follow-up of the Cervical Anterior Interbody Fusion." *J Korean Neurosurg Soc* 42(5): 367-70.

Kaiser, M. G., R. W. Haid, Jr., et al. (2002). "Anterior cervical plating enhances arthrodesis after discectomy and fusion with cortical allograft." *Neurosurgery* 50(2): 229-36; discussion 236-8.

Kandziora, F.,R. Pflugmacher, et al. (2002). "[Experimental fusion of the sheep cervical spine. Part I: Effect of cage design on interbody fusion]." *Chirurg* 73(9): 909-17.

Kandziora, F.,R. Pflugmacher, et al. (2001). "Comparison between sheep and human cervical spines: an anatomic, radiographic, bone mineral density, and biomechanical study." *Spine* 26(9): 1028-37.

Kandziora, F.,G. Schollmeier, et al. (2002). "Influence of cage design on interbody fusion in a sheep cervical spine model." *J Neurosurg Spine* 96(3): 321-32.

Khodadadyan-Klostermann, C.,F. Kandziora, et al. (2001). "[Mechanical comparison of biodegradable intervertebral lumbar cages]." *Chirurg* 72(12): 1431-8.

Kulkarni, R. K.,K. C. Pani, et al. (1966). "Polylactic acid for surgical implants." *Arch Surg* 93(5): 839-43.

Kuslich, S. D.,G. Danielson, et al. (2000). "Four-year follow-up results of lumbar spine arthrodesis using the Bagby and Kuslich lumbar fusion cage." *Spine* 25(20): 2656-62.

Kuslich, S. D.,C. L. Ulstrom, et al. (1998). "The Bagby and Kuslich method of lumbar interbody fusion. History, techniques, and 2-year follow-up results of a United States prospective, multicenter trial." *Spine* 23(11): 1267-78; discussion 1279.

Lee, C.,J. Dorcil, et al. (2004). "Nonunion of the spine: a review." *Clin Orthop*(419): 71-5.

Lewandrowski, K. U.,J. D. Gresser, et al. (2000). "Tissue responses to molecularly reinforced polylactide-co-glycolide implants." *J Biomater Sci Polym Ed* 11(4): 401-14.

Lowery, G. L. and R. F. McDonough (1998). "The significance of hardware failure in anterior cervical plate fixation. Patients with 2- to 7-year follow-up." *Spine* 23(2): 181-6; discussion 186-7.

Majola, A., S. Vainionpaa, et al. (1991). "Absorption, biocompatibility, and fixation properties of polylactic acid in bone tissue: an experimental study in rats." *Clin Orthop Relat Res*(268): 260-9.

McAfee, P. C. (1999). "Interbody fusion cages in reconstructive operations on the spine." *J Bone Joint Surg Am* 81(6): 859-80.

McAfee, P. C., S. D. Boden, et al. (2001). "Symposium: a critical discrepancy-a criteria of successful arthrodesis following interbody spinal fusions." *Spine* 26(3): 320-34.

McAfee, P. C., J. J. Regan, et al. (1988). "The biomechanical and histomorphometric properties of anterior lumbar fusions: a canine model." *J Spinal Disord* 1(2): 101-10.

Narotam, P. K., S. M. Pauley, et al. (2003). "Titanium mesh cages for cervical spine stabilization after corpectomy: a clinical and radiological study." *J Neurosurg Spine* 99(2): 172-80.

Patka, P., T. E. Otto, et al. (1998). *Biomaterials in Surgery*. G. H. I. M. Walenkamp, Thieme: 102ff.

Penning, L. (1978). "Normal movements of the cervical spine." *AJR Am J Roentgenol* 130(2): 317-26.

Pentelényi, T., S. Zsolczai, et al. (1989). "Ventral spondylodesis: basic method in the treatment of cervical spine injuries." *Acta Chir Hung* 30(4): 299-310.

Peolsson, A. and M. Peolsson (2008). "Predictive factors for long-term outcome of anterior cervical decompression and fusion: a multivariate data analysis." *Eur Spine J* 17(3): 406-14.

Pflugmacher, R., P. Schleicher, et al. (2004). "Biomechanical comparison of bioabsorbable cervical spine interbody fusion cages." *Spine* 29(16): 1717-22.

Robertson, P. A. and A. C. Wray (2001). "Natural history of posterior iliac crest bone graft donation for spinal surgery: a prospective analysis of morbidity." *Spine* 26(13): 1473-6.

