

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Klinik für Orthopädie und Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Klinischer und radiologischer Vergleich der Wirkung von
matrixgebundenen autologen periostalen Zellen und autologer
Beckenkammspongiosa auf die monosegmentale lumbale ventrodorsale
Spondylodese**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Christian Groß
aus Neustrelitz

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Perka
 2. Prof. Dr.-Ing. G. Bergmann
 3. Priv.-Doz. Dr. med. U. Liener

Datum der Promotion: 29.01.2010

In Dankbarkeit meinen Eltern und Dörte

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Anatomie, Stabilität und Instabilität der Wirbelsäule

1.1.1 Ursachen der Instabilität

1.1.1.1 Instabilität als Folge von Deformitäten

1.1.1.1.1 Skoliosen

1.1.1.1.2 Kyphosen

1.1.1.1.3 Spondylolisthesen

1.1.1.2 Instabilität infolge destruktiver Prozesse

1.1.1.2.1 Primärtumoren / Metastasen

1.1.1.2.2 Spondylitis / Spondylodiszitis

1.1.1.2.3 Frakturen

1.1.1.3 Instabilität infolge degenerativer Prozesse

1.1.1.4 Iatrogene Instabilität

1.1.2 Operative Therapie von Instabilitäten

1.1.2.1 Historischer Hintergrund

1.1.2.2 Operative Therapie in der Gegenwart

1.1.2.3 Probleme der operativen Therapie

1.1.2.4 Lösungsmöglichkeiten

2 Aufgabenstellung

3 Material und Methoden

- 3.1 Studiendesign
- 3.2 Patientengruppen
- 3.3 Operationsverfahren und Transplantat
- 3.4 Datenerfassung und -auswertung
 - 3.4.1 Klinische Beurteilung
 - 3.4.2 Radiologische Beurteilung
- 3.5 Statistische Auswertung

4 Ergebnisse

- 4.1 Klinische Ergebnisse
 - 4.1.1 Oswestry Disability Index
 - 4.1.2 Visuelle Analogskala
 - 4.1.3 Patientenzufriedenheit
- 4.2 Radiologische Ergebnisse
 - 4.2.1 Konventionelles Röntgen
 - 4.2.2 Dünnschicht-Computertomographie

5 Diskussion

- 5.1 Radiologische Ergebnisse
- 5.2 Klinische Ergebnisse
- 5.3 Periostzellen und Tissue Engineering
- 5.4 Alternative Transplantatoptionen
- 5.5 Zusammengefasste kritische Betrachtung der Studie
- 5.6 Schlussfolgerung

- 6 Zusammenfassung**
- 7 Literatur**
- 8 Anhang**
- 9 Danksagung**
- 10 Lebenslauf**
- 11 Selbständigkeitserklärung**

1 Einleitung

1.1 Anatomie, Stabilität und Instabilität der Wirbelsäule

Die Wirbelsäule bildet das Grundgerüst unseres Rumpfes und ist das zentrale Stütz- und Bewegungsorgan des Körpers. Sie trägt den Kopf und ist in der Frontal-, Sagittal- und Longitudinalachse beweglich. Mit ihren Wirbelkörpern und den angrenzenden Strukturen ist sie nicht nur in der Lage, statische und dynamische Lasten aufzunehmen, sondern bildet auch gleichzeitig den Spinalkanal. Die Wirbelsäule misst in ihrem Ausmaß ca. 2/5 der gesamten Körperlänge. Bei etwa 50 % der Menschen besteht die Wirbelsäule aus 33 Wirbeln (Vertebrae), seltener aus 32 oder 34 Wirbeln. Die Wirbelkörper sind über die Bandscheiben, die Ligg. longitudinalia ant. et post., die segmentalen Ligg. flava, die Ligg. interspinalia sowie die Kapsel der kleinen Wirbelgelenke und quer verlaufende Kapselbänder miteinander verbunden. Das Lig. supraspinale verbindet als Ausläufer der Fascia thoracolumbalis die Processus spinosi miteinander.

