

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

DISSERTATION

Steifigkeitsuntersuchungen an humanen
Kadaverwirbelkörpern vor und nach Vertebroplastie
mit MRTsignalgebenden Knochenzementen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Heidi Trzenschik
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. C. Disch
2. Priv.-Doz. Dr. med. R. Röttgen
3. Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Bail

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Osteoporose.....	4
1.1.1 Definition und Klinik	5
1.1.2 Epidemiologie und Demographie.....	6
1.1.3 Diagnostische Knochendichtemessung	6
1.1.4 Therapie der osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen	7
1.2 Anatomie und biomechanische Besonderheiten der Wirbelkörper.....	8
1.3 Typen und Klassifikation der Wirbelkörperfrakturen	9
1.3.1 Traumatische Wirbelkörperfrakturen	10
1.3.2 Tumorbedingte Wirbelkörperfrakturen	11
1.3.3 Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen	11
1.4 Grundlagen der Vertebroplastie.....	12
1.4.1 Historischer Überblick	13
1.4.2 Vertebroplastie versus Kyphoplastie	13
1.4.3 Indikationen und Kontraindikationen für die Vertebroplastie	14
1.4.4 Therapieziel der Vertebroplastie.....	15
1.4.5 Wirksamkeit der Vertebroplastie	15
1.4.6 Komplikationen.....	16
1.5 Knochenzemente auf PMMA-Basis.....	17
1.6 Magnetresonanztomographie (MRT)	20
1.6.1 Offenes MRT.....	21
1.6.2 Wirbelkörperkompressionsfrakturen in der MRT-Bildgebung.....	22
1.6.3 Knochenzemente und Vertebroplastie in der Bildgebung	24
1.7 Fragestellung	27
2 Versuchsmaterial und –aufbau, Methoden	28
2.1 Wirbelkörper und Testgruppen.....	28
2.2 Bestimmung der Knochendichte	30
2.3 Knochenzemente und Zusätze	30
2.3.1 BonOs® Inject (Normalzement)	31
2.3.2 Natriumchloridlösung (NaCl-Knochenzement)	32

2.3.3	Ostim® (HA-Knochenzement)	32
2.3.4	Kontrastmittel Gadoterat-Meglumin	33
2.4	Materialprüfmaschine und Testparameter	33
2.5	Definitionen der Materialkennwerte	36
2.6	Bestimmung der Steifigkeit vor und nach der Zementierung	36
2.7	Vertebroplastie der Wirbelkörper	38
2.8	Statistische Auswertung der Daten.....	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Ergebnisse der Knochendichtemessung.....	41
3.2	Zementvolumina der Wirbelkörper bei Vertebroplastie	44
3.3	Übersicht der Messwerte vor und nach der Zementierung	44
3.4	Steifigkeit vor und nach der Zementierung.....	46
3.4.1	Unterschiede in der Zunahme der Steifigkeit nach der Zementierung.....	50
3.4.2	Einflussgrößen auf die Steifigkeit nach der Zementierung	51
3.5	Versagenslast vor und nach der Zementierung	51
4	Diskussion	55
4.1	Klinische Relevanz der Ergebnisse	55
4.2	Methodendiskussion.....	58
4.2.1	Diskussion der Materialeigenschaften	59
4.2.2	Vorbereitung der Wirbelkörper zur Messung	60
4.2.3	Knochenzemente und injizierte Zementvolumina.....	61
4.2.4	Interpretation der Kraft-Weg-Diagramme.....	63
4.3	Der Stand der Vertebroplastie in der aktuellen Fachdiskussion.....	64
5	Zusammenfassung.....	67
6	Summary	69
7	Literaturverzeichnis.....	71
	Lebenslauf.....	80
	Publikationen.....	81
	Danksagung.....	82
	Eidesstattliche Erklärung.....	83

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
BMD	Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte)
BPO	Benzoylperoxid
CE	Conformité Européenne
CNR	Contrast to Noise Ratio (Kontrast-Rausch-Verhältnis)
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry (Dual-Röntgen-Absorptiometrie)
g	Gramm
HA	Hydroxylapatit
kg	Kilogramm
LWK	Lendenwirbelkörper
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMA	Methylmethacrylat
MPa	1 MPa = 1 Million Pa = 1 N/mm ²
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Newton
NaCl	Natriumchloridlösung
PMMA	Polymethylmethacrylat
ppm	parts per million, 10 ⁻⁶
SD	Standarddeviation, Standardabweichung
WK	Wirbelkörper
WS	Wirbelsäule

1 Einleitung

Pathologische Frakturen der Wirbelkörper sind schmerzhaft und haben langwierige Verläufe, die mit einem Verlust an Funktionalität und Lebensqualität einhergehen. Häufigste Ursache ist die Osteoporose. Es kommen jedoch auch Tumoren und Entzündungen als Ursache in Betracht. Neben konservativen und operativen (osteosynthetischen) Behandlungsmethoden hat sich in den letzten 25 Jahren als weltweit anerkannte Therapie die Vertebroplastie durchgesetzt, bei der ein frakturierter oder frakturgefährdeter Wirbelkörper durch Einbringen eines Knochenzements stabilisiert wird.

Um dieses Verfahren noch präziser und sicherer zu gestalten, wäre eine MRT-gestützte Bildgebung sinnvoll. Die Magnetresonanztomographie kommt aufgrund ihrer hohen Auflösung und Detailgenauigkeit in der muskuloskeletalen Bildgebung zunehmend zum Einsatz. Auch die dynamische Echtzeit-MRT-Bildgebung gewinnt mithilfe moderner Geräte, wie beispielsweise dem offenen MRT-System, zunehmend an Bedeutung. Interventionen wie die Vertebroplastie könnten mithilfe der MRT optimal unterstützt werden. Daher wäre die Existenz von im MRT sichtbaren Knochenzementen von großem Vorteil. In Vorversuchen im Labor konnten von Wichlas et al. (2010) neu entwickelte MRTsignalgebende Knochenzemente bereits hinsichtlich ihrer Signalgebung und mechanischen Eigenschaften getestet werden.

In der vorliegenden Arbeit werden nun die stabilisierenden Eigenschaften von MRTsignalgebenden Knochenzementen an humanen Kadaverwirbelkörpern untersucht. Durch Zugabe von Gadolinium und signalverstärkenden Materialien wie Natriumchlorid-Lösung oder Hydroxylapatit wird der herkömmlich verwendete Polymethylmethacrylat-Zement sichtbar und schafft somit die Voraussetzung, dass Vertebroplastien im MRT durchgeführt werden und von der hohen Detailgenauigkeit dieses Bildgebungsverfahrens profitieren können.

1.1 Osteoporose

Insbesondere in Industrieländern ist die Osteoporose eine Erkrankung von zunehmender Wichtigkeit. UNO und WHO stufen die Osteoporose unter die 10 ökonomisch bedeutsamsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts ein (DVO, 2006; WHO, 1999). Die durch sie verursachten Kosten stellen ein Hauptproblem für die Gesundheitssysteme dar, welches sich aufgrund

der demographischen Entwicklung der Bevölkerung noch verschärft wird (Norris, 1992; Stein, 2009). Die Betreuung von Osteoporosepatienten verursacht allein in Deutschland Kosten von rund 10 Milliarden Euro pro Jahr, mit steigender Tendenz (Vogel et al., 2005).

Häufigste Komplikationen der Osteoporose sind Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie Schenkelhals- und Radiusfrakturen (Kanis et al., 2008). Im Jahr 2000 gab es weltweit geschätzte 1,4 Millionen osteoporotisch bedingte Wirbelkörperfrakturen (Johnell, Kanis; 2006).

Aufgrund der weitreichenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten und die volkswirtschaftliche Bedeutung soll das Krankheitsbild der Osteoporose nachfolgend näher vorgestellt werden.

1.1.1 Definition und Klinik

Der Dachverband Osteologie (DVO) definiert in seiner Leitlinie die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist. Dadurch ist ein konsekutiver Anstieg der Knochenfragilität mit der Neigung zu Frakturen gegeben (DVO, 2009).

Die Osteoporose erlangt ihre klinische Bedeutung durch das Auftreten von Knochenbrüchen und deren Folgen, die zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Folgen der Frakturen sind akute und chronische Schmerzen sowie funktionelle Einschränkungen. Osteoporose-assoziierte Frakturen der Extremitäten und Wirbelkörperfrakturen sind bei Frauen und Männern mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Alegre-Lopez et al., 2005; Johnell, Kanis, 2006).

Ätiologisch erfolgt eine Einteilung in eine primäre und eine sekundäre Osteoporose. Zu der primären Osteoporose, der 95% der Fälle entsprechen, zählen die postmenopausale Osteoporose (Typ I-Osteoporose), die senile Osteoporose (Typ II-Osteoporose) und die seltene idiopathische Osteoporose junger Menschen. Die 5% der Fälle ausmachende sekundäre Osteoporose vereint endokrine Ursachen (z.B. Hyperkortisolismus, Hypogonadismus etc.), Malabsorptionssyndrome, Nephropathien, Rheumaerkrankungen und die medikamentös verursachte Osteoporose (z.B. als Nebenwirkung einer Langzeit-Corticoidbehandlung) u.a. (Felsenberg et al., 2008).

1.1.2 Epidemiologie und Demographie

Die Prävalenz einer Osteoporose auf der Grundlage der WHO-Definition einer erniedrigten Knochendichtemessung liegt bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55 Jahren bei etwa 7%. Sie steigt auf 19% im Alter von 80 Jahren an. Für Männer, prämenopausale Frauen und Patienten mit einer sekundären Osteoporose liegen für den deutschen Sprachraum keine ausreichenden Angaben vor (DVO, 2009).

Die jährliche Inzidenz nachweisbarer Wirbelkörperbrüche beträgt in der Altersklasse von 50 bis 79 Jahren etwa 1% bei den Frauen und 0,6% bei den Männern. Die Inzidenz von Wirbelkörper- und nichtvertebralen Brüchen nimmt mit dem Lebensalter exponentiell zu. Wirbelkörperbrüche treten teilweise unter Alltagstätigkeiten auf. Sie sind bei älteren Personen aber oft sturzbedingt. Etwa 30% der älteren Männer und postmenopausalen Frauen, die eine Fraktur erleiden, weisen nach internationalen Studien auch eine erniedrigte Knochendichte (T-Wert $< -2,5$) auf (Siris et al., 2004).

In Deutschland zählt die Osteoporose mit ca. 7–8 Millionen betroffenen Patienten zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten. Frauen erkranken 4- bis 5-mal häufiger als Männer, wobei Frakturen in einem wesentlich früheren Lebensabschnitt auftreten und Frauen länger aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung mit den z.T. drastischen Einschränkungen der Lebensqualität leben müssen. Insgesamt erkrankt etwa jede dritte postmenopausale Frau an Osteoporose (Häussler et al., 2007).

1.1.3 Diagnostische Knochendichtemessung

Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und der Bestimmung von Laborwerten dient die apparative Messung der Knochendichte mit Hilfe von Röntgenstrahlen (Dual-Röntgen-Absorptiometrie bzw. DXA oder auch quantitative Computertomographie bzw. QCT) der Einschätzung zum Vorliegen einer Osteoporose. Die DXA ist die gegenwärtig am häufigsten eingesetzte Methode zur Osteodensitometrie (Hadjji et al., 2002) und wird auch von der Leitlinie der DVO (2009) empfohlen. Sie dient der Erfassung des Ausmaßes der Knochendichteminderung und gibt Aufschluss über ein mögliches Frakturrisiko. Laut DVO beschreibt ein T-Wert gleich oder kleiner $-2,5$ das Vorliegen einer Osteoporose (s. Tabelle 1). Der T-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von jungen geschlechts-

gleichen gesunden Personen um die 30 Jahre. Der T-Wert wird vorwiegend zur Charakterisierung des Knochenmineralgehalts benutzt.

Normal	T-Wert 0 bis -1 SD. Bis ca. 10% Knochendichteverlust.
Osteopenie	T-Wert zwischen -1 bis -2,5 SD. Ca. 10 - 25% Knochendichteverlust
Osteoporose	T-Wert kleiner als -2,5 SD. Mehr als 25% Knochendichteverlust
Schwere Osteoporose	Osteoporose mit Fraktur.

Tabelle 1 *Definition der Osteoporose laut DVO.*

Der Z-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektives von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Personen: $Z = (\text{Messwert minus Mittelwert des altersgleichen Referenzkollektivs}) / \text{Standardabweichung des altersgleichen Referenzkollektivs}$. Bei ihm wird der altersphysiologische Verlauf aus der Rechnung herausgenommen. Von internationalen Fachorganisationen wird der Z-Wert in seiner Bedeutung dem T-Wert nachgestellt. Als Begründung wird aufgeführt, dass das Alter ein wichtiger Risikofaktor ist und damit den T-Wert in seiner Aussagekraft stärkt. Der Z-Wert wird daher dann herangezogen, um prospektiv das Frakturrisiko eines Menschen vorauszusagen und ggf. Präventionsmaßnahmen einzuleiten (Hadji et al., 2002). Übliche Messorte sind die Lendenwirbelkörper 1 bis 4 sowie der Schenkelhals (klinisch bedeutsame Lokalisationen von osteoporosebedingten Frakturen). Für die Wirbelkörperhöhe L5 liegen keine Referenzwerte vor; entsprechende T-Werte können daher nur anhand der höher liegenden Wirbelkörper L 1-4 interpoliert werden.

1.1.4 Therapie der osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen

Ein Großteil der Patienten mit symptomatischen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen kann erfolgreich konservativ behandelt werden, solange keine neurologischen Defizite vorliegen. Zur konservativen Therapie gehören eine adäquate Schmerzmedikation, eine schmerzadaptierte physiotherapeutische Begleitbehandlung und eine medikamentöse antiosteoporotische Therapie. Bei Bedarf können kurzzeitig eingesetzte orthopädische Hilfsmittel wie Orthesen die primäre Heilung unterstützen (Scholz, 2009). Bei Patienten, die auf eine konservative Therapie nicht ansprechen oder bei denen ein Fortschreiten des Sinterungsprozesses droht, ist eine operative

Therapie indiziert. Die zu diesem Zweck entwickelten minimalinvasiven Operationstechniken der Vertebroplastie und Kyphoplastie stellen eine wirksame Methode zur inneren Stabilisierung des Wirbelkörpers mittels Zementinjektion dar (Willburger, Knorth, 2003).

Bevor diese Techniken näher vorgestellt werden, sollen die anatomischen Grundlagen und biomechanischen Eigenschaften der Wirbelkörper benannt und eine Klassifizierung der Wirbelkörperfrakturen vorgenommen werden.

1.2 Anatomie und biomechanische Besonderheiten der Wirbelkörper

Alle Wirbel mit Ausnahme des Atlas (erster Halswirbelkörper, C1) sind nach einem einheitlichen Prinzip aufgebaut, welches je nach Wirbelsäulenhöhe den funktionellen Ansprüchen angepasst ist. Ein Wirbel besteht aus dem ventral gelegenen Wirbelkörper (Corpus vertebrae) und dem Wirbelbogen (Arcus vertebrae) mit Fortsätzen (Processus). Er besitzt eine dünne, kompakte Außenschicht (Corticalis) und eine dichte innere Spongiosa mit vertikal ausgerichteten Tragebälkchen und horizontal angeordneten Knochenbälkchen. Die Grund- und die Deckplatte (Facies intervertebralis) sind im zentralen Bereich porös, außen (Randleiste, Epiphysis anularis) bestehen sie aus festerem Knochen. An ihnen sind die Zwischenwirbelscheiben (Disci intervertebrales) verankert.

Der Wirbelbogen (Arcus vertebrae) entspringt mit zwei Wurzelanteilen (Pediculi arcus vertebrae) an der Dorsalfläche des Körpers und trägt dorsal den Dornfortsatz (Processus spinosus). Zwei dorso-lateral gelegene Querfortsätze (Processus transversus) dienen dem Ansatz der autochthonen Rückenmuskulatur. Der Bogen trägt zwei obere und zwei untere Gelenkfortsätze (Processus articulares superiores und inferiores), die mit den angrenzenden Wirbeln artikulieren (Waldeyer, 2003).

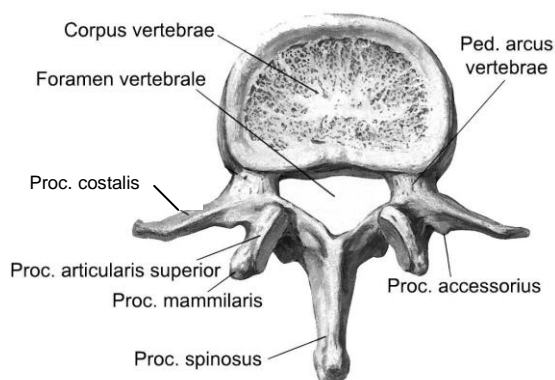


Abbildung 1 Lendenwirbel L2
(Bildquelle: modifiziert nach Benninghoff, 2003).

Die Wirbelkörper sind mechanisch fest und gut belastbar. Sie bestehen aus der festen, steifen äußeren Corticalis (etwa 10%) und dem spongiösen Knochen im Inneren (etwa 90%) mit viscoelastischen Materialeigenschaften. Spongiöser Knochen erscheint wegen der Hohlräume zwischen den Knochenbälkchen inhomogen und wegen der Vorzugsrichtungen der Trabekel zusätzlich anisotrop (Brinckmann, 2000).

Von kranial nach kaudal nimmt das Volumen der Wirbelkörper zu. Dadurch kommt es im Lendenwirbelbereich entsprechend der Anforderung - höhere Druckbelastung - zur Verbesserung der Tragfähigkeit im Bereich der vorderen Säule. Die hintere Säule übernimmt hier vornehmlich die Aufgabe der Zuggurtung. Als Bindeglied der beiden Säulen fungieren die Pedikel, die in der Sagittalebene einer enormen Biegekraft ausgesetzt sind. Die Artikulationsflächen sind nach dorsal geneigt und erlauben so die Aufnahme von Scherkräften (Waldeyer, 2003). Aufgrund ihrer hohen Beanspruchung sind sie stark mineralisiert (White et al., 1990).

Die Druckfestigkeit und der Elastizitätsmodul der Wirbelkörper sind stark beeinflusst vom Alter und dem Grad der Mineralisierung des Knochens bzw. der Osteoporose (Baroud et al., 2006). Da lumbale Wirbelkörper bis zu 90% Spongiosa enthalten und einer überwiegenden Druckbelastung ausgesetzt sind, ist ihr Frakturrisiko bei einer Osteoporose stark erhöht. Die Druckfestigkeit steigt mit dem Quadrat der Knochendichte exponentiell an (Carter et al., 1976), deshalb ist sie bei verminderter Knochendichte im Alter oder bei metabolischen Knochenerkrankungen, wie z.B. bei Osteoporose, stark herabgesetzt (Cullinane et al., 2002). Die Zunahme der Porosität eines Wirbelkörpers von 25% kann zur Abnahme seiner Festigkeit von 50% führen. Im allgemeinen ist die Spongiosa eines Wirbelkörpers im Zentrum am stärksten und in den posterolateralen Arealen am schwächsten ausgebildet (White et al., 1990).

Lumbale Wirbelkörper gesunder Erwachsener haben eine durchschnittliche Druckfestigkeit von 5,6 MPa (White et al., 1990). Die maximale Druckfestigkeit für Wirbelkörper nimmt im Laufe des Lebens um mehr als die Hälfte ab: von 6 MPa im Alter von 20 Jahren auf 2,6 MPa im Alter von 80 Jahren (Mosekilde et al., 1986). Ein hohes Lebensalter stellt den größten Risikofaktor für ein gesteigertes Frakturrisiko dar.

1.3 Typen und Klassifikation der Wirbelkörperfrakturen

Eine Fraktur liegt definitionsgemäß dann vor, wenn die inneren Stützen des Körpers oder der Glieder durch eine äußere Gewalteinwirkung beschädigt werden (Böhler, 1941). Modernere

Definitionen ergänzen den Frakturbegriff um Schmerzen und einen Funktionsverlust, welche mit einer Kontinuitätsunterbrechung des Knochens einhergehen (Siewert, 2006).

In Anlehnung an Whitesides (1977) 2-Säulen- und das von Denis (1983) weiterentwickelte 3-Säulen-Konzept hat sich in der klinischen Praxis die AO-Klassifikation thorakolumbalen Wirbelsäulenverletzungen nach Magerl et al. (1994) allgemein durchgesetzt, die drei Hauptgruppen mit typischen Verletzungsmustern unterscheidet (s. Abbildung 2):

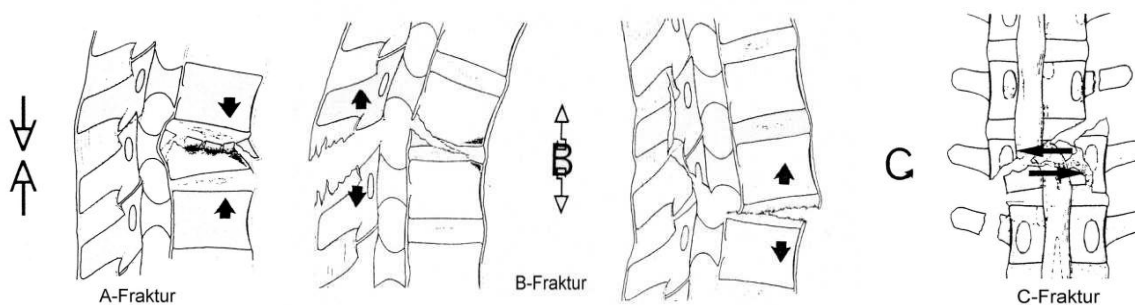


Abbildung 2 Frakturklassifikation der Wirbelsäule nach Magerl (Magerl et al., 1994).

A = Kompression (Höhenverlust des Wirbelkörpers, dorsaler Ligamentkomplex intakt)

B = Distraktion (horizontale Zerreißung einer oder beider Säulen oder aller drei Säulen mit querer Bandruptur)

C = Rotation (Ruptur der längs verlaufenden Bänder)

Wirbelkörperfrakturen werden hinsichtlich ihrer Ätiologie als traumatisch oder pathologisch unterschieden. Eine traumatische Fraktur kann direkt (z.B. durch Sturz oder Unfall) oder durch indirekte Gewalteinwirkung (Kompression, Flexion oder Rotation) verursacht werden. Eine pathologische Fraktur wird durch ein inadäquates Trauma bei verminderter Belastbarkeit des Knochens infolge von Entzündungen, malignen Tumoren des Knochens, Knochenmetastasen oder durch metabolische Erkrankungen (z.B. Osteoporose) verursacht.

1.3.1 Traumatische Wirbelkörperfrakturen

Den traumatisch bedingten Wirbelkörperfrakturen liegt immer ein adäquates Trauma zugrunde. Sie haben meist einen deutlich höheren Schweregrad als osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (Scholz et al., 2009). Häufige Ursachen sind Verkehrs- und Sportunfälle sowie Stürze aus großer Höhe. Über 50% der Wirbelkörperfrakturen betreffen den thorakolumbalen Übergang, wobei

zahlenmäßig der 1. Lendenwirbelkörper am häufigsten frakturiert (Müller et al., 2008). Frakturen mit Instabilität, Fehlstellung und radikulärer Kompression sollten operativ mit Osteosynthesen versorgt werden (Berchtold et al., 2008).

1.3.2 Tumorbedingte Wirbelkörperfrakturen

Destruktive Wirbelfrakturen stellen eine Hauptkomplikation von Wirbeltumoren und -metastasen dar. Primärtumore der Wirbelsäule machen nur etwa 10% aus. Hierzu gehören u.a. Myelome, Chondrosarkome, maligne Lymphome und Chondrome. Den weitaus größeren Anteil bilden ossäre Metastasen maligner Tumore (Chi et al., 2008). Hier zählen maligne Melanome, Schilddrüsen-, Mamma-, Prostata-, Bronchial- und Nierenzellkarzinome zu den häufigsten Primarii (Schaser et al., 2007). Das Wachstum der Tumore bzw. Metastasen geht mit Rückenschmerzen und auch neurologischen Defiziten einher. Im Unterschied zu den Behandlungszielen bei traumatischen oder osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen steht eine palliative Schmerzreduktion neben der Stabilisierung zur Vermeidung von Sekundärschäden im Vordergrund der chirurgischen Therapie (Fourney et al., 2003; Schaser et al., 2007).

Für Patienten mit metastatisch bedingten stärksten Rückenschmerzen stellt die Vertebroplastie eine geeignete Therapie zur Schmerzreduktion und Wirbelkörperstabilisierung dar, insbesondere dann, wenn eine offene chirurgische Intervention nicht in Frage kommt (Schaser et al., 2007).

1.3.3 Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen

Bei der Osteoporose lassen sich im Knochen sowohl an der Corticalis (Abnahme ihrer Dicke) als auch in der Spongiosa charakteristische Veränderungen beobachten. (s. Abbildung 3).



Abbildung 3 Links im Bild gesundes und rechts osteoporotisches Knochengewebe (Bildquelle: Leibniz-Institut, Kiel).

