

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die ventrale Spondylodese

Die ventrale Spondylodese stellt ein operatives Verfahren dar, bei der die dauerhafte knöchernen Fusion eines oder mehrerer Wirbelsegmente angestrebt wird.

Im Jahr 1891 wurde erstmals durch Harada [32] eine stabilisierende Operation an der Halswirbelsäule vorgenommen und beschrieben. 1895 erschien in Paris eine Veröffentlichung des Neurochirurgen Chipault [21] über die Operation an der ventralen Halswirbelsäule. Die interkorporelle ventrale Spondylodese der Halswirbelsäule wurde erstmals 1952 von Bailey und Badgley [6] beschrieben. Große Fortschritte wurden durch die Pionierarbeit von Dr. Robert A. Robinson und G. Smith [84,85] mit Beschreibung des ventralen Zugangs zur Halswirbelsäule erzielt. Unter Vorstellung einer neuen Fusionstechnik, bei der ein Knochenspan in den ausgeräumten Bandscheibenraum eingebracht wird, der die Distraction im Segment aufrechterhält, entsteht nach fester Konsolidierung ein stabiler Blockwirbel. Hiermit eröffneten Robinson und Smith die Möglichkeit, global zervikale Diskopathien mit guter klinischer Bilanz chirurgisch zu versorgen. Wenig später berichteten Cloward [22] und Dereymaker [26] von ähnlichen Operationsmethoden.

Gründe für die Weiterentwicklung von Operationstechniken waren und sind vor allem die Suche nach idealen Zugängen zur Halswirbelsäule sowie nach einer optimalen Methode zur interkorporellen Fusionierung von Wirbelkörpern. Dabei stellt sich die Forderung nach der Notwendigkeit einer intervertebralen Fusion nach erfolgter zervikaler Diskektomie in zunehmendem Maße dar [13,16,28,74,84,85,96]. Bei Diskektomien ohne Maßnahmen zum Erhalt des Intervertebralraumes kann es im klinischen Verlauf zu einem Kollaps des Bandscheibenraumes mit dem Anstieg kyphotischer Fehlstellungen im betroffenen Wirbelsegment kommen. Folgen können rezidivierende klinische und neurologische Beschwerden sein, welche durch Anwendung fusionierender Operationsmethoden einzugrenzen wären [13,22,28,84,85].

Durch die anteriore zervikale Diskektomie unter anschließendem Erhalt des Bandscheibenraumes kann eine sichere Dekompression des Spinalkanals sowie der Neuroforamina mit einer Verbesserung von klinischen Symptomen wie zum Beispiel Schmerz, Radikulopathie und Myelopathie erreicht werden [13,22,28,44,74,84,85,96]. Das Operationsziel ist dabei ein Maximum an Dauerstabilität durch die Spondylodese, bei minimalem Aufwand und Risiko. Folglich wird eine intervertebrale Fusion des betroffenen Segmentes nach Diskektomie empfohlen [3,13,16,25,28,74,84,85].

## **1.2 Fusionstechniken**

### **1.2.1 Der autologe trikortikale Beckenkammspan**

Der Goldstandard bei der humanen zervikalen intervertebralen Fusion ist die Verwendung und Zuhilfenahme eines autologen trikortikalen Beckenkammspanes. Hierbei konnten nach erfolgreicher solider knöcherner Fusion klinische Erfolge von 80-90% [13,16,25,28,69] beschrieben werden. Tscherne zeigte, dass sich bei vollständiger Durchbauung zwischen Grund- und Deckplatte der zum Segment gehörigen Wirbelkörper im Durchschnitt nach 6 Monaten eine solide ossäre Verbindung einstellt [109].