Der Anulus fibrosus der Bandscheiben schließt mit seinen scherengitterartig angeordneten Lamellen aus kollagenen Fasern den gallertartigen Nucleus pulposus ein und ermöglicht eine gleichmäßige Druckverteilung auf die angrenzenden Endplatten der Wirbelkörper. Dieser Faserring und die verbindenden Bänder ergänzen sich zu einem gemeinsam fungierenden, stabilisierenden Bandapparat.

Im Zusammenspiel mit der autochthonen Rückenmuskulatur ergibt sich ein komplexes System aus einzelnen Bewegungssegmenten.

Die kleinste Wirbelsäuleneinheit, das Bewegungssegment, dessen biomechanische Eigenschaft denen der gesamten Wirbelsäule ähnelt, wurde erstmals durch Junghans [1] beschrieben. Dieses Bewegungssegment umfasst zwei aneinandergrenzende Wirbelkörper sowie deren Verbindungsstrukturen. Die Kraftübertragung in einem Bewegungssegment der Wirbelsäule erfolgt durch eine Art Dreipunktlagerung über die Bandscheibe und die paarigen Facettengelenke. Die Stabilität der einzelnen Bewegungssegmente ist die Voraussetzung für eine komplikationslose

Gesamtfunktion der Wirbelsäule und die Aufrechterhaltung des dynamischen Gleichgewichts im ossären bzw. diskoligamentären Bereich.

Für die Betrachtung von Erkrankungen der Wirbelsäule kommt daher der Stabilität eine überaus große Bedeutung zu [2-5]. Stabilität im Einzelsegment ist Grundbedingung, dem vorzeitigen Verschleiß der Segmentkomponenten vorzubeugen und somit die neuronalen Strukturen zu schützen [5].

Die Wirbelsäulenstabilität wird durch drei Subsysteme gewährleistet: Zum einen durch das passive Subsystem, welches aus ossären, artikulären und ligamentären Strukturen besteht und Bewegungsausmaße innerhalb eines Segmentes begrenzt und führt. Zum anderen durch das aktive, muskuläre Subsystem, welches wiederum durch das neuronale Subsystem kontrolliert wird. Die Aktivierung erfolgt hier nicht allein durch efferente Befehle, sondern auch durch ein afferentes Feedback der Rezeptoren des passiven und aktiven Systems. Die Stabilität wird demzufolge aus dem Zusammenspiel von Bandscheibe, Facettengelenken, Bändern und Muskeln sowie durch ein neuromuskuläres Kontrollsystem gewährleistet [3, 6-8].

Wird eines der Systeme gestört, müssen die anderen beiden kompensatorisch entgegenwirken, um eine normale Funktion zu gewährleisten. Ist dies nicht möglich, kommt es zu einer instabilen Situation.

Eine einheitliche Definition der Instabilität existiert allerdings nicht. Verschiedene Autoren versuchten in der Vergangenheit interindividuelle Normvariationen einer stabilen Situation von instabilen Zuständen abzugrenzen. Beschrieben wurden unter anderem eine erhöhte a.-p.-Translation, pathologische Begleitbewegungen, eine verbreiterte neutrale Zone oder auch ein pathologisches Rotationszentrum [4, 9, 10]. Die hier genannte neutrale Zone ist definiert durch das Bewegungsmaß im Segment während einer neutralen Körperhaltung [11]. Andere Autoren definieren die Instabilität durch eine Translation von mehr als vier Millimetern und durch sagittale Rotation von mehr als 10° in einem Bewegungssegment [3, 6, 7, 12, 13].

Pope und Panjabi sowie Frymoyer und Selby veröffentlichten eine sinnvolle Begriffsbestimmung für Instabilität. Sie definierten Instabilität als Verlust von Festigkeit in einem Segment, welches den Belastungsanforderungen im

Vergleich zu anderen Segmenten der Wirbelsäule nicht mehr gerecht werden kann und dementsprechend zu einer vermehrten Beweglichkeit über das normale Maß hinaus führt [14, 15].