Die Zahl und auch die Dicke der einzelnen Trabekel werden reduziert, womit sich die Architektur der Wirbelkörper verändert. Horizontal angeordnete Trabekel, die die vertikal verlaufenden, last-tragenden Trabekel untereinander stabilisieren, werden dünner und können zum Teil vollständig abgebaut werden. Daraus resultiert ein enormer Stabilitätsverlust des gesamten trabekulären Gefüges. Bevor eine makroskopisch sichtbare und radiologisch nachweisbare Fraktur eintritt, sind solche atrophischen Prozesse im Mikrobereich des Knochens bereits abgelaufen.

Hinsichtlich der Entstehung, Klassifikation und Therapie werden vertebrale Sinterungsfrakturen als Folge eines Knochenmasseverlustes – dies betrifft den größten Teil osteoporotischer Frakturen – von traumatischen Frakturen bei Osteoporose unterschieden. Die osteoporotische Fraktur bezeichnet eine Wirbelkörperfraktur oder -sinterung ohne adäquates Trauma. Häufig beschreiben die Patienten einen spontanen sturzunabhängigen Schmerzbeginn nach einem Hebevorgang, Hustenstoß oder nach dem bloßen Aufstehen aus dem Sitzen. Osteoporotische Frakturen stellen sich meist als Deckplattenimpressionsfrakturen (in der Regel Typ A1 Fraktur) dar (Scholz et al., 2009). Es handelt sich hierbei am häufigsten um die Typen A1.1 (Deckplattenimpressionen) und A1.3 (Wirbelkörperkollaps bzw. -impaktion).

Durch Osteoporose verursachte Wirbelkörperfrakturen stellen das Haupteinsatzgebiet für die Vertebro- und Kyphoplastie dar.

1.4 Grundlagen der Vertebroplastie

Bei der Vertebroplastie wird transkutan über einen Trokar eine großlumige Nadel in einen frakturierten Wirbelkörper eingebracht, durch welche Knochenzement appliziert wird (s. Abbildung 4).

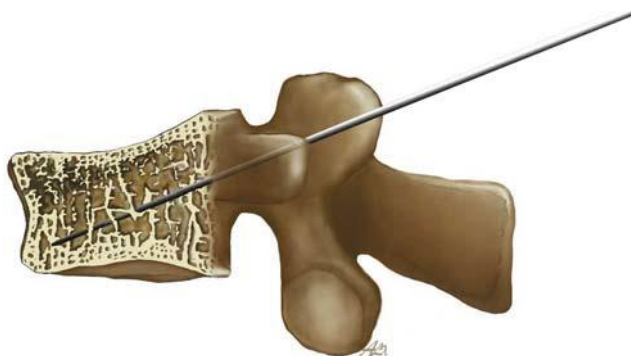


Abbildung 4 Technik der Vertebroplastie: Einbringen der Nadel transpedikulär in den Wirbelkörper (Bildquelle: Becker, 2006).

Durch die Zementinjektion in den Wirbelkörper wird eine innere Stabilisierung herbeigeführt, die Mikrobewegungen verhindert, welche ansonsten zu einer permanenten Reizung des schmerzfaserreichen Periosts führen (Müller et al., 2010). Zuvor bettlägerige Kranke werden rascher schmerzfrei und können schneller mobilisiert werden. Die Operation wird in Lokalanästhesie oder - bei der Versorgung mehrerer Wirbel - in Vollnarkose durchgeführt (Becker, 2006).

1.4.1 Historischer Überblick

Galibert und Deramond führten 1984 in Frankreich erstmals eine Vertebroplastie durch. Sie beschrieben damals ein minimal invasives Verfahren zur Behandlung aggressiver Wirbelkörperhämangiome (Galibert et al., 1987). Sie verfolgten dabei das Ziel, die durch das verdrängende Wachstum von Hämangiomen in Wirbelkörpern entstandenen Hohlräume aufzufüllen sowie durch Embolisation das hämangiöse Gefäßkonvolut selbst zu therapieren.

Das Einsatzgebiet der Vertebroplastie wurde im Laufe der Jahre aufgrund vielversprechender Resultate auf osteolytische Metastasen, Myelome (Cortet et al., 1997) sowie auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (Galibert, Deramond, 1990) ausgedehnt. Innerhalb der vergangenen 20 Jahre entwickelte sich die Vertebroplastie zum Standardverfahren für die Behandlung therapie-refraktärer osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen.

1.4.2 Vertebroplastie versus Kyphoplastie

Im Unterschied zum primären Einsatz der Vertebroplastie bei Hämangiomwirbeln wurde die Technik der Kyphoplastie speziell für die Anwendung am osteoporotischen Knochen weiterentwickelt. 1998 erfand der amerikanische Orthopäde Mark A. Reiley einen Ballon, der den frakturierten Wirbelkörper wieder aufrichten konnte. Erreicht wurde dies durch eine Weiterentwicklung der Vertebroplastie, indem minimal-invasiv in den Wirbelkörper eingebrachte Ballons eine Frakturposition durch schrittweise, druckkontrollierte Füllung ermöglichten. Nach der Entfernung des Ballons verblieb ein Hohlraum, welcher wie bei der Vertebroplastie mit einem Augmentationsmaterial (Knochenzement), in den meisten Fällen Polymethylmethacrylat (PMMA), ausgefüllt wurde (Garfin et al., 2001).

Sowohl bei der Vertebroplastie als auch bei der Kyphoplastie wird eine Aufrichtung des frakturierten Wirbelkörpers durch eine Lagerung des Patienten während der Operation im ventralen Durchhang angestrebt.

Ein Vorteil der Kyphoplastie besteht in der Einbringung von hochviskösen Zementen in den

präformierten Hohlraum, der unter niedrigem Druck appliziert werden kann. Gegenüber der Vertebroplastie kann so eine niedrigere Leckagerate erreicht werden (Hillmeier, 2010). In einem systematischen Review beschreiben Felder-Puig et al. (2009) Zementaustritte von 20 – 40% bei Vertebroplastie im Unterschied zu 8% bei Kyphoplastie. Einen Nachteil bedeuten die hohen Kosten der Kyphoplastie, bedingt durch das teure Einmalinstrumentarium. Während der Prozedur wird der Kyphoplastie eine höhere Schmerzintensität zugeschrieben, so dass eine Allgemeinanästhesie nötig ist (Kessler, 2010). Nach der Operation bestehen bezüglich der Schmerzreduktion gegenüber der Vertebroplastie keinerlei Vorteile (Taylor et al., 2006 und 2007, Luo et al., 2010).

In der Fachsprache werden Vertebroplastie und Kyphoplastie in jüngerer Zeit unter dem Begriff Zementoplastie zusammengefasst. Beide Verfahren werden traditionell unter Bildwandlerkontrolle durchgeführt. Eine präzise Durchführung im MRT wird möglich sein, sobald taugliche MRTsignalgebende Knochenzemente erhältlich sind.

1.4.3 Indikationen und Kontraindikationen für die Vertebroplastie

Die Kernindikation für die Vertebroplastie ist eine anhaltend schmerzhafte Wirbelfraktur, welche im Verlauf einen zunehmenden schmerzhaften Stellungsverlust zeigt (Heini, 2010). In einer systematischen Übersicht haben Felder-Puig et al. (2009) die Indikationsstellung zur Vertebroplastie zusammengetragen. Demnach sind osteoporotische Kompressionsfrakturen von Wirbelkörpern mit intakter Hinterwand, durch Metastasen bedingte Osteolysen im Wirbelkörper, primär gutartige Wirbelkörper Tumoren, z.B. Hämangiome, und traumatische Kompressionsfrakturen von Wirbelkörpern mit intakter Hinterwand (sog. stabile Frakturen, Typ A1 nach Magerl, 1994) durch Vertebroplastie behandelbar.

Als absolute Kontraindikation sind asymptomatische, stabile Wirbelkörperfrakturen zu sehen, da eine Behandlung keinerlei Verbesserung der Beschwerdesymptomatik des Patienten erwarten lässt. Bei Berstungsfrakturen mit einer Verletzung der Hinterwand und Vertebra plana besteht die Gefahr des unerwünschten Zementaustritts; die Indikation zur Vertebroplastie ist in diesem Fall sehr kritisch zu prüfen. Eine bekannte Allergie gegenüber einer der für die Prozedur notwendigen Komponenten, insbesondere gegenüber einem Bestandteil des Knochenzements, ist als Ausschlusskriterium zu werten. Lokale oder systemische Infektionen, vor allem eine floride Osteomyelitis oder Spondylodiszitis, ebenso wie therapierefraktäre Koagulopathien oder

hämorrhagische Diathesen schließen die Durchführung einer Vertebroplastie aus (Felder-Puig et al., 2009).

Relative Kontraindikationen zur Vertebroplastie gelten nach Hoffmann et al., 2003, für Patienten

- mit einem Alter von unter 60 Jahren (befürchtet wird eine Langzeitunverträglichkeit des Knochenzements durch einen ungünstigen Einfluss auf die benachbarten, noch gesunden Wirbelsegmente)
- mit radikulärer Symptomatik im zu therapierenden Segment, wenn die Therapie nicht im Zusammenhang mit dekomprimierenden, nervenentlastenden Maßnahmen durchgeführt wird
- mit Tumoren, die den Spinalkanal einengen. Hierbei bedarf es einer von Fall zu Fall unterschiedlichen Vorgehensweise (z.B. Dekompression mit Tumorresektion, mehrsegmentale interne oder externe Osteosynthese)
- mit Frakturen in mehr als drei Wirbelkörperhöhen. Diese sollten nicht in EINER Sitzung behandelt werden
- mit einer manifesten bakteriellen Infektion
- mit stabilen Wirbelkörperfrakturen, die mehr als 2 Jahre zurückliegen
- mit osteoplastischen (knochenbildenden) Metastasen.

1.4.4 Therapieziel der Vertebroplastie

Ziel der Behandlung ist die kurz- und langfristige Schmerzreduktion bzw. -freiheit der betroffenen Patienten. Die Mobilität und Funktionsfähigkeit sollen verbessert werden, damit die Patienten früher aus dem Krankenhaus entlassen, ambulant mobilisiert und wieder aktiv und möglichst ohne Einschränkungen am Leben teilhaben können (Felder-Puig et al., 2009).

1.4.5 Wirksamkeit der Vertebroplastie

Zu den klinischen Ergebnissen der Vertebroplastie von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen liegen weit über 200 publizierte Studien vor, die nahezu alle über deutliche Besserungen der Beschwerden berichten.

Nahezu alle publizierten Studien berichten über eine deutliche Schmerzreduktion von durchschnittlich 5 Punkten auf der Visual Analog Scala (VAS) und eine bis zu 64%ige Verbesserung der Funktionalität, was als klinisch relevant zu werten ist (Felder-Puig et al., 2009). Auch im Vergleich zu konservativen Therapieformen erzielen die Patienten nach Vertebroplastie eine Schmerzlinderung von bis zu 7,2 Punkten auf der VAS (Nakano et al., 2006) und eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit zwischen 19% (Voormolen et al., 2007) und 72% (Komp et al., 2004).

Ferner wurde der Gebrauch von Schmerzmitteln evaluiert, dieser sank um bis zu 75% nach erfolgreicher Vertebroplastie (Liliang et al., 2005; Kaufmann et al., 2006).

Bei der Therapie von Tumorerläsionen an der Wirbelsäule konnten mit der Vertebroplastie signifikante Schmerzlinderung und Verbesserungen der Funktionalität erzielt werden (Fourney et al., 2003; Mendel et al., 2009; Tancioni et al., 2010). Allerdings fallen die Ergebnisse bei dieser Patientengruppe nicht so deutlich aus wie bei den Patientengruppen mit osteoporotisch bedingten Frakturen. Es kann angenommen werden, dass viele der Tumorpatienten bereits mehrfach (teils erfolglos) vorthapiert wurden, etwa durch Radiatio (Barr et al., 2000). Als Behandlungsziel wird vornehmlich eine palliative Schmerzlinderung genannt (Schaser et al., 2007).

Inzwischen sind mehrere randomisierte, kontrollierte Studien veröffentlicht worden, die den Nutzen der Vertebroplastie hinterfragten und die Fachwelt zu kontroversen Diskussion anregten (u.a. Bono et al., 2009; Boszczyk, 2010; Böcker et al., 2010; Buchbinder et al., 2009, 2010; Kallmes et al., 2009, 2010; Weber, 2010; s. dazu Kapitel 4.3 der Diskussion).

1.4.6 Komplikationen

Eine gefürchtete Komplikation bei der Wirbelkörperaugmentation stellt das unkontrollierte Herausfließen des noch zähflüssigen Zements aus dem Wirbelkörper in die Umgebung dar (Leckage). Ein lokaler Zementaustritt ist mit bis zu 40% der Interventionen die häufigste Komplikation der Vertebroplastie. Allerdings bleiben diese Ereignisse zumeist ohne klinische Relevanz (Felder-Puig et al., 2009).



Abbildung 5 Zementembolie im vertebrealen Venenplexus bei einer Patientin nach Vertebroplastie (Bildquelle: Han D et al., 2003).

Diesen Leckagen kann durch die Wahl geeigneter Zemente begegnet werden (Lin et al., 2010). Auch die Wahl eines geeigneten bildgebenden Verfahrens, wie z.B. die Echtzeit-MRT, könnte den Leckagen vorbeugen.

In der Literatur wird zudem u.a. über Schmerzzunahme, Lungenembolie, epidurale Kompressionen, Infektionen, Rippenfrakturen, Radikulopathien sowie Becken- und Beinvenenthrombosen berichtet (Eck et al., 2008; Cosar et al., 2009). Mehrere Autoren beschreiben Frakturen angrenzender Wirbelkörper, sog. Anschlussfrakturen, aufgrund der erhöhten Steifigkeit des augmentierten Wirbels (Uppin et al., 2003; Trout et al., 2006). Neuere Studien belegen allerdings, dass mögliche Anschlussfrakturen vor allem durch den Grad der bestehenden Osteoporose und eine verbleibende kyphotische Fehlstellung hervorgerufen werden (Heyde et al., 2010; Movrin et al., 2010) und nicht ausschließlich der Vertebroplastie zugeschrieben werden können.

1.5 Knochenzemente auf PMMA-Basis

Für endoprothetische Eingriffe gilt das Polymethylmethacrylat (PMMA) zurzeit als Goldstandard. Es bildet die Grundlage der allermeisten derzeit auf dem Markt erhältlichen Knochenzemente (Heini, 2010; Lewis et al., 2006; Kühn, 2000). Zemente auf der Basis anderer Substanzen, wie z.B. Calciumphosphat, sind Gegenstand klinischer Studien, erreichen zurzeit aber noch nicht die Zuverlässigkeit von PMMA (Blattert, 2009; Heini, 2010; Romieu et al., 2010).

Methylmethacrylat (MMA), ein Ester der Methacrylsäure, ist bereits seit dem Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts Gegenstand intensiver chemischer Forschung. In Tübingen promovierte Otto Röhm 1901 mit dem Thema „Über Polymerisationsprodukte der Acrylsäure“. Er etablierte in der von ihm gegründeten Firma Röhm & Haas bereits 1928 die großtechnische

Produktion von MMA.

Potenzielle weitere Einsatzgebiete der Substanz wurden in den folgenden Jahren intensiv erforscht. Durch die Polymerisation von gemahlenem, pulverförmigem Polymethylmethacrylat (PMMA) mit flüssigem Monomer entstand eine teigähnliche Masse. Diese härtete unter Hinzugabe von Benzoylperoxid (BPO) unter Erwärmung bis auf 100°C in Gipsformen aus. Als Produkt entstand ein harter, glasklarer Kunststoff. Dieser wurde 1936 patentiert und sorgte 1937 anlässlich der Weltausstellung in Paris unter der registrierten Markenbezeichnung Plexiglas® für Aufsehen (Kühn, 2000; Burkhardt, 2003).

Das Jahr 1943 kann als die Geburtsstunde der heutigen Knochenzemente angesehen werden. Damals zeigten die Firmen Degussa und Kulzer, dass die Aushärtung von MMA auch unter Raumtemperatur durch Zugabe eines Co-Initiators zusätzlich zu BPO möglich war (Serbetci et al., 2004). Es dauerte jedoch noch bis zum Jahr 1951, ehe PMMA-Knochenzemente erstmals für eine Kranioplastik in der chirurgischen Praxis eingesetzt wurden (Elliott et al., 1951). 1958 gelang es Sir Charnley in Grossbritannien erstmals, Hüftkopfprothesen mit PMMA im Femur zu verankern. Er begründete damit eine völlig neue Operationstechnik, auf deren Grundlagen bis heute operiert wird (Charnley, 1964).

Aufgrund des weltweit gewachsenen Interesses an PMMA-Knochenersatzmaterialien wurde 1978 mit der Schaffung einer einheitlichen Prüfbasis begonnen, welche in der bis heute aktuellen ISO-Norm 5833/2 als allgemein anerkannter Standard fortbesteht. Diese Norm beschreibt die mechanische Prüfung der Druck- und Biegefestigkeit sowie des Elastizitätsmoduls von Knochenzementen für den Einsatz in der Endoprothetik. Eine einheitliche und verbindliche Vorgabe für die Anforderungen an einen Knochenzement für die Vertebroplastie oder die Kyphoplastie besteht bislang nicht, obwohl bereits einige Vorschläge zu den Materialeigenschaften von Knochenzementen für die Anwendung an der Wirbelsäule eingebracht wurden (Demian, McDermott, 1998; Kühn, 2000; Belkoff et al., 2000 und 2002; Jasper et al., 2002; Arabmotlagh et al., 2010).

Die Auflagen für die Zulassung eines Knochenzementes zur Anwendung in der Klinik sind seit 1998 in Deutschland gelockert worden. Bis dahin galten Knochenzemente als Arzneimittel und unterlagen dem strengeren Arzneimittelgesetz. Inzwischen wurden sie als Medizinprodukte eingestuft, was eine Zulassung erheblich erleichterte und zu einer inzwischen fast unüberschaubaren Menge an angebotenen Produkten mit verschiedenen Eigenschaften führte (Kühn, 2000).

PMMA als Material für endoprothetische Eingriffe ist preiswert, besitzt eine hohe mechanische Stabilität, ist biologisch inaktiv und inert (Heini, 2010). Entscheidend für den Gebrauch sind die Verarbeitungseigenschaften und die Viskositäten, die sich je nach Handelsprodukt stark unterscheiden können.

Für die Vertebroplastie ist die Benutzung von höher viskosem Zement günstig, da die Zementaugmentation dadurch besser kontrolliert werden kann. Die Injektion von dünnflüssigem Zement erhöht die Gefahr von Zementaustritten aus dem Wirbelkörper, die zur Schädigung von Nervenwurzeln und/oder des Rückenmarks führen können. Zudem besteht die Gefahr des Auftretens von Zementembolien (Heini, 2010; Han D et al., 2003). Andererseits erfordert die Vertebroplastie einen Zement, der sich trotz seiner höheren Viskosität noch über eine Kanüle applizieren lässt und eine relativ große Verarbeitungsbreite (Zeitspanne der Bearbeitbarkeit) besitzt. Beeinflussen lässt sich die Viskosität durch das Anmischverhältnis Pulver/Flüssigkeit, die Luftfeuchtigkeit und die Umgebungstemperatur (Breusch, 2003).

Vorbehalte gegenüber PMMA bestehen aufgrund einer potenziellen Toxizität. Vor allem bei der Verarbeitung von noch nicht vollständig polymerisierten Monomerkomponenten können diese lokal-toxische Gewebereaktionen auslösen (Kalteis, 2004). Durch die Aussonderung von primär toxischen Materialien und die Beachtung der Anmischzeiten des Herstellers sind diese Reaktionen aber vermeidbar. In den letzten fünf Jahren sind in der Literatur für die Vertebroplastie und Kyphoplastie keine derartigen Zwischenfälle beschrieben worden. Ebenso wurden thermische Schäden wie noch Jahre zuvor (u.a. Wilkes, 1994) im umliegenden Gewebe nicht mehr beobachtet (Anselmetti, 2009; Aebli, 2006).

Biomechanische Untersuchungen zeigen keine Unterschiede zwischen der Verwendung von PMMA-Zement und anderen Zementarten hinsichtlich der Kompressionsfrakturen in benachbarten Wirbelkörpern (Boger et al., 2007; Heyde et al., 2010). Erste Langzeit-Studien des PMMA-Werkstoffes unter in-vivo-Bedingungen ergaben eine voll erhaltene Stabilität sowie keinerlei anatomische Degenerationsprozesse aufgrund des implantierten Zements in den umliegenden Strukturen. Die Langzeit-Sicherheit wurde positiv beurteilt (Franc et al., 2010). Langzeitverläufe hinsichtlich der Biokompatibilität und des Knochen-Remodelings sind bislang nicht hinreichend untersucht.

Knochenzemente müssen für die Anwendung in der Zementoplastie röntgenopak sein, da das Einbringen des Zements unter Röntgenkontrolle stattfindet. Dies wird durch Zusatz von

Röntgenkontrastmitteln wie Bariumsulfat oder Zirkoniumdioxid erreicht.

Bislang sind keine Knochenzemente erhältlich, die die Vertebro- oder Kyphoplastie in der Magnetresonanztomographie ermöglichen. Hierfür würden spezielle Kontrastmittelzusätze für die PMMA-Zemente benötigt. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Entwicklung eines solchen MRT-fähigen Zements leisten.

1.6 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren. Es ist aufgrund seiner hochauflösenden Darstellung von Weichteilen im menschlichen Körper und der Möglichkeit der Echtzeit-Darstellung anderen Bildgebungsverfahren wie der Computertomographie (CT) oder dem Röntgen überlegen. Hervorzuheben ist die Eigenschaft, ohne potenziell schädliche ionisierende Strahlung auszukommen.

Für die Vertebroplastie würde die MRT bedeutende Vorteile bieten. Bislang wird das Einbringen des Zements unter Durchleuchtungskontrolle durchgeführt. Dieses Verfahren liefert lediglich ein zweidimensionales Projektionsbild und zudem besteht eine Belastung durch ionisierende Strahlung für die Patienten und das beteiligte Personal. Dagegen ist die MRT ein Schnittbildverfahren, welches sehr detaillierte Informationen in mehreren Ebenen liefert. In der MRT lassen sich die Strukturen der Wirbelsäule klar abgrenzen. Insbesondere die eindeutige Identifikation von Rückenmark, Nerven und Gefäßen machen Eingriffe wie die Zementoplastie in dieser riskanten Region sicherer (Wichlas et al., 2010).

Grundlage für die MRT ist das Vorhandensein von Wasserstoffatomen in allen menschlichen Geweben, hauptsächlich in Form von Gewebsflüssigkeit. Die Protonen in den Atomkernen sind positiv geladen und haben einen Drehimpuls, den sog. Spin. Das Proton besitzt dadurch ein magnetisches Moment und kann bei Bewegung eine Spannung in einer Empfangsspule erzeugen (Weishaupt et al., 2009).

Legt man nun ein hohes Magnetfeld an, welches durch den Kernspintomographen erzeugt wird, richten sich die Protonen längs zum Magnetfeld aus. Nach der Einstrahlung eines Hochfrequenz-Impulses (erzeugt mittels einer Radiowelle) werden die Protonen auf ein höheres Energieniveau gehoben und gleichzeitig in ihrer Präzessionsbewegung (Kreiselbewegung der Spins) synchronisiert. Nach Abschalten des Impulses kehren die Protonen wieder in ihren

Ursprungszustand zurück. Bei diesem als Relaxation bezeichneten Vorgang wird Energie freigesetzt, die gemessen werden kann. Diese Energie ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes und der Gewebeart. Als T1 bezeichnet man eine longitudinale Relaxation, als T2 eine transversale Relaxation.

Protonendichte, T1 und T2 sind spezifische Merkmale, anhand derer sich Gewebe identifizieren lassen und Bilder mit hohen Gewebekontrasten erzeugt werden können. Durch Betonung einzelner Parameter, z.B. der Relaxationszeiten, können Gewebe sogar ohne Kontrastmittel sehr spezifisch voneinander abgegrenzt werden. Der Einsatz von Kontrastmitteln, üblicherweise Gadolinium(III)-Verbindungen, erhöht die Relaxationszeiten erheblich und führt damit zu noch besseren Kontrastergebnissen (Weishaupt et al., 2009).

Kontinuierliche Forschung führt zur Entwicklung immer leistungsfähigerer Geräte. Real-Time-Darstellungen und eine Vielzahl unterschiedlicher Sequenzen bieten verschiedene Interventionsmöglichkeiten wie beispielsweise Injektionen oder Tumorablationen an der Wirbelsäule und den Bandscheiben. Diese Vorteile führen zu einem immer stärkeren Einsatz der MRT im klinischen Alltag. Von den neueren Entwicklungen bietet sich vor allem das offene MRT-System für die Vertebroplastie an.