Robinson, R. A. (1964). "Anterior and posterior cervical spine fusions." *Clin Orthop* 35: 34-62.

Robinson, R. A. and G. Smith (1955). "Antero-lateral cervical disc removal and interbody fusion for cervical disc syndrome." *Bull John Hopkins Hosp* 96: 223-224.

Rohovsky, M. W., E. H. Chen, et al. (1994). "A five year study of absorbable screws implemented in canine femora and tibia." In:

Leung, K.S., Hung, L.K., Leung, P.C. (eds) *Biodegradable implants in fracture fixation*. World Scientific Publishing, Singapore.

Sandhu, H. S., S. Turner, et al. (1996). "Distractive properties of a threaded interbody fusion device. An in vivo model." *Spine* 21(10): 1201-10.

Santos, E. R., D. G. Goss, et al. (2003). "Radiologic assessment of interbody fusion using carbon fiber cages." *Spine* 28(10): 997-1001.

Schnee, C. L., A. Freese, et al. (1997). "Analysis of harvest morbidity and radiographic outcome using autograft for anterior cervical fusion." *Spine* 22(19): 2222-7.

Schöps, P., A. Stabler, et al. (1999). "[Reliability of functional x-ray analysis of cervical vertebrae flexion and extension." *Unfallchirurg* 102(7): 548-53. 2: Dvorak J et al. Functional radiographic diagn...[PMID: 3194782] Related Articles, Links.

Schulz, A. (2008). "Osteointegration eines biodegradierbaren Implantates zur Spondylodese: eine histologische und histomorphometrische Analyse im Tiermodell. ."

Shah, R. R., S. Mohammed, et al. (2003). "Comparison of plain radiographs with CT scan to evaluate interbody fusion following the use of titanium interbody cages and transpedicular instrumentation." *Eur Spine J* 12(4): 378-85.

Shen, F. H., D. Samartzis, et al. (2004). "Comparison of clinical and radiographic outcome in instrumented anterior cervical discectomy and fusion with or without direct uncovertebral joint decompression." *Spine J* 4(6): 629-35.

Smit, T. H., R. Muller, et al. (2003). "Changes in bone architecture during spinal fusion: three years follow-up and the role of cage stiffness." *Spine* 28(16): 1802-8; discussion 1809.

Steffen, T., D. Marchesi, et al. (2000). "Posterolateral and anterior interbody spinal fusion models in the sheep." *Clin Orthop*(371): 28-37.

Steffen, T., A. Tsantrizos, et al. (2000). "Cages: designs and concepts." *Eur Spine J* 9 Suppl 1: S89-94.

Sugawara, T., Y. Itoh, et al. (2009). "Long term outcome and adjacent disc degeneration after anterior cervical discectomy and fusion with titanium cylindrical cages." *Acta Neurochir (Wien)*.

Tan, G. H., B. G. Goss, et al. (2007). "CT-based classification of long spinal allograft fusion." *Eur Spine J* 16(11): 1875-81.

Tuli, S. K., P. Chen, et al. (2004). "Reliability of radiologic assessment of fusion: cervical fibular allograft model." *Spine* 29(8): 856-60.

Vaccaro, A. R. and L. Madigan (2002). "Spinal applications of bioabsorbable implants." *Orthopedics* 25(10 Suppl): s1115-20.

Vaccaro, A. R., K. Singh, et al. (2003). "The use of bioabsorbable implants in the spine." *Spine J* 3(3): 227-37.

van Dijk, M., T. H. Smit, et al. (2003). "The use of poly-L-lactic acid in lumbar interbody cages: design and biomechanical evaluation in vitro." *Eur Spine J* 12(1): 34-40.

Vande Berg, B., J. Malghem, et al. (2006). "Multi-detector CT imaging in the postoperative orthopedic patient with metal hardware." *Eur J Radiol* 60(3): 470-9.

Vavruch, L., R. Hedlund, et al. (2002). "A prospective randomized comparison between the cloward procedure and a carbon fiber cage in the cervical spine: a clinical and radiologic study." *Spine* 27(16): 1694-701.

Vert, M. (1998). *Biomaterials in Surgery*. G. H. I. M. Walenkamp, Thieme: 97ff.

Wagner, P. C., G. W. Bagby, et al. (1979). "Surgical stabilisation of the equine cervical spine." *Vet Surg.* 8(7).