Neben der Stütz- und Bewegungsfunktion gewährleistet die stabile Wirbelsäule den Schutz des Rückenmarkes, der Cauda equina und der Nervenwurzeln. Dies bedeutet, dass Stabilitätsverlust nicht nur zu einer pathologischen Stütz- und Bewegungsfunktion, sondern auch zu einer Verminderung der Schutzfunktion der Wirbelsäule führt. Folglich findet man bei einer Störung der Wirbelsäulenintegrität nicht nur allein Rückenschmerzen, sondern oft eine Vergesellschaftung mit Beinschmerzen und neurologischen Symptomen.

Resultierend ist die Wiederherstellung von Stabilität ein grundsätzliches Prinzip der operativen Therapie.

1.1.1 Ursachen der Instabilität

Die häufigste Ursache für eine vertebrale Instabilität ist in der Degeneration im Bewegungssegment zu sehen. Die statisch und mechanisch hauptsächlich belasteten Abschnitte der unteren Hals- und Lendenwirbelsäule sind hier bevorzugt betroffen. Neben den iatrogen verursachten Instabilitäten nach dekomprimierenden Eingriffen kommen aber auch Deformitäten und Destruktionen in allen Abschnitten der Wirbelsäule als Ursache für eine Instabilität in Frage.

Kommt es durch Degeneration, Deformitäten oder Destruktionen zu einer Formveränderung oder Funktionsstörung, geht dies unweigerlich mit einer Reduktion der Stabilität einher und führt zu einer weiteren Formveränderung und Funktionsstörung und konsekutiv zu einer Verstärkung der Instabilität [3]. In Zusammenhang mit einem pathologischen Kraft- und Bewegungsmuster führt dies zu Veränderungen wie Spondylose, Osteochondrose, Spondylarthrose und Flavum-Hypertrophie [2, 5, 16]. Im nachfolgenden soll auf einzelne Ursachen der vertebrale Instabilität näher eingegangen werden.

1.1.1.1 Instabilität als Folge von Deformitäten

Deformitäten der Wirbelsäule stellen per se keine primär instabile Situation der Wirbelsäule dar. Bei Progredienz einer Deformität kommt es unweigerlich zur Überlastung des muskulären und des statischen stabilitätssichernden Subsystems. Sekundär dekompensiert auch das neurale Kontrollsystem. Aus Überlastung und Dekompensation entstehende Degeneration begünstigt zusammen mit der Fehlstatik das Entstehen einer oft multisegmentalen Instabilität. Nachfolgend soll kurz auf wesentliche klinisch relevante Deformitäten eingegangen werden.

1.1.1.1.1 Skoliosen

Als Skoliose wird eine (teil-)fixierte Seitenausbiegung eines oder mehrerer Wirbelsäulenabschnitte, welche mit Rotation und Torsion und einer strukturellen Veränderung der Wirbel einhergeht, bezeichnet. Auftreten kann sie in allen Abschnitten der Wirbelsäule. Unterschieden werden muss hier zwischen idiopathischen Skoliosen, welche ca. 85 % der Seitenausbiegungen ausmachen und den angeborenen und erworbenen Skoliosen. Idiopathische Skoliosen kommen bei Mädchen ca. viermal häufiger vor als bei Jungen. Bei kongenitalen Skoliosen und Skoliosen mit bekannten Ursachen ist das Geschlechterverhältnis etwa 1:1. Ursächlich für eine sekundäre Skoliose können Wirbelfehlbildungen, neuromuskuläre, mesenchymale, metabolische, entzündliche, neoplastische, rheumatische, posttraumatische oder iatrogene Einflüsse (beispielsweise durch schwere Narbenbildung) sein. Auch bei Seitverbiegungen der Wirbelsäule durch degenerative Instabilitäten mehrerer Wirbelsegmente spricht man von einer Skoliose, auch wenn meist allein die Lendenwirbelsäule betroffen ist und die bereits genannte Torsion nicht in solchem Ausmaß zu finden ist [17].