1.6.1 Offenes MRT

Herkömmliche Magnetresonanztomographen besitzen eine röhrenförmige Anordnung der Magneten, wodurch ein enger Tunnel entsteht, in dem der Patient gelagert wird. Abgesehen von der räumlichen Beeinträchtigung der Patienten (diese beklagen Ängstlichkeit, Engegefühl bis zur Klaustrophobie) sind viele Funktionsuntersuchungen der Wirbelsäule und Extremitäten wegen der räumlichen Enge nicht durchführbar. Chirurgische Eingriffe „im Tunnel“ sind nicht möglich. Diese Nachteile führten zur Entwicklung der offenen Hochfeld-MRT-Systeme, die seit neuerer Zeit zur Verfügung stehen. Eine weitere Alternative sind Short-Bore-Geräte mit kürzerer und breiterer Tunnelöffnung. Ihre Vorteile liegen in ihrem verbesserten Raumangebot und der guten Zugänglichkeit zum Patienten. Wie auch beim konventionellen MRT-Gerät können die Schnittbilder in Echtzeit gescannt werden. Diese Eigenschaften bieten die Voraussetzung für die Vornahme einer Reihe von medizinischen Interventionen (z.B. Operationen im offenen MRT-Gerät) wie beispielsweise perkutanen Nukleotomien, Leberteilresektionen und auch Vertebroplastien.

Aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften im Magnetresonanztomographen besteht die

Notwendigkeit zur Verwendung speziell angefertigter MRT-kompatibler chirurgischer Instrumente und Materialien. Dieser Aufgabe widmet sich seit 2007 die „Arbeitsgemeinschaft offenes MRT“ an der Charité Universitätsmedizin Berlin.



Abbildung 6 Offenes MRT. Das Gerät Philips 1.0 T High Field Open wird in der Charité-Universitätsmedizin Berlin eingesetzt.

Gerade für die Vertebroplastie wäre die Entwicklung eines Kontrast gebenden Knochenzements für die Untersuchungen im (offenen) MRT ein praxisrelevanter Fortschritt für die Behandlung von Patienten mit Wirbelkörperfrakturen und –läsionen. Dieses Ziel verfolgt die vorliegende Promotionsarbeit.

1.6.2 Wirbelkörperkompressionsfrakturen in der MRT-Bildgebung

Die MRT ist inzwischen bei der Darstellung knöcherner Defekte sowie degenerativer, tumoröser und entzündlicher Prozesse am Knochen aufgrund ihrer Präzision anderen Bildgebungsverfahren überlegen (Carrino und Blanco, 2006; Smith und Carrino, 2008).

Bei Patienten mit Wirbelkörperkompressionsfrakturen kann die MRT zur Diagnostik eingesetzt werden. Mit der von Modic et al. (1988) entworfenen Klassifikation lassen sich degenerative Veränderungen des Knochenmarks angrenzend an die Deck- und Bodenplatten der Wirbelkörper unterscheiden (s. Tabelle 2).

Einteilung	Definition	MRT-Signalintensität
Typ I	Ödeme, Entzündliche Veränderungen	T 1 hypointens T2 hyperintens
Typ II	Degeneration, Ersatz von Knochenmark durch Fettmark	T1 hyperintens T2 leicht hyper- oder isointens
Typ III	Sklerosierung	T1 hypointens T2 hypointens

Tabelle 2 Einteilung der endplattennahen Knochenmarkstruktur, sog. Modic Klassifikation (nach Modic et al., 1988).

Die Einteilung nach Modic erlaubt jedoch keine endgültige Diagnose und gibt lediglich Hinweise auf den Pathomechanismus der Schädigung. So deuten in der T-1-Wichtung hypointense Signale beim Typ I auf Knochenmarksödeme hin. Diese sind durch den Abriss von Marktrabekeln mit konsekutiven interstitiellen Flüssigkeitsansammlungen und Blutungen bedingt, wie sie beispielsweise bei Endplatteninstabilitäten oder -fissuren auftreten (Rahme et al., 2008).

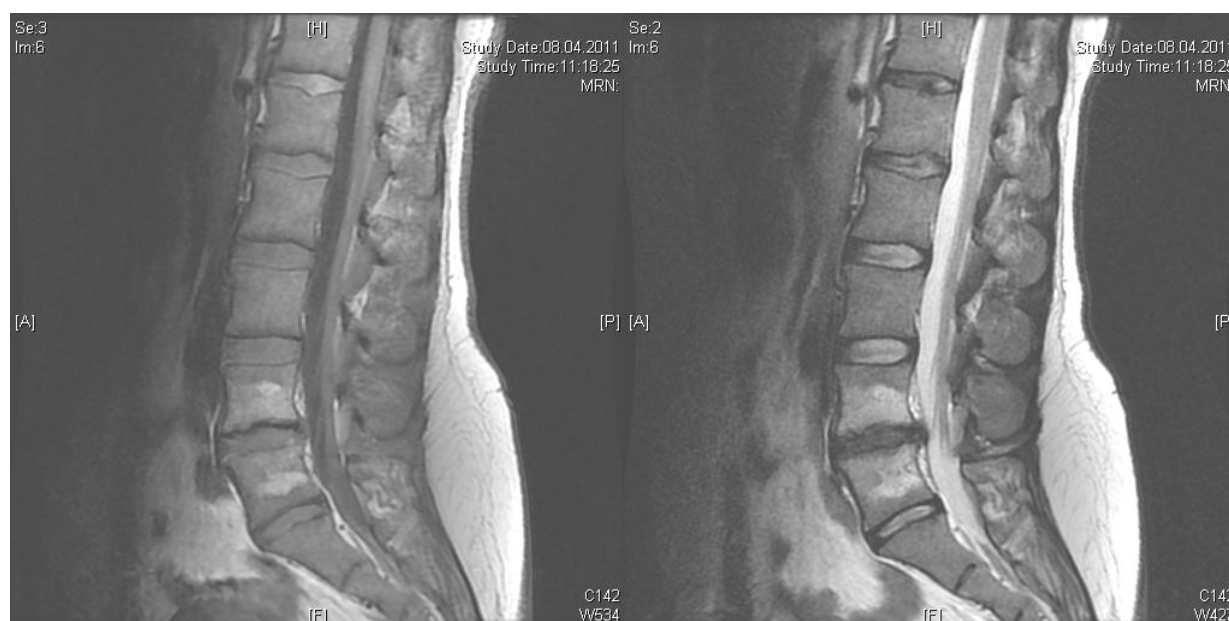


Abbildung 7 Modic Typ II Veränderungen (links T1-Wichtung, rechts T2-Wichtung): Markraum-ödem in L4 und L5 in Nähe der Endplatten in Form von hyperintensiven Strukturen (Bildquelle: mit freundlicher Genehmigung des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin).

1.6.3 Knochenzemente und Vertebroplastie in der Bildgebung

Herkömmliche PMMA-Knochenzemente sind in der MRT nicht eindeutig erkennbar. Grund dafür ist die fehlende Signalgebung durch freie Protonen, die in wasserfreiem, hydrophobem Polymethylmethacrylat (PMMA) nicht vorhanden sind. Der Zement kann also in der MRT-Bildgebung lediglich indirekt erkannt werden (Wichlas et al., 2010).

Bei der Kontrolle der Zementaugmentation wäre die MRT-Bildgebung sinnvoll einsetzbar. Aufgrund des fehlenden Signals der Knochenzemente können die bei einer Vertebroplastie entstandenen Komplikationen, wie z.B. Refrakturen, Zementextravasate, Zementlockerungen, nur indirekt durch Zeichen von Flüssigkeit in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen erkannt werden (Lin et al., 2009).

Die MRT wird bereits zur Abklärung von Refrakturen eingesetzt. Da jedoch die implementierten Knochenzemente bislang nicht sichtbar sind, muss derzeit noch eine zusätzliche konventionelle Röntgenaufnahme erstellt werden (Fossaceca et al., 2007; Han et al., 2009).

Es gibt Anstrengungen verschiedener Art, die Vertebroplastie sicherer zu gestalten. Dazu gehört u.a. die intraoperative 3D-Darstellung der verwendeten Trokare und Vertebroplastienadeln mittels CT, um deren genaue Position darzustellen und bei Fehlpositionen Korrekturen ausführen zu können und somit Zementaustritte zu verhindern (Beck et al., 2010).

Demgegenüber hätte eine Vertebroplastie mit signalgebenden Zementen im offenen MRT den Vorteil, dass keine zusätzliche Zeit (etwa 7-8 Minuten für 3D-Aufnahmen im CT) vergeht und eine Strahlenbelastung vermieden werden könnte.

Wichlas et al. (2010) entwickelten einen Knochenzement auf PMMA-Basis, der durch Hinzugabe von Kontrastmittel (Gadoterat-Meglumin) und Natriumchloridlösung (NaCl) oder Hydroxylapatit (HA) als signalgebende Zusätze in der MRT sichtbar wurde. Der Zement ließ sich gut verarbeiten und konnte in Probeuntersuchungen unter direkter Sicht in der MRT in Knochendefekte eingefüllt werden.

Die in-vitro-Tests ergaben eine sehr gute Signalgebung bei Zusatz von 1 bis 5 ml NaCl bzw. HA als Signalverstärker. Kleinere Mengen führten zu einem Verlust an Signalstärke.

Um eine optimale Signalintensität der PMMA-Zemente zu erreichen, wurde in den Versuchen eine Kontrastmittel-Menge von 10 μl Gadoterat-Meglumin pro eingesetztem Milliliter NaCl/HA bzw. <0,3% der getesteten Zementzusatzmenge ermittelt; für die hier vorliegende Arbeit also < 30 μl /3 ml NaCl bzw. HA.

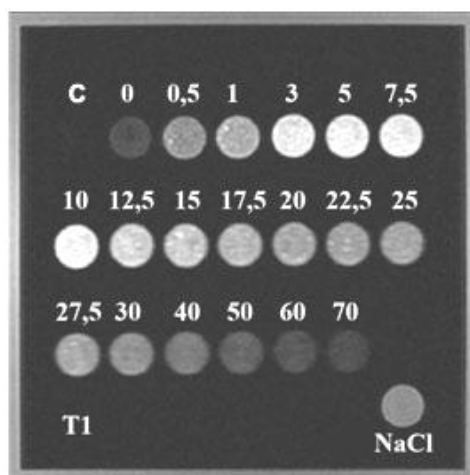


Abbildung 8 Beispiel einer Versuchsanordnung von Wichlas et al. mit Zementzylindern in T1W TSE Wichtung. Gadoterat-Meglumin wurde schrittweise zugesetzt von 0 ml/ml NaCl bis zur Auslöschung (70 ml/ml) in 5-ml NaCl (0,9%) pro Portion PMMA (5 ml MMA, and 12 g PMMA). Als Referenz diente ein Zylinder mit konventionellem PMMA-Zement = C und ein Zylinder mit NaCl = NaCl. Bei Zusatz von 10 μl Gadoterat-Meglumin konnte eine optimale Signalgebung erreicht werden (Quelle: Wichlas et al., 2010).

Bei den biomechanischen in-vitro-Untersuchungen wurden Kompressionsfestigkeiten zwischen 56,0 MPa (bei 2 ml Natriumchloridlösung) und 29,8 MPa (bei 4 ml Hydroxylapatit) ermittelt (s. Tabelle 3).

Zusatz (ml) NaCl bzw. HA	Druckfestigkeit (MPa)		CNR ^{air} in T1W TSE	
	NaCl	HA	10 μl Gd/ml NaCl	4 μl Gd/ml HA
0	84.6 \pm 5.3			
2	56.0 \pm 8.0	47.3 \pm 0.5	48.0 \pm 4.7	29.3 \pm 1.2
3	45.6 \pm 4.1	36.9 \pm 2.0	72.5 \pm 11.6	38.2 \pm 0.9
4	32.6 \pm 3.1	29.8 \pm 1.3	102.2 \pm 5.4	49.7 \pm 1.4

Tabelle 3 Druckfestigkeit von PMMA nach Zusatz von unterschiedlichen Signalverstärkern (Wichlas et al., 2010). Als Signalverstärker wurden 2 bis 4 ml NaCl bzw. HA pro Portion PMMA-Zement (5 ml MMA, 12 g PMMA) hinzugefügt. Die Druckfestigkeit (in MPa) wurde ebenso aufgeführt wie das Signal (CNR^{air}) in der T1W TSE Wichtung bei Kontrastmittelzugabe von 10 bzw. 4 μl Gd (Gadoterat-Meglumin) pro ml NaCl bzw. HA.

Im Ergebnis entwickelten Wichlas et al. (2010) gut zu verarbeitende, im MRT sichtbare Knochenzemente, die weitere Untersuchungen hinsichtlich ihrer biomechanischen Eigenschaften im humanen Wirbelkörper benötigten. Diese Untersuchungen sollen Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit sein.

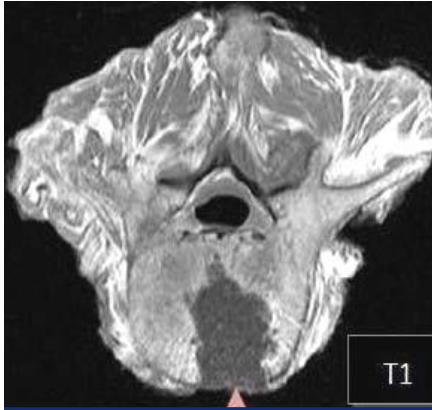


Abbildung 9 MRT-Aufnahme eines Lendenwirbelkörpers nach Vertebroplastie mit signalgebendem Knochenzement (12 g PMMA, 5 ml MMA, 3 ml NaCl, 18 μ l Gadoterat-Meglumin) in T1-Wichtung (Bildquelle: mit freundlicher Genehmigung von Dr. F. Wichlas)

1.7 Fragestellung

Ziel der Untersuchung ist die Überprüfung, ob MRTsignalgebende Knochenzemente in Hinsicht auf ihre mechanischen Eigenschaften für den Einsatz in der Vertebroplastie geeignet sind. Die Ergebnisse lassen sich nicht anhand standardisierter Kriterien gewinnen, da bislang keine Richtlinien über die mechanischen Eigenschaften von Knochenzementen für die Vertebroplastie oder Kyphoplastie vorliegen. Das angelegte Kriterium besteht somit darin, ob die getesteten Zemente die Steifigkeit osteoporotischer Wirbelkörper nach einer Fraktur wieder herstellen können.

In der vorliegenden Studie soll das biomechanische Verhalten von MRTsignalgebenden Knochenzementen an humanen Lendenwirbelkörpern untersucht werden. Als Indikator wird die physikalische Größe *Steifigkeit* des humanen Lendenwirbelknochens nativ (ohne Knochenzement) und nach einer Füllung mit drei unterschiedlichen Knochenzementen auf PMMA-Basis evaluiert.

Die biomechanischen Untersuchungen stellen einen handelsüblichen (nicht MRTsignalgebenden) PMMA-Knochenzement zwei MRTsignalgebenden Knochenzementen gegenüber. Die zu testenden MRTsignalgebenden Zemente haben einen handelsüblichen PMMA-Knochenzement (BonOs®) zur Grundlage und werden mit den signalgebenden Zusätzen Natriumchloridlösung und Hydroxylapatit versetzt.

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit sind die Studien zur Entwicklung eines MRTsignalgebenden Knochenzements von Wichlas et al. (2010) und Schilling (2010), die jedoch nur die reinen Zemente ohne deren Anwendung im Knochen untersucht hatten.

Als Testobjekte der Untersuchungen dienten humane Lendenwirbelkörper, die zunächst mittels DXA-Knochendichtemessung als osteoporotisch eingestuft wurden. Die Steifigkeit der Wirbelkörper vor und nach Zementierung mit den zu testenden Knochenzementen wurde mit einer Materialprüfmaschine gemessen.

Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet und gaben Auskunft darüber, ob die MRTsignalgebenden Knochenzemente für ausreichende biomechanische Steifigkeit sorgen konnten und dadurch die Voraussetzung für den Einsatz in der Vertebroplastie und bei anderen interventionellen Anwendungen unter magnetresonanztomographischer Bildgebung erfüllen.

2 Versuchsmaterial und –aufbau, Methoden

2.1 Wirbelkörper und Testgruppen

Ausgangsmaterial waren die Lendenwirbelsäulen von 9 weiblichen Körperspendern mit einem durchschnittlichen Alter von 87 Jahren (99, 92, 88, 87, 87, 86, 85, 82, 78 Jahre; MD = 87 Jahre), die alle eines natürlichen Todes gestorben waren. Im Centrum für Anatomie der Universitätsmedizin Charité wurden den nicht konservierten Leichen die Lendenwirbelsäulen entnommen und diese im Stück (L1 bis L5) tiefgekühlt bei konstant -14° Celsius aufbewahrt und später für die Präparation der einzelnen Lendenwirbel auf Raumtemperatur gebracht. Die Wirbelkörper wurden sodann von Bandscheiben, Muskulatur und sonstigem Weichteilgewebe frei präpariert. Die Ligamenta longitudinalia anteriora et posteriora sowie das Periost des Wirbelkörpers blieben erhalten, damit bei der späteren Zementfüllung ein Zementaustritt verhindert wurde. Die Wirbelbögen wurden an ihrer Wurzel dicht hinter dem Corpus vertebrae reseziert. Für die Versuche wurden die lumbalen Wirbelkörper L1 bis L5 verwendet. Zu keinem Zeitpunkt wurden die Wirbelpräparate fixiert bzw. konserviert (z.B. mit Formalin).



Abbildung 10 *HIC LOCUS EST UBI MORS GAUDET SUCCURRERE VITAE* (Dies ist der Ort, wo der Tod sich freut, dem Leben beizustehen). Schriftzug über dem Haupteingang der Anatomie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte (Bildquelle: Immanuel Giel).

Von 45 Lendenwirbeln aus 9 Lendenwirbelsäulen konnten 42 Wirbelkörper untersucht werden, 39 Wirbelkörper konnten in die statistische Auswertung übernommen werden (Tabelle 4). Drei Wirbelkörper waren bereits vor Beginn der Untersuchungen frakturiert bzw. stark beschädigt und

wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Drei Wirbelkörper schieden als sog. Dropouts aufgrund von Einbettungs- oder Testfehlern während der Untersuchungen aus.

Wirbelsäule Nr.	Alter in Jahren	Wirbel getestet	Bemerkungen
WS 1	99	L2-5	L1 Deckplatte bereits beschädigt, aus Studie ausgeschlossen
WS 2	92	L1, L3-5	L2 Seitenkante bereits frakturiert, aus Studie ausgeschlossen
WS 3	82	L3-5	L1 bei Entnahme beschädigt, aus Studie ausgeschlossen; L2 Dropout - Einbettungsfehler
WS 4	78	L1-5	
WS 5	88	L1-2;4-5	L3 Dropout - Messfehler
WS 6	86	L1-5	
WS 7	87	L1-5	
WS 8	85	L1-5	
WS 9	87	L1-5	L5 Dropout – Messfehler

Tabelle 4 *Wirbelsäulen und getestete Wirbelkörper.*

Vor der Testung wurden die Wirbelkörper 24 Stunden bei Raumtemperatur (konstant 22° Celsius) gelagert und waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen durchgängig aufgetaut und akklimatisiert.

Die Wirbelkörper wurden nach dem Zufallsprinzip auf drei Gruppen verteilt, die je ein Knochenzement repräsentiert: Normalzement (Normal), Normalzement plus Natriumchloridlösung (NaCl) und Normalzement plus Hydroxylapatit (HA). Die Zuordnung der einzelnen Lendenwirbelkörper in die drei Gruppen ist in Tabelle 5 dargestellt und erfolgte so, dass in jeder Lendenwirbelsäule (WS 1-9) möglichst alle drei Zementarten getestet wurden und dass alle drei Zementarten in jeder Wirbelkörperhöhe repräsentiert waren.

	WS 1	WS 2	WS 3	WS 4	WS 5	WS 6	WS 7	WS 8	WS 9
L 1	-	NaCl	-	Normal	HA	Normal	HA	NaCl	NaCl
L 2	NaCl	-	-	Normal	NaCl	Normal	NaCl	HA	HA
L 3	HA	NaCl	Normal	HA	-	Normal	Normal	HA	NaCl
L 4	Normal	HA	NaCl	HA	HA	NaCl	NaCl	Normal	Normal
L 5	Normal	Normal	HA	NaCl	NaCl	NaCl	HA	Normal	-

Tabelle 5 Übersicht über die Wirbelkörper in Bezug zu den getesteten Knochenzementen, zu den Wirbelsäulen 1-9 und zu den Wirbelsegmenten L1 bis L5. Normal = Knochenzement ohne Zusätze (das entspricht der Kontrollgruppe); NaCl = Knochenzement plus Natriumchlorid-Zusatz; HA = Knochenzement plus Hydroxylapatit-Zusatz; Freie Felder = nicht getestete Wirbelkörper bzw. Dropouts.

2.2 Bestimmung der Knochendichte

Vor der Testung wurde die Knochendichte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) ermittelt. Es kam das Gerät Lunar DPX der Firma GE Medical Systems zum Einsatz. Zur Simulation der Weichteile eines menschlichen Körpers wurde ein Wasserphantom verwendet.

Bei dieser Methode der Osteodensitometrie wird der Mineralisierungsgrad des Knochens bestimmt. Der Befund wird in der Regel als T-Wert angegeben, d.h. als Anzahl der Standardabweichungen des Messbefunds vom Mittelwert junger Erwachsener (= peak bone mass). Liegt der Messwert mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unter diesem Wert, dann liegt per definitionem eine Osteoporose vor (DVO, 2009).

2.3 Knochenzemente und Zusätze

Polymethylmethacrylat (PMMA) ist der Grundbaustein der allermeisten derzeit kommerziell erhältlichen Knochenzemente. PMMA-Knochenzemente werden als Zweikomponentensysteme aus Pulver und Flüssigkeit angeboten, die beim Vermischen zu einem viskosen Teig polymerisieren, der im zeitlichen Verlauf unter Wärmeentwicklung zu einer festen Masse aushärtet.

In der flüssigen Phase befinden sich als Hauptbestandteile Methylmethacrylat (MMA) und unter Umständen weitere Methacrylsäureester. Die C=C-Bindung dieser Verbindung erlaubt die Polymerisation von MMA-Molekülen zu Polymethylmethacrylat (PMMA). Um die Reaktion bei Raumtemperatur zu starten, wird ein sogenannter Co-Katalysator benötigt, das Dimethyl-p-

Toluidin (DmpT), welches als Flüssigkeit im Monomer in der Ampulle gelöst vorliegt. Ein Stabilisator (meist Hydrochinon oder ein Derivat) schützt vor ungewollter Polymerisation während der Lagerung.

Die pulverförmige Polymerkomponente enthält PMMA und/oder MMA. Als Katalysator dient Benzoylperoxid (BPO), eine weiße kristalline Substanz, die dem Polymerpulver beigemischt ist. Im Polymerpulver ist in der Regel auch eine die Röntgendichte steigernde Substanz enthalten (z.B. Bariumsulfat oder Zirkondioxid). Der Pulverkomponente kann ein Antibiotikum zugesetzt sein (Breusch, 2003; Kühn, 2000).

Werden nun Pulver und Monomer vermischt, wird mit Hilfe von BPO als Initiator und DmpT als Aktivator ein Redoxprozess ausgelöst, wobei bereits bei Raumtemperatur Radikale entstehen. Diese brechen die C=C-Bindungen auf und setzen die Polymerisation in Gang, bei der sehr rasch längere Polymerketten entstehen. Diese sind nicht untereinander verbunden. Die Polymerisation einer Polymerkette läuft so lange weiter ab, bis sich zwei reaktive Radikal-Kettenenden treffen und zu nichtreaktiven „fertigen“ Polymerketten verbinden.

Die Zähigkeit (Viskosität) des angemischten Zementteigs nimmt durch die fortschreitende Polymerisation kontinuierlich zu, bis der Zement vollständig ausgehärtet ist (Breusch, 2003; Kühn, 2000).

2.3.1 BonOs® Inject (Normalzement)

BonOs® Inject wird von der Firma aap Biomaterials GmbH in Dierburg hergestellt. Der speziell für die Vertebroplastie entwickelte Knochenzement erhielt im Jahr 2007 die CE-Zertifizierung für den europäischen Markt und wurde im Frühjahr 2009 auch für den US-amerikanischen Markt zugelassen.

Der Anbieter legt der Verpackung des Zements eine detaillierte Anleitung zum Anmischen des Knochenzements sowie Angaben zur genauen Zusammensetzung und zu den Verarbeitungseigenschaften bei.

Eine handelsübliche Packung der Zementmischung enthält einen Beutel mit 24 g Pulver, der insgesamt 10,95 g des Grundstoffes MMA beinhaltet. Zudem sind 1,75 g MMA MA (Methylacrylat) enthalten, ein hydrophiles Copolymer, welches entscheidend zum Reaktionsablauf beiträgt.

Als Röntgendichte-steigernder Zusatz sind 10,8 g Zirkoniumdioxid beigemischt, womit der Werkstoff im Vergleich mit anderen kommerziell verbreiteten Zementen zu jenen mit dem höchsten Gehalt an Röntgenkontrastmittel zu zählen ist (Kühn, 2000). Das Zirkoniumdioxid soll

sich zudem positiv auf die Stabilität des Zements auswirken und für eine größere Homogenität sorgen. Ausserdem enthält das Pulver 0,5 g Benzoylperoxid als Aktivator. Eine Ampulle beinhaltet 10 ml Flüssigkeit, bestehend aus 9,94 g MMA und 0,065 ml N,N-Dimethyl-p-Toluidin, dem Co-Katalysator. Als Stabilisator dienen 60 ppm Hydrochinon. Die Zementkomponenten sind mit Ethylenoxid (EO) Gas sterilisiert.