Dennoch treten derzeit zahlreiche Probleme in das Blickfeld der klinischen Forschung. Dabei ist es nicht immer möglich, eine erfolgreiche knöcherne Fusion des Wirbelsegmentes zu erzielen. In mehreren Studien wurden unter Verwendung eines autologen trikortikalen Beckenkammspanes Pseudarthrosraten zwischen 4% und 20% [13,25,28,84,85,119] beobachtet. Weiterhin ist zu bemerken, dass die autologe Substanz nur in begrenzter Menge zur Verfügung steht, was vor allem bei multisegmentalen Wirbelfusionen an Bedeutung gewinnt. Zudem sind unter den gegebenen Umständen vor allem stabilisierende Operationen bei Tumorpatienten nur beschränkt möglich, da hierbei auf die Verwendung autologer Spongiosa verzichtet werden muss. Frühkomplikationen wie Schmerzen an der Entnahmestelle, Wundhämatome, Wundheilungsstörungen und Infektionen, aber auch Langzeitkomplikationen wie Dysästhesien, Taubheitsgefühl, Schmerz, und Muskelhernien können bei der Entnahme autologer Spongiosa beobachtet werden [2,17,74,81,91,95,99,126,127,129].

Porchet et al. [76] beschreiben nach operativer Spanentnahme Beckenfrakturen sowie sacroiliakale Dislokationen als seltene Komplikationen. Weiterhin werden bei der intervertebralen Fusion mit autologen Beckenkammspänen Sinterungen des Intervertebralraumes mit kyphotischer Fehlstellung sowie Implantatwanderungen und -dislokationen und daraus resultierende neurologische Ausfälle beschrieben [17,81,91].

### 1.2.2 Intervertebrale Cages

Die Entwicklung von Cages als so genannte intervertebrale Abstandhalter erfolgte unter anderem auf Grund der recht hohen Komplikationsraten, welche unter Verwendung autologer Spongiosa auftraten. In der vorliegenden Studie wird der von Prof. Dr. med. J. Harms 1986 konzipierte Titanium-Mesh-Cage verwendet. Bagby [5] stellte 1988 einen schraubenartigen metallischen Bandscheibenersatz vor, den er für die Fusion cervikaler und lumbaler Wirbelkörper konzipierte. Dadurch wurde weiteres Interesse an der Reifung und Weiterentwicklung der Cagetechnologie ausgelöst. Es folgte eine Vielzahl von Implantatweiterentwicklungen mit unterschiedlichem Design und mit unterschiedlichsten Einsatzmöglichkeiten. So wurden zum Beispiel horizontale Zylinder, vertikale Ringe, offene Boxen etc. aus verschiedenen Materialien (Stahl, Titan, Karbon) gefertigt [118]. Diese Implantate werden an der Halswirbelsäule von ventral in den Intervertebralraum, der zuvor von Bandscheibenmaterial befreit wurde eingesetzt. Durch ihre Formschlüssigkeit und unter Mitwirkung von Muskel und Bänderzug verankern sich die Cages in den Grund- und Deckplatten der angrenzenden Wirbelkörper. Diese Weiterentwicklung stellte einen wichtigen Schritt in der Cagetechnologie dar, da somit der Anspruch auf die Notwendigkeit einer ventralen Segmentverplattung als Spondylodeseschutz hinfällig wurde [5,52]. In klinischen und tierexperimentellen Studien wurden gute Erfolge bei der Fusion von Wirbelkörpern unter Einsatz dieser Implantate erzielt [111,126,127,129]. Bei der Verwendung von Cages für die intervertebrale Spondylodese wird dieser mit autologer Spongiosa aufgefüllt.

Ein weiterer Vorteil der Cages ist ihre Fähigkeit als biomechanisch stabiles Element, das die intraoperativ erzielte Distraction des Intervertebralraumes bewahrt und somit die Neuroforamina offen hält. Allerdings stößt der Einsatz der oben beschriebenen Cages auch auf Grenzen. So konnten in verschiedenen Studien unerwünschte Effekte wie Implantatsinterungen [18], Dislokation [61] und biomechanisches Implantatversagen [110] beobachtet werden. Speziell bei langstreckigen Defektsituationen (so z.B.: Korprektomien) ist mit ausgedehnten Fusionszeiträumen zu rechnen, die sekundär zu Instabilitäten und anderen Komplikationen führen können.

Um eine Verkürzung der Einheilungszeit zu erreichen, die für eine Wirbelkörperfusion nötig ist, ging man dazu über, die zur Spondylodese verwendeten Cages mit Wachstumsfaktoren zu versetzen. Hierbei liegt die klinische Zielsetzung in einer Stimulation der intervertebralen Spondylodese, wodurch Komplikationen wie beispielsweise Implantatsinterung und Pseudarthroseausbildung reduziert werden sollen [10,11,88].

### **1.3 Einfluss der Wachstumsfaktoren auf die Knochenformation**

Dass organische Knochenmatrix über osteoinduktive Potenz verfügt, ist schon seit längerer Zeit bekannt und wurde erstmals 1938 von Levander [56] beschrieben. Nachfolgend bestätigte Lacroix (1947) diese Ergebnisse und prägte den Begriff „Osteogenin“ als eine in der Knochensubstanz enthaltene hormonartige Wirksubstanz [53]. Extraktionsversuche dieser spezifischen Substanz blieben aber zunächst ohne Erfolg. Urist [112] gelang es 1965 erstmals, osteoinduktive Eigenschaften demineralisierter Knochenmatrix nachzuweisen. Seine Studien zeigten, dass nach Implantation avitaler Knochenmatrix verschiedener Spezies in heterotope muskuläre Lager allogener Empfängertiere eine de novo Knochenformation ausgelöst werden kann. In den folgenden Jahren haben weitere Arbeiten die osteogene Potenz der Knochenmatrix in Bezug auf unterschiedliche Aktivität beeinflussende Parameter, wie zum Beispiel Ort der Implantation [113], gewebliche Herkunft der eingesetzten Matrix sowie Alter und Art der verwendeten Spender- und Empfängertiere [37,78] darstellen können.

Technische Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Proteinisolation und der molekularbiologischen Klonierung ermöglichten die Entdeckung zahlreicher Wachstumsfaktoren. Die Reinigung demineralisierter Knochenimplantate führte schließlich zur Entdeckung osteoinduktiver Proteine wie TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), BMP (bone morphogenetic protein), FGF (fibroblast growth factor) oder IGF (insulin-like growth factor).

Derzeit stehen der Medizin zahlreiche dieser Proteinvarianten in rekombinierter humaner (rh) Form zur Verfügung und werden in verschiedenen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen evaluiert [31,42,71,92,97,117,125]. Nach Reddi et al. [79] stellt sich die Osteoinduktion als ein meist gleich ablaufender Prozess mit hoher Reproduzierbarkeit dar, welcher histologisch zeitlich genau koordiniert und in verschiedenen Teilsequenzen kaskadenförmig abläuft. Dabei lässt sich die Kaskade der Osteoinduktion in drei Hauptphasen (Chemotaxis, Zellteilung, Differenzierung) einteilen.

- 1h Einwanderung polymorphkerniger Leukozyten durch Chemotaxis
- 3- 18h Akkumulation der Leukozyten, Zelladhäsion
- 1. Tag Chemotaktische Einwanderung fibroblastenartiger Mesenchymzellen und Anlagerung an die implantierten Matrixpartikel
- 2. Tag Fortdauer der Einwanderung von Mesenchymzellen
- 3.- 5.Tag Mesenchymzellproliferation
- ab 5.Tag Mesenchymzellen differenzieren sich zu Chondroblasten
- ab 7.Tag Knorpelmatrix Synthese und Sekretion
- 9. Tag Chondrozytenhypertrophie; beginnende Kalzifizierung der Knorpelmatrix
- ab 10. Tag Kapillareinsprossung, erstes Auftreten von Osteoblasten, Knochenbildung und Mineralisation
- 12.-18. Tag Auftreten von Osteoklasten, Knochenremodelling und Auflösen der implantierten Fremdmatrix
- 21. Tag Knochenmarkdifferenzierung

### 1.3.1 IGF-I (insulin-like growth factor)

Zu den wichtigsten Vertretern der IGF-Familie zählen die zwei Peptide: IGF-I und IGF-II. Diese Proteine können in verschiedenen Geweben, so auch im Knochen, synthetisiert werden [64]. IGF-I und IGF-II haben ähnliche biologische Eigenschaften, wobei IGF-I eine vier- bis siebenmal potentere Wirkung als IGF-II auf den Knochen entwickeln kann. Das aus dem Hypophysenvorderlappen stammende STH (somatotropes Hormon) steuert sowohl direkt als auch indirekt die Synthese und Sekretion von IGF-I. Seine endokrine Wirkung entwickelt sich durch systemische Freisetzung aus der Leber, aber auch über autokrine Effekte durch Bindung an die Zelloberfläche der produzierenden Zelle oder durch Bindung an benachbarte Zellen (parakrine Wirkung) [108]. In den Osteozyten werden IGF-bindende Proteine produziert, welche IGF's binden können, wodurch deren biologische Wirkung aktiviert wird. Die genaue Rolle dieser Proteine ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt [67]. Die stimulierende Wirkung von IGF-I auf verschiedene osteogene Zellen konnte bisher durch in vivo Versuche nachgewiesen werden [57,68]. Dabei konnte man einerseits den induktiven Einfluss von IGF-I auf die Replikation von Proosteoblasten- und Osteoblasten sowie auf die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten und Kollagen zeigen und andererseits die Neubildung von Knochenmatrix nachweisen [35]. Die bedeutende Rolle von IGF-I bei der Frakturheilung wurde bisher in verschiedenen Arbeiten dargelegt [35,77,106], wobei hier vor allem die Induktion des Knochenbildungspotentials bei der Frakturheilung zum Ausdruck gebracht wurde. In vitro-Untersuchungen an Ratten zeigten, dass durch die systemische Applikation von IGF-I die Knochendefektheilung gesteigert werden kann [106]. In einer prospektiven Studie gelang es Wilton [123] bei 30 Kindern mit angeborenem Defekt an Wachstumshormonrezeptoren (Laron Syndrom), die therapeutische Wirksamkeit von IGF-I nachzuweisen. Dabei beobachtete er unter systemischer IGF-I Applikation einen signifikanten Anstieg der linearen Körpergröße. Allerdings können durch höhere systemisch applizierte Dosen von IGF-I unerwünschte Reaktionen auftreten. Dabei wurden unter anderem Elektrolytentgleisungen, Hypoglykämie, cerebrale Krampfanfälle, Papillenödeme, Tachykardie, aber auch Haarausfall und vermehrtes Auftreten von Infektionen des oberen Respirationstraktes beobachtet [123].

### 1.3.2 TGF- $\beta$ (transforming growth factor)

Transforming growth factors sind multifunktionale Zytokine, die einen weiten Bereich biologischer Aktivitäten umfassen. Hierzu zählen unter anderem das Wachstum und die Differenzierung verschiedener Zelltypen. Zur TGF- $\beta$  Familie gehören verschiedene Untertypen. Ihre Gemeinsamkeiten liegen in der Anordnung von bestimmten Aminosäuresequenzen [20]. Ein Mitglied, das zur Familie der TGF's gehört, ist das bone morphogenetic protein (BMP).

TGF- $\beta$  löst stimulierende Effekte auf Zellen mesenchymalen Ursprungs und inhibitorische Effekte auf Zellen ektodermalen Ursprungs aus. Dabei steuert TGF- $\beta$  die Aktivität verschiedener Zelltypen, wie Mesenchymzellen, Chondrozyten, Osteoblasten und Osteoklasten, die direkt an der Knochenneusynthese und Knochenheilung beteiligt sind [75,82]. Hierbei wurden durch die Applikation von TGF- $\beta$  an Ratten ein Anstieg der Neusynthese von Osteoblasten und eine sich dadurch entwickelnde Steigung der Knochenmatrixneubildung und des Knochenremodelings beobachtet. Vor allem im Knochengewebe und in den Thrombozyten konnten fast 100-fach höhere Konzentrationen an TGF- $\beta$  ermittelt werden als in anderen Geweben, wobei die Anzahl an TGF- $\beta$  Rezeptoren in den Osteozyten am größten ist [83]. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass der Wachstumsfaktor TGF- $\beta$  eine bedeutende Rolle im Knochenstoffwechsel einnimmt. Beck [7,8] belegte in tierexperimentellen Studien an Ratten, dass der Einsatz von TGF- $\beta$  in Verbindung mit einem Methylzellulose-Gel-Carriersystem fähig ist, die Frakturheilung zu beschleunigen. Terrell [105] zeigte, dass eine systemische Gabe bei Ratten und Kaninchen zu endostalen Knochenneubildungen und generalisierten Osteoblastenhypertrophie mit hoher Proteinsyntheseaktivität führt. Die Wirkung von TGF- $\beta$  auf die Frakturheilung wurde in mehreren Studien evaluiert. In einem Frakturmodell an Ratten konnte Lind [58] durch lokale Applikation von TGF- $\beta$  eine Beschleunigung der Knochenbruchheilung evaluieren. In anderen Arbeiten wurde durch die direkte lokale Applikation von TGF- $\beta$  in den Knochen eine deutliche Zunahme der Knochendichte beim Kaninchen nachgewiesen [70].

### 1.3.3 Kombination von IGF-I und TGF- $\beta$

Bisherige Studien belegen den direkten Zusammenhang von Osteoinduktion und der isolierten und kombinierten Applikation von IGF-I und TGF- $\beta$  [38,48, 57,58,68,94,108]. Pfeilschifter et al. [75] zeigten, dass die Knochenformation unter der Kombination beider Wachstumsfaktoren stärker induziert wird, als unter isolierter Applikation einzelner Wachstumshormone. Weiterhin konnten für die kombinierte Applikation von IGF-I und TGF- $\beta$ 1 synergetische Effekte auf die Knocheninduktion nachgewiesen werden [48,94]. Kandziora [48] zeigte am Schafsmodell, dass es durch die kombinierte Applikation von IGF-I und TGF- $\beta$ 1 zu einer Akzeleration der intervertebralen Spondylodese kommt.

In vivo Untersuchungen weisen darauf hin, dass erniedrigte Serumspiegel von IGF-I oder TGF- $\beta$ 1 mit Knochenverlust und Osteoporose assoziiert sind [1,30,124], wohingegen die isolierte Applikation von IGF-I und TGF- $\beta$ 1 zu einer Stimulation der Frakturheilung führen [38,72,101].

### 1.3.4 BMP-2 (bone morphogenetic protein)

Bone Morphogenetic Proteins gehören in die Gruppe der TGF's. Sie zählen zu den dimeren Proteinen, von denen bisher 18 Typen verifiziert wurden. Wichtige Vertreter sind unter anderem das BMP-2, BMP-6, Osteogenin 1 und 2 (auch als BMP-7 und BMP-8 benannt) sowie die growth and differating factors (GDF-5 und GDF-6), welche auch als cartilage-derived morphogenetic protein 1 und 2 bezeichnet werden.

Die ersten Schritte, die zur enzymatischen Extraktion des Wachstumsfaktors BMP führten, wurden von Urist beschrieben [116]. Urist stellte fest, dass demineralisierte Knochenmatrix auch Knochenneubildung im ektopen subkutanen Gewebe induzieren kann [112]. Diese Fähigkeit schrieb er einem Protein zu, dass er „Bone Morphogenetic Protein“ nannte [114]. Kurz darauf gelang es durch chemische Behandlung mit Guanidin-Hydrochlorid, BMP aus verschiedenen Ausgangsmaterialien zu extrahieren und es als nicht kollagenes Protein zu verifizieren [103]. 1984 isolierte Urist die osteoinduktive Substanz BMP, die er als ein schwer lösliches, saures Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 17500 D charakterisierte [114].

BMP's stellen in ihren biologischen Eigenschaften Proteine mit multifaktorieller Aktivität dar. So stimulieren sie die Proteoglycansynthese in Chondroblasten, verstärken die Aktivität der alkalischen Phosphatase, steigern die Kollagensynthese in Osteoblasten und sind maßgeblich an der Differenzierung und Chemotaxis von Monozyten beteiligt [39]. Sampeth [87] konnte an Säugetieren und Drosophila-Spezies zeigen, dass BMP's fähig sind, auch in ektopen heterotopen Lagern die Knochenneubildung zu induzieren. Aufgrund dieser besonderen biologischen Aktivität von BMP ist das wissenschaftliche Interesse an der Erforschung dieses Wachstumsfaktors in den letzten Jahren enorm gewachsen. BMP-2 gehört somit momentan zu den am intensivsten erforschten osteoinduktiven Proteinen. In tierexperimentellen Studien an Schafen und Ratten gelang die Überbrückung von Knochendefektzonen durch die Anwendung von rhBMP-2 [31,125]. Auch auf dem Sektor der Wirbelsäulenchirurgie konnten unter Anwendung von BMP-2 Erfolge bei der intervertebralen Fusion verzeichnet werden [92,126,127,129]. Dabei hat sich der Wachstumsfaktor BMP-2 derzeit als „experimenteller goldener Standard“ zur Stimulation der intervertebralen Spondylodese etabliert. Im Vergleich zu anderen Spondylodeseverfahren konnten durch rhBMP-2 versetzte intervertebrale Cages höhere Fusionsraten erzielt werden [10,19,126,127,129]. Die Applikation der BMP's findet derzeit vorwiegend unter dem Einsatz boviner Kollagenschwämme als Carriersystem statt, welche zuvor in einer BMP-2 Lösung getränkt wurden [31,125,126,127,129].

#### **1.4 Trägermaterialien**

Trägermaterialien sind für die Anwendung von Wachstumsfaktoren in Geweben notwendig. Die alleinige Applikation führt zur schnellen Abdiffusion der Proteine [7,30]. Folglich würde der induzierbare Effekt auf die mesenchymalen Zellen nur in abgeschwächtem Zustand erfolgen. Die dadurch induzierte Knochenneubildung kann dann nur in uneffektiver Form stattfinden. Unter Einsatz geeigneter Trägermaterialien können die verwendeten Wachstumsfaktoren an der gewünschten Wirkstelle gehalten werden und so ausreichend lange mit dem jeweiligen Gewebe in Kontakt bleiben [60,100,102]. Hierdurch ist es möglich, die Applikationsmengen zu reduzieren und gezielt am Wirkort einzusetzen.

Die Frage nach dem optimalen Trägermaterial als Carriersystem für die lokale Applikation von Wachstumsfaktoren am Knochen bleibt zum momentanen Erkenntnisstand offen. In einigen Versuchen wurden Fibrin, Gelatine [49,107] oder Kalziumphosphatkeramiken [115] als Träger verwendet. Ein derzeit häufig angewandtes Verfahren zur Applikation von Wachstumsfaktoren zur Beschleunigung der interkorporellen Spondylodese ist die Verwendung von Kollagenschwämmen, die in die Implantate (Cages) eingefügt werden. Betrachtet man dieses Verfahren genauer, sind die Sicherheit und die Steuerbarkeit dieser Methode zum momentanen Erkenntnisstand fraglich [60, 100,102]. Problematisch erscheint hierbei unter anderem die zu schnelle und unkontrollierte Abgabe biologisch aktiver Substanzen aus dem Kollagen-carriersystem [100]. Zudem werden Bedenken hinsichtlich immunologischer Reaktionen geäußert. Des Weiteren ist das Risiko der Übertragbarkeit von Erkrankungen oder Infektionen durch das verwendete Kollagen, welches überwiegend bovinen Ursprungs ist, nicht ausgeschlossen [102].

#### 1.4.1 PDLLA [Poly- (D, L- laktid)] Beschichtung

Polylactidcarrier stellen biodegradierbare Trägersysteme dar, die eine regulierte lokale Freisetzung von Wachstumsfaktoren gestatten [24,29,55,86,88,93,94]. Die „kalte Beschichtungstechnologie“ (siehe Abschnitt 2 Material und Methodik) ist ein modernes Verfahren, um Implantate mit PDLLA-Trägermaterial zu überziehen [34,93]. Diese biodegradierbaren Poly- (D,L-laktid) Beschichtungen ermöglichen zudem die Integration von Wachstumshormonen wie beispielsweise IGF-I, TGF- $\beta$  oder BMP-2 in die Trägermaterie.

Schmidmaier [94] konnte an einem Rattenmodell nachweisen, dass Poly- (D,L-laktid) Carrier beschichtete Implantate die Frakturheilung signifikant beschleunigen können. Dabei ist der genaue Wirkmechanismus gegenwärtig noch unklar. Untersuchungen zur Freisetzungskinetik von PDLLA Poly- (D,L-laktid) Beschichtungen zeigten nach einem initialen Peak eine durchaus kontrollierte Freisetzung von etwa 80% der Wachstumsfaktoren innerhalb von 6 Wochen aus dem Carriersystem und einen Aktivitätsverlust von weniger als 5% nach einjähriger Lagerung [93]. Somit sind PDLLA Poly- (D,L-laktid) Carrier als ernst zunehmende Alternativen, zu den oben genannten Trägersystemen anzusehen.

## 1.5 Ziel und Bedeutung der Untersuchung

Die Wirksamkeit der kombinierten Applikation von IGF-I/TGF- $\beta$ 1 an Wirbelsäulenfusionsmodellen ist unbekannt. Weiterhin liegen gegenwärtig keine Arbeiten zu direkt vergleichenden radiologischen Ergebnissen bei der Stimulation der ventralen Spondylodese an der Schafshalswirbelsäule durch rhBMP-2 (experimenteller goldener Standard) sowie IGF-I/TGF- $\beta$ 1 beschichtete Cages durch ein PDLLA-Trägersystem vor. Bezüglich der oben genannten Vorteile einer schnellen Wirbelkörperperfusion erscheinen der Einsatz und die Verwendung solcher Cages von besonderem klinischen Interesse. Unter den vielen ungelösten Fragen, die sich bei der Anwendung osteoinduktiver Substanzen stellen, nehmen radiologische Parameter einen breiten Raum ein [14,19,90].

Das Ziel dieser Arbeit ist es, an einem geeigneten Tiermodell die Wirksamkeit und das Einheilungsverhalten Poly- (D,L-laktid) beschichteter Harms-Trägercages mit den damit versehenen Wachstumsfaktoren (BMP-2 sowie der Wachstumsfaktorkombination IGF-I/TGF- $\beta$ 1) unter spezieller Beobachtung ausgewählter radiologischer Parameter zu untersuchen. Folgende Fragen sollen diesbezüglich eingehender betrachtet werden:

1. Wie wirkt sich die kombinierte Applikation von IGF-I und TGF- $\beta$ 1 im Vergleich zur Applikation von BMP-2 unter Beobachtung ausgewählter radiologischer Parameter (vordere, mittlere, hintere, durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe, Intervertebralwinkel, Lordosewinkel, Translation, Röntgenscore, Computertomographiescore) in einer frühen Phase der intervertebralen Spondylodese von 12 Wochen aus?
2. Wie beeinflusst die kombinierte Applikation von IGF-I und TGF- $\beta$ 1 im Vergleich zur BMP-2 Applikation, unter Beobachtung ausgewählter funktionsradiologischer Parameter (Intervertebralwinkel, Lordosewinkel, Translation), die Spondylodese im Wirbelsegment nach 12 Wochen?
3. Welchen Einfluss hat die kombinierte IGF-I und TGF- $\beta$ 1 Applikation im Vergleich zur BMP-2 Applikation nach einer frühen Phase der intervertebralen Spondylodese von 12 Wochen auf Knochendichte (BMD), Knochenmineralsalzgehalt (BMC) und induziertes Knochenvolumen (BMV) im untersuchten Wirbelsegment C3/C4?