Eine Einteilung der idiopathischen Skoliosen erfolgte erstmals durch King 1983 [18] und wurde 2001 durch Lenke neu strukturiert. Letztere ist wesentlich komplexer als die Einteilung von King [19]. Diese Klassifikation mit ihren Untergruppen nach Kurventypen, Veränderungen im lumbalen Bereich und in der a.p.-Ebene der idiopathischen Skoliose ist ein Hilfsmittel zur Beurteilung

des Schweregrades und Grundlage des therapeutischen Vorgehens. Je höher der Schweregrad einer Skoliose ist, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit der Progredienz im Sinne einer Zunahme der multisegmentalen Instabilität mit resultierender, möglicherweise auch degenerativer Dekompensation.

1.1.1.1.2 Kyphosen

Im Unterschied zu den Skoliosen mit einer dreidimensionalen Deformität findet sich bei den Kyphosen eine nach dorsal konvexe Krümmung der Wirbelsäule in der Sagittalebene. Man spricht von einer pathologischen Kyphose, wenn sie in Abschnitten der Wirbelsäule auftritt, in denen sie nicht physiologisch ist (Halswirbelsäule, Lendenwirbelsäule) oder ihre Ausprägung den physiologischen Grenzwert überschreitet [17]. Als physiologische Brustkyphose nimmt man Werte zwischen 20° und 50° an [20-22]. Liegt eine Kyphose vor, die sich durch Ausgleichbewegungen wieder in die physiologische Position überführen lässt, spricht man von einer funktionellen Kyphose. Ursache hierfür kann zum Beispiel die Kompensation einer vorhandenen Fehlstellung in einem anderen Abschnitt der Wirbelsäule sein. Eine fixierte oder auch strukturelle Kyphose ist in ihrer Form nicht mehr ausgleichbar. Hinsichtlich der Form unterscheiden wir eine arkuäre, bogenförmige Kyphose, die oft einen größeren Abschnitt mit mehreren Segmenten einschließt und eine anguläre, winkelförmige Verkrümmung, die meist nur ein bis zwei Segmente betrifft und oft entzündliche, traumatische oder tumoröse Ursachen im Sinne einer destruktiven Instabilität (siehe Kapitel „Instabilität durch destruktive Prozesse“) hat. Eine ursächliche Unterteilung kann weiter in angeborene Kyphosen, die beispielsweise durch Wirbelfehlbildung entstanden sind, und in die weit häufigeren erworbenen Kyphosen erfolgen. Die Kyphosierung entsteht hierbei als Folge von Instabilität durch bereits genannte destruktive Ursachen, aber auch durch Fehlhaltung bzw. muskuläre Insuffizienz. Instabilität infolge degenerativer Erkrankungen, Osteoporose, M. Scheuermann, M. Bechterew oder Polyarthritits kommt ebenfalls als sekundäre Ursache einer kyphotischen Deformität in Betracht [17].

1.1.1.1.3 Spondylolisthesen

Der Begriff des Wirbelgleitens, welcher sich aus dem Griechischen „spondylos“ für Wirbelkörper und „olisthesis“ für Gleiten zusammensetzt, wurde 1854 durch Kilian eingeführt [23]. Die Erstbeschreibung erfolgte bereits 1782 durch den belgischen Gynäkologen Herbinaux als Hindernis im Geburtskanal [24]. Eine verbreitete Klassifizierung der Spondylolisthese geht auf Wiltse, Newman und Macnab zurück [25]. 1989 modifizierten Wiltse und Rothmann diese Einteilung und unterscheiden seitdem zwischen dysplastischen, isthmischen, degenerativen, traumatischen, pathologischen und postoperativen Spondylolisthesen [26]. Daher sind bestimmte Formen der Spondylolisthese auch in andere Ursachenkategorien der Instabilität einzuordnen. Eine andere Einteilung geht auf Marchetti und Bartolozzi zurück [27]. Hier werden grundsätzlich erworbene und auf Entwicklungsstörungen zurückzuführende Spondylolisthesen unterschieden. Allen Formen gleich ist die Ventralverschiebung eines Wirbelkörpers im Vergleich zum darunter liegenden Wirbelkörper. Diese ist Ausdruck einer segmentalen Instabilität infolge einer strukturellen Schwäche. Es kommt, bedingt durch Fehlstatik und Dekompensation des muskulären und statischen Subsystems, zu der beschriebenen Verschiebung.

Deformitäten im engeren Sinne sind die dysplastische und die isthmische Spondylolisthese. Bei der angeborenen dysplastischen Spondylolisthese findet man eine Gefügestörung mit verminderter Belastbarkeit des lumbosakralen Überganges. Die entweder axial oder sagittal ausgerichteten Gelenkfortsätze sind aufgrund der Anlage zur Fehlentwicklung im Zusammenhang mit Faktoren wie Gewicht, Wachstum und degenerativen Prozessen der Bandscheibe und Ligamente nicht mehr in der Lage, das Wirbelsäulensegment kompensatorisch zu stabilisieren und eine Ventralverschiebung zu verhindern [27]. Die isthmische oder auch spondylolytische Spondylolisthese entsteht durch eine Unterbrechung der Interartikularportion. Als Ursache geht man heutzutage von Stress- oder Ermüdungsfrakturen im Bereich der pars interarticularis aus [28]. In ca. 80 % der Fälle ist die Interartikularportion von L5 betroffen. Das heißt, dass es zu einem Wirbelgleiten zwischen L5 und S1 kommt. In 20 % findet sich eine unilaterale Trennung der Interartikularportion. Jungen sind 2-3mal häufiger

betroffen als Mädchen, bei denen sich aber viermal häufiger eine hochgradige Spondylolisthesis findet [29]. Eine Häufung ist bei Sportarten mit vielfachen Hyperextensionsbewegungen oder wiederholten Haltungen in Hyperlordose mit Rotation wie Speerwurf, Gewichtheben oder Balletttanz anzutreffen [30, 31].

Für die dysplastische und auch isthmische Spondylolisthesis kann eine genetische Disposition aufgrund von familiärer Häufung und unterschiedlicher Prävalenz ethnischer Gruppen hergeleitet werden (Kaukasiern 6-7 %, Inuit in Alaska 32,9 %, Ainos in Japan 41 %) [26, 31, 32]. Die Schweregradeinteilung des Gleitprozesses geht auf Meyerding zurück [33]. Hier wird eine imaginäre Vierteilung der zum olisthetischen Segment gehörenden Wirbelkörper vorgenommen. Die Einteilung erfolgt dann in Grade von I – IV. Ein vollständiges Abgleiten wird als Spondyloptose bezeichnet und stellt die höchste Form der Instabilität durch Wirbelgleiten dar. Das neurale Subsystem ist infolge isthmischer oder dysplastischer Spondylolisthesen in der Regel nur gering oder relativ spät beeinträchtigt.

1.1.1.2 Instabilität infolge destruktiver Prozesse

Destruktive Erkrankungen der Wirbelsäule führen meist über einen kurzen Zeitraum zu Dorsopathien und Fehlstellungen. Der Grund hierfür ist in der Zerstörung des Bewegungs- und Stützapparates mit nachfolgender Instabilität zu sehen. Nicht selten gehen destruktive Prozesse zudem auch mit einer Schädigung von neuronalen Strukturen einher, so dass alle drei, die Stabilität garantierenden Subsysteme beeinträchtigt sind. Mögliche Ursachen der Destruktion sind im Folgenden näher beschrieben.

1.1.1.2.1 Destruktion durch Primärtumoren / Metastasen

Primärtumoren der Wirbelsäule sind selten. Bei den primären Knochentumoren entfallen nach Dahlin etwa 13 % auf die Wirbelsäule und das Sakrum [34]. Die häufigste destruierende Ursache ist auf metastatische Veränderungen zurückzuführen – die Wirbelsäule ist die häufigste Lokalisation von Skelettmetastasen [35, 36]. Es gibt sowohl osteolytische als auch osteoblastär wachsende Metastasen. Eine Instabilität durch einen tumorösen /

metastatischen Befall resultiert weniger allein aus einer Absiedlung als aus einer Zerstörung stabilitätstragender Strukturen mit konsekutiver Fraktur oder Sinterung sowie nach Überschreiten der Organgrenze mit direkter Destruktion eines der genannten Subsysteme.