Der Hersteller liefert die nach ISO 5833 gemessenen Testwerte des Zements sowie genaue Zeitfenster für die einzelnen Verarbeitungsphasen. Demnach beträgt die Druckfestigkeit $122 \pm 1,5$ MPa, das Elastizitätsmodul 4240 ± 177 MPa und die Biegefestigkeit $70 \pm 5,4$ MPa. Eine maximale in-vitro Temperatur (während des Aushärtvorgangs) ist mit 70°C angegeben. Diese mechanischen Eigenschaften übertreffen die vorgegebenen ISO-5833-Testwerte. Als Anmischzeit wird bei einer Umgebungstemperatur von 23°C eine halbe Minute vorgegeben. Die Warte- und Verarbeitungszeit beträgt 4,25 Minuten. Für die Injektion sind bis zu 6,5 Minuten vorgesehen. Die Aushärtephase wird mit 8 Minuten angegeben.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden pro Portion 12 g Pulver mit 5 ml Flüssigkeitskomponente angemischt.

2.3.2 Natriumchloridlösung (NaCl-Knochenzement)

Als Protonenlieferant für das erwünschte MR-Signal im Knochenzement wurde 0,9%ige Natriumchloridlösung (NaCl) eingesetzt. In-vitro-Versuche zur Entwicklung eines MRTsignalgebenden Knochenzements ergaben eine optimale Menge von 3 ml NaCl-Lösung pro 12 g PMMA und 5 ml MMA (Wichlas et al., 2010).

Nach der Anmischung der Pulver- und Flüssigkeitskomponente des Normalzements (s.o.) wurden 3 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung hinzugefügt und weitere 30 Sekunden miteinander vermischt. Somit verlängerte sich die Anmischzeit um weitere 30 Sekunden auf 1 Minute, um eine homogene Vermischung der Bestandteile zu realisieren.

2.3.3 Ostim® (HA-Knochenzement)

Als zweiter Kontrastmittelverstärkender Zusatz wurde Ostim® getestet. Das in der Paste enthaltene Wasser lieferte die Protonen für das MR-Signal.

Ostim® ist eine zu 100% synthetische pastöse Knochenmatrix. Diese besteht aus nanopartikulärem phasenreinem Hydroxylapatit (HA) und entspricht in seiner chemischen

Zusammensetzung und seiner kristallinen Struktur der Kalziumphosphatkomponente des natürlichen Knochens. Ostim® liegt in Form einer wässrigen Paste vor und findet seinen Einsatz als Knochenersatzmaterial in der Auffüllung oder Rekonstruktion von Knochendefekten in der Orthopädie/Traumatologie und der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie.



Abbildung 11 Ostim® in der Originalverpackung (Bildquelle: aap Implantat AG).

Kleinste, in Wasser suspendierte HA-Nanokristalle machen das Material plastisch und leicht zu verarbeiten. Ostim® wird anwendungsbereit in 2- und 5ml-Spritzen gehandelt.

Zur Herstellung des hier getesteten HA-Zements wurde eine Portion Normalzement mit 3 ml Ostim® vermischt. Auch hier verlängerte sich die Anmischzeit von 30 Sekunden auf 1 Minute, um eine optimale Vermischung des Normalzements mit dem HA-Zusatz zu gewährleisten.

2.3.4 Kontrastmittel Gadoterat-Meglumin

Da sich die vorliegende Arbeit nicht primär mit der Signalgebung der getesteten Zemente im MRT beschäftigt, sondern mit deren biomechanischen Eigenschaften, wurden die getesteten Zemente **nicht** mit Gadoterat-Meglumin versetzt. Bei einer in dieser Studie verwendeten Menge von 14 ml Zementteig und zusätzlich 3 ml NaCl bzw. HA pro Portion wäre die Zugabe einer unbedeutenden Menge von 30 µl Flüssigkeit aus biomechanischer Sicht ohnehin zu vernachlässigen.

2.4 Materialprüfmaschine und Testparameter

Die biomechanische Eigenschaft „Steifigkeit“ der 39 einzelnen Wirbelkörper wurde in zwei Teiluntersuchungen mit einer elektromechanischen Materialprüfmaschine der Firma ZWICK

(Zwick 1455, Zwick GmbH, Ulm; Genauigkeitsklasse 1) untersucht: zunächst im Ausgangszustand nativ ohne Knochenzement und ein zweites Mal nach der Vertebroplastie mit einem der drei Knochenzemente (s. Abbildung 12).



Abbildung 12 Materialprüfmaschine Zwick 1455 im Biomechaniklabor mit unterer Traverse, die den eingebetteten Wirbelkörper gegen die obere Traverse (welche den Druckaufnehmer mit der Messvorrichtung enthält) fährt.

Zum verrutsch- und verschiebesicheren Einspannen in die Maschine wurden die Wirbelkörper zunächst in 8x8x4 cm (Länge x Breite x Höhe) große Einbettöpfe aus Edelstahl gesetzt und mit einem selbsthärtenden 2-Komponenten-Acrylat-Kunststoff (Memecryl der Firma Bauer Handels GmbH, Adetswil, Schweiz) plan zur Bodenfläche des Edelstahlgefäßes so fixiert, dass lediglich das caudale Drittel des Wirbelkörpers in dessen gesamten Umfang fest umschlossen war. Zu zwei Dritteln ragte der Wirbelkörper aus der Kunststoff-Ummantelung heraus.

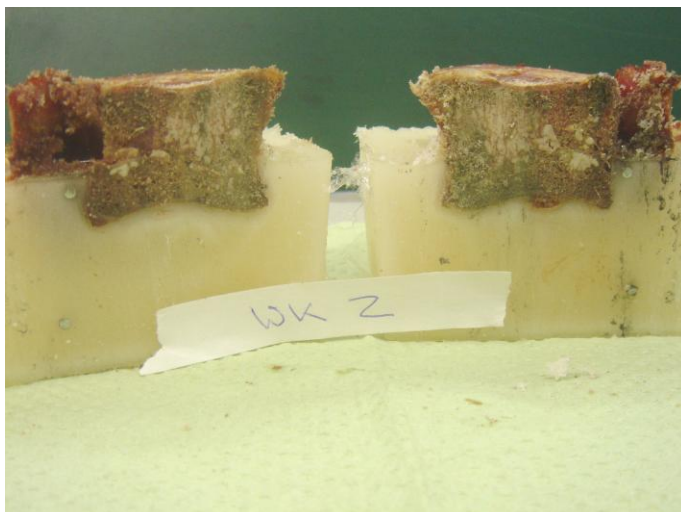


Abbildung 13 Eingebetteter Wirbelkörper nach Zementierung, aufgesägt zu Demonstrationszwecken (nicht Teil des Versuchsaufbaus).

Bei acht der eingebetteten Wirbel kam es zur Blasenbildung beim Aushärtungsprozess des Acrylat-Kunststoffs. Es lag nach Erkalten und Aushärtung keine plane Oberfläche vor, sondern es kam zu blasenartigen Auftreibungen des Kunststoffs (s. Abbildung 14). Diese Blasen erreichten teilweise das Niveau der eingebetteten Wirbelkörper. Um die wertvollen humanen Materialien nicht verwerfen zu müssen, wurden die entstandenen Blasen abgesägt, ohne den Wirbelkörper zu beschädigen.



Abbildung 14 *Eingebetteter Wirbelkörper mit Blasenbildung der Einbettungsmasse.*

Nach der Aushärtung wurden die Wirbelkörper samt Einbetttopf in die Zwick-Maschine eingespannt und einem zunehmenden mechanischen Druck ausgesetzt bis zum Versagen (Fraktur) des Wirbelkörpers oder bis zu einer geplanten Maximalkraft von 7500 Newton (N).

Die Parameter für die Testung wurden wie folgt festgelegt:

- Vorkraft $F_v = 50 \text{ N}$
- Haltezeit bei Vorkraft $t = 60 \text{ Sekunden}$
- Prüfungsgeschwindigkeit $v = 5 \text{ mm/min}$

Abbruchkriterien:

- Deformation (Zusammenstauchung) des Wirbelkörpers um $h = 30 \%$ seiner Ausgangshöhe (dieser Parameter wurde einmalig vor der Zementierung eingestellt und beibehalten) oder
- Obere Kraftgrenze $F = 7500 \text{ N}$

Zunächst wurde der Lendenwirbelkörper bis zum Erreichen der Vorkraft (Vorkraft $F_v = 50 \text{ N}$) bei einer Haltezeit von 60 Sekunden belastet. Die Vorkraft wurde eingesetzt, um alle Testobjekte unter gleichen Voraussetzungen in die Prüfphase starten lassen zu können. Sie diente dazu, eventuellen Spielraum im Konstrukt oder unebene Oberflächen auszugleichen. Die Haltezeit bei Vorkraft war die Zeit, die die Maschine benötigte, um die Vorkraft zu erreichen.

Anschließend wurde die Probe einer zunehmenden Kraft ausgesetzt bis zur Deformation des Lendenwirbelkörpers mit einer Höhenabnahme von 30 % seiner Ausgangshöhe oder bis zum Erreichen einer oberen Kraftgrenze (F) von 7500 N. Die Prüfgeschwindigkeit der Krafterhöhung betrug 5 Millimeter pro Minute ($v = 5 \text{ mm/min}$).

2.5 Definitionen der Materialkennwerte

Die Steifigkeit gibt den Widerstand gegen Deformierung durch eine Kraft an. Ihre Einheit ist Newton pro Millimeter (N/mm). Sie entspricht der Steigung zwischen zwei Punkten im linearen Anteil des Kraft-Weg-Diagrammes (s. Abbildungen 15 und 16).

Die Versagenslast (auch: Bruchlast) gibt die Kraft an, die zum Zerstören einer Struktur notwendig ist. Ihre Einheit ist Newton (N). Die im Kraft-Weg-Diagramm aufgezeichnete Maximalkraft vor Kraftabfall wurde als Versagenslast definiert.

2.6 Bestimmung der Steifigkeit vor und nach der Zementierung

Es wurde ein statischer, einaxialer Druckversuch durchgeführt, bei dem das zu prüfende Objekt langsam auf der unteren Traverse nach oben zum Druckaufnehmer - hier eine $8 \times 8 \times 1 \text{ cm}$ große Edelstahlplatte - fuhr.

Alle 39 Wirbelkörper wurden zunächst mit der Materialprüfmaschine vorgemessen. Dabei wurde ein Druck bis zum Erreichen von 30% der Ausgangshöhe des Wirbelkörpers ausgeübt, das heißt der Wirbelkörper wurde auf 70% seiner ursprünglichen Höhe zusammengepresst bzw. gestaucht. Bei allen Versuchsobjekten führte diese Druckmessung zur Fraktur (Deckplatteneinbruch).

Die ermittelten Daten wurden EDV-gestützt in Form eines Kraft-Weg-Diagramms von der Zwick-Materialprüfmaschine aufgezeichnet und anschließend zur Auswertung in das Programm Microsoft Office Excel 2003 konvertiert.

Die Änderung der Kraft in Newton wurde in Abhängigkeit der zurückgelegten Strecke in Millimeter aufgezeichnet und als Kraft-Weg Diagramm dargestellt (s. Abbildung 15).

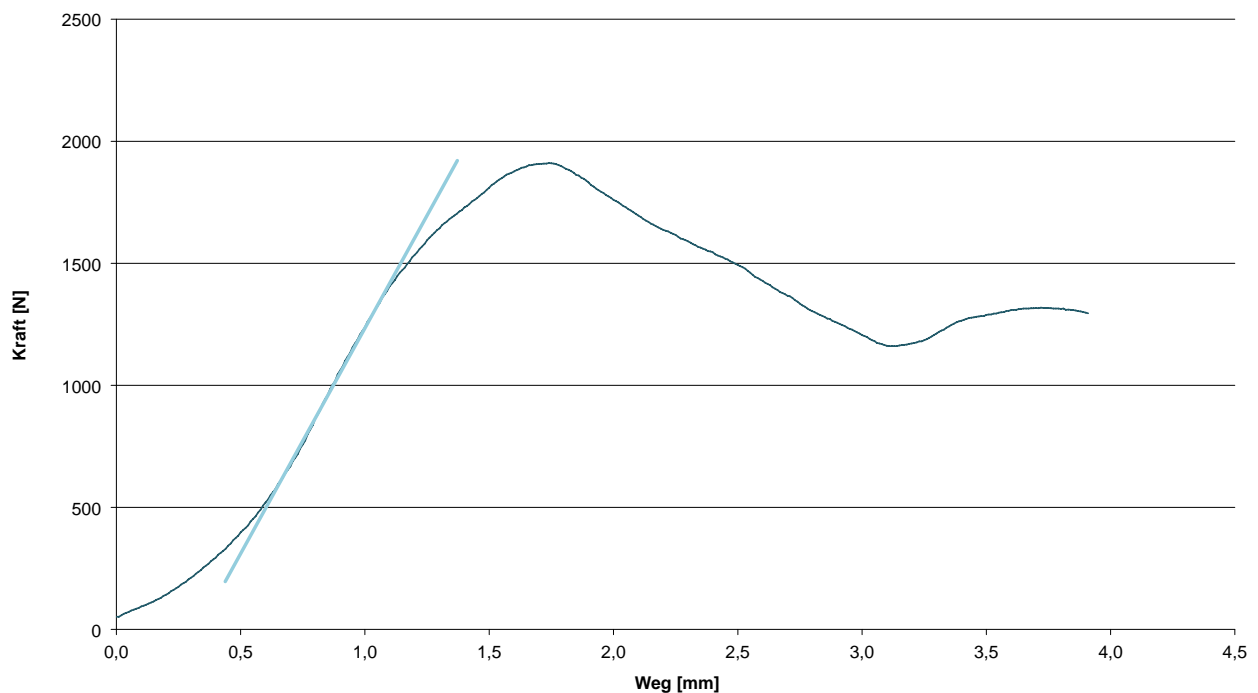


Abbildung 15 Beispiel für ein Kraft-Weg-Diagramm des Druckversuchs vor Zementierung für einen Wirbelkörper (LWK 3 der Wirbelsäule 6).

In Abbildung 15 steigt der Verlauf der Verformungskurve initial an. Es folgen ein deutlich erkennbarer Gipfel und ein nachfolgender steiler Abfall, der den Deckplatteneinbruch markiert. Die Steigung (hellblau eingezeichnete Gerade) im elastischen Bereich entspricht der gemessenen Steifigkeit (hier: 1742,5 N/mm) des Wirbelkörpers. Der Gipfelpunkt der Kurve zeigt die Höhe der Versagenslast in Newton (N) an (hier: 1911 N).

Um eine objektive Kurveninterpretation zu ermöglichen, erfolgte die Bestimmung der Steifigkeit durch die Autorin dieser Studie und zudem durch einen unabhängigen wissenschaftlichen Mitarbeiter des Julius Wolff Instituts der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Dazu wurden die Kraft-Weg-Diagramme der jeweiligen geprüften Wirbelkörper anonymisiert, d.h. es war nicht einsehbar, um welches Testobjekt es sich handelte. Beide Untersucher legten mithilfe des Programms Microsoft Excel Tangenten an die Kurven, deren Steigung der Steifigkeit entsprach (s. Abbildungen 15 und 16). Aus den so ermittelten zwei Steifigkeitswerten für je ein Testobjekt durch die beiden Untersucher wurde ein Mittelwert errechnet, der für die statistische Auswertung übernommen wurde.

Analog zum Druckversuch vor der Vertebroplastie wurden die zementierten Wirbelkörper wieder mit der Materialprüfmaschine mit den gleichen Prüfparametern gemessen.

Die ermittelten Daten wurden EDV-gestützt in Form eines Kraft-Weg-Diagrammes von der Zwick-Materialprüfmaschine aufgezeichnet und anschließend zur Auswertung in das Programm Microsoft Office Excel 2003 konvertiert.

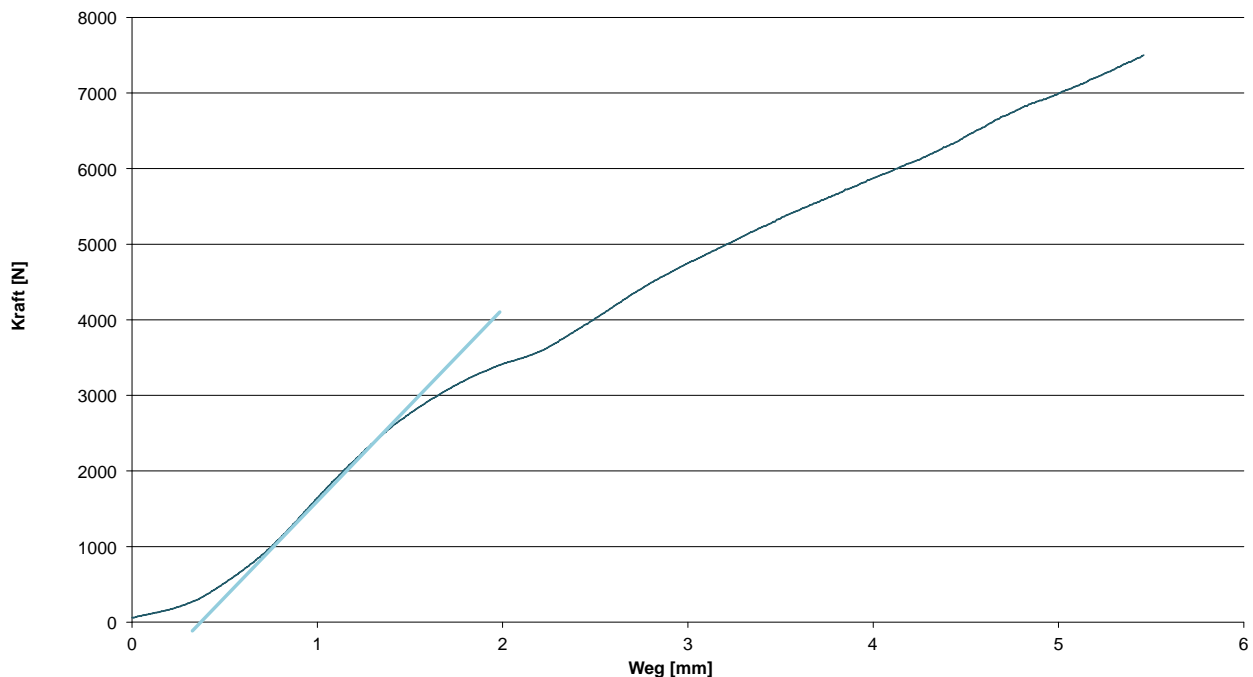


Abbildung 16 Beispiel für ein Kraft-Weg-Diagramm des Druckversuchs nach Zementierung für einen Wirbelkörper (LWK 1 der Wirbelsäule 5).

Wie bereits bei den Materialprüfungen vor der Zementierung wurden die Steifigkeiten anhand der Kraft-Weg-Diagramme durch zwei Untersucher bestimmt. Für die Datenübernahme in die statistische Auswertung wurde ein Mittelwert aus beiden ermittelten Steifigkeiten errechnet.

2.7 Vertebroplastie der Wirbelkörper

Zur Applikation des Knochenzements wurden Yamshidi-Vertebroplastienadeln der Firma Somatex aus Teltow benutzt. Es wurden 11-Gauge-Kanülen mit einem Außendurchmesser von 11 mm und einer Länge von 100 mm oder 125 mm verwendet. An das Ansatzstück der Nadeln wurden mit Zement befüllte 5-ml bzw. 3-ml-Plastikspritzen aufgesetzt. Zementiert wurde jeweils beidseits transpedikulär (s. Abbildung 17).

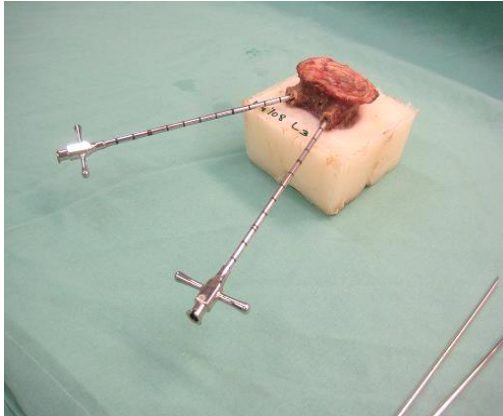


Abbildung 17 Lendenwirbelkörper (Wirbelsäule 2, LWK 3) beim Zementierungsvorgang. Die Vertebroplastienadel erreicht über den Pedikel die Mitte des Wirbelkörpers. Der Wirbelkörper ist an seiner Basis zur mechanischen Fixierung in Memecryl eingebettet.

Dazu wurden die Vertebroplastienadeln unter Bildwandlerkontrolle in zwei Ebenen bis in das ventrale Drittel des Wirbelkörpers vorgeschoben (idealerweise vertikal mittig). Die Wirbelkörper wurden maximal mit Knochenzement befüllt, d.h. bis kein Zement mehr applizierbar war bzw. bis Gewebsflüssigkeit oder Fettmark den Wirbelkörper verlassen hatte und sich Knochenzement an der Corticalisoberfläche andeutete. Die applizierte Zementmenge wurde dokumentiert. Es wurde streng darauf geachtet, dass bei der Prozedur weder die Pedikel noch die Vorder- oder Hinterkanten der Lendenwirbelkörper beschädigt wurden. Die Erfolgskontrolle wurde ebenfalls mittels Bildwandler durchgeführt (s. Abbildung 18).



Abbildung 18 Während des Zementierungsvorgangs aufgenommener Wirbelkörper L5 unter Bildwandlerkontrolle. Die Vertebroplastienadeln erreichen transpedikulär die Wirbelkörpermitte. An dieser Stelle ist der Knochenzement deponiert.

Nach der erfolgreichen Zementierung härteten die Versuchsobjekte für 3 bzw. 36 Stunden aus und wurden dann erneut der Materialprüfung im Gerät Zwick 1445 unterzogen. Aus verfahrenstechnischen Gründen erfolgte die erneute Prüfung drei Stunden später. Die vom Hersteller angegebene Aushärtungszeit von mindestens 8 Minuten wurde in jedem Falle erreicht.

Während eines Versuchstermins havarierte die Materialprüfmaschine nach der ersten Messung zur Bestimmung der Ausgangssteifigkeit und musste repariert werden, so dass die zweite

Messung von sieben vertebroplastierten Lendenwirbelkörpern erst 36 Stunden nach Zementierung durchgeführt werden konnte.

2.8 Statistische Auswertung der Daten

Untersucht wurden die Ergebnisse der Knochendichtemessungen, die Steifigkeit vor und nach der Vertebroplastie, die Versagenslast vor der Vertebroplastie sowie die eingesetzten Zementvolumina. Die statistische Auswertung wurde mit der Software PASW Statistics 18 (ehemals SPSS) durchgeführt.

Vor Festlegung des statistischen Verfahrens wurden die Daten auf eine Abweichung von der Normalverteilung mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft.

Aufgrund der kleinen Stichprobenzahl und der nicht normalverteilten Daten in der unzementierten Ausgangsgruppe wurde als statistisches Verfahren der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Da die Datengruppe „Steifigkeit nach Vertebroplastie“ normalverteilt war und keine Vorzeichenänderungen auftraten, wurde auch der Students-t-Test eingesetzt. Dieser reagiert sehr robust auf Annahmeverletzungen wie im vorliegenden Fall auf eine nicht normalverteilte Datengruppe (Bortz, 2005).

Die Unterschiede innerhalb der einzelnen Zementgruppen wurden mit Hilfe eines linearen Modells (UNIANOVA) untersucht, um mögliche Einflussfaktoren auf die Ergebnisse identifizieren zu können. So wurde geprüft, ob der Zement, die Wirbelkörperhöhe, die jeweilige Wirbelsäule der Körperspender oder die Ursprungssteifigkeit der Wirbelkörper sich auf die Steifigkeit nach der Zementierung auswirkten.

Zur Beurteilung der Testergebnisse wurde der p-Wert herangezogen. Das Signifikanzniveau wird in der medizinischen Literatur häufig mit 5% bzw. $p < 0,05$ angegeben und wurde für die vorliegende Arbeit übernommen (Labenz, Kunz, 2010).

3 Ergebnisse

Die Hauptfragestellung für die Auswertung der Untersuchungen war, ob sich die Steifigkeitswerte *vor* der Zementierung und *nach* der Zementierung unterscheiden.

Zement		n	MW (N/mm)	SD	p
Normal	vor Zementierung	13	1082,69	725,89	
	nach Zementierung	13	2172,85	1184,41	0,001
NaCl	vor Zementierung	14	977,89	425,47	
	nach Zementierung	14	2286,57	757,73	0,001
HA	vor Zementierung	12	1194,58	892,30	
	nach Zementierung	12	2000,25	1033,29	0,002

Tabelle 6 Zementgruppen, Anzahl der Wirbelkörper (n), Mittelwerte (MW) der Steifigkeit (in N/mm), Standardabweichung (SD) vor und nach der Zementierung sowie Signifikanz (p).

Für alle drei Zementgruppen konnten statistisch hochsignifikante Unterschiede in der Steifigkeit vor und nach der Zementierung nachgewiesen werden. Im Wilcoxon-Test ergaben sich in allen drei Gruppen signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten an den nativen, nicht zementierten Wirbelkörpern ($p \leq 0,002$).

Nachfolgend werden die Teilergebnisse der Untersuchungen und der statistischen Auswertung präsentiert.

