

Aus dem Zentrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Vergleichende radiologische Ergebnisse bei der
Stimulation der ventralen Spondylodese an der
Schafshalswirbelsäule durch rhBMP-2 sowie
IGF-I/ TGF- β 1 beschichtete Cages**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité

Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Knispel
aus Hoyerswerda

Gutachter:

- 1. Priv.-Doz. Dr. med. F. Kandiora**
- 2. Prof. Dr. med. M. Starker**
- 3. Prof. Dr. med. M. Mayer**

Datum der Promotion: 07.12.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
1.1	Die ventrale Spondylodese	7
1.2	Fusionstechniken	8
1.2.1	Der autologe trikortikale Beckenkammspan	8
1.2.2	Intervertebrale Cages	9
1.3	Einfluss der Wachstumsfaktoren auf die Knochenformation	10
1.3.1	IGF-I (insulin-like growth factor)	12
1.3.2	TGF- β (transforming growth factor)	13
1.3.3	Kombination von IGF-I und TGF- β	14
1.3.4	BMP-2 (bone morphogenetic protein)	14
1.4	Trägermaterialien	15
1.4.1	PDLLA [Poly- (D, L- laktid)] Beschichtung	16
1.5	Ziel und Bedeutung der Untersuchung	17
2	MATERIAL UND METHODIK	18
2.1	Versuchstiere	18
2.1.1	Unterbringung der Versuchstiere	18
2.2	Gruppeneinteilung der Versuchstiere	18
2.3	Implantate	19
2.4	Implantatbeschichtung	19
2.4.1	PDLLA- Beschichtung	19
2.4.2	BMP-2	20
2.4.3	IGF-I / TGF- β	20

2.5	Versuchsablauf	20
2.5.1	Operationsvorbereitung	20
2.5.2	Operationsablauf	21
2.5.3	Postoperatives Procedere	24
2.5.4	Postoperativer klinischer Verlauf	25
2.5.5	Tötung der Versuchstiere	25
2.6	Radiologische Untersuchungen	25
2.6.1	Standardisierung	25
2.6.2	Radiologische Verlaufskontrollen	26
2.6.3	Standard-Röntgen	27
2.6.4	Funktions-Röntgen	27
2.6.5	Auswertung der Verlaufs- und Funktionsröntgenbilder	28
2.6.6	Röntgenscore	30
2.6.7	Quantitative Computertomographie	31
2.6.8	Knochendichte= bone mineral density (BMD)	31
2.6.9	Kallusvolumen= bone mineral volumen (BMV)	34
2.6.10	Mineralsalzgehalt= bone mineral content (BMC)	35
2.6.11	Fusionsscore im CT	35
2.7	Statistik	36
3	ERGEBNISSE	37
3.1	Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchungen	37
3.1.1	Vordere Bandscheibenraumhöhen (v-BSRH)	37
3.1.2	Mittlere Bandscheibenraumhöhen (m-BSRH)	39
3.1.3	Hintere Bandscheibenraumhöhen (h-BSRH)	41

3.1.4	Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhen (d-BSRH)	43
3.1.5	Intervertebralwinkel (IVW)	45
3.1.6	Lordosewinkel (LDW)	47
3.1.7	Translation (TL)	49
3.1.8	Röntgenscore	50
3.1.9	Funktionsradiologische Ergebnisse	51
3.2	Ergebnisse der QCT- Untersuchungen	58
3.2.1	Bone mineral density (BMD)	58
3.2.2	Durchschnittliche BMD, BMV, BMC im Wirbelsegment C3/C4	60
3.2.3	CT- Fusionsscore	62
3.3	Komplikationen	63
4	DISKUSSION	64
4.1	Der Harms-Cage	64
4.2	Das Schaf als Versuchstier	65
4.3	Operationstechnik	68
4.4	Postoperativer Beobachtungszeitraum	68
4.5	PDLLA [Poly- (D,L-laktid)] Beschichtung als Trägersystem für Wachstumsfaktoren	69
4.6	Der Einsatz von IGF-I/TGF- β 1 und rhBMP-2 in der Wirbelsäulen Chirurgie	70
4.7	Radiologische Beurteilung der Wirbelkörperfusion	73
5	ZUSAMMENFASSUNG	79
6	LITERATURVERZEICHNIS	81

7	ANHANG	94
7.1	Verzeichnis der Abkürzungen	94
7.2	Curricilum vitae	95
7.3	Danksagung	96
7.4	Eidesstattliche Erklärung	97

5 ZUSAMMENFASSUNG

Unter den biologischen Faktoren, die Einfluss auf die Knochenneubildung nehmen, erhalten die osteoinduktiven Substanzen zunehmend klinisches und wissenschaftliches Interesse. Dies zeigt sich vor allem seitdem bekannt ist, dass Osteoinduktion in Geweben induziert werden kann, wo unter normalen biologischen Voraussetzungen kein Knochenwachstum vorkommt. In der Kombination mit geeigneten Trägermaterialien eröffnen diese osteoinduktiven Proteine neue wissenschaftliche und klinische Perspektiven. So konnten auf dem Gebiet der Spondylodeseakzeleration sowie der Knochen- und Frakturheilung enorme Erkenntnisse gewonnen werden.