1.1.1.2.2 Destruktion durch Spondylitis/ Spondylodiszitis

Die Osteomyelitis der Wirbelsäule bezeichnet man als Spondylitis. 3 – 5 % aller bakteriellen Knocheninfektionen finden sich an der Wirbelsäule [37, 38]. Bei einer Mitbeteiligung der Bandscheibe spricht man von einer Spondylodiszitis und bei alleiniger entzündlicher Veränderung der Bandscheibe von einer Diszitis [17].

Die heutzutage am häufigsten im Vergleich zur spezifischen Spondylodiszitis auftretende unspezifische Spondylitis ist eine bakteriell bedingte Entzündung - meist zweier benachbarter Wirbelkörper mit der dazwischen liegenden Bandscheibe im Bereich der Lendenwirbelsäule bzw. im thorakolumbalen Übergang. Aus der infektiösen Zerstörung der diskoligamentären Strukturen und der angrenzenden Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper resultiert eine segmentale Instabilität, von der vor allem das statische Subsystem betroffen ist.

Häufige Erreger der Spondylodiszitis sind Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Salmonellen, E. coli oder Haemophilus influenzae. Die Streuung erfolgt überwiegend hämatogen [39, 40]. Eine mögliche mykotische Komponente findet sich bei immunsupprimierten und multimorbiden Patienten.

Der spezifischen Spondylodiszitis/Spondylitis liegt in den meisten Fällen eine tuberkulöse Infektion zu Grunde. Rund 50 % aller knöchernen Manifestationen einer Tuberkulose finden sich im Bereich der Wirbelsäule [41]. Die Inzidenz einer spezifischen Spondylodiszitis/Spondylitis wird mit ca. 1:250.000 angegeben [42].

Die Spondylodiszitis/Spondylitis führt unbehandelt zu einer progredienten Destruktion und aufgrund persistierender und progredienter Instabilität zu einer Deformität mit möglichen konsekutiven neurologischen Defiziten. Begleitstrukturen wie die Muskulatur können mit betroffen sein und die segmentale Stabilität zusätzlich gefährden. Darüber hinaus führt die

Schädigung nervaler Strukturen durch die Beeinträchtigung des neuralen Subsystems zu einer Abnahme der Stabilität.

1.1.1.2.3 Destruktion durch Frakturen

Frakturen der Wirbelsäule stellen das Paradebeispiel der Instabilität dar. Meist liegt eine traumatisch bedingte Deformität mit folgender Instabilität vor, die eine operative Versorgung erforderlich macht [43]. Eine Einteilung der Frakturen nach ihrem Entstehungsmuster erfolgt heutzutage nach Magerl in drei Gruppen und weitere Untergruppen [44]. Anhand dieser Klassifikation kann das Therapiekonzept festgelegt werden. Das Verständnis der Instabilität geht hier nicht auf Panjabi zurück, sondern wird vielmehr durch das Drei-Säulen-Modell erklärt [43]. Dabei beinhaltet die vordere Säule das Ligamentum longitudinale anterior, den vorderen Bereich der Bandscheibe und den vorderen Bereich des Wirbelkörpers. Die mittlere Säule besteht aus dem hinterem Anteil der Bandscheibe und des Wirbelkörpers sowie dem Ligamentum longitudinale posterior. Die hintere Säule umfasst die Facettengelenke, die Wirbelbögen und die Dornfortsätze mit dem jeweiligen Bandapparat. Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass eine Instabilität der Wirbelsäule vorliegt, wenn zwei der drei Säulen verletzt sind [17, 43]. Distraktions-Flexions-(B-)-Verletzungen sowie (C)-Verletzungen mit Torsions/Scher- bzw. Rotationsmechanismus führen zu einer extrem hohen Instabilität und bedürfen daher ohne Abstriche einer operativen Versorgung. Hinsichtlich der Kompressions-(A-)-Verletzungen ist das Ziel der Behandlung eine schnelle Schmerzreduktion und zügige Mobilisierung ohne weiteren Korrekturverlust, da dieser die Instabilität vergrößern würde. Oftmals resultieren nach traumatischer Destruktion oder infolge atraumatischer osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen Instabilitäten mit zumeist kyphotischer Fehlstellung. Ist durch eine konservative Therapie keine schnelle Schmerzreduktion und zügige Mobilisierung zu erreichen oder findet sich eine Kyphose im instabilen Segment größer 20° sollten auch Verletzungen der Gruppe A nach Magerl einer operativen Versorgung zugeführt werden.