3.1 Ergebnisse der Knochendichtemessung

Alle Wirbelkörper konnten durch die Messungen als osteoporotisch (T-Werte gesamt (n=39); Mittelwert -6,1) eingestuft und somit in die Studie aufgenommen werden.

Gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Leitlinien der DVO (2009) für Osteoporose gilt ein T-Wert bei oder über -1,0 Standardabweichungen (SD) als normal; ein T-Wert zwischen -1,0 und -2,5 bezeichnet eine Osteopenie und bei T-Werten gleich oder unter -2,5 SD liegt eine Osteoporose vor. Diese Definitionen gelten nur bei Verwendung einer Referenzdatenbank mit gesunden, jungen, weißen Frauen zur Bestimmung des T-Wertes. Für die

Wirbelkörperhöhe L5 liegen keine Referenzwerte vor; entsprechende T-Werte können daher nur anhand der höher liegenden Wirbelkörperdichten angenommen werden.

In Tabelle 7 sind die Messwerte aller untersuchten Wirbelkörper aufgelistet.

WS	WK	BMD g/cm ²	T-Wert (SD)	WS	WK	BMD g/cm ²	T-Wert (SD)
1	L2	0,91	-2,5	6	L1	0,49	-5,3
1	L3	0,29	-7,6	6	L2	0,53	-5,6
1	L4	0,36	-7	6	L3	0,48	-6
1	L5	0,26		6	L4	0,43	-6,5
2	L1	0,44	-5,8	6	L5	0,533	
2	L3	0,49	-5,9	7	L1	0,32	-4,5
2	L4	0,63	-4,8	7	L2	0,35	-5,3
2	L5	0,61		7	L3	0,42	-5,1
3	L3	0,65	-4,6	7	L4	0,37	-6,2
3	L4	0,80	-3,3	7	L5	0,54	
3	L5	0,60		8	L1	0,23	-7,5
4	L1	0,30	-6,9	8	L2	0,38	-6,9
4	L2	0,31	-7,5	8	L3	0,19	-8,4
4	L3	0,31	-7,4	8	L4	0,25	-7,9
4	L4	0,30	-7,5	8	L5	0,24	
4	L5	0,30		9	L1	0,35	-6,5
5	L1	0,59	-6,7	9	L2	0,41	-6,6
5	L2	0,56	-7,1	9	L3	0,46	-6,2
5	L4	0,46	-6,9	9	L4	0,37	-6,9
5	L5	0,36					

Tabelle 7 Knochendichte (Bone Mineral Density [BMD] in g/cm²) und T-Werte (Standardabweichung [SD]) aller untersuchten Wirbelkörper. n=39. Auflistung nach einzelnen Wirbelkörpern.

Die Knochendichte-Mittelwerte (BMD) der Körperspender-Wirbelsäulen WS 1 bis WS 9 werden in Tabelle 8 zusammengefasst (Mittelwerte und T-Werte).

	BMD [MW (SD)] in g/cm²	T-Wert (SD)
WS 1	0,45 (0,30)	-5,7
WS 2	0,54 (0,09)	-5,5
WS 3	0,68 (0,10)	-4,0
WS 4	0,31 (0,00)	-7,3
WS 5	0,49 (0,11)	-6,9
WS 6	0,49 (0,44)	-5,9
WS 7	0,40 (0,86)	-5,3
WS 8	0,26 (0,72)	-7,7
WS 9	0,40 (0,16)	-6,6
Gesamt WS 1-9	0,45 (0,31)	-6,1

Tabelle 8 Mittelwerte (MW) der Knochendichte (Bone Mineral Density [BMD]) in g/cm² mit zugehörigen T-Werten (Standardabweichung [SD]). Auflistung nach Wirbelsäulen 1-9.

Für die Wirbelsäulen 1 bis 9 wurden die Ergebnisse der DXA-Messung durch das Gerät auch in Form einer farbigen Grafik ausgegeben. Zur Demonstration zeigt Abbildung 19 das Ergebnis für Wirbelsäule 6 (LWK 1 – 4). Das dunkelgrün gekennzeichnete Areal im oberen Bereich der Abbildung zeigt den Normbereich für junge Erwachsene an. Jede Farbänderung bedeutet innerhalb der Population junger Erwachsener eine 10%ige Änderung der Knochenmineraldichte (BMD) abweichend vom Mittelwert, was ungefähr einer Standardabweichung (SD) von 1 entspricht. Das hier abgebildete Messergebnis befindet sich im unteren dunkelroten Bereich, was eine sehr geringe Knochenmineraldichte mit einem erhöhten Frakturrisiko bedeutet.

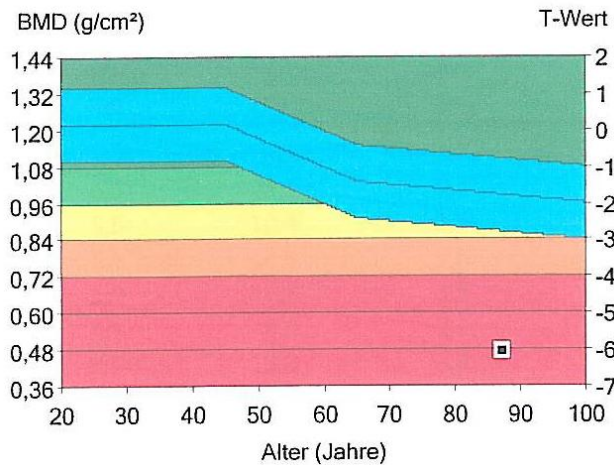


Abbildung 19 Beispiel der DXA-Messung für WS 6, LWK 1-4. Aufgetragen sind die Knochendichte (Bone Mineral Density [BMD], 0,491 g/cm²), der T-Wert (-5,9) und das Alter der Körperspenderin (86 Jahre).

3.2 Zementvolumina der Wirbelkörper bei Vertebroplastie

Die Wirbelkörper wurden im Mittel mit 8,3 ml Zement bzw. Zementgemisch transpedikulär befüllt. Der Median lag bei 8 ml, die Standardabweichung betrug 2,12. Minimal wurden 4,8 ml Zement eingesetzt, maximal 14 ml je Wirbelkörper (Tabelle 9).

n = 39	Zementvolumina in ml
Mittelwert	8,32
Median	8,00
Standardabweichung	2,12
Minimum	4,80
Maximum	14,00

Tabelle 9 Übersicht der injizierten Zementvolumina.

3.3 Übersicht der Messwerte vor und nach der Zementierung

Die einzelnen Messwerte der Steifigkeit vor und nach der Zementierung sowie die Versagenslasten aller Wirbelkörper sind in der folgenden Tabelle 10 aufgelistet.

WS	WK	Zement	Steifigkeit vor Zementierung (N/mm)	Steifigkeit nach Zementierung (N/mm)	Zugewinn Steifigkeit (N/mm)	Versagenslast vor Zementierung (N)
1	L2	NaCl	365	1659	1294	1504
1	L3	HA	383	634	251	1603
1	L4	Normal	380	809	430	1173
1	L5	Normal	467	1112	646	1441
2	L1	NaCl	836	1648	812	2577
2	L3	NaCl	804	3197	2394	2400
2	L4	HA	2983	3046	63	3916
2	L5	Normal	2783	4374	1591	3105
3	L3	Normal	1033	2499	1466	2548
3	L4	NaCl	1111	3339	2228	2382
3	L5	HA	2642	3629	987	3607
4	L1	Normal	574	1589	1015	1132
4	L2	Normal	636	921	285	1730
4	L3	HA	546	913	367	1589
4	L4	HA	397	1819	1422	1671
4	L5	NaCl	1381	1489	108	1726
5	L1	HA	1173	2286	1113	1702
5	L2	NaCl	1637	3717	2080	1985
5	L4	HA	795	1921	1126	2077
5	L5	NaCl	1724	2560	836	2320
6	L1	Normal	1546	4734	3188	2247
6	L2	Normal	1724	2095	371	3317
6	L3	Normal	1742	1943	201	1911
6	L4	NaCl	1086	1326	240	1866
6	L5	NaCl	607	2190	1583	1811
7	L1	HA	1338	2400	1062	1678
7	L2	NaCl	725	1622	897	1552
7	L3	Normal	1012	2217	1205	1164
7	L4	NaCl	1219	2050	832	2051
7	L5	HA	2014	3585	1571	4072
8	L1	NaCl	573	2465	1893	1027
8	L2	HA	891	1045	154	1326
8	L3	HA	768	898	131	1119
8	L4	Normal	315	2244	1930	930
8	L5	Normal	487	1571	1084	786
9	L1	NaCl	1175	1879	704	1393
9	L2	HA	405	1828	1424	436
9	L3	NaCl	448	2870	2423	2086
9	L4	Normal	1377	2140	763	1640

Tabelle 10 Steifigkeit aller Lendenwirbel (in N/mm) vor und nach Zementierung, der daraus resultierende Zugewinn an Steifigkeit (N/mm) sowie die Versagenslasten (N). Normal = Normalzement (entspricht der Kontrollgruppe), NaCl = Normalzement plus 3 ml Natriumchlorid, HA = Normalzement plus 3ml Hydroxylapatit.

3.4 Steifigkeit vor und nach der Zementierung

Für die Gruppe Normal (Normalzement) verdoppelte sich die Steifigkeit nach der Zementierung. Es konnten statistisch hochsignifikante Steifigkeitsunterschiede nachgewiesen werden (Wilcoxon-Test; $p = 0,001$; $n = 13$). Vor der Zementierung lag ein mittlerer Steifigkeitswert von 1083 N/mm vor; nach der Zementierung erhöhte sich der mittlere Wert auf 2173 N/mm. Die Gruppe Normal diente in dieser Studie als Kontrollgruppe. Sie entspricht dem handelsüblichen PMMA-Zement ohne Zusätze.

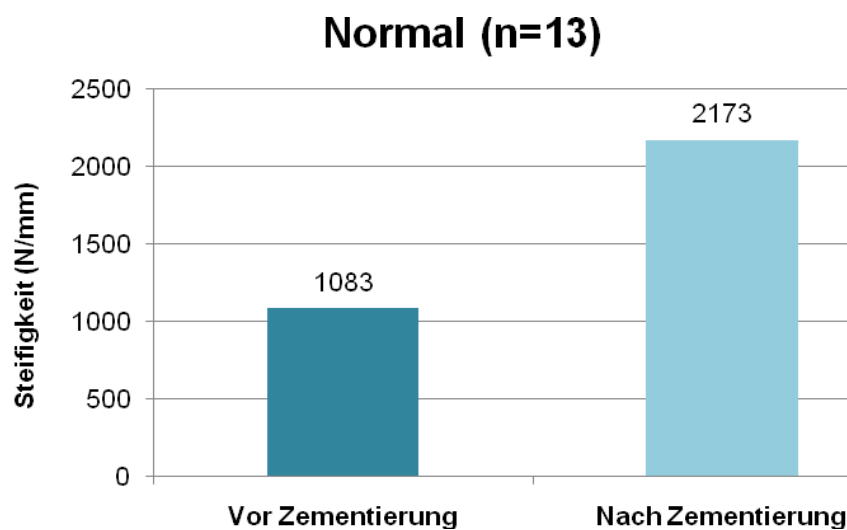


Abbildung 20 Steifigkeit vor und nach Zementierung für die Zementgruppe Normal.

Auch für die Gruppe NaCl (Normalzement plus 3 ml Natriumchloridlösung) konnten statistisch hochsignifikante Unterschiede in der Steifigkeit belegt werden (Wilcoxon-Test; $p = 0,001$; $n = 14$). Hier wurde eine Steigerung der Steifigkeit auf über das Doppelte von 978 N/mm vor Zementierung auf 2287 N/mm nach Vertebroplastie erzielt (s. Abbildung 21).

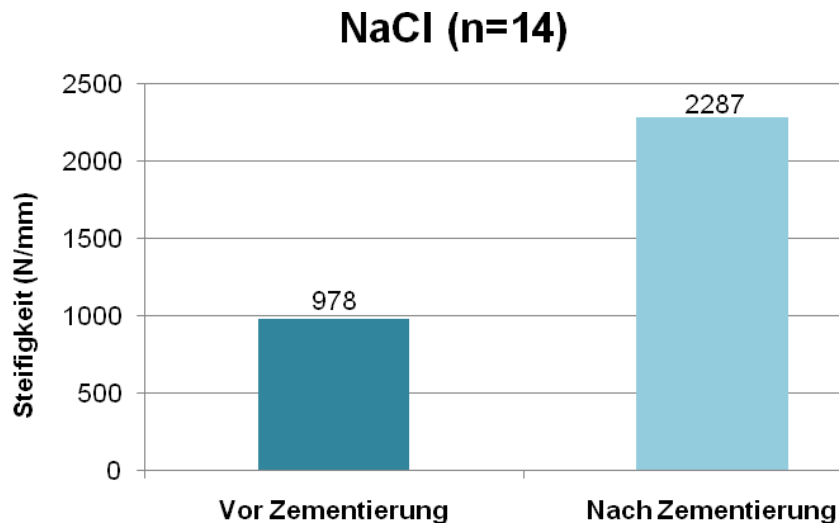


Abbildung 21 Steifigkeit vor und nach Zementierung für die Zementgruppe NaCl.

Ein ebenso hochsignifikantes Ergebnis konnte für die dritte untersuchte Zementgruppe HA (Normalzement plus 3 ml Hydroxylapatit) nachgewiesen werden (Wilcoxon-Test; $p = 0,002$; $n = 12$). Die Steifigkeit vor Zementierung lag bei 1195 N/mm, nach der Prozedur lag sie bei 2000 N/mm.

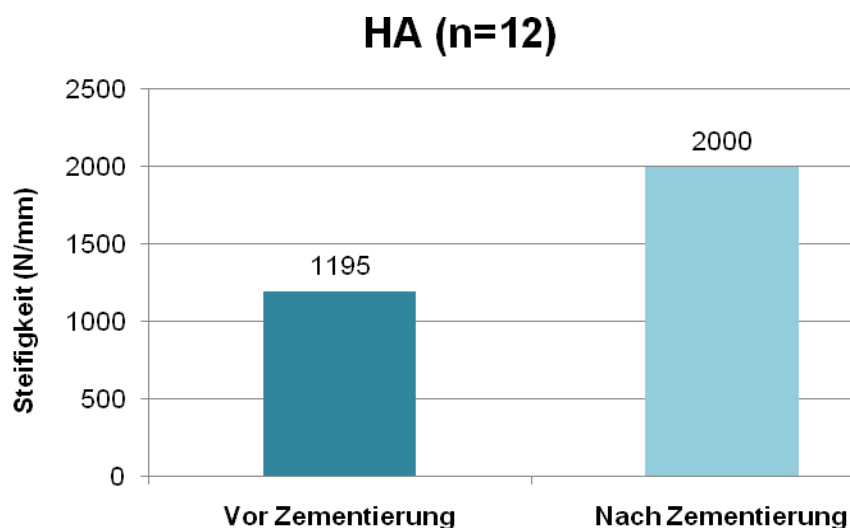


Abbildung 22 Steifigkeit vor und nach Zementierung für die Zementgruppe HA.

Die starke Erhöhung der Steifigkeit auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes in allen drei untersuchten Gruppen ist im Boxplot-Diagramm in Abbildung 23 deutlich zu erkennen: Steifigkeit vor der Zementierung um 1000 N/mm, nach der Zementierung um 2000 N/mm.

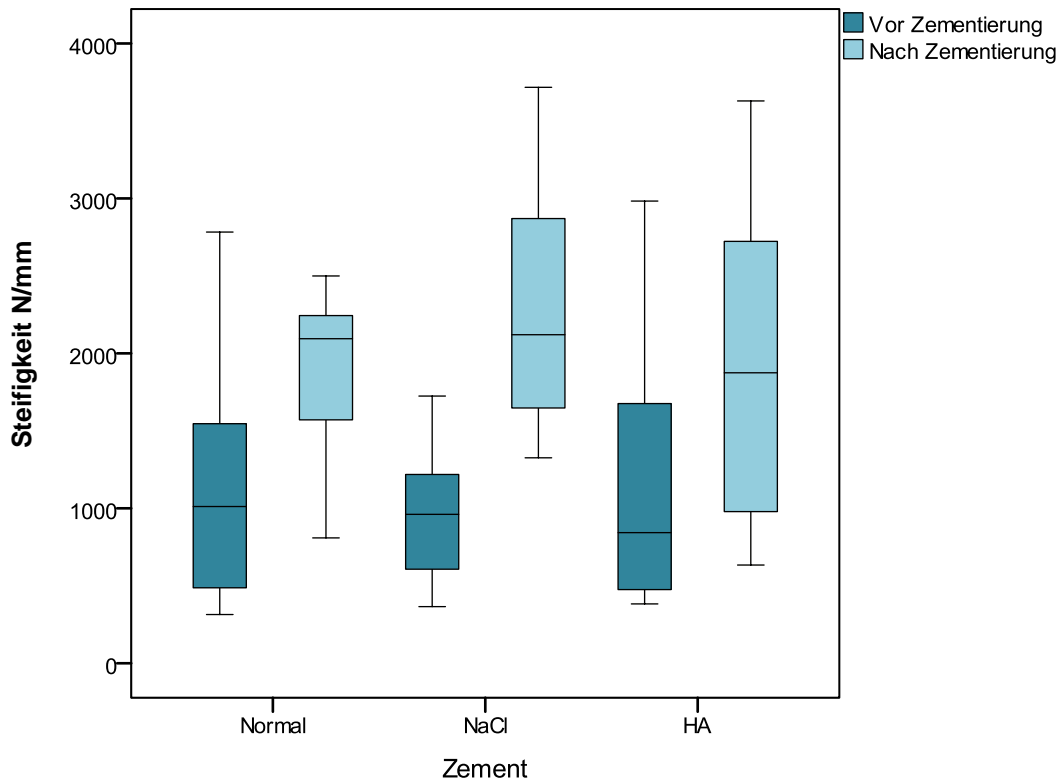


Abbildung 23 Verteilung der im Kompressionsversuch ermittelten Werte für die Steifigkeit (in N/mm) vor und nach der Zementierung. Hochsignifikante Zunahme der Steifigkeit nach Zementierung in allen drei Zementgruppen.

Die statistischen Auswertungen wurde probeweise auch mit dem Students-t-Test errechnet, bei dem ebenso hochsignifikante Ergebnisse erzielt wurden (s. Tabelle 11).

Zement	Zugewinn Steifigkeit N/mm	SD	p
Normal	1090,154	827,415	0,000
NaCl	1308,679	788,948	0,000
HA	805,667	570,039	0,000

Tabelle 11 Zugewinne der Steifigkeit (N/mm) sowie die Standardabweichung (SD) nach Zementierung und die aus den Berechnungen resultierende Signifikanz (= p-Wert).

Die Ergebnisse der Steifigkeitsuntersuchungen lassen sich ebenso „prima vista“ durch das folgende Balkendiagramm (s. Abbildung 24) sichtbar machen.

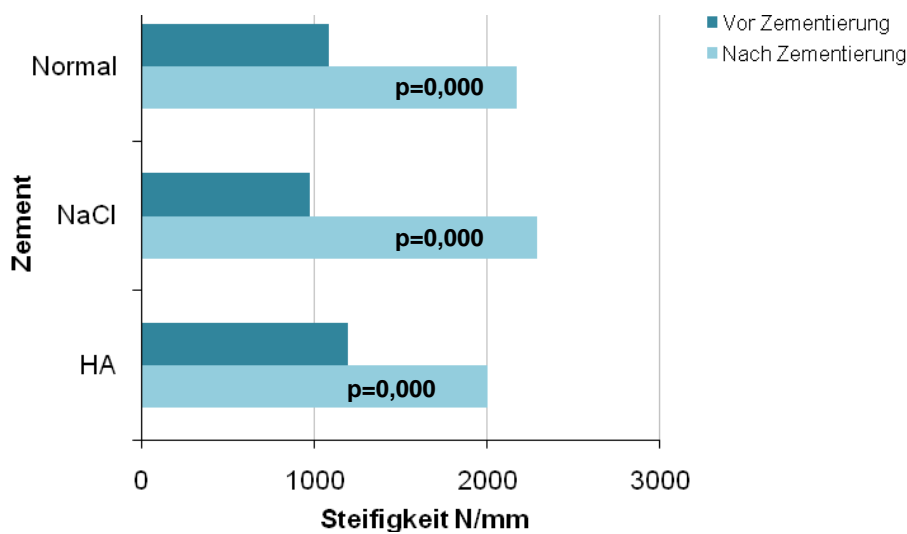


Abbildung 24 Steifigkeit (in N/mm) für die drei Zementgruppen vor und nach der Zementierung. Signifikanzen (p) berechnet mit dem Students-t-Test.

Während eines Versuchstermins versagte die Elektronik der Zwick-Materialprüfmaschine, so dass die zweite Messung von sieben Lendenwirbeln erst nach der Reparatur der Maschine - 36 Stunden nach der Zementierung - durchgeführt werden konnte. Um eine mögliche Beeinflussung der Messergebnisse als Folge dieser Zeitverzögerung auszuschließen, wurden die folgenden 7 Wirbel für diese gesonderte statistische Testung (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde beibehalten) aus der Gesamtwertung heraus genommen: WS 3, L3 (Normal); WS 3, L4 (NaCl); WS 5, L2 (NaCl); WS 5, L5 (NaCl); WS 7, L2 (NaCl); WS 7, L3 (Normal); WS 7, L4 (NaCl).

In der Gruppe Normal wurden von 13 Wirbeln 2 und in der Gruppe NaCl von 14 Wirbeln 5 bei der statistischen Berechnung nicht berücksichtigt, so dass insgesamt 20 Wirbel einer gesonderten statistischen Testung unterzogen wurden.

Zement	n	p
Normal	11	0,003
NaCl	9	0,021

Tabelle 12 Zugewinne der Steifigkeit (N/mm) durch die Zementierung und Signifikanz (p -Wert) für die Zementgruppen Normal (Normal) und Natriumchloridlösung (NaCl) von 20 Wirbelkörpern 3 Stunden nach Zementierung.

Auch ohne die sieben Wirbelkörper, die 36 Stunden nach der Vertebroplastie untersucht wurden, konnten für die betroffenen Zementgruppen Normalzement und NaCl-Zement mit dem Wilcoxon-Test für verbundenen Stichproben signifikante Unterschiede in der Steifigkeit vor und nach der Zementierung nachgewiesen werden ($p=0,003$ für die Gruppe Normalzement und $p=0,021$ für die Gruppe NaCl-Zement).

Die 7 Wirbel mit einer Steifigkeitsuntersuchung 36 Stunden nach der Zementierung zeigten tendenziell die gleiche Zunahme der Steifigkeit wie die 32 Wirbelkörper 3 Stunden nach der Zementierung. Eine statistische Überprüfung war wegen der kleinen Zahl (2 Wirbel der Gruppe Normal und 5 Wirbel der Gruppe NaCl) nicht indiziert.

3.4.1 Unterschiede in der Zunahme der Steifigkeit nach der Zementierung

Es wurde auch untersucht, ob es Unterschiede zwischen den drei studienrelevanten Zementgruppen bezüglich der Zunahme bzw. Veränderung der Steifigkeit gab.

Alle drei Zementgruppen hatten nach der Zementierung an Steifigkeit gewonnen. Die Gruppe Normalzement legte um durchschnittlich 1090 N/mm zu, die Gruppe NaCl gewann 1309 N/mm und die HA-Gruppe nahm im Mittel um 806 N/mm zu. Zwischen den drei Zementgruppen bestanden keine statistisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Zunahme der Steifigkeit.

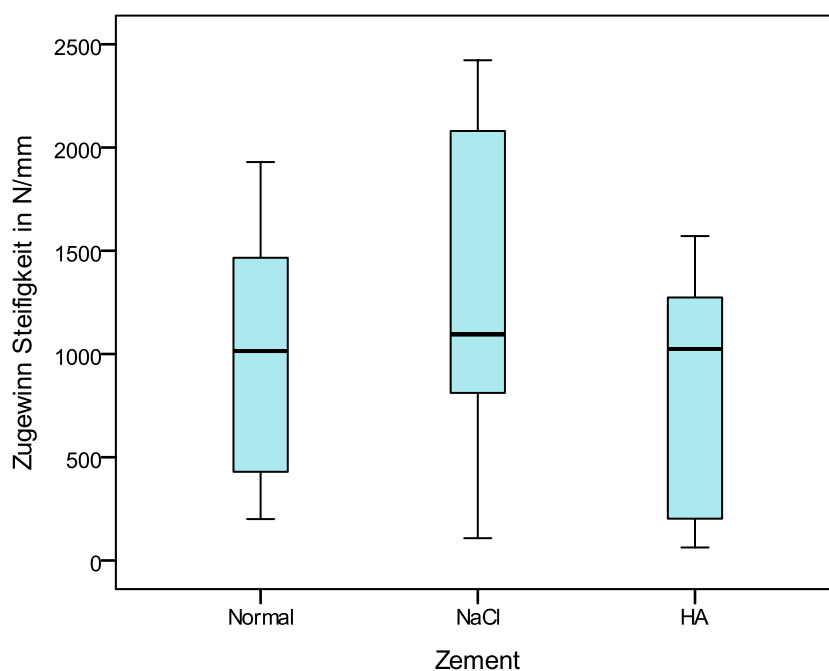


Abbildung 25 Verteilung der im Kompressionsversuch ermittelten Werte für die Zunahme der Steifigkeit (in N/mm) nach Vertebroplastie bei den Zementgruppen Normal, NaCl und HA.

In Abbildung 25 sind die geringen Unterschiede der Werte für den Zugewinn an Steifigkeit in den drei untersuchten Zementgruppen sowie die relativ inhomogene Verteilung der Werte gut zu erkennen.

3.4.2 Einflussgrößen auf die Steifigkeit nach der Zementierung

Zur Beantwortung der Frage, ob bestimmte Faktoren einen Einfluss auf die Steifigkeit der Zementgruppen hatten, wurden die Unterschiede mit Hilfe eines linearen Modells (UNIANOVA) untersucht.

Für die Faktoren Wirbelsäulensegment, Ausgangssteifigkeit und Wirbelsäule konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der Zementgruppen ($p=0,625$) nachgewiesen werden (s. Tabelle 13).

Einflussgröße	p
Zementgruppe	0,625
Wirbelsäulensegment	0,862
Ausgangsteifigkeit	0,102
Wirbelsäule	0,601

Tabelle 13 Mögliche Einflussgrößen in Bezug auf die Unterschiede in der Steifigkeit nach Zementierung und deren Signifikanz (p).

Alle ermittelten Werte lagen deutlich über dem Signifikanzniveau von 5% ($p<0,05$). Für alle drei getesteten Zementgruppen konnte somit kein statistisch signifikanter Unterschied der untersuchten Einflussgrößen auf die Steifigkeit des Zements nach Vertebroplastie nachgewiesen werden.

3.5 Versagenslast vor und nach der Zementierung

In Tabelle 10 (s. Kapitel 3.3) sind die Versagenslasten aller Wirbelkörper vor der Zementierung aufgelistet.

Im Boxplot-Diagramm in der Abbildung 26 sind die Versagenslasten der nativen Wirbelkörper in

Newton (N) für die Segmenthöhen L1 bis L5 dargestellt. Eine starke Heterogenität, nicht nur innerhalb eines Lumbalsegments, sondern auch im Vergleich unterschiedlicher Segmenthöhen, ist deutlich erkennbar.

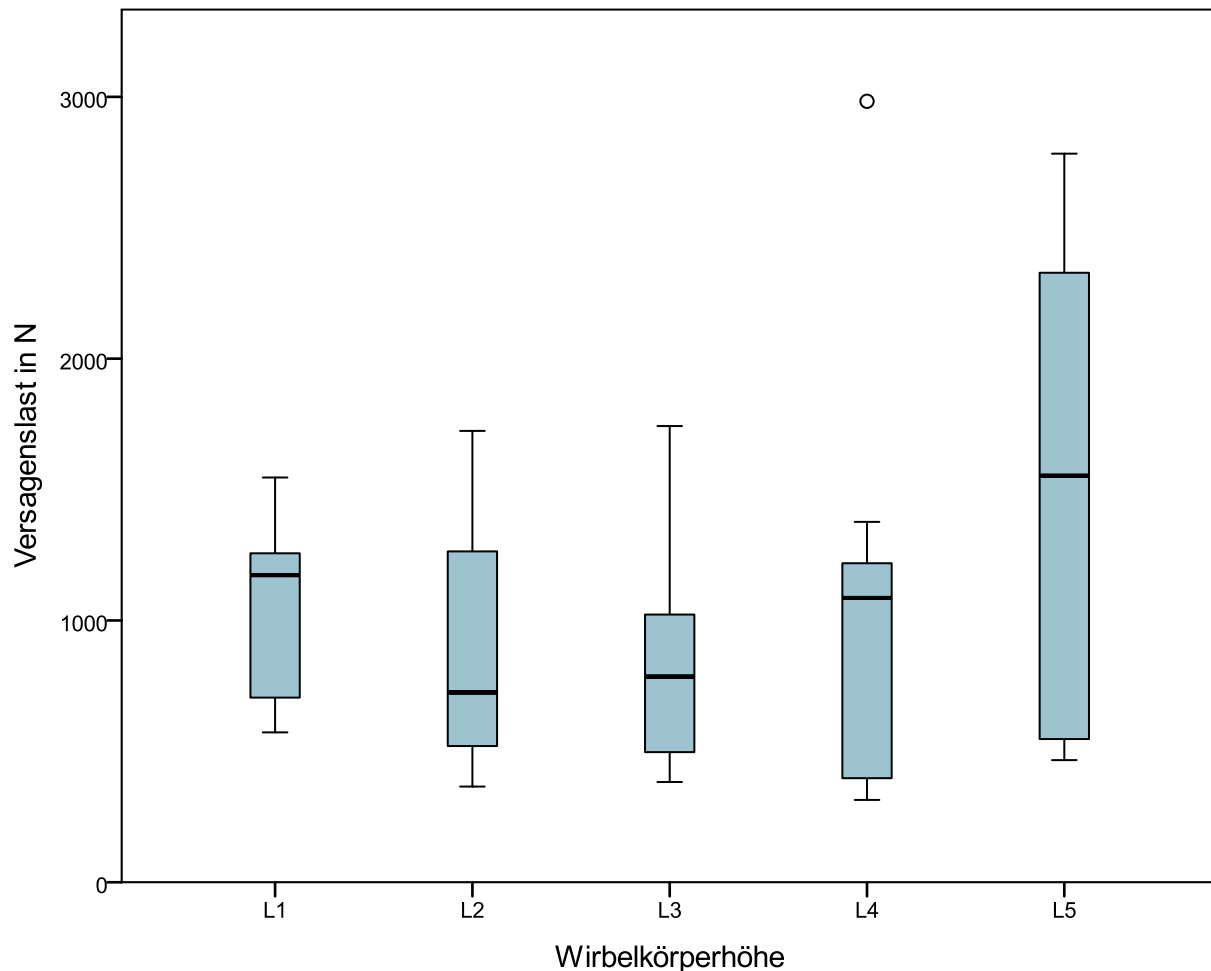


Abbildung 26 Versagenslast in Newton (N) der Segmente L1 bis L5 vor der Zementierung (native Wirbelkörper). Mittelwerte und Streuung. Ausreißer sind mit o markiert.

In Tabelle 14 sind die Versagenslasten aller Wirbelkörper vor der Zementierung zusammengefasst.

n=39	Newton (N)
Mittelwert	1912,82
Median	1726,00
Standardabweichung	823,93
Minimum	436,00
Maximum	4072,00

Tabelle 14 Versagenslasten aller Wirbelkörper vor der Zementierung.

Die Versagenslasten der nativen Wirbelkörper betragen im Mittel 1913 Newton (N), der Median lag bei 1726 N, die Standardabweichung (SD) betrug 824 N. Der schwächste Wirbelkörper versagte bei einer Last von 436 N, der stärkste bei einer Last von 4072 N.

In Abbildung 27 sind die Versagenslasten in Newton (N) als Mittelwerte und Streuungen grafisch als Boxplot dargestellt in Bezug auf die einzelnen Wirbelsäulen WS 1 bis WS 9.

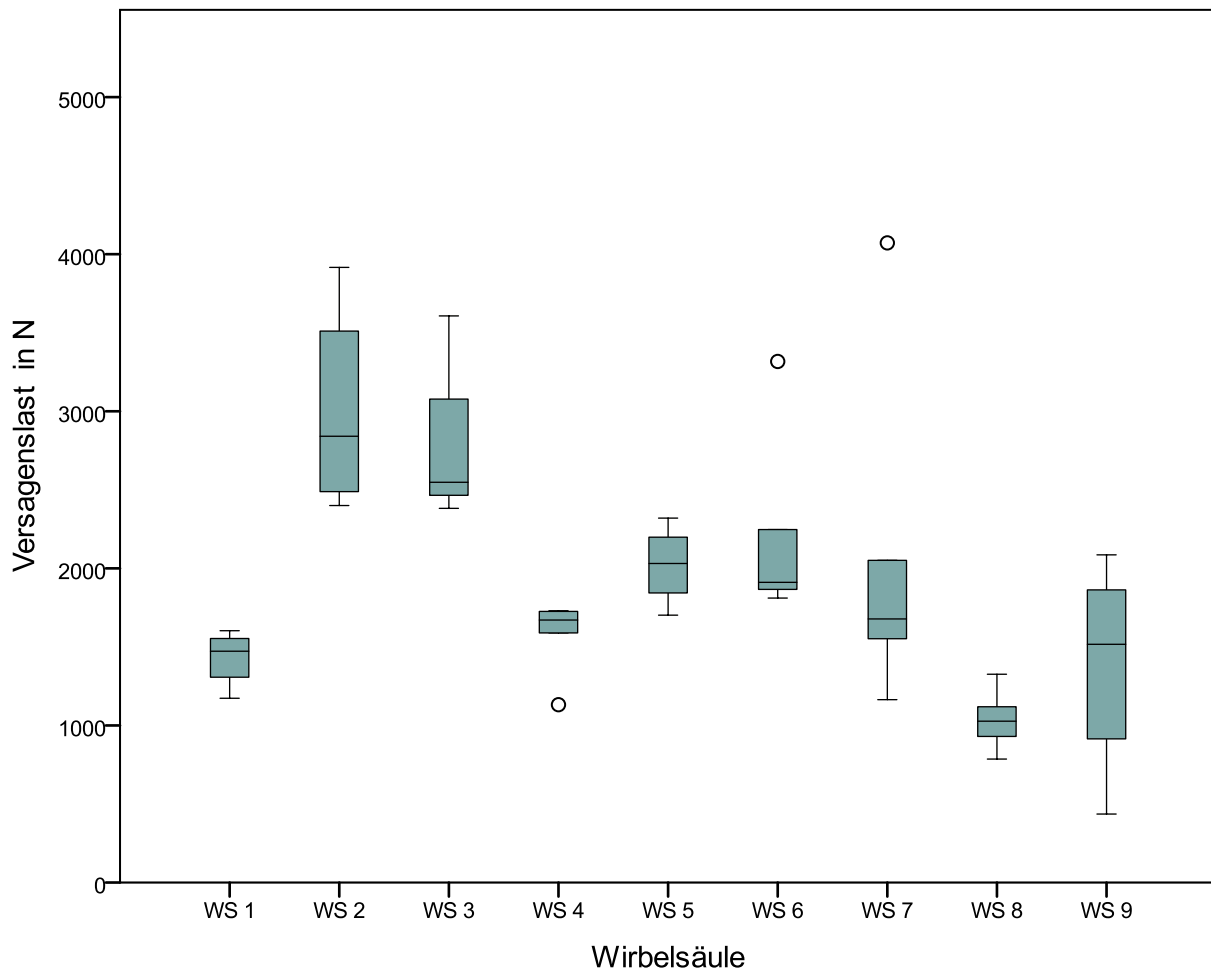


Abbildung 27 Versagenslasten in Newton (N) in Bezug auf die Wirbelsäulen WS 1 bis WS 9 vor Zementierung. Ausreißer sind mit o gekennzeichnet.

Beim Vergleich der Versagenslasten in den Wirbelsäulenpräparaten WS 1 bis WS 9 sind starke Heterogenitäten ablesbar, sowohl zwischen den verschiedenen Wirbelsäulen als auch innerhalb einer Wirbelsäule mit ihren 5 Segmenten.

Im zweiten Testdurchgang (nach Zementierung) wurden erneut alle Versuchsobjekte bis zum Erreichen des Abbruchkriteriums Weg (30% der Ausgangshöhe) bzw. der oberen Kraftgrenze von 7500 N komprimiert. Es trat keine erneute Frakturierung ein. Die Zementierung führte zu einer Erhöhung der Steifigkeit und die Wirbelkörper hielten dem Druck stand.

Bei keinem der zementierten Wirbelkörper konnte ein Abfallen der Kraft (Gipfelpunkt der Kurve des Kraft-Weg-Diagramms) ermittelt werden (s. Abbildung 16).

Dementsprechend konnte keine Maximalkraft aufgezeichnet werden und es konnte in keinem Fall eine definitive Versagenslast nach Zementierung festgestellt werden.

Eine weitere Komprimierung der Wirbelkörper, die noch nicht die Maximalkraft von 7500 N erreicht hatten, hätte zum Aufsetzen des Druckaufnehmers auf den Einbetttopf geführt und damit eine mögliche Zerstörung der Materialprüfmaschine zur Folge gehabt; aus diesem Grund stoppt eine Voreinstellung die Bewegung der Maschine automatisch bereits 2 mm vor Kontakt zwischen Druckaufnehmer und Einbetttopf.

4 Diskussion

4.1 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob mittels Vertebroplastie eingebrachte MRTsignalgebende Knochenzemente die Steifigkeit eines frakturierten, osteoporotischen Wirbelkörpers wieder herstellen können.

Dazu wurden erstmals modifizierte MRTsignalgebende Knochenzemente an humanen Kadaverwirbelkörpern untersucht. Bislange waren solche modifizierten Knochenzemente lediglich in Laborversuchen hinsichtlich ihrer Signalgebung und mechanischen Eigenschaften getestet worden (Schilling, 2010; Wichlas et al., 2010).

Aus den eigenen Ergebnissen der Druckversuche ließ sich folgende zentrale Aussage treffen: nach der Zementierung mit MRTsignalgebenden Knochenzementen konnte bei allen untersuchten Wirbelkörpern ein signifikanter Anstieg der Steifigkeit beobachtet werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen nativem PMMA-Zement und modifiziertem MRTsignalgebenden Knochenzement bezüglich der mechanischen Eigenschaften Steifigkeit und Versagenslast. Damit empfehlen sich die modifizierten Knochenzemente zur Anwendung in der Vertebroplastie im MRT. Die Vertebroplastie könnte mit diesem Bildgebungsverfahren sicherer, leichter durchführbar und nebenwirkungsärmer gestaltet werden.

Dass die Zunahme der Steifigkeit der mit MRTsignalgebenden Zementen behandelten Knochen der Steifigkeit des mit nativem PMMA-Zement behandelten Knochens so ähnelte, war ausgehend von den Ergebnissen von Wichlas et al. (2010) und Schilling (2010) nicht zu erwarten. Von diesen Untersuchern war bei einem Zusatz von 3 ml Natriumchloridlösung zum nativen PMMA-Zement eine Druckfestigkeit von 45,6 MPa und somit eine Abnahme der Druckfestigkeit auf etwas mehr als die Hälfte festgestellt worden (s. Tabelle 15).

Kochsalzlösung Volumen [ml]	Biegefestigkeit [MPa]	Biegemodul [MPa]	Druckfestigkeit [MPa]	Elastizitätsmodul [MPa]
0	58,2 ± 2,9	2770 ± 137	84,6 ± 5,3	2040 ± 247
1	27,3 ± 1,4	keine Angabe	72,1 ± 1,9	1870 ± 165
2	24,3 ± 1,7	keine Angabe	56,0 ± 8,0	1794 ± 126
3	23,2 ± 2,8	keine Angabe	45,6 ± 4,1	1477 ± 89
4	11,6 ± 2,1	keine Angabe	32,6 ± 3,1	1200 ± 104
5	15,4 ± 2,9	keine Angabe	36,9 ± 2,8	1200 ± 72

Tabelle 15 *Ergebnisse der mechanischen Testung der Zementprüfkörper von Wichlas et al., 2010; Schilling, 2010.*

Die im Labor getesteten Zemente lagen deutlich über der genuinen Druckfestigkeit des Knochens von Wirbelkörpern, die mit bis zu 10 MPa beim gesunden und etwa 2,6 MPa beim osteoporotischen Wirbelkörper angegeben wird (Mosekilde et al., 1986; Cullinane et al., 2002). Die ISO-5833-Norm für PMMA-Zemente wurde mit diesem – auf gute Sichtbarkeit im MRT optimierten – Zement jedoch nicht erreicht. Diese Norm gilt jedoch ausschließlich für die Anwendung von PMMA-Knochenzementen in der Endoprothetik. Richtlinien über Mindestanforderungen bzgl. der Materialeigenschaften für den Einsatz in der Wirbelsäulenchirurgie gibt es bislang nicht.

Bei den vorliegenden eigenen Untersuchungen fielen die Werte für die Steifigkeit der modifizierten, MRTsignalgebenden Zemente gegenüber dem nativen PMMA-Zement nach der Implementierung in den Wirbelknochen jedoch nicht ab. Offensichtlich ist das Zusammenwirken von Knochen (Kadaverwirbelkörper) und Zement von komplexer Natur und es lässt sich von der Steifigkeit des reinen Zements nicht auf die Stabilität des gesamten Gebildes (Knochen/Zementverbund) schließen. Es ist davon auszugehen, dass in unseren Versuchen der Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung bzw. Hydroxylapatit zu einer verminderten Viskosität des Zements und damit zu dessen besserer Verteilung im Wirbelkörper geführt und damit die Gesamtstabilität erhöht hatte. Ob eine solcherart verringerte Viskosität ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Leckagen darstellt, ist damit noch nicht gesagt, zumal die Gefahr von Leckagen durch eine verbesserte Bildgebung mittels MRT verbessert werden würde. Zudem sind neben den Zementeigenschaften vor allem die Knochen- und Frakturbeschaffenheiten sowie die Injektionsmethoden für ein erhöhtes Leckage-Risiko verantwortlich (Lador et al., 2010).

Insgesamt konnte in allen getesteten Gruppen ein deutlicher Anstieg der Steifigkeit verzeichnet werden. Dies könnte durch die geringe Ausgangssteifigkeit aufgrund der hochgradigen Osteoporose und der resultierenden starken Wirkung des Knochenzements begründet sein, was den klinischen Bedingungen eher entsprach als Kadaver-Wirbelkörper-Studien anderer Autoren. So verwendeten Graham et al. (2007) sowie Rotter et al. (2007), Wirbelkörper mit einem weit geringeren Grad der Osteoporose zur Testung neuer Zemente (s. Tabelle 16). Der durchschnittliche T-Wert betrug bei Rotter et al. (2007) -2,9, bei den eigenen Untersuchungen jedoch -6,1 (s. Tabelle 8).

	Spine 1	Spine 2	Spine 3	Spine 4	Spine 5	Spine 6	Spine 7	Spine 8
BMD [mean (SD)] (g/cm ³)	0.123 (0.009)	0.097 (0.003)	0.094 (0.014)	0.079 (0.009)	0.134 (0.006)	0.107 (0.021)	0.098 (0.007)	0.148 (0.01)
T score (SD)	-2.26	-3.45	-3.78	-4.56	-1.68	-3.09	-3.6	-0.98

T score, no. of standard deviations above or below average peak of bone density in young adults. Bone mineral density was measured by quantitative computed tomography. Data are mean (SD) values.

Tabelle 16 *Ergebnisse der Knochendichtemessung von Rotter et al., 2007. Nur die Wirbelsäulen 2, 3, 4, 6 und 7 konnten als osteoporotisch (T-Wert < - 2,5) eingestuft werden. Die Wirbelsäulen 1 und 5 waren osteopenisch und Wirbelsäule 8 hatte eine normale Knochendichte (Tabelle: Rotter et al., 2007).*

Die in der vorliegenden Studie vorgenommene *vollständige* Befüllung der stark osteoporotischen Wirbelkörper könnte dazu geführt haben, dass vornehmlich die Steifigkeit des implementierten Zements getestet wurde. Knochenzemente weisen eine erheblich höhere Festigkeit auf als Knochen. Baroud und Bohner (2006) untersuchten mehrere Knochenzemente, darunter auch einen Vertebroplastiezement auf PMMA-Basis. Sie wiesen nach, dass der Vertebroplastiezement bei maximaler Wirbelkörperbefüllung ein 20fach höheres Elastizitätsmodul und eine 36fach erhöhte Druckfestigkeit als osteoporotische Spongiosa erreichte.

Es war auch möglich, dass die maximale Befüllung der Wirbelkörper bei unseren Untersuchungen dazu geführt hatte, dass der Zement beide Endplatten erreichte. Unter diesen Konditionen beobachteten Chevalier et al. (2008) eine bis zu achtfache Erhöhung der Steifigkeit. In den vorliegenden Untersuchungen könnte dies möglicherweise auch der Grund sein, warum in keinem Fall eine erneute Fraktur nach der Zementierung auftrat.

Lediglich der mit Hydroxylapatit (Ostim®) versetzte Zement wies bezüglich seiner Steifigkeiten etwas niedrigere Werte als der Normal- und der NaCl-Zement auf. Die höher viskose Ostim®-Paste ließ sich bequem per Hand in den PMMA-Zement einmischen. Beim Mischvorgang könnten somit Luftblasen in den noch niedrigviskosen Teig eingerührt worden sein, so dass die dadurch verursachte Porosität die mechanische Stabilität beeinträchtigt haben könnte (Breusch,

2003; Lewis, 2003). Der konventionell von Hand gemischte Zement war zwangsläufig porös, da er bis zu 30% Luft enthält (Breusch, 2003). Abhilfe könnte das Anmischen im Vakuum bringen. Im Vakuum gemischter Zement kann nahezu porenfrei sein. Die verringerte Porosität eines solchen porenfreien Zements führt zu einer beträchtlichen Festigkeitszunahme. Diese wurde durch eine klinische prospektive Multicenter-Studie an 169.419 Primärimplantationen von Hüftendoprothesen belegt (Malchau et al., 2000). Ob eine solche Festigkeitserhöhung des Knochenzements auch Vorteile für die Vertebroplastie bringen könnte, ist nicht sicher.

Einige Autoren schlugen daher vor, die biomechanischen Eigenschaften des PMMA-Zements für die Anwendung in der Vertebroplastie an die des Wirbelkörpers anzugleichen, seine Festigkeit also zu vermindern. Es wird vermutet, dass dadurch die Lastübertragung im augmentierten Wirbelkörper verbessert und das Risiko von Frakturen des Anschlusssegments reduziert werden könnten (Baroud und Bohner, 2006; Arabmotlagh et al., 2010).

In diese Richtung zielen auch Studien zur Entwicklung von Alternativen zum PMMA-Zement, beispielsweise Kalziumapatit-, Kalziumphosphat- oder Hydroxylapatitzemente (Bai et al., 1999; Belkoff et al., 2000 und 2001b; Rotter et al., 2007). Diese mineralischen Knochenzemente verfügen möglicherweise sowohl über besser geeignete mechanische Qualitäten als auch über eine verbesserte biologische Kompatibilität, d.h. sie werden langsam resorbiert und nach und nach durch eigenen Knochen ersetzt. Gleichzeitig weisen sie eine höhere Elastizität als PMMA-Zemente auf, was als positiv für die Frakturstabilisierung bewertet wird. Ein weiterer Vorteil eines Hydroxylapatitzements wäre zudem seine Eigenschaft, bei Zugabe von Kontrastmitteln im MRT sichtbar zu sein. Dies hatten Wichlas et al. (2010) in ihrer Studie gezeigt.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass Knochenzemente, die eine geringere Steifigkeit als die in der ISO-5833-Norm für PMMA-Zemente geforderten Werte aufwiesen, bei ihrer Implementierung in den Knochen die Steifigkeit osteoporotischer Wirbelkörper wieder herstellen können und damit für den Einsatz in der Vertebroplastie geeignet erscheinen.

4.2 Methodendiskussion

Für die Untersuchungen standen die Lendenwirbelsäulen von neun weiblichen Körperspendern zur Verfügung. Im Vergleich mit anderen Untersuchern konnte dies als eine umfangreiche Anzahl

angesehen werden, und nur wenige Studien wurden überhaupt an humanen Wirbelknochen durchgeführt (Belkoff et al., 2000, 2001a, b, 2002; Graham et al., 2007; Rotter et al., 2007; Luo et al., 2009). Aus diesem Grunde kamen oftmals sog. Finite-Element-Modelle zum Einsatz, die sich verschiedensten Problemstellungen rein rechnerisch näherten. Finite-Element-Studien an der Wirbelsäule basieren jedoch auf Vereinfachungen und Annahmen, die einen deutlichen Einfluss auf die absoluten Rechenwerte haben können (Liebschner et al., 2001; Rohlmann et al., 2005, 2010; Jones et al., 2008). Um das biomechanischen Verhalten eines Knochenzements mit signalgebenden Zusätzen zu untersuchen, kann daher auf die Testung an humanen Wirbelkörpern nicht verzichtet werden.

4.2.1 Diskussion der Materialeigenschaften

Die untersuchten Wirbelkörper waren in ihren biomechanischen Ausgangseigenschaften, sowohl das mechanische Versagen als auch die Dichte betreffend, in hohem Maße heterogen. Dies entsprach den Verhältnissen in Wirbelsäulen von hohem Lebensalter (Ebbesen et al., 1999; Fischbeck, 2006). Sowohl die Messwerte der Knochendichte (BMD) als auch die Befunde der Versagenslasten der nativen Lendenwirbelkörper zeigten sehr uneinheitliche Ergebnisse mit großer Streubreite. Eine Zunahme der Knochendichte in Wirbelkörperhöhen von kranial nach kaudal (L1 bis L5) wie bei jungen Erwachsenen konnte in unseren Präparaten nicht festgestellt werden. Ursache dafür war sicherlich die hohe Osteoporosität der untersuchten Wirbel. Statistisch gesehen war die Zahl von neun Wirbelsäulen von Körperspendern unterschiedlichen Alters zu gering, um eine Tendenz zur Zunahme der Knochendichte oder der Versagenslasten von kranial nach kaudal nachweisen zu können.

Aufgrund der unregelmäßigen Oberflächen der Wirbelkörperdeckflächen wurde die Berechnung der Materialeigenschaft *Steifigkeit* ausgewählt. Es wurde bewusst auf die Messung der Druckfestigkeit verzichtet, da valide Berechnungen nicht möglich gewesen wären: die Druckfestigkeit f_c ist als derjenige Spannungswert für eine Belastung definiert, bei dem sich ein Bruch einstellt.

$$f_c = \frac{F_c}{A}$$

f_c = Druckfestigkeit [N/mm²]
 F_c = Bruchlast [N]
 A = Querschnittsfläche [mm²]

Als wichtige Berechnungsgröße geht die Querschnittsfläche in mm² (A) in die Formel ein. Hier

liegt die methodische Schwierigkeit. Die Oberflächen beim (alten) Wirbelkörper spiegeln keinesfalls die Querschnittsfläche wider; die Konkavität der Deck- und Seitenflächen ist sehr stark ausgeprägt und Osteophyten können die Oberfläche zusätzlich vergrößern, so dass Berechnungen der Querschnittsfläche nicht zielführend gewesen wären.

Die mit der Materialprüfmaschine möglichen Untersuchungen zur Steifigkeit und Versagenslast wurden daher als primäre Kenngrößen der Tests ausgewählt.

Belkoff et al. (2001a, b; 2002) beschrieben wohl aus dem gleichen Grunde die Testung neuartiger Knochenzemente im humanen Wirbelkörper ebenfalls anhand gemessener Steifigkeitswerte und Versagenslasten.

In Ergänzung zu diesen Ergebnissen sollte untersucht werden, ob auch andere biomechanische Eigenschaften der MRTsignalgebenden Zemente denen des genuinen PMMA-Zements entsprechen. Die Steifigkeit der untersuchten Wirbelkörper stellt eine statische Materialeigenschaft dar, die nur bedingt etwas über Resultate bei wiederholter Belastung aussagt. Deshalb sollten die Knochenzemente unter Wechsellast geprüft werden. Weitere Dauerbelastungstests sollten durchgeführt werden, um auch die Ermüdungseigenschaften der MRTsignalgebenden Knochenzemente zu testen. Zudem könnten in-vivo-Untersuchungen Aussagen über die Verträglichkeit, die Langzeitwirkung und Ermüdungsfolgen zulassen.

Erstrebenswert wäre ein international genormter Standard bezüglich der biomechanischen Eigenschaften für kommerziell erhältliche Knochenzemente für die Zementoplastie, um bestmögliche Resultate bei der Patientenversorgung zu gewährleisten.

4.2.2 Vorbereitung der Wirbelkörper zur Messung

Zur Testung der biomechanischen Eigenschaften der Wirbelkörper im Ausgangszustand und nach Implementierung des entsprechenden Knochenzements mit der Materialprüfmaschine wurden die Wirbelkörper zunächst mit einem selbsthärtenden 2-Komponenten-Acrylat-Kunststoff fixiert. Bei acht der eingebetteten Wirbel kam es zur Blasenbildung beim Aushärtungsprozess des Acrylat-Kunststoffs. Es lag nach Erkalten und Aushärtung keine plane Oberfläche vor, sondern es kam zu blasenartigen Auftreibungen des Kunststoffs. Diese Blasen erreichten teilweise das Niveau der eingebetteten Wirbelkörper. Um die wertvollen humanen Materialien nicht verwerfen zu müssen, wurden die entstandenen Blasen abgesägt, ohne den Wirbelkörper zu beschädigen.

Trotz der geschilderten Prozedur konnte nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass

doch einmal geringe Mengen der Einbettungsmasse an den Seitenkanten des Wirbelkörpers aufgestiegen waren und somit zu einer Erhöhung der Grundfestigkeit geführt haben könnten. Dieser Fehler würde sich jedoch sowohl bei der Messung *vor* als auch *nach* der Zementierung gleichsinnig ausgewirkt haben und hätte damit keinen prinzipiellen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Bei einem getesteten Wirbelkörper ließ sich die Kunststoffblase nicht absägen, daher wurde dieses Exemplar als Dropout behandelt und aus der Auswertung heraus genommen.

Es konnten nicht alle Wirbelbögen im Pedikelbereich vollständig reseziert werden. Es hätte sonst der dorsolaterale Anteil des Wirbelkörpers Schaden nehmen können. Bei solchen Präparaten konnte es bei voranschreitender Kompression des Wirbelkörpers zum Aufsetzen des Druckaufnehmers auf den Pedikel kommen. Unter Umständen könnte dies zu unerwartet hohen Ausgangsfestigkeiten geführt haben. Wenn es während der Druckversuche zum Aufsetzen der Materialprüfmaschine auf den Pedikel gekommen wäre, dann wäre hier nicht ausschließlich die Steifigkeit der Wirbelkörper gemessen worden. Dies könnte als Begründung für einige sehr hohe Ausgangssteifigkeiten gelten, die ob der gemessenen geringen Knochendichten verwunderten. Jedoch würde sich ein solcher Messfehler ähnlich wie bei vermeintlichen Einbettungsfehlern gleichsinnig sowohl bei der Messung *vor* als auch *nach* der Zementierung auswirken.

4.2.3 Knochenzemente und injizierte Zementvolumina

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden die Wirbelkörper maximal mit Knochenzement befüllt, d.h. der Spritzenstempel wurde so lange vorwärts bewegt, bis die Handkraft versagte oder bis eine Leckage aufzutreten drohte. Während der Injektion trat Flüssigkeit bzw. Fettmark aus dem Wirbelkörper aus. Diese waren vom Knochenzement verdrängt worden. Sobald die geringste Spur Zement sichtbar war, wurde die weitere Füllung sofort unterbrochen. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um alle Wirbelkörper einheitlich zu behandeln, da sich die Bestimmung der Wirbelkörpervolumina aufgrund der sehr heterogenen Morphologien und Knochendichten schwierig gestaltet hätte.

Je geringer die Knochendichte ist, desto mehr Zement ist applizierbar (Kaufmann et al., 2006). Auch bezüglich des injizierten Zementvolumens scheint in der klinischen Praxis noch kein „Goldstandard“ zu existieren. Am Patienten im Operationssaal lässt sich das Austreten von Flüssigkeit oder Fettmark (oder Knochenzement) an der Außenfläche der Wirbel während der

Zementinjektion nicht beobachten wie an unserem Wirbelpräparat.

In der klinischen Praxis hat sich eine andere Vorgehensweise etabliert. Die maximale Zementauffüllung eines frakturierten Wirbelkörpers hat sich nicht bewährt. Die empfohlenen Zementmengen für zufriedenstellende Ergebnisse schwanken zwischen 4 ml (Boszczyk, 2010) und 8 ml (Hoffmann et al., 2003) pro Wirbel. Höhere Zementvolumina könnten eher nachteilig wirken, wie z.B. ein asymmetrisches Auffüllen mit nachfolgender asymmetrischer Lastverteilung bzw. Lastübertragung. Außerdem bestünde die erhöhte Gefahr des Auftretens von Leckagen, bei denen ein unkontrollierbarer Austritt des Knochenzements aus dem Wirbelkörper mit einer möglichen Beeinträchtigung von Nerven- oder anderen Gewebsstrukturen befürchtet werden müsste. Zu geringe Zementvolumina könnten zu einer ungenügenden Stabilisierung des frakturierten Wirbelkörpers führen (Boszczyk, 2010). Nach Liebscher et al. (2001) resultiert nach einer Zementaugmentation von ca. 15 % Volumen des Wirbelkörpers eine Stabilität, die mit der Stabilität des Wirbels vor der Fraktur vergleichbar ist. Andere Autoren berichten, dass bereits 2 ml (Belkoff et al., 2001a) bzw. 3,5 ml (Luo et al., 2009) Knochenzement für die Wiederherstellung der Festigkeit eines osteoporotischen Wirbels ausreichen sollen.

Graham et al. (2007) argumentierten, dass bei stark osteoporotischen Wirbelkörpern eher weniger Zement augmentiert werden sollte, da kein großer mechanischer Nutzen von höheren Zementmengen zu erwarten sei. Allerdings führten Graham et al. (2007) ihre Versuche an Wirbelsäulen mit geringer ausgeprägter Osteoporose durch (5 osteoporotische, 4 osteopenische und 4 normale Kadaverwirbelsäulen). Die Kraft ihrer Aussagen muss dementsprechend kritisch betrachtet werden. Mit der hier vorliegenden Studie an hochgradig osteoporotischen Wirbelpräparaten konnte gezeigt werden, dass höhere Zementvolumina (im Mittel 8 ml) doch zu einer erheblichen Zunahme der Steifigkeit führten.

In der hier vorliegenden Studie entsprach die Injektionsmenge bei der beschriebenen maximalen Zementierung der Wirbelkörper durchschnittlich den empfohlenen 8 ml Zement (Hoffmann et al., 2003).

Nach Herstellerangaben war die Aushärtung des hier verwendeten Knochenzements nach acht Minuten beendet. Unsere Messungen wurden frühestens drei Stunden nach der Vertebroplastie vorgenommen, so dass von einer vollständigen Aushärtung ausgegangen werden konnte.

Während eines Versuchstermins versagte die Elektronik der Zwick-Materialprüfmaschine, so dass die zweite Messung von sieben Lendenwirbeln erst nach der Reparatur der Maschine 36 Stunden nach der Zementierung durchgeführt werden konnte. Die hierbei gewonnenen Messwerte zeigten nichts Ungewöhnliches. Eine Beeinflussung der Messdaten war auch nicht zu

erwarten, denn in 36 Stunden ist nicht von einer Qualitätsänderung des Knochenzements oder des Knochens auszugehen. Dennoch wurde eine gesonderte statistische Prüfung vorgenommen, bei der diese sieben Präparate vernachlässigt wurden. Auch ohne Berücksichtigung dieser sieben Wirbel konnte eine signifikante ($p < 0,02$) Zunahme der Steifigkeit bei den verbliebenen 32 Wirbeln nachgewiesen werden.

4.2.4 Interpretation der Kraft-Weg-Diagramme

Zwei Untersucher haben die bei den Belastungsversuchen aufgezeichneten Kurven zur Feststellung der Steifigkeit unabhängig voneinander interpretiert, um subjektive Fehler beim Auswerten der Kurven zu minimieren. Beide Untersucher haben mit Hilfe des Programms Microsoft Excel Linien an die Kurven angelegt, um die Ausgangssteifigkeit der Versuchsobjekte zu bestimmen. Aus den gemessenen Ausgangssteifigkeiten beider Untersucher wurde dann ein Mittelwert errechnet, der als Wert für die weiteren statistischen Berechnungen diente. Obwohl die gemessenen Daten nur wenig voneinander abwichen, könnte es hier zu Messungenauigkeiten gekommen sein, die dazu führten, dass nur die annähernden Steifigkeiten der Wirbelkörper vor bzw. nach Zementierung wiedergegeben wurden.

Es gab auch weniger eindeutige Kurvenverläufe in den Kraft-Weg-Diagrammen bei den Kompressionsversuchen vor der Zementierung (s. Abbildung 28). Trotzdem waren auch diese als typisch anzusehen. Der steile Kraftanstieg zu Beginn war unterbrochen durch einen kurzen fast horizontalen Verlauf der Kurve als Ausdruck einer gleichbleibenden Kraft bei Zunahme des Wegs. Dieses Phänomen könnte möglicherweise durch das Wegbrechen eines Osteophyten oder aber durch eine unebene Oberfläche der Wirbelkörper erklärt werden, infolge derer es zu einer ungleichmäßigen Krafteinwirkung auf die Oberfläche kam. Daher wurde in diesen Fällen der Anstieg zu Beginn des Diagramms gemessen vor dem Auftreten eines horizontalen Verlaufs der Kraft-Weg-Kurve.

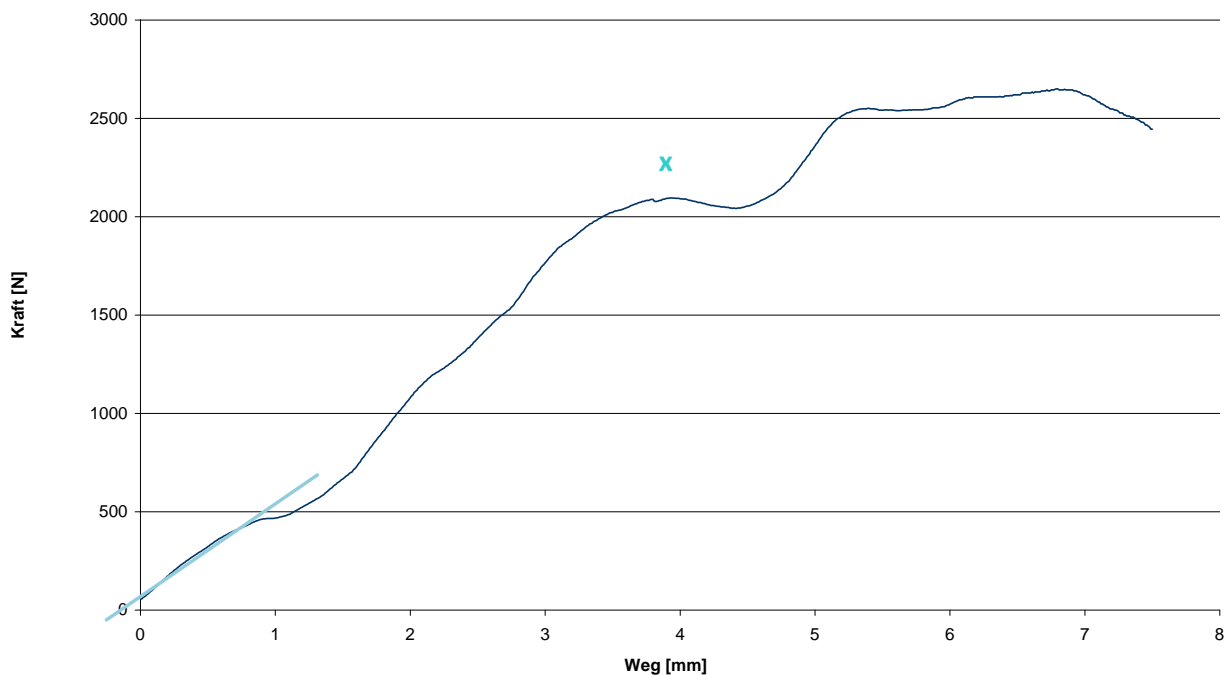


Abbildung 28 Kraft-Weg-Diagramm des Druckversuchs für einen Wirbelkörper mit abweichendem Kurvenverlauf (LWK 4 der Wirbelsäule 5).

Nachdem der Maximalwert bzw. die Versagenslast erreicht wurde (in der Abbildung 28 mit x gekennzeichnet) und der Wirbelkörper an diesem Punkt frakturierte, kam es in der oben gezeigten Abbildung wiederum zu einem Anstieg. Dieser war als sekundäre Zunahme der Belastbarkeit zu werten und könnte durch das Zusammenpressen der frakturierten Spongiosabälkchen unter gleichzeitigem Auftreten einer Materialverdichtung erklärt werden.

4.3 Der Stand der Vertebroplastie in der aktuellen Fachdiskussion

Derzeit existieren über 1500 Publikationen zum Thema Vertebroplastie - davon über 90 klinische Studien und knapp 250 Übersichtsarbeiten (Stichwortsuche *Vertebroplasty* in Pubmed bis August 2010). Die Ergebnisse sind nicht einheitlich und nur eine geringe Zahl von ihnen hält den anerkannten Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) stand. Ein Großteil der Studien zur Wirksamkeit der Vertebroplastie beinhaltet keine Kontrollgruppe. Langzeitkontrollen wurden zumeist nicht durchgeführt (Müller et al., 2009; Rousing et al., 2009). Eine Ausnahme bildet die prospektive Studie zur perkutanen Vertebroplastie mit etwa 1200 Patienten von Mpotsaris et al. (2011).

2009 wurden zwei klinische, randomisierte Studien veröffentlicht, die die aktuelle Diskussion über Wirkung und Nutzen der Vertebroplastie in Fachkreisen stark anregten. Beide Arbeiten wurden doppel-blind und placebo-kontrolliert durchgeführt, um die Wirkung der Zementinjektion zu belegen. Im Ergebnis kamen beide Studien zu dem Schluss, dass die Vertebroplastie gegenüber einer Scheinintervention hinsichtlich der Schmerzreduktion keinen Unterschied zeigte (Buchbinder et al., 2009; Kallmes et al., 2009).

Diese Ergebnisse sind inzwischen vielfach interdisziplinär diskutiert worden (u.a. Bono et al., 2009; Boszczyk, 2010; Böcker et al., 2010; Buchbinder, 2010; Kallmes, 2010; Weber, 2010).

Als Kritikpunkte an den Untersuchungen wurden u.a. die geringe Fallzahl (bei Buchbinder nahmen nur 71 und bei Kallmes 128 Patienten bis zum Endzeitpunkt der Studie teil), ein möglicher „selection bias“ trotz Randomisierung (Kallmes schrieb 1812 Patienten an und übernahm davon nur 131 in die Studie; Buchbinder schloss innerhalb von 4,5 Jahren nur 78 Patienten ein) und in einer unzureichenden Verblindung (Kallmes Patienten erfuhren kurze Zeit nach der Intervention, in welcher Behandlungsgruppe sie waren und durften den Studienarm bei unzureichender Schmerzreduktion wechseln) bemängelt. Weitere Limitationen lagen in den nicht ausreichend dokumentierten Operationsdetails; Angaben zu den behandelten Wirbelkörperhöhen fehlten ebenso wie zur verwendeten Zementmenge. Lediglich Buchbinder et al. (2009) erwähnten eine „satisfactory infiltration“ mit maximal 2,8 ml Zement pro Wirbelkörper. Bei beiden Studien wurde eine genaue Schmerzmessung sehr kurz nach den Operationen durchgeführt. Anstelle einer körperlichen Folgeuntersuchung zu späteren Zeitpunkten wurden lediglich Befragungen durchgeführt (Kallmes et al., 2009, befragten direkt vor und ein Jahr nach der Prozedur; Buchbinder et al., 2009, verschickten Fragebögen per Post nach 1 Woche sowie nach 1, 3 und 6 Monaten).

Trotz dieser Studienmankos ließen sich die Ergebnisse dann doch noch positiv für die Vertebroplastie werten. So zeigte sich in Kallmes Studie (2009) ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Schmerzes beim Wechsel von Patienten aus der Placebo- in die Interventionsgruppe. In der Vertebroplastiegruppe erreichte ein höherer Anteil der Patienten eine Besserung ihrer Beschwerden ($p=0,06$). In Buchbinders Studie (2009) wurden in beiden Patientengruppen nur eine geringe Schmerzlinderung erzielt (2,3 Punkte auf der Visuellen Analogskala VAS). Dies ließe sich mit der o.g. geringen Zementmenge oder aber der nur unzureichenden Befragung der Patienten mittels postalisch verschicktem Fragebogen interpretieren. Heini (2010) kam zu dem Schluss, dass sich eine chirurgische Intervention wie die Vertebroplastie nicht mit der Gabe eines Arzneimittels vergleichen ließe und dass die beiden Studien mehr Fragen aufwarfen als sie beantworteten.

Bono (2009) regte daher an, eine sorgfältige systematische Übersichtsarbeit mit aller zur Verfügung stehenden Literatur zu erstellen, um bessere Indikationsstellungen für Patientensubgruppen treffen zu können. Er erwähnte auch die zahlreichen prospektiven und retrospektiven Studien, die die dramatische Schmerzlinderung durch Vertebroplastie nachwiesen (u.a. Alvarez et al., 2006). Aus klinischer Sicht ist nach dem jetzigen Kenntnisstand der Goldstandard zum Thema Vertebroplastie noch nicht gefunden worden.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob mittels Vertebroplastie eingebrachte *MRTsignalgebende* Knochenzemente die Steifigkeit frakturierter, osteoporotischer Wirbelkörper wieder herstellen können.

Die Zementoplastie, d.h. das Einbringen von Knochenzement in einen Wirbelkörper, vornehmlich die Vertebroplastie und Kyphoplastie, hat sich als minimal-invasive Therapiemethode für die Behandlung osteoporotischer Wirbelkörperkompressionsfrakturen sowie vertebraler Metastasen und Hämangiome bewährt.

Die zur Wirbelkörperaugmentation heutzutage kommerziell erhältlichen Knochenersatzmaterialien basieren auf der Grundsubstanz Polymethylmethacrylat (PMMA). Bislang sind diese Zemente im MRT-Bild nicht nachweisbar, so dass in der klinischen Praxis auf MRT-gestützte Diagnostik- und Therapiemethoden verzichtet werden muss. Durch den Zusatz von Natriumchloridlösung oder Hydroxylapatit wird der Knochenzement im MRT sichtbar und ermöglicht somit das Einbringen des Knochenzements unter MRT-Kontrolle. Das Behandlungsverfahren ließe sich dadurch noch sicherer und nebenwirkungsärmer gestalten. Voraussetzung für eine klinische Anwendung wäre jedoch der Nachweis, dass diese modifizierten Knochenzemente die Festigkeit eines frakturierten Wirbelkörpers erhöhen bzw. wieder herstellen können.

In der vorliegenden in-vitro-Studie wurde das biomechanische Verhalten von *MRTsignalgebenden* mit *herkömmlichen* Knochenzementen an 39 unfixierten Lendenwirbelkörperpräparaten (L1-L5) von 9 weiblichen Körperspenderinnen (durchschnittliches Alter 87 +/- 12 Jahre) untersucht. Zum Nachweis einer Osteoporose wurde zunächst mittels DXA-Messung die Knochendichte der einzelnen Lendenwirbel bestimmt. Sodann wurde die Steifigkeit von 39 lumbalen Lendenwirbelknochen vor und nach der Vertebroplastie mit drei unterschiedlichen Knochenzementen (nativer PMMA-Zement = Normal, PMMA-Zement mit dem Zusatz Natriumchloridlösung = NaCl, PMMA-Zement mit dem Zusatz Hydroxylapatit = HA) im Kompressionsversuch mit einer Materialprüfmaschine ermittelt.

Die Steifigkeit der Lendenwirbelkörper *vor* und *nach* Vertebroplastie betrug für die Gruppe Normalzement 1083 N/mm vs. 2173 N/mm ($p=0,001$), für die Gruppe NaCl-Zement 978 N/mm vs. 2287 N/mm ($p=0,001$) und für die Gruppe HA-Zement 1195 N/mm vs. 2000 N/mm ($p=0,002$).

Die Versuche zeigten, dass alle getesteten Zemente die Steifigkeit osteoporotischer Wirbelkörper nach einer Fraktur wieder herstellen konnten. Eine statistische Analyse bestätigte, dass die Steifigkeit *nach* der Zementierung signifikant im Vergleich zur Ausgangssituation vor der Zementierung anstieg. Nicht nur der herkömmliche Knochenzement (Normal), sondern auch die beiden MRTsignalgebenden Knochenzemente (NaCl und HA) führten an allen Wirbelkörpern zu einer Erhöhung der Steifigkeit, unabhängig von anderen Einflussgrößen, wie z.B. Segmenthöhe oder Ausgangssteifigkeit.

In Ergänzung zu diesen Ergebnissen sollte untersucht werden, ob auch andere biomechanische Eigenschaften der MRTsignalgebenden Zemente denen des genuinen PMMA-Zements entsprechen. Zudem könnten *in-vivo*-Untersuchungen Aussagen über die Verträglichkeit, die Langzeitwirkung und Ermüdungsfolgen zulassen.

Richtlinien über technische Mindestanforderungen für Knochenzemente in der Vertebroplastie existieren bisher nicht. Solch ein Standard liegt lediglich für PMMA-Knochenzemente zur Anwendung in der Endoprothetik vor. Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Entwicklung einer Norm für Knochenzemente zur Anwendung in der Vertebroplastie, um zukünftig optimale klinische Behandlungsergebnisse gewährleisten zu können.

6 Summary

Cementoplasty, which is the injection of bone cement into a vertebral body, in particular vertebroplasty and kyphoplasty, has proven itself as a minimally invasive therapeutic method of treatment for osteoporotic vertebral body compression fractures as well as vertebral hemangiomas and metastases.

The bone replacement material currently commercially available for vertebral body augmentation is based on polymethyl methacrylate (PMMA). Up to now it has not been possible to detect cement on an MRI image, meaning MRI-supported diagnostic and therapeutic methods have not been able to be used in clinical practice. Bone cement can be made visible during MRI with the addition of a sodium chloride solution or hydroxyapatite, making it possible to inject bone cement using MRI monitoring. The consequence of this is that treatment procedures can be carried out even more safely and with fewer side effects.

This study examined the biomechanical behaviour of MRI signal-generating bone cement on human lumbar vertebral bodies. First, the bone density of the individual test objects was determined by a DXA measurement. Then the stiffness of 39 lumbar vertebral bodies was determined by means of a compression test with a materials testing machine *before* and *after* vertebroplasty using three different bone cements: native PMMA cement (standard), PMMA cement with the addition of a sodium chloride solution (NaCl) and PMMA cement with the addition of hydroxyapatite (HA).

The tests showed the cement augmentation significantly increased the vertebral stiffness of the lumbar vertebral bodies: for the Standard-group pre 1083 N/mm vs. post 2173 N/mm ($p=0,001$), for the NaCl-group pre 978 N/mm vs. post 2287 N/mm ($p=0,001$) and for the HA-group pre 1195 N/mm vs. post 2000 N/mm ($p=0,002$).

The trials revealed that all cements tested were able to restore the stiffness of fractured osteoporotic vertebral bodies. A statistical analysis confirmed that stiffness significantly increased ($p\leq 0.002$) following cementing. Possible influencing variables on the stiffness, such as: type of cement used, vertebral level, existing stiffness or cadaver vertebral column, did not have a significant effect on the results.

To complement these results, it should be examined whether other biomechanical properties of the MRI signal-generating cement also correspond to the genuine PMMA cement. Furthermore, in-vivo studies could reveal insights into tolerance, long-term effects and the consequences of fatigue.

To date there are no international standards on biomechanical properties of bone cement for use in cementoplasty. The work presented here makes a contribution to the development of such a standard in order to be able to guarantee standard, optimal clinical treatment results in the future.

7 Literaturverzeichnis

Aebli N, Goss BG, Thorpe P, Williams R, Krebs J. In vivo temperature profile of intervertebral discs and vertebral endplates during vertebroplasty: an experimental study in sheep. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:1674-8; discussion 9.

Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J. Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int* 2005;16:729-36.

Anselmetti GC, Manca A, Kanika K, et al. Temperature measurement during polymerization of bone cement in percutaneous vertebroplasty: an in vivo study in humans. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:491-8.

Arabmotlagh M, Rauschmann M. [Filler materials for augmentation of osteoporotic vertebral fractures]. *Orthopade* 2010;39:687-92.

Bai B, Jazrawi LM, Kummer FJ, Spivak JM. The use of an injectable, biodegradable calcium phosphate bone substitute for the prophylactic augmentation of osteoporotic vertebrae and the management of vertebral compression fractures. *Spine* 1999;24:1521-6.

Baroud G, Bohner M. Biomechanical impact of vertebroplasty. Postoperative biomechanics of vertebroplasty. *Joint Bone Spine.* 2006 Mar;73(2):144-50.

Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, McCann RM. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:923-8.

Beck M, Mittlmeier T, Gierer P, Harms C, Rotter R, Gradl G. Intraoperative Position Determination of Bone Cement Trocars by 3-dimensional Imaging in Patients With Osteoporotic Vertebral Fractures. *J Spinal Disord Tech* 2010.

Becker S. Technik der Kyphoplastie. In: Becker S, Ogon M, eds. *Ballonkyphoplastie*. Wien: Springer; 2006:51-71.

Belkoff SM, Maroney M, Fenton DC, Mathis JM. An in vitro biomechanical evaluation of bone cements used in percutaneous vertebroplasty. *Bone* 1999;25:23S-6S.

Belkoff SM, Mathis JM, Erbe EM, Fenton DC. Biomechanical evaluation of a new bone cement for use in vertebroplasty. *Spine* 2000;25:1061-4.

Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE, Deramond H. The biomechanics of vertebroplasty. The effect of cement volume on mechanical behavior. *Spine* 2001a;26:1537-41.

Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE, Deramond H. An ex vivo biomechanical evaluation of a hydroxyapatite cement for use with vertebroplasty. *Spine* 2001b;26:1542-6.

Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE. Ex vivo biomechanical comparison of hydroxyapatite and polymethylmethacrylate cements for use with vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1647-51.

- Benninghoff A**, Drenckhahn D. Anatomie Band 1. München: Urban & Fischer Verlag; 16. Auflage, 2003.
- Berchtold R**, Bruch HP, Trentz O (Hg.). Chirurgie. München: Elsevier GmbH; 6. Auflage, 2008.
- Blattert TR**, Jestaedt L, Weckbach A. Suitability of a calcium phosphate cement in osteoporotic vertebral body fracture augmentation: a controlled, randomized, clinical trial of balloon kyphoplasty comparing calcium phosphate versus polymethylmethacrylate. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:108-14.
- Böcker W**, Schieker M, Stengel D, et al. Kann die Vertebroplastie zur Behandlung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen noch verantwortet werden? *Der Unfallchirurg* 2010;113:65-8.
- Boger A**, Heini P, Windolf M, Schneider E. Adjacent vertebral failure after vertebroplasty: a biomechanical study of low-modulus PMMA cement. *Eur Spine J* 2007;16:2118-25.
- Böhler L**. Die Technik der Knochenbruchbehandlung im Frieden und im Kriege. Bd.1. 7 ed. Wien: Verlag Wilhelm Maudrich; 1941.
- Bono CM**, Heggeness M, Mick C, Resnick D, Watters WC, 3rd. North American Spine Society: Newly released vertebroplasty randomized controlled trials: a tale of two trials. *Spine J* 2009;10:238-40.
- Bortz J**. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 6 ed. Berlin: Springer; 2005.
- Boszczyk B**. Volume matters: a review of procedural details of two randomised controlled vertebroplasty trials of 2009. *Eur Spine J* 2010.
- Breusch SJ**, Kuhn KD. [Bone cements based on polymethylmethacrylate]. *Orthopade* 2003;32:41-50.
- Brinckmann P**, Frobin W, Leivseth G. Orthopädische Biomechanik Stuttgart: Thieme; 2000.
- Buchbinder R**, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *N Engl J Med* 2009;361:557-68.
- Buchbinder R**, Kallmes DF. Vertebroplasty: when randomized placebo-controlled trial results clash with common belief. *The Spine Journal* 2010;10:241-3.
- Burkhardt H-J**. Geschichte der Kunststoffe in der Zahntechnik. *Dental Dialogue* 2002;3:640-6.
- Caille JM**, Lemanceau B, Bonnemain B. Gadolinium as a contrast agent for NMR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983;4:1041-2.
- Carrino JA**, Blanco R. Magnetic resonance--guided musculoskeletal interventional radiology. *Semin Musculoskelet Radiol* 2006;10:159-74.

- Carter DR, Hayes WC.** Bone compressive strength: the influence of density and strain rate. *Science* 1976;194:1174-6.
- Charnley J.** The Bonding of Prostheses to Bone by Cement. *J Bone Joint Surg Br* 1964;46:518-29.
- Chevalier Y, Pahr D, Charlebois M, Heini P, Schneider E, Zysset P.** Cement distribution, volume, and compliance in vertebroplasty: some answers from an anatomy-based nonlinear finite element study. *Spine* 2008;33:1722-30.
- Chi JH, Bydon A, Hsieh P, Witham T, Wolinsky JP, Gokaslan ZL.** Epidemiology and demographics for primary vertebral tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2008;19:1-4.
- Cortet B, Cotten A, Boutry N, et al.** Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:177-83.
- Cosar M, Sasani M, Oktenoglu T, et al.** The major complications of transpedicular vertebroplasty. *J Neurosurg Spine* 2009;11:607-13.
- Cullinane D, Einhorn T.** Biomechanics of Bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. New York: Academic Press; 2002:17-32.
- Dachverband Osteologie e.V.** Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose. 2006.
- Dachverband Osteologie e.V.** DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. 2009.
- Demian HW, McDermott K.** Regulatory perspective on characterization and testing of orthopedic bone cements. *Biomaterials* 1998;19:1607-18.
- Denis F.** The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983;8:817-31.
- Ebbesen EN, Thomsen JS, Beck-Nielsen H, Nepper-Rasmussen HJ, Mosekilde L.** Age- and gender-related differences in vertebral bone mass, density, and strength. *J Bone Miner Res* 1999;14:1394-403.
- Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD.** Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *The Spine Journal* 2008;8:488-97.
- Elliott H, Scott HJ.** The bonebank in neurosurgery. *Brit J Surg* 1951;39:31-4.
- Felder-Puig R, Piso B, Guba B, Gartlehner G.** [Kyphoplasty and vertebroplasty for the management of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review]. *Orthopade* 2009;38:606-15.
- Felsenberg D, Bock O.** Osteoporose. In: *Harrisons Innere Medizin Deutschsprachige Ausgabe*. ABW Wissenschaftsverlag; 17. ed. Berlin; 2008:2956-2972.

- Fischbeck M.** Mechanische Kompetenz und Knochendichte thorakolumbalen Wirbelkörper beim älteren Menschen [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2006.
- Fossaceca R, Di Terlizzi M, Stecco A, et al.** MRI post-vertebroplasty. *Radiol Med* 2007;112:185-94.
- Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al.** Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003;98:21-30.
- Franc J, Lehmann P, Saliou G, et al.** [Vertebroplasty: 10 years clinical and radiological follow-up.]. *J Neuroradiol* 2010.
- Galibert P, Deramond H.** [Percutaneous acrylic vertebroplasty as a treatment of vertebral angioma as well as painful and debilitating diseases]. *Chirurgie* 1990;116:326-34; discussion 35.
- Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D.** [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie* 1987;33:166-8.
- Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA.** New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Jul 15;26(14):1511-5.
- Graham J, Ahn C, Hai N, Buch BD.** Effect of bone density on vertebral strength and stiffness after percutaneous vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Aug 15;32(18):E505-11.
- Guarnieri G, Ambrosanio G, Pezzullo MG, et al.** Management of vertebral re-fractures after vertebroplasty in osteoporotic patients. *Interv Neuroradiol* 2009;15:153-7.
- Hadji P, Bock K, Emons G, Wüster C, Schulz K.** Früherkennung und Prävention der Osteoporose. Berlin / Heidelberg: Springer; 2002.
- Han D, Kyung SL, Franquet T, Müller NL, Tae SK, Hojoong K et al.** Thrombotic and Nonthrombotic Pulmonary Arterial Embolism: Spectrum of Imaging Findings. *Radiographics* November 2003 23:1521-1539;
- Han IH, Chin DK, Kuh SU, et al.** Magnetic resonance imaging findings of subsequent fractures after vertebroplasty. *Neurosurgery* 2009;64:740-4; discussion 4-5.
- Haussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D.** Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2007;18:77-84.
- Heini PF.** [Vertebroplasty: an update: value of percutaneous cement augmentation after randomized, placebo-controlled trials]. *Orthopade* 2010;39:658-64.
- Heini PF, Berlemann U, Kaufmann M, Lippuner K, Fankhauser C, van Landuyt P.** Augmentation of mechanical properties in osteoporotic vertebral bones-a biomechanical investigation of vertebroplasty efficacy with different bone cements. *Eur Spine J* 2001;10:164-71.
- Heyde CE, Rohlmann A, Weber U, Kayser R.** [Stabilization of the osteoporotic spine from a biomechanical viewpoint]. *Orthopade* 2010;39:407-16.

- Hillmeier J.** [Balloon kyphoplasty]. *Orthopade* 2010;39:665-72.
- Hoffmann R, Jakobs T, Trumm C, Weber C, Glaser C, Reiser M.** Vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body fracture. *European Radiology* 2007;17:2656-62.
- Hoffmann RT, Jakobs TF, Wallnofer A, Reiser MF, Helmberger TK.** [Percutaneous vertebroplasty (pv): indications, contraindications, and technique]. *Radiologe* 2003;43:709-17.
- International Organization for Standardization.** Implants for surgery - acrylic resin cements. In: *International Standards ISO 5833; 2002:15-9.*
- Jasper LE, Deramond H, Mathis JM, Belkoff SM.** Material properties of various cements for use with vertebroplasty. *J Mater Sci Mater Med* 2002;13:1-5.
- Johnell O, Kanis J.** Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 Suppl 2:S3-7.
- Johnell O, Kanis JA.** An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
- Jones AC, Wilcox RK.** Finite element analysis of the spine: towards a framework of verification, validation and sensitivity analysis. *Med Eng Phys* 2008;30:1287-304.
- Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al.** A Randomized Trial of Vertebroplasty for Osteoporotic Spinal Fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569-79.
- Kallmes DF, Jarvik JG, Osborne RH, et al.** Clinical utility of vertebroplasty: elevating the evidence. *Radiology* 2010;255:675-80.
- Kalteis T, Luring C, Gugler G, et al.** [Acute tissue toxicity of PMMA bone cements]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004;142:666-72.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
- Kaufmann TJ, Trout AT, Kallmes DF.** The effects of cement volume on clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1933-7.
- Kessler P, Souquet J, Meisenzahl D, Rauschmann M, Richolt J.** [Bone resin based vertebral augmentation: form of anesthesia and systemic complications]. *Orthopade* 2010;39:693-8.
- Kühn K-D.** Bone Cements. Up-to-Date Comparison of Physical and Chemical Properties of Commercial Materials. Berlin, Heidelberg.: Springer; 2000.
- Labenz J, Kunz CU.** Das ABC der medizinischen Statistik. *Internist* 2010;51:489-500.
- Lador R, Dreiangel N, Ben-Galim PJ, Hipp JA.** A pictorial classification atlas of cement extravasation with vertebral augmentation. *Spine J.* 2010 Dec;10(12):1118-27.

- Lewis G.** Fatigue testing and performance of acrylic bone-cement materials: state-of-the-art review. *Journal of biomedical materials research* 2003;66:457-86.
- Lewis G.** Injectable bone cements for use in vertebroplasty and kyphoplasty: state-of-the-art review. *Journal of biomedical materials research* 2006;76:456-68.
- Liebschner MA, Rosenberg WS, Keaveny TM.** Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:1547-54.
- Liliang PC, Su TM, Liang CL, Chen HJ, Tsai YD, Lu K.** Percutaneous vertebroplasty improves pain and physical functioning in elderly osteoporotic vertebral compression fracture patients. *Gerontology* 2005;51:34-9.
- Lin CC, Shen WC, Lo YC, et al.** Recurrent pain after percutaneous vertebroplasty. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1323-9.
- Lin CC, Wen SH, Chiu CH, Chen IH, Yu TC.** The clinical influence of fluid sign in treated vertebral bodies after percutaneous vertebroplasty. *Radiology* 2009;251:866-72.
- Lin SW, Chiang CK, Yang CL, Wang JL.** Feasibility study of using viscoplastic bone cement for vertebroplasty: an in vivo clinical trial and in vitro cadaveric biomechanical examination. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:E385-91.
- Luo J, Daines L, Charalambous A, Adams MA, Annesley-Williams DJ, Dolan P.** Vertebroplasty: only small cement volumes are required to normalize stress distributions on the vertebral bodies. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:2865-73.
- Luo J, Bertram W, Sangar D, Adams MA, Annesley-Williams DJ, Dolan P.** Is kyphoplasty better than vertebroplasty in restoring normal mechanical function to an injured spine? *Bone* 2010;46:1050-7.
- Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD, Harms J, Nazarian S.** A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J* 1994;3:184-201.
- Malchau H, Herberts P, Söderman P, Oden A.** Prognose der totalen Hüftarthroplastik. Aktualisierung und Validierung der Daten des Schwedischen Nationalen Hüftarthroplastik-Registers 1979-1998. In: 67 Annual Meeting der American Academy of Orthopaedic Surgeons. Orlando, USA; 2000.
- Mendel E, Bourekas E, Gerszten P, Golan JD.** Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:S93-100.
- Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR.** Imaging of degenerative disk disease. *Radiology* 1988 Jul; 168(1):177-86.
- Mosekilde L.** Normal vertebral body size and compressive strength: relations to age and to vertebral and iliac trabecular bone compressive strength. *Bone* 1986;7:207-12.

- Movrin I**, Vengust R, Komadina R. Adjacent vertebral fractures after percutaneous vertebral augmentation of osteoporotic vertebral compression fracture: a comparison of balloon kyphoplasty and vertebroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010.
- Mpotsaris A**, Abdolvahabi R, Hoffleith B, Nickel J, Harati A, Loehr C et al. Perkutane Vertebroplastie von Wirbelkörperfrakturen benigner und maligner Genese: Eine prospektive Studie mit 1 188 Patienten und einem Follow-up von zwölf Monaten. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(19): 331-8
- Müller CW**, Hüfner T, Gösling T, Krettek C. Traumatology of the spine. *Chirurg*. 2008 Oct;79(10):918, 920-6.
- Muller CW**. Vertebroplasty and Kyphoplasty for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: Indications, Technique, Results and Complications. *OP Journal* 2009;25:28-32.
- Muller CW**, Gosling T, Mameghani A, et al. [Vertebral fractures due to osteoporosis. Kyphoplasty and vertebroplasty vs conservative treatment]. *Orthopade* 2010;39:417-24.
- Nakano M**, Hirano N, Ishihara H, Kawaguchi Y, Watanabe H, Matsuura K. Calcium phosphate cement-based vertebroplasty compared with conservative treatment for osteoporotic compression fractures: a matched case-control study. *J Neurosurg Spine* 2006;4:110-7.
- Norris RJ**. Medical costs of osteoporosis. *Bone* 1992;13 Suppl 2:S11-6.
- Rahme R**, Moussa R. The Modic Vertebral Endplate and Marrow Changes: Pathologic Significance and Relation to Low Back Pain and Segmental Instability of the Lumbar Spine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 May;29(5):838-42.
- Rohlmann A**, Zander T, Jony, Weber U, Bergmann G. [Effect of vertebral body stiffness before and after vertebroplasty on intradiscal pressure]. *Biomed Tech (Berl)* 2005;50:148-52.
- Rohlmann A**, Boustani HN, Bergmann G, Zander T. A probabilistic finite element analysis of the stresses in the augmented vertebral body after vertebroplasty. *Eur Spine J* 2010.
- Romieu G**, Garric X, Munier S, Vert M, Boudeville P. Calcium-strontium mixed phosphate as novel injectable and radio-opaque hydraulic cement. *Acta Biomater* 2010.
- Rotter RMD**, Pflugmacher RMD, Kandziora FMD, Ewert AMD, Duda GP, Mittlmeier TMD. Biomechanical In Vitro Testing of Human Osteoporotic Lumbar Vertebrae Following Prophylactic Kyphoplasty With Different Candidate Materials. *Spine* 2007;32:1400-5.
- Rousing R**, Hansen KL, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen JM. Twelve-months follow-up in forty-nine patients with acute/semiacute osteoporotic vertebral fractures treated conservatively or with percutaneous vertebroplasty: a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:478-82.
- Rousing RMD**, Andersen MOMD, Jespersen SMMDP, Thomsen KMDD, Lauritsen JMDP. Percutaneous Vertebroplasty Compared to Conservative Treatment in Patients With Painful Acute or Subacute Osteoporotic Vertebral Fractures: Three-Months Follow-up in a Clinical Randomized Study. *Spine* 2009;34:1349-54.

- Schaser** KD, Melcher I, Mittlmeier T, et al. [Surgical management of vertebral column metastatic disease]. *Unfallchirurg* 2007;110:137-59; quiz 60-1.
- Schilling** R. Entwicklung eines Polymethylmethacrylatzementes für die magnetresonanztomografisch gestützte, interventionelle Anwendung in offenen MRT-Systemen. Berlin: Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2010.
- Scholz** M, Schleicher P, Hoffmann R. Wirbelkörperfrakturen und Osteoporose. *Trauma und Berufskrankheit* 2009;11:94-9.
- Serbetci** K, Hasirci N. Recent Developments in Bone Cements. In: Yascemski MJ, Trantolo D, Lewandrowski K-U, Hasirci N, Altobelli DE, Wise DL, eds. *Biomaterials in Orthopedics*. New York: Marcel Dekker; 2004:241.
- Siewert** JR. *Chirurgie*. Springer Medizin Verlag, 8. ed. Heidelberg Berlin; 2006:775.
- Siris** ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-12.
- Smith** KA, Carrino J (2008) MRI-Guided Interventions of the Musculoskeletal System. *J Magn Res Imaging* 27:339–346.
- Stein** V, Dorner T, Lawrence K, Kunze M, Rieder A. [Economic concepts for measuring the costs of illness of osteoporosis: an international comparison]. *Wien Med Wochenschr* 2009;159:253-61.
- Tancioni** F, Lorenzetti M, Navarria P, et al. Vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization in multiple myeloma. *Neurol Sci* 2010;31:151-7.
- Taylor** RS, Taylor RJ, Fritzell P. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:2747-55.
- Taylor** RS, Fritzell P, Taylor RJ. Balloon kyphoplasty in the management of vertebral compression fractures: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2007;16:1085-100.
- Trout** AT, Kallmes DF, Kaufmann TJ. New fractures after vertebroplasty: adjacent fractures occur significantly sooner. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:217-23.
- Uppin** AA, Hirsch JA, Centenera LV, Pfiefer BA, Pazianos AG, Choi IS. Occurrence of new vertebral body fracture after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis. *Radiology* 2003;226:119-24.
- Vogel** T, Dobler T. Osteoporose in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 2005;108:356-64.
- Voormolen** MH, Mali WP, Lohle PN, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:555-60.

Waldeyer A. Anatomie des Menschen. 17. ed. Berlin: Fanghänel, J. et al.; 2003.

Weber MA. [Vertebroplasty for pain reduction in osteoporotic vertebral fracture: possibly only a placebo effect?]. Radiologe 2010;50:325-6.

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, . Wie funktioniert MRI? Berlin, Heidelberg: Springer; 2009.

White AA, Panjabi MM. Clinical Biomechanics of the Spine. 2 ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1990.

Whitesides TE Jr. Traumatic kyphosis of the thoracolumbar spine. Clin Orthop Relat Res. 1977 Oct;(128):78-92.

WHO. Osteoporosis: Both Health Organizations and Individuals Must Act Now to Avoid an Impending Epidemic. Press Release WHO/58, 11 October 1999. In; 1999.

Wichlas F, Bail JH, Seebauer CJ, et al. Development of a signal-inducing bone cement for magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2010;31:636-44.

Wilkes RA, Mackinnon JG, Thomas WG. Neurological deterioration after cement injection into a vertebral body. J Bone Joint Surg Br 1994;76:155.

Willburger RE, Knorth H. Osteoporose der Wirbelsäule. Dtsch Arztebl 2003;100:1120-31.

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

Publikationen

In Planung:

Wichlas F, **Trzenschik H** et al. Biomechanical Evaluation of an MRI-Signal Inducing Bone Cement for Vertebroplasty. J Magn Reson Imaging.

Poster:

H. Trzenschik, F. Wichlas. 1. Berliner Posterkongress für Wissenschaftliches Arbeiten im Reformstudiengang Medizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Juli 2010: Biomechanische Testung von MRT-signalgebenden Knochenzementen für die Vertebroplastie. (2. Preis)

F. Wichlas, U. Teichgräber, **H. Trzenschik**, H.J. Bail. EUROSPINE, September 2010, Wien, Österreich: MRI-Signal Inducing Bone Cements for Spinal Applications.

F. Wichlas, **H. Trzenschik**, U. Teichgräber, H. Bail. 4. Deutscher Wirbelsäulenkongress, Dezember 2009, München: Biomechanik von MRT-Signal gebenden Knochenzementen für die Vertebroplastie.

F. Wichlas, **H. Trzenschik**, P. Reuter, U. Teichgräber, H. Bail. Combined SICOT/RCOST 2009 Annual Meeting, Oktober 2009, Pattaya, Thailand: Biomechanics of MRI-Signal Inducing Bone Cements for Vertebroplasty.

H. Bail, U. Teichgräber, **H. Trzenschik**, F. Wichlas. EFORT, Wien, Österreich: Juni 2009: Biomechanical Evaluation of an MRI-Signal Inducing Bone Cement for Vertebroplasty.

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Alexander Disch vom Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (CMSC) für die Übernahme dieser Arbeit als Doktorvater. Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Florian Wichlas vom CMSC für die Einarbeitung in das Thema, die fachlichen Ratschläge und die Begleitung meiner Doktorarbeit.

Sehr herzlich danke ich Herrn Dr. Antonius Rohlmann vom Julius Wolff Institut, der mir durch seine hilfsbereite und sehr freundliche Beratung half, die Biomechanik der Wirbelkörper besser zu verstehen.

Den Herren Jan-Erik Hoffmann und Alexander Schill vom Prüflabor des Julius Wolff Instituts danke ich für die Unterstützung bei den biomechanischen Tests und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Herrn Professor Dr. Peter Martus vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie danke ich für die Beratung bei der statistischen Planung und Auswertung.

Dem Leitenden Sektionsassistenten Herrn Dieter Lange vom Centrum für Anatomie der Charité-Universitätsmedizin gilt mein besonderer Dank für die Hilfe bei der Präparation und die herzliche Aufmunterung.

Frau Dr. Frauke Glöckner vom Centrum für Anatomie danke ich für ihre Hilfe bei der Bereitstellung der Präparate.

Frau Erika Jäschke von der Klinik für Nuklearmedizin am Campus Charité Virchow-Klinikum danke ich für ihre Unterstützung bei den Knochendichtemessungen.

Ich danke meiner Familie und allen meinen Freunden, die mir Mut für das Medizinstudium und die Promotion machten. Insbesondere möchte ich mich bei meinem Vater für seine Unterstützung und sein Interesse an meiner Arbeit bedanken.

Vor allem danke ich Robin Rudolph.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Heidi Trzenschik, erkläre, dass die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Steifigkeitsuntersuchungen an humanen Kadaverwirbelkörpern vor und nach Vertebroplastie mit MRTsignalgebenden Knochenzementen“ von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Die Arbeit stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich versichere, keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und angegebenen Literaturstellen verwendet zu haben.

.....

Datum

.....

Unterschrift