Wang, J. C., P. W. McDonough, et al. (1999). "The effect of cervical plating on single-level anterior cervical discectomy and fusion." *J Spinal Disord* 12(6): 467-71.

Weiler, A. and R. Hoffmann (1998). "Klassifikation der Gewebereaktion auf biodegradierbare Implantate." *OP Journal* 14(251).

Weiler, A., R. F. Hoffmann, et al. (2000). "Biodegradable implants in sports medicine: the biological base." *Arthroscopy* 16(3): 305-21.

Wigfield, C. C. and R. J. Nelson (2001). "Nonautologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use?" *Spine* 26(6): 687-94.



Wilke, H. J., A. Kettler, et al. (1997). "Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines?" *Spine* 22(20): 2365-74.

Yoshimoto, H., M. Ito, et al. (2004). "A retrospective radiographic analysis of subaxial sagittal alignment after posterior C1-C2 fusion." *Spine* 29(2): 175-81.

Yoshimoto, H., M. Ito, et al. (2004). "A retrospective radiographic analysis of subaxial sagittal alignment after posterior C1-C2 fusion." *Spine* 29(2): 175-81.

Zdeblick, T. A., S. S. Hughes, et al. (1997). "Failed anterior cervical discectomy and arthrodesis. Analysis and treatment of thirty-five patients." *J Bone Joint Surg Am* 79(4): 523-32.

Zdeblick, T. A. and F. M. Phillips (2003). "Interbody cage devices." *Spine* 28(15 Suppl): S2-7.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gruppeneinteilung.....	15
Abb. 2 a) autologer trikortikaler Beckenkammspan; b) Resorboncage .....	15
Abb. 3: Darstellung des M. sternokleidomastoideus.....	18
Abb. 4: Darstellung der prävertebralen Muskulatur .....	19
Abb. 5: Markieren des Bandscheibenraums mittels Kirschnerdraht.....	19
Abb. 6: Darstellung des Bandscheibenraums.....	20
Abb. 7: Diskektomie der Bandscheibe.....	20
Abb. 8: implantierter Resorboncage .....	21
Abb. 9: Fixierung des Implantats mittels Dreilochdrittelrohrplatte .....	21
Abb. 10: Kontrollbild mittels Bildverstärker (C-Bogen) .....	22
Abb. 11: Lagerung der Tiere für laterale und posterior-ventrale Aufnahmen .....	24
Abb. 12: Darstellung der Fixpunkte am Wirbelkörpersegment C3/C4 im seitlichen Röntgenbild und Messparameter zur Bestimmung der Bandscheibenraumhöhen (dargestellt an nativer Wirbelsäule).....	25
Abb. 13: Messparameter zur Bestimmung des Intervertebral- und Lordosewinkels, dargestellt an nativer Wirbelsäule .....	26
Abb. 14: Messung des Implantatabstands zur ventralen Bandscheibenraumbegrenzung ....	27
Abb. 15: Gebrochene Schraube im Wirbelkörper C3.....	28
Abb. 16: Messung der segmentalen Beweglichkeit (Nativpräparat).....	29
Abb. 17: Axialschnitte durch das Wirbelkörpersegment C3/C4.....	30
Abb. 18: Dreidimensionale Rekonstruktion des Wirbelkörpersegments C3/C4.....	30
Abb. 19: Sagittale zweidimensionale Rekonstruktion des Wirbelkörpersegments C3/C4 .....	30
Abb. 20: Koronale zweidimensionale Rekonstruktion des Wirbelkörpersegments C3/C4 .....	30
Abb. 21: 3D-Rekonstruktion eines Wirbelkörpersegments C3/C4. Eingezeichnet sind die Bereiche, in denen die Knochendichte gemessen wurde .....	31
Abb. 22: Screenshot aus dem Programm Sienet Magic View: Messung der Hounsfield Units im Wirbelkörper des Präparats und in den ersten drei Kammern des Knochendichtephantoms.....	32
Abb. 23: Eichung des Knochendichtephantoms und Eichfunktion zur Umrechnung von Hounsfield Units in Knochendichte ( $\text{g/cm}^3$ ) .....	32
Abb. 24: Lokalisationen der zu bestimmenden Knochenneubildung.....	34
Abb. 25: Darstellung eines Boxplots und dessen Interpretation.....	35
Abb. 26: Graphische Darstellung der vorderen Bandscheibenraumhöhen im Verlauf.....	38
Abb. 27: Graphische Darstellung der mittleren Bandscheibenraumhöhe im Verlauf.....	40

Abb. 28: Darstellung der hinteren Bandscheibenraumhöhen im Verlauf.....	41
Abb. 29: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe im Verlauf .....	43
Abb. 30: Graphische Darstellung der Intervertebralwinkel im Verlauf .....	45
Abb. 31: Graphische Darstellung des Lordosewinkels im Verlauf.....	46
Abb. 32: (a) Resorbonimplantat 12 Wochen post op, das Implantat zeigt keine Migration ; (b) Beckenkammimplantat nach 12 Wochen, das Röntgenbild ist bezüglich der Implantatmigration nicht auswertbar; (c) Resorbonimplantat nach 100 Wochen, das Implantat ist nicht mehr zu beurteilen .....	49
Abb. 33: Graphische Darstellung der Implantatmigration des Resorbonimplantats zu den unterschiedlichen Betrachtungszeitpunkten .....	49
Abb. 34: Graphische Darstellung der Anzahl und Lokalisation von Schraubenbrüchen in den beiden unterschiedlichen Implantatgruppen .....	50
Abb. 35: Graphische Darstellung der funktionsradiologischen Untersuchungen.....	51
Abb. 36: Graphische Darstellung der Knochendichten in den 7 unterschiedlichen .....	54
Abb. 37: Graphische Darstellung des Gesamtvolumen des zentralen und des ventralen Kallus.....	55
Abb. 38: Graphische Darstellung der Cagevolumina nach 12, 36 und 52 Wochen Standzeit.....	57
Abb. 39: Lokalisationen der zu bestimmenden Knochenneubildung.....	59
Abb. 40: Übersicht über die verschiedenen Knochenqualitäten im ehemaligen Bandscheibenraum .....	59
Abb. 41: Verteilung der Knochenqualitäten in den unterschiedlichen Lokalisationen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.....	60
Abb. 42: (a) seitliches Röntgenbild, (b) sagitaler CT Schnitt und (c) Sägepräparat eines Wirbelkörpersegments mit Implantatprolaps und einhergehender Myelonkompression nach 96 Wochen Standzeit.....	61
Abb. 43: Massiver ossärer Defekt nach 100 Wochen durch den Resorboncage .....	62
Abb. 44: Diffuse Implantatfragmentierung mit einhergehendem ossärem Defekt nach 100 Wochen Standzeit.....	62

## **10. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. B. Hertsch für die Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit und die Möglichkeit, dieselbe extern angefertigt haben zu können.

Herrn Prof. Dr. C. Klostermann als meinem wissenschaftlichen Betreuer möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seinen vielseitigen fachlichen Rat danken.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. R. Pflugmacher für die vielseitige Hilfe und Unterstützung bei der gesamten Planung und Durchführung dieser Arbeit. Vielen Dank für die vielfältigen Anregungen, die zur Fertigstellung dieses Manuskriptes beigetragen haben.

Ausdrücklich möchte ich mich bei Christian Krall bedanken, der mir in unzähligen Stunden beim Röntgen der Schafe sowie bei der Datenverarbeitung zur Seite gestanden hat.

Eine ebenso unersetzliche Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit war Kathrin Lösing, die niemals Kosten, Zeit und Mühen gescheut hat, mir beim Schafe-Umwerfen zur Hand zu gehen. Tausend Dank!

Frau Dr. rer. pol. G. Arndt aus dem Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin danke ich für die statistische Betreuung dieser Arbeit.

Für umfangreiches Korrekturlesen danke ich Dr. Inge Brinkmann ganz herzlich.

Dank an all jene, die mich immer wieder motiviert haben, diese Arbeit zu beenden.

*In dem Augenblick,  
in dem Menschen beschließen  
sich einem Problem zu stellen,  
bemerken sie, dass sie zu viel mehr fähig sind,  
als sie dachten...*

Der Zahir

## **11. Selbständigkeitserklärung**

Die vorgelegte Arbeit ist ohne unzulässige Hilfe Dritter von mir selbst verfasst worden und stellt – auch in Anteilen – keine Kopie anderer Arbeiten dar. Verwendete Hilfsmittel und Literatur sind vollständig angegeben.

Bad Segeberg, den 23.02.2010

Julia Pohlmann