1.1.1.3 Instabilität infolge degenerativer Prozesse

Unter Degeneration versteht man den Abbau oder den Funktionsverlust aufgrund von chronischen Schädigungsfaktoren und Verschleiß. Im Bereich der Wirbelsäule entspricht dies primär einem Prozess der Bandscheibendehydratation und beginnt in der Regel ab dem 20. Lebensjahr. Veränderungen der Bandscheibe mit Protrusion oder Dehydratation werden bereits bei rund 35 % der 20-40-Jährigen beobachtet [45, 46]. Daneben besteht nur eine geringe Korrelation zwischen radiologischen Veränderungen und Beschwerdesymptomatik [47].

Bei der Degeneration des Bewegungssegmentes kommt es über den Verlust von Flüssigkeit und folgend an Elastizität der Bandscheibe zu einem Missverhältnis zwischen Belastung und Belastungsaufnahmefähigkeit der Bandscheibe – also zur Instabilität. Ist die Bandscheibendegeneration fortgeschritten, kommt es in Folge der Mehrbelastung der benachbarten Grund- und Deckplatten auch zu Veränderungen der angrenzenden Wirbelkörper. Somit ist primär das statische Subsystem alteriert.

Die Einteilung der Bandscheibendegeneration erfolgt nach Modic et al. [48]. Hierbei zeigen sich magnetresonanztomographische Veränderungen in angrenzenden Knochenmark unterhalb der Grundplatte bzw. oberhalb der Deckplatte. Eine vermehrte Korrelation von Lumbalgien/Lumboischialgien findet man bei degenerativen Veränderungen ab MODIC II [49].

Durch den fortschreitenden Aufbrauch der Bandscheibe kommt es zu einer Einengung der Neuroforamina und zu einer Fehlbelastung der Facettengelenke, folglich zu einer weiteren Alteration des statischen Subsystem sowie zu einer Beeinträchtigung des neuralen Kontrollsystems. Ist diese Instabilität zum Beispiel durch Hypertrophie bzw. Fälschung der Ligamenta flava nicht mehr zu kompensieren, resultiert nicht selten eine degenerative Spondylolisthesis. Sie findet sich vorwiegend im Segment L4/5 und geht ohne Veränderung im Isthmus, Spaltbildung oder Fehlanlage einher und entsteht durch verschleißbedingte Veränderungen des angrenzenden Zwischenwirbelraumes und der Facettengelenke. Bei der auch Pseudospondylolisthesis genannten Form des Wirbelgleitens kommt es zum Ventralgleiten des gesamten

Wirbelkörpers inklusive des Wirbelbogens und aller Fortsätze. Kennzeichnend für die degenerative Spondylolisthesis sind eine ausgeprägte Arthrose der Facettengelenke des betroffenen Segmentes und eine Erniedrigung des Bandscheibenfaches mit Zeichen einer Osteochondrose [1, 50, 51]. Die lumbalen Schmerzen der Patienten resultieren am ehesten aus dem Aufbrauch und der Überlastung der Facettengelenke mit folgender Spondylarthrose.

Bleibt die Degeneration der Bandscheibe und der Facettengelenke unbehandelt bzw. sind die stabilisierenden Strukturen des statischen Subsystems auch durch reaktive Prozesse nicht in der Lage dies zu kompensieren, führt dies unweigerlich zu einem Fortschreiten der Spondylarthrose und Hypertrophie der Ligamenta flava mit konsekutiver Einengung des Spinalkanals und der Recessus. Folgen dieser spinalen Enge sind Rückenschmerz und eine spinale Claudicatio-Symptomatik als Zeichen einer weiteren Alteration des neuralen Kontrollsystems. Eine solche degenerativ bedingte Stenose findet sich bei mehr als 20 % der über 60-Jährigen [45].