Die Wirksamkeit der kombinierten Applikation von IGF-I/TGF- β 1 an Wirbelsäulenfusionsmodellen ist zum momentanen Erkenntnisstand unbekannt. Weiterhin liegen gegenwärtig keine Arbeiten zu direkt vergleichenden radiologischen Ergebnissen bei der Stimulation der ventralen Spondylodese durch rhBMP-2 (experimenteller goldener Standard) sowie IGF-I/TGF- β 1 beschichtete Cages durch ein PDLLA-Trägersystem vor.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit und das Einheilungsverhalten von Poly- (D,L-lactide) beschichteten Harms-Trägercages mit den damit versehenen Wachstumsfaktoren (BMP-2 sowie der Wachstumsfaktorenkombination IGF-I/TGF- β 1) unter Beobachtung ausgewählter radiologischer Parameter, an einem Tiermodell zu untersuchen.

Bei 16 weiblichen Merino-Schafen wurde eine ventrale interkorporelle zervikale Fusion C3/C4 durch zwei verschiedene Stabilisierungsverfahren (n=8) durchgeführt. Gruppe 1: Harms-Cages mit PDLLA-Beschichtung plus rhBMP-2 und Gruppe 2: Harms-Cages mit PDLLA-Beschichtung plus der Wachstumshormonkombination IGF-I/TGF- β 1. Prä- und postoperativ sowie nach 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen wurden konventionelle Röntgenbilder angefertigt. Anhand dieser Röntgenbilder konnten die radiologischen Parameter Intervertebralwinkel, Lordosewinkel, Translation sowie die Bandscheibenraumhöhen ermittelt werden. Nach 12 Wochen erfolgten die Tötungen der Tiere und die Durchführung radiologischer Funktionsuntersuchungen sowie qualitative und quantitative computertomographische Untersuchungen.

Zusätzlich wurden die Knochendichte, das Kallusvolumen und der Mineralsalzgehaltindex mittels qCT ermittelt. Nach 12 Wochen wurde der Status der Fusion sowohl auf den Röntgenbildern als auch im CT anhand eines Fusionsscores bestimmt.

Anhand der im Untersuchungszeitraum ermittelten radiologischen Parameter ließen sich in dieser Arbeit keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen. Die Applikation des Wachstumsfaktors rhBMP-2 erwies sich als ebenso wirksam wie die Applikation der Wachstumshormonkombination IGF-I/TGF- β 1.

Ziel weiterer Studien könnten Versuche mit anderen Wachstumshormonkombinationen oder Wachstumshormondosierungen sein. Weiterführende Untersuchungen müssen belegen, ob die kombinierte lokale Applikation von IGF-I und TGF- β 1 mittels PDLLA-beschichtetem Cage auch am Menschen zu einer signifikanten Verbesserung der Ergebnisse der zervikalen Spondylodese führen kann.

7 ANHANG

7.1 Verzeichnis der Abkürzungen

BCV	Kallusvolumen in [cm ³]
BMC	Knochengehalt in [g]
BMD	Knochendichte in [g/cm ³]
BMP-2	Bone Morphogenetic Protein-2
BSRH	Bandscheibenraumhöhe
C3/C4	Intervertebralraum zwischen Halswirbelkörper 3 und 4
CT	Computertomographie
g	Gramm
GH	growth hormone
HWS	Halswirbelsäule
IGF-I	Insulin Like Growth Factor-1
IVW	Intervertebralwinkel
LDW	Lordosewinkel
MD	Median
µg	Mikrogramm
MW	Mittelwert
N	Newton
p.a.	posterior-anterior Strahlengang beim Röntgen
qCT	quantitative Computertomographie
rh	recombinant human
s	Standardabweichung
STH	somatotropes Hormon
TGF-β1	Transforming Growth Factor-β1

7.2 Curriculum vitae

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“

7.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Frank Kandziora für die Überlassung des Themas sowie die freundliche und zuverlässige Betreuung und Unterstützung bei der wissenschaftlichen Erarbeitung, Planung und Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr. med. R. Pflugmacher möchte ich für die engagierte Unterstützung bei der Einarbeitung in das Thema sowie für die weitere Betreuung herzlich danken.

Frau Karin Schindler danke ich besonders für die äußerst freundliche und ausdauernde Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Bei meinen Mitdoktoranten Tino Hiller, Martin Wagner, Jan Schäfer, Matti Scholz, Katrin Ludwig, Alexandra Scholz bedanke ich mich für ihren Teamgeist und die ständige gegenseitige Motivation.

Meiner Frau Katharina und meiner Tochter Johanna danke ich von ganzem Herzen für die ständige Motivation, Rücksichtnahme, Betreuung und Korrektur der Arbeit.

7.4 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Christian Knispel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: -Vergleichende radiologische Ergebnisse bei der Stimulation der ventralen Spondylodese an der Schafshalswirbelsäule durch rhBMP-2 sowie IGF-I/ TGF- β 1 beschichtete Cages- selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift