

4 DISKUSSION

Die Arbeit entstand im Rahmen eines tierexperimentellen Versuchsprojekts, wobei der Einfluss lokal applizierter Wachstumsfaktoren auf die intervertebrale Spondylodese der Schafshalswirbelsäule evaluiert wurde.

Die Untersuchung hatte dabei das Ziel, das Einheilungsverhalten unterschiedlicher Trägercages im Hinblick auf die ventrale interkorporelle Fusion der Schafshalswirbelsäule zu einem frühen Zeitpunkt der intervertebralen Spondylodese unter gegebenen radiologischen Kriterien zu vergleichen. Hierbei wurden osteoinduktive Implantate zur Stimulation der Spondylodese der Halswirbelsäule durch PDLLA beschichtete BMP-2 sowie IGF-I/TGF- β 1 beschichtete Harms-Cages verwendet.

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.

4.1 Der Harms-Cage

Die Entwicklung von Cages beruht auf der Vorstellung, dass diese als Platz- oder Abstandhalter im jeweiligen Wirbelsegment fungieren. Dabei erhalten sie die Distraction des jeweiligen Intervertebralraumes und bewirken zudem eine Stabilisierung der ventralen Säule im Wirbelsegment. Diese Postulate konnten bereits in zahlreichen Studien bestätigt werden [41,118,104]. Hierbei wird nach der Implantation von Cages eine höhere Primärstabilität des jeweiligen Bewegungssegmentes im direkten Vergleich zum Beckenkammspan erreicht. Zudem kann durch den Cage, der einen mechanischen Schutz für inkorporiertes autologes Spongiosamaterial darstellt, die Einheilung des Implantats gefördert werden [41,118]. In diesen Arbeiten wird unter anderem behauptet, dass die mechanische Stabilität und weniger das Cagedesign von Bedeutung sind. In weiterführenden Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass das Cagedesign einen signifikanten Einfluss auf die Drucke

innerhalb des Cages, auf das „stress shielding“ und somit auf die Primär- und Sekundärstabilität sowie auf die Volumen bezogene Steifigkeit hat [45,104].

Der Harms Cage wird seit Jahren erfolgreich in der Wirbelsäulenchirurgie eingesetzt und stellt ein etabliertes Implantat dar. Im Vergleich mit anderen Implantaten (einschließlich autologer Beckenkammspan) zeigten sich in verschiedenen klinischen und tierexperimentellen Studien gute Ergebnisse bei der Aufrechterhaltung der Bandscheibenraumhöhe sowie im intervertebralen Einheilungsverhalten [45,104,128].

4.2 Das Schaf als Versuchstier

Die öffentliche Haltung gegenüber Tierexperimenten in der heutigen Zeit ist sehr kritisch. Im Gegenzug wächst die gesellschaftliche Forderung nach medizinischer Forschung und Fortschritt von Behandlungsmethoden zunehmend. Ein vollständiger Verzicht auf Tierversuche ist bei der Frage nach Erforschung der Akzeleration der Spondylodese aus heutiger klinischer Sicht noch nicht möglich, da Weiterentwicklungen in der Behandlung von Patienten ein zuvor erfolgtes Spektrum an experimentellen und klinischen Studien erfordern. Hierbei ist der Tierversuch ein bedeutender und wertvoller Ansatz. Die Frage nach Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf den menschlichen Organismus ist mit besonderen Anforderungen hinsichtlich der Auswahl eines geeigneten Tiermodells verbunden.

Diesbezüglich greifen Wissing et al. [122] bei der Auswahl eines geeigneten Tierversuchsmodells verschiedene zu berücksichtigende Kriterien auf. Vor allem die Größe, Form und Festigkeit der Knochen des jeweiligen Versuchsobjektes sollten denen des Menschen weitgehend entsprechen, denn dann kann von einer ähnlichen biomechanische Belastbarkeit der knöchernen Verhältnisse von Versuchsobjekt und Mensch ausgegangen werden. Zudem ist ein analoges Vorgehen mit gleichen Instrumentarien und Implantaten möglich. Des Weiteren sollten aus ethischen Gründen bei Untersuchungen mit zu erwartenden Langzeitfolgen am Menschen möglichst kurze Simulationszeiträume beim jeweiligen Tiermodell gewählt werden. Ferner sollte die Regeneration des Knochens beim Versuchstier verhältnismäßige Parallelen

zu der humanen Knochenregeneration aufweisen, um die uniforme Reproduzierbarkeit der Reaktionen zu gewährleisten. Hierbei ist eine möglichst kostengünstige und unter guten Laborbedingungen zu beantwortende Fragestellung zu berücksichtigen [122].

Qualitative und quantitative Unterschiede hinsichtlich der Krafteinwirkung auf die horizontal liegende Wirbelsäule bei Quadrupeden und die vertikal stehende Wirbelsäule bei bipeden Lebewesen wie dem Menschen stellen limitierende Faktoren beim direkten Vergleich und bei der Auswertung der Wirbelkörperfusion bei Versuchstieren dar [63]. Kummer [51] wies unter der Behauptung, dass die Wirbelsäule keinen festen Drehpunkt besitzt und dass die Lage des momentanen Bewegungszentrums nicht wie bei den Extremitätengelenken (z.B. Kniegelenk) durch die Gestalt der Gelenkkörper, sondern vor allem durch die Kombination der Muskelzugkräfte bestimmt wird nach, dass Statik, Dynamik und Biomechanik der Wirbelsäule bei quadrupeden Säugetieren durchaus mit der des Menschen vergleichbar sind.

Wissing et al. [122] zeigte, dass sich der Schafsknochen für vergleichende Untersuchungen bezüglich der Knochenheilungsprozesse eignet. Unterschiede zu humanen Knochen zeigen sich in der Knochenfeinstruktur, der Gefäßversorgung und der Stoffwechselaktivität. Hierbei besteht der Schafsknochen vorwiegend aus primären Osteonen, der humane aus sekundären Osteonen. Das Remodelling des Schafsknochens geschieht jedoch wie beim Menschen auch über Sekundärosteonen [122]. Eitel et al. [27] weisen darauf hin, dass die Struktur der Schafsosteone nur eingeschränkt mit der des Menschen vergleichbar ist und dass die Spezies Primat und Hund bessere Versuchsobjekte für diesbezügliche Untersuchungen sind. Dies wird mit Unterschieden in Osteon- und Lamellenstruktur begründet.

Untersuchungen zeigen, dass die Halswirbelsäulen von Schafen und Menschen miteinander vergleichbar sind [46,120,121]. Kandziora et al. [46] weisen darauf hin, dass trotz vereinzelter anatomischer Unterschiede zwischen Schafs- und humaner Halswirbelsäule entscheidende Parallelen hinsichtlich der Knochendichte, Biomechanik, Bewegungsumfang, der Bandscheibenraumhöhe sowie funktionsradiologischer Parameter bestehen.

Besonders das zervikale Bewegungssegment C3/C4 hat im Vergleich bedeutende Gemeinsamkeiten zum humanen Bewegungssegment, wobei die Dimensionen der Halswirbelkörper drei und vier des Schafes nahezu identisch sind. Kandziora macht unter anderem deutlich, dass es keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen beiden Spezies bezüglich der evaluierten Intervertebralwinkel gibt. Funktionsradiologisch weist das humane Bewegungssegment C3/4 eine signifikant größere residuale Beweglichkeit zwischen Flexion und Extension auf [46].

Der in dieser Studie verwendete intervertebrale Cage ist ein Standardmodell, der von seiner Dimension (Höhe: 8 mm, Durchmesser: 14 mm) für den Einsatz an der humanen Halswirbelsäule konzipiert wurde. Das Schaf stellt aufgrund seiner anatomischen Verhältnisse (Intervertebralraum C3/C4) ein geeignetes Versuchsobjekt [46,120,121] dar. Zudem ist durch die gegebenen Sachverhalte die problemlose Verwendung von üblichen, in der Humanmedizin eingesetzten Instrumentarien möglich, wodurch das experimentelle Vorgehen erleichtert wird. Aber auch die Gewöhnung der Tiere an den Menschen, ihr fügsames Verhalten, die unproblematische Haltung sowie die Zusammenstellung homogener, vergleichbarer Gruppen und die geringen Anschaffungskosten machen das Schaf zu einem geeigneten Versuchsobjekt. Durch diese Eigenschaften ist ein weitgehend unbeeinflusster Ablauf einer tierexperimentellen Studie möglich [15]. Da in dieser Arbeit die hier aufgeführten Kriterien zur Auswahl des Versuchsobjektes überwiegend Berücksichtigung fanden, kann davon ausgegangen werden, dass die Durchführung der Untersuchungen relativ störungsfrei erfolgen konnte.

Aufgrund der bereits gewonnen Erkenntnisse und Erfahrungen der Arbeitsgruppe Kandziora et al. offenbart diese Spezies ein enormes tierexperimentelles Potential und stellt somit ein geeignetes Versuchsobjekt dar, um das Verhalten der kombinierten Applikation von IGF-I und TGF- β 1 im Vergleich zur BMP-2 Applikation in Bezug auf die ausgewählten radiologischen Parameter in einer frühen Phase der intervertebralen Spondylodese zu evaluieren.

4.3 Operationstechnik

Bei der chirurgischen Behandlung der degenerierten oder traumatisierten Wirbelsäule wurden in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte gemacht. Aufgrund von Weiterentwicklungen und Optimierung diagnostischer Methoden, wie zum Beispiel die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie, sowie durch die Entwicklung von standardisierten operativen Verfahrensweisen gelingt es zunehmend, degenerative Veränderungen und traumatische Verletzungen der Halswirbelsäule mit gutem klinischem Erfolg zu behandeln. In dieser Studie wurde nach der von Robinson und Smith [84] beschriebenen Operationsmethode vorgegangen. Bei dieser Operationstechnik handelt es sich um ein bereits seit vielen Jahren etabliertes Verfahren zur Behandlung von Halswirbelsäulenverletzungen und abnutzungsbedingten Veränderungen im Bereich C2 bis C7. Die ventrale interkorporelle Spondylodese nach Robinson [84,85] ist eine bevorzugte Form der Standardtherapie. Der ventrale Zugang zur Halswirbelsäule bietet hierbei erhebliche Vorteile, da bei diesem Verfahren die Gefahr neurologischer Komplikationen gering ist. Nach dem ventralen Operationszugangsprocedere erfolgt dann die Interposition eines geeigneten Bandscheibenersatzes in den jeweiligen Intervertebralraum [3,22,84].

4.4 Postoperativer Beobachtungszeitraum

Der Untersuchungszeitraum von 12 Wochen ermöglicht es erfahrungsgemäß, ein weit fortgeschrittenes Stadium der Wirbelkörperfusion zu erreichen. Dennoch ist in dieser Phase keine vollendete Spondylodese zu erwarten [88]. Der Beobachtungszeitraum von 12 Wochen wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt die Spondylodese weit fortgeschritten, jedoch noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Studien zeigten, dass in dieser frühen Phase der interkorporellen Spondylodese die Erhebung und der Vergleich radiologischer und biomechanischer Parameter von besonderer Bedeutung sind [23]. Demnach eignet sich der gewählte Untersuchungszeitraum von 12 Wochen besonders gut für die vergleichende Evaluation biomechanischer, histologischer und radiologischer Unterschiede im Einheilungsverhalten der Implantate.

4.5 PDLLA [Poly- (D, L-laktid)] Beschichtung als Trägersystem für Wachstumsfaktoren

Die Frage nach der optimalen Methode der lokalen Applikation von Wachstumshormonen zur Akzeleration des Remodelings am Knochen bietet zum derzeitigen Erkenntnisstand eine kontroverse Diskussionsgrundlage und bleibt ein noch ungeklärtes Themenfeld. In einigen Untersuchungen fand die systemische Gabe von Wachstumshormonen oder die lokale Applikation durch Pumpen und Kathetersysteme Anwendung [7,30,35,68]. Diese Methode erscheint für unser Versuchsmodell sowie für die klinische Anwendung unpraktikabel und beinhaltet zudem verschiedene Risiken (Infektionsgefahr, systemische Reaktionen, eventuell erforderliche Folgeeingriffe). Derzeit werden vor allem Kollagenschwämme als Trägersysteme für die lokale Applikation von Wachstumsfaktoren verwendet [10,11,29,95]. Bei dieser Methode wird zum Teil auf bovines Material zurückgegriffen, welches der Organismus als Fremd-eiweiß erkennt, wodurch es zur Auslösung immunologischer Reaktionen kommen kann [102]. Takaoka et al. [102] machen weiterhin auf die Gefahr der Übertragbarkeit von Infektionserkrankungen aufmerksam, da bei diesem Verfahren größtenteils auf Rinderkollagen zurückgegriffen wird. Zudem verweisen sie auf die Kompressionseigenschaften des Kollagenschwamms mit teilweisem Kollaps des Materials unter Druckbelastung [102].

Eine optimale Verfügbarkeit der Wachstumshormone zu gewährleisten, setzt eine exakte Positionierung am gewünschten Wirkort voraus, was intraoperative Schwierigkeiten hervorrufen kann. Zum Beispiel ist bei ungenauer Platzierung die Auslösung unerwünschter Reaktionen im umgebenen Gewebe möglich. Sorensen [100] beschreibt unter Verwendung boviner Kollagenschwämme eine zu schnelle und diskontinuierliche Freisetzung der eingebrachten Wirkstoffe an das umgebene Gewebe.

In verschiedenen in vivo und in vitro Versuchsansätzen wurde die Applikation von Wirksubstanzen aus PGA- oder PLA-Systemen evaluiert [34,130]. Hierbei zeigten sich unter anderem Fremdkörperreaktionen des umliegenden Gewebes mit begleitender Ausbildung von Osteolysezonen, wobei das Ausmaß der Umgebungsreaktionen in Abhängigkeit zur biochemischen Struktur der Trägermaterialien sowie zum Implantationsort steht [29].

Biodegradierbare Poly-(D,L-laktid) (PDLLA)-Beschichtungen erlauben die Integration biologisch aktiver Substanzen, die während der Degradation des Biomaterials zugleich kontinuierlich und lokal freigesetzt werden können [93]. Durch die Entwicklung der „kalten Beschichtungstechnologie“ besteht die Möglichkeit, Wachstumsfaktoren in stabiler Form in eine lackartige bioaktive Polylactidschicht auf Osteosynthesematerialien aufzubringen [94]. Die bioaktiven Substanzen werden dabei als feine Suspension verteilt und können durch Diffusions- und Erosionsvorgänge freigesetzt werden. PDLLA ist als Trägermaterial inert und kann vollständig vom Organismus metabolisiert werden [55]. Speziell diese Eigenschaften lassen PDLLA als attraktives Trägersystem für den Einsatz in der Wirbelsäulen Chirurgie mit den in dieser Arbeit verwendeten Wachstumshormonen erscheinen. Auch Kandziora [43] zeigte, dass der PDLLA-Carrier eine sichere und effektive lokale Applikation von Wachstumsfaktoren erlaubt. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass der PDLLA-Carrier im Vergleich zum Kollagen-Carrier eine Verbesserung der Ergebnisse bei der intervertebralen Spondylodese ermöglicht [43].

Aufgrund dieser Erkenntnisse kann der Einsatz eines Poly- (D,L-laktid) Trägersystems für die in dieser Arbeit verwendeten Wachstumshormone BMP-2 und IGF-I/TGF- β 1 als geeignet betrachtet werden.

4.6 Der Einsatz von IGF-I/TGF- β 1 und rhBMP-2 in der Wirbelsäulen Chirurgie

Der Einfluss applizierter osteoinduktiver Substanzen in der Wirbelsäulen Chirurgie soll vor allem die Wirbelkörperfusion beschleunigen, die Pseudarthrose- und Komplikationsrate senken, den Heilungsprozess forcieren und somit langfristig die Kosten der Behandlung reduzieren [11,88].

Die Wirksamkeit der Wachstumsfaktoren IGF-I und TGF- β 1 liegt in der Induktion des spontanen Knochenbildungspotentials [30] und ist somit anders als das BMP-2 nicht in der Lage, die de novo Synthese von Knochenmatrix [57] in ektopen Lagern auszulösen. Dabei besitzt IGF-I die Fähigkeit, die Replikation von Osteoblasten und dadurch die Ausbildung von Knochenmatrix zu stimulieren [35].

Die Wirkung von TGF- β 1 wird in der Regulation verschiedener Zellen wie Osteoklasten, Osteoblasten und Chondrozyten, welche ihre Funktion in der Ossifikation und im Remodelling des Knochens haben, beobachtet [75,82].

Die Vorteile der kombinierten Anwendung der Wachstumshormone IGF-I und TGF- β wurden in vielen Studien belegt [57,58,68,75,94]. Hierbei zeigten sich unter der Wirkstoffkombination eine höhere biomechanische Stabilität, höhere Knochenformations- sowie beschleunigte Knochenheilungs- und Fusionsraten.

Der Einsatz von rhBMP-2 in der experimentellen Wirbelsäulenchirurgie findet seit einigen Jahren erfolgreich Anwendung. So konnte in einem Fusionsmodell an Schafen eine gute Effektivität unter Verwendung von rhBMP-2 gezeigt werden [89]. Dabei wurde in einem lumbalen Fusionsmodell an Schafen ein mit BMP-2 versehenes Kollagenträgersystem auf einem Titan-Cage mit autologer Spongiosa aufgefüllten Titan-Cages verglichen. Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zeigte die histologische Auswertung in den BMP-2 Gruppen den Nachweis trabeculär-knöchern überbrückter Wirbelkörper. In der Vergleichsgruppe fand sich hingegen eine vermehrte Anzahl von Resorptionslaken mit erhöhter Osteoklastenaktivität als Zeichen gesteigerter Resorption [89].

Unerwünschte Wirkungen von BMP-2 auf den Organismus stehen im engen Zusammenhang mit seiner besonderen biologischen Eigenschaft, die Induktion der de novo Synthese von Knochenmatrix in heterotopen Geweben [4]. So konnte Mimatsu [66] an Kaninchen beobachten, dass es unter der Anwendung von BMP-2 zu einer induzierten Ossifikation des Ligamentum flavum mit folgender Verdrängung des Myelons kommen kann. Hoshi [36] injizierte Mäusen BMP-2 in den lumbalen Abschnitt des Ligamentum flavum. Dabei konnte er schon nach drei Wochen die Ossifikation der Ligamente mit Myelonverdrängung und dadurch entstandene neurologisch-klinische Symptome beobachten. In weiteren Studien isolierte Kon [50] Zelllinien von Patienten mit einer OPLL (ossifikation of the posterior longitudinal ligament), die primär in Asien eine hohe Inzidenz zeigt. Dabei entdeckte er, dass BMP-2 die Aktivität einiger isolierter Zellreihen steigerte. Dadurch konnte er auf den engen pathophysiologischen Zusammenhang dieser Erkrankung mit BMP-2 verweisen.

Der Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung der variierenden Wachstumshormonkonzentrationen von Implantaten und die dadurch erzielte Menge an neu gebildetem Knochengewebe war bisher nur vereinzelt Gegenstand von Studien. Diese Komponente steht in enger Abhängigkeit mit einer Vielzahl von Faktoren wie der Art und dem Alter der jeweils verwendeten Versuchstiere, dem Implantationsort sowie der Trägermaterie [78,113].

Eine ideale Konzentration an Wachstumsfaktoren, die eine Erfolg versprechende Spondylodese gewährleistet, ist derzeit für alle Wachstumsfaktoren unbekannt. Es liegen jedoch einige Untersuchungen vor [11,33,128] in denen gezeigt werden konnte, dass BMP-2 Konzentrationen von 100 µg und 200 µg gute Fusionsergebnisse im ventralen intervertebralen Fusionsmodell gewährleisten. In anderen Fusionsmodellen wurden bis zu 10 mal höhere Dosen an BMP-2 verwendet, um eine Knochenneubildung zu induzieren [11,24,29,55,60,65,88]. Diese Studien wurden vorrangig an der Lendenwirbelsäule durchgeführt, wobei zu beachten ist, dass diese weitaus größere anatomische Dimensionen annimmt als die Halswirbelsäule. Das cervikale Fusionsmodell bietet jedoch im Vergleich eine bessere operative Zugangsmöglichkeit zu der spongiösen Knochenmatrix, deren Zellen ein hervorragendes osteoinduktives Potential aufweisen. In Studien, die sich unter anderem mit der Wachstumshormonkombination von IGF-I/TGF-β1 befassten, konnte nachgewiesen werden, dass das Verhältnis 5:1 von IGF-I:TGF-β1 am effektivsten war [48,94]. Unter Verwendung geringer Dosen (75 µg IGF-I plus 15 µg TGF-β1) konnte kein wesentlicher osteoinduktiver Effekt beobachtet werden. Ebenso kam es bei sehr hohen Dosen (300 µg IGF-I plus 60 µg TGF-β1) zu keiner signifikanten Steigerung der Knochenmatrixbildung [48]. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse wurden für diese Untersuchung Konzentrationen von 150 µg BMP-2/Implantat (Gruppe 1) bzw. 150 µg IGF-I plus 30 µg TGF-β1/Implantat (Gruppe 2) ausgewählt.

4.7 Radiologische Beurteilung der Wirbelkörperfusion

Bereits 1948 disputiert Bosworth [14] bezüglich verschiedener Evaluationskriterien zur Auswertung der dorsalen Spondylodese an der Wirbelsäule: „The only way to be sure about the status of the fusion is to explore it“. Aufgrund der technischen Fortschritte entstanden in den darauffolgenden 50 Jahren weitere Bewertungsrichtlinien und Verfahrensweisen zur Auswertung von Fusionsvorgängen an der Wirbelsäule.

Um jedoch den Erfolg beziehungsweise die Effektivität verschiedener Methoden, welche die Fusion eines Wirbelsegmentes bewirken nachzuweisen, sind derzeit nur wenige Praktiken vollständig etabliert und anerkannt. Klinisch erprobte Methoden sind dabei radiologische Untersuchungstechniken sowie second look Eingriffe bei Infektsituationen im Rahmen der Implantatentfernung [9]. In tierexperimentellen Untersuchungen kann man die bereits erwähnten Verfahren durch andere, wie beispielsweise biomechanische und histologische Untersuchungsmodelle ergänzen.

Momentan besteht keine Einigkeit darüber, welches die beste nicht invasive Methode zur Evaluation einer Wirbelkörperfusion speziell nach Cage-implantation darstellt. Bekannt ist jedoch die Überlegenheit der Computertomographie in der Früherkennung von Pseudarthrosen sowie bei der Darstellung von direkt im jeweiligen Cage befindlichen Wirbelkörper überbrückenden Knochen. Die Computertomographie ermöglicht die Beurteilung der Struktur und die Prognose der Kallusbildung in den frühen Stadien der Entwicklung. Diese Gegebenheiten machen das Verfahren zu einem vorzüglichen Instrument in der Fusionsbeurteilung an der Wirbelsäule [98]. Auch die technische Verbesserung der Computertomographen bezüglich der Bildauflösung und des Aufnahmeverhaltens (Multislice) sowie die technische Leistungsfähigkeit mit Berechnung zwei- und dreidimensionaler Rekonstrukte, machen die moderne Computertomographie im Vergleich zum konventionellen Röntgenbild aus heutiger Sicht zum „goldenen Standard“ bei der Evaluation von Wirbelkörperfusionen.

Wie zahlreiche Studien zeigen, werden vor allem radiologische Merkmale zur Beurteilung der intervertebralen Spondylodese herangezogen [10,11,12,17,24,28,33,40,48,60,126,128]. Um segmentale Bewegungsvorgänge der Wirbelsäule während Anteflexion und Retroextension zu erfassen, sind Funktionsaufnahmen der Halswirbelsäule eine beliebte und häufig angewandte Methode, die es erlaubt, zwischen einem fusionierten und einem nicht fusioniertem Bewegungssegment zu unterscheiden [46,52,19,54,90]. Hierbei sollten nach erfolgreicher Spondylodese keine oder nur geringfügige segmentale Bewegungen nachweisbar sein. Dennoch gibt es keine allgemein anerkannten radiologischen Kriterien, welche die Schlussfolgerung auf eine erfolgreiche Spondylodese zulassen. In der Literatur existieren bei der Auswertung dynamischer Aufnahmen verschiedene Angaben zur Restbeweglichkeit im Wirbelsegment [14,19,52,62,54,90]. Die Beschreibung der Fusionsregionen unter Betrachtung bildmorphologischer Kennzeichen stellt eine der am häufigsten angewandten Methoden zur Beurteilung des Fusionsgrades an der Wirbelsäule dar. Santos et al. [90] stützen sich bei einer in vivo Langzeitstudie zur radiologischen Beurteilung der Fusionsrate an der humanen Wirbelsäule nach Cageimplantation auf konventionelle Röntgenbilder sowie auf computertomographische Aufnahmen. Bei der Auswertung der angefertigten CT-Schichtungen wird eine erfolgreich stattgefundenen Wirbelkörperfusion angenommen, wenn sich in den koronar konstruierten Schichten überbrückender Knochen innerhalb und oder außerhalb des Cages zwischen den zu fusionierenden Wirbelkörpern befand [90]. Ferner nimmt Santos eine nicht erfolgte Fusion an, wenn sich in den Funktionsaufnahmen zeigt, dass der Öffnungswinkel zwischen den zu fusionierenden Wirbelkörpern im jeweiligen Segment bei Flexion/Extension größer als 2 Grad ist. In einer anderen humanen in vivo Langzeitstudie gehen Burkus et al. [19] bei Betrachtung folgender radiologischer Kriterien von einer erfolgreich eingetretenen Spondylodese aus:

- (1) Die Translation im Wirbelsegment ist gleich oder kleiner 3 mm.
- (2) In den Funktionsaufnahmen stellt sich ein Öffnungswinkel bei Flexion/Extension von weniger als 5 Grad dar.

(3) Bei Betrachtung und Auswertung computertomographisch angefertigter Aufnahmen ist in den coronaren CT-Schnittschichtungen überbrückender Kallus zwischen den zu fusionierenden Wirbelkörpern nachweisbar.

Dagegen interpretiert Larsen [54] einen Lordosewinkel von mehr als 3 Grad als eine nicht erfolgte Fusion im Wirbelkörpersegment.

Da international keine einheitlich anerkannten Kriterien zur Graduierung und Festlegung intervertebraler Fusionsresultate existieren, erscheint es somit problematisch, bereits erfolgte Studien miteinander zu vergleichen. Aufgrund dieser Situation wurde in zuvor angelegten Studien der Arbeitsgruppe ein spezielles Scoresystem (siehe Material und Methodenteil dieser Arbeit) zur radiologischen Auswertung an der Schafshalswirbelsäule entwickelt, welches erlaubt, den jeweiligen Fusionsgrad festzulegen [48].

Nachteile radiologischer Methoden zur Einschätzung des jeweiligen Fusionsstatus anhand konventioneller Röntgenbilder sind nach McAfee [62] die geringe Auflösung. So können kleine Unterbrechungen wie sie beispielsweise bei einer Pseudarthrose auftreten häufig nicht nachgewiesen werden [62]. Zudem ist das konventionelle Röntgenbild als Summationsbild zu betrachten, in dem das Objekt nur zweidimensional in einer Ebene dargestellt wird. Metallische Implantate können auf computertomographisch gefertigten Bildern Artefakte auslösen, welche eine Auswertung erschweren und dadurch Messergebnisse beeinflussen können. Bei vergleichenden Untersuchungen von konventionellen Röntgenbildern und computertomographisch angefertigten Aufnahmen konnte gezeigt werden, dass die Fusion im konventionellen Röntgenbild meist höhergradig bewertet wird und somit keine Konkordanz der Untersuchungsmethoden besteht [90].

Die Computertomographie ist für eine quantitative Bewertung des Knochenregenerats und der Kallusreife besonders gut geeignet. Durch die direkte Untersuchung der Interessenzzone erlaubt die Technik die quantitative Beurteilung der Kallusreife, ohne auf die umgebenen Weichteile Einfluss zu nehmen. 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.

In vivo Studien weisen dabei auf die Bedeutung sowie den präoperativen Vorhersagewert der Knochenqualität benachbarter Wirbelkörper beim Sinterungsverhalten nach Cageimplantation hin [41,59]. Johst et al. [41] zeigen in einer biomechanisch angelegten in vivo Studie an humanen Kadaverwirbelsäulen, dass das Design, der von ihnen getesteten Cages oder eine zusätzlich durchgeführte stabilisierende dorsale Spondylodese durch ein Fixateur interne System keine signifikanten Effekte auf das Sinterungsverhalten ausübt. Vielmehr fand sich dabei eine direkte Beziehung zwischen den Knochendichtewerten der angrenzenden Wirbelkörpergrund- und -deckplatten sowie dem Sinterungsverhalten der jeweiligen Cages. Klinisch könnte demzufolge die Knochendichtemessung eine wichtige präoperative Maßnahme zur Bestimmung des jeweiligen operativen Vorgehens darstellen [41]. Burkus et al. [19] führten eine vergleichende radiologische in vivo Studie an der humanen Lendenwirbelsäule durch. Dabei untersuchten sie die induzierte Knochendichte von Cages, welche mit rhBMP-2 versehenen Kollagenträgersystemen bestückt waren und die induzierten Knochendichten von intervertebralen Cages, welche mit autologer Spongiosa gefüllt wurden. Die Knochendichte des neu entstandenen Kallus in den rhBMP-2 versehenen Cages konnte dabei nach einem Untersuchungszeitraum von 24 Monaten nicht vollständig die Qualität des im Vergleichscage gebildeten Kallus erreichen. In dieser Studie bleibt jedoch unklar, welche Wachstumshormondosierungen verwendet wurden. In anderen Untersuchungen an der Schafswirbelsäule wurden durch rhBMP-2 augmentierte Cages höhere Knochendichten ermittelt, als durch autologe Spongiosa induzierten Kallus [47].

Dass die Wachstumsfaktorenkombination IGF-I/TGF- β 1 sowie der Wachstumsfaktor rhBMP-2 durch ihre osteoinduktiven Eigenschaften dazu geeignet sind die Spondylodese der Wirbelsäule zu beschleunigen, haben bereits zahlreiche Studien belegt [11,12,29,33,88,128]. Ein Großteil der dabei gewonnenen Erkenntnisse resultieren allerdings aus dorsalen Fusionsmodellen der LWS, in denen vorrangig Hunde und Affen als Versuchstiere verwendet wurden [11,24,29,88].

Gegenwärtig liegen keine Literaturnachweise zu direkt vergleichenden Ergebnissen bei der Stimulation der ventralen Spondylodese an der Schafshalswirbelsäule durch rhBMP-2 sowie IGF-I/TGF- β 1 beschichtete Cages vor.

In dieser Arbeit fanden sich zwischen der Gruppe 1 (rhBMP-2) und der Gruppe 2 (IGF-I/ TGF- β 1) hinsichtlich der zu überprüfenden radiologischen Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede. Tendenziell wurden bei Betrachtung der Intervertebralwinkel und der Lordosewinkel nach einem Untersuchungszeitraum von 12 Wochen in Gruppe 1 höhere durchschnittliche Werte als in Gruppe 2 beobachtet. Weiterhin ließen sich bei der Untersuchung der Bandscheibenraumhöhen nach einem Untersuchungszeitraum von 12 Wochen in Gruppe 1 tendenziell höhere durchschnittliche Bandscheibenraumhöhen als in Gruppe 2 ermitteln. Nach diesen Ergebnissen zu urteilen, muss davon ausgegangen werden, dass sich beide Untersuchungsgruppen im Fusionspotential nicht unterscheiden. Den tendenziellen Unterschieden, die sich in dieser Arbeit statistisch nicht absichern lassen, sollte in ergänzenden Untersuchungen (zum Beispiel: biomechanisch, histologisch) nachgegangen werden. Wie die Auswertungen der Fusionscorewerte zeigen, liegen sowohl für die BMP-2-Gruppe als auch für die Wachstumsfaktorenkombination IGF-I/TGF- β 1 hohe Durchbauungsscorewerte vor. Unterschiede zwischen beiden Gruppen lassen sich statistisch nicht absichern, so dass davon auszugehen ist, dass sowohl unter der Applikation von BMP-2 als auch unter IGF-I/TGF- β 1 Applikation in einem Untersuchungszeitraum von 12 Wochen ein hoher Fusionsstatus im untersuchten Segment C3/C4 erzielt werden kann. Wie bereits geschildert, existieren momentan keine allgemein anerkannten Kriterien, welche den radiologischen Schluss einer erfolgreichen Spondylodese zulassen. Werden die hier gewonnenen Ergebnisse mit den Fusionskriterien anderer Autoren [14,19,52,54,90] verglichen, zeigt sich, dass unter Anwendung von BMP-2 sowie der Wachstumsfaktorenkombination IGF-I/TGF- β 1 in einem Untersuchungszeitraum von 12 Wochen eine erfolgreiche Fusion im Bewegungssegment C3/C4 erzielt werden kann.

Diese Arbeit verdeutlicht weiterhin, dass die Dosis von 150 µg rhBMP-2/Implantat ausreichend ist, um den gewünschten osteoinduktiven Effekt einer cervikalen Spondylodese zu induzieren. Weiterhin lässt sich mit dieser Untersuchung nachweisen, dass unter der Verwendung von 150 µg rhBMP-2 vergleichbare radiologische Fusionsresultate erzielt werden können, wie unter dem Gebrauch von 150 µg IGF-I in Kombination mit 30 µg TGF-β1. Biomechanische und histologische Untersuchungen [47,48] auf diesem Gebiet konnten zeigen, dass Wachstumshormon augmentierte Cages (BMP-2, IGF-I/TGF-β1) unter Verwendung von PDLLA-Carriersystemen signifikant geringere Bewegungsumfänge in Rotation und Neigung aufwiesen als „Nur-Cages“ oder mit autologer Spongiosa gefüllte Cages. Des Weiteren fand man in den Wachstumsfaktorengruppen große Kallusareale mit Knocheninseln und Knorpelnestern zwischen den Endplatten, die bis direkt an die Cages heranreichten. Begleitend zeigten sich einsprossende Kapillaren, welche einen wesentlichen Bestandteil in der Aufrechterhaltung der Vitalität des Knochens darstellen. Exzentrische Knochenneubildung, zum Beispiel im Sinne einer Verkalkung des Ligamentum longitudinale posterius konnten in diesen Studien nicht beobachtet werden, was unter anderem mit der kurzen Dauer des Untersuchungszeitraumes im Zusammenhang stehen könnte. Zusätzlich zeigten histomorphometrische Analysen [47,48] ein signifikant höheres Knochenvolumen/Gesamtvolumen-Verhältnis in den Gruppen mit Wachstumshormonen. Die durch diese Verfahrensweisen gewonnenen Erkenntnisse bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Ziel dieser Untersuchungen war die Beurteilung des Fusionspotentials im Segment C3/C4 der Schafshalswirbelsäule unter BMP-2 und IGF-I/TGF-β Applikation. Diese Arbeit beschränkte sich auf die Ermittlung und Auswertung radiologischer Parameter in einer frühen Phase (12 Wochen) der Spondylodese. Es ist darauf hinzuweisen, dass die hier gewonnenen Ergebnisse in weiterführenden Arbeiten durch zusätzliche biomechanische und histologische Untersuchungen ergänzt bzw. abgesichert werden sollten. Dies könnte die Validität der Ergebnisse zusätzlich steigern. Um Aussagen über eine humane Anwendung der hier angewendeten Methoden zu treffen, stellt die Bestätigung der positiven Effekte in einer Langzeitstudie ein unausweichliches Kriterium dar.