Eine Osteochondrose, Spondylarthrose oder Spinalkanalstenose ist selten isoliert zu finden. Vielmehr liegt oft, außer bei initialen Degenerationen der Bandscheibe, ein Mischbild dieser Pathologien vor. Sie sind Ausdruck der Kompensationsversuche des Körpers auf die degenerationsbedingte progrediente Instabilität.

1.1.1.4 Iatrogene Instabilität

Die iatrogene Instabilität entsteht durch Schaffung eines Missverhältnisses zwischen Belastungsaufnahmemöglichkeit und Belastung eines Segmentes nach dekomprimierenden Eingriffen oder fehlgeschlagenen Fusionen.

Verursacht wird die Alteration des hauptsächlich statischen Subsystems durch zu radikale Operationstechniken und Fehlversorgungen. Eine zu ausgiebige Laminotomie oder Verletzung der Facettengelenke, insbesondere der Gelenkkapsel bei einer Sequestrektomie, Nukleotomie oder Dekompression führen zur Überlastung statisch essentieller Strukturen [52]. Aber auch die intraoperative Verletzung der proximalen Facettengelenke bei der Präparation oder bei der transpedikulären Instrumentierung kann zu einer Verletzung der

Integrität des Gelenkes und folglich zu einer Instabilität führen.

Zusätzlich können durch einen traumatischen OP-Zugangsweg sowie durch iatrogene Verletzungen des Nervensystems während der Operation auch das muskuläre und das neurale Subsystem geschädigt werden. Subsummiert resultiert je nach Ausmaß der Schädigung eine mehr oder weniger durch den Körper zu kompensierende Instabilität.

1.1.2 Operative Therapie von Instabilitäten

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt, kommt der Instabilität, wenn auch bedingt durch multiple Ursachen, eine zentrale Rolle in der Pathogenese diverser Krankheitsbilder der Wirbelsäule zu. Die klinischen Beschwerdebilder sind oft Ausdruck der aus der Instabilität resultierenden Kompensationsmechanismen mit konsekutiver Arthrose, Osteochondrose oder Stenosierung neuraler Strukturen. Dementsprechend wurden in der Vergangenheit operative Therapiekonzepte zur Beseitigung der Instabilität entwickelt. Ziel der Operationen war und ist es bis heute, die Wirbelsäule in einen stabilen Zustand zu überführen, überlastete oder belastete dynamische und statische Strukturen zu entlasten sowie eine ggf. entstandene neurale Stenosierung zu beseitigen. Die Wiederherstellung eines physiologischen Profils der instabilen Bewegungssegmente stellt hierfür die Grundlage dar. Auf die historische Entwicklung derartiger operativer Eingriffe soll im nächsten Kapitel eingegangen werden.

1.1.2.1 Historischer Hintergrund

Erstmals beschrieb Hadra eine instrumentierte Wirbelsäulenoperation im Jahre 1891 zur Beseitigung einer vertebra-genen Instabilität [53]. Hier führte er eine Fixation der Processi spinosi mit Silberdraht durch. Lange berichtet 1910 über ein System aus Stahlstäben zur Stabilisierung von instabilen Wirbelsäulenabschnitten [54]. Hibbs und Albee waren ein Jahr später die ersten Autoren, die eine Spondylodese als Therapie bei einer Instabilität durchführten. Hibbs verwendete hierbei einen Knochenspan aus der Tibia zur Therapie einer degenerativen Instabilität. Albee beschrieb das Verfahren der posterioren

Fusion der Wirbelsäule bei einer tuberkulösen Spondylitis, also einer destruktiv bedingten Instabilität [55, 56].

1917 folgt eine Veröffentlichung von DeQuervain über erfolgreiche Spondylodesen mit autologem Knochen, welcher aus der Tibia und später auch aus dem Schulterblatt gewonnen wurde [57]. Aufgrund dieses neuen erfolversprechenden Therapiekonzeptes kam es in den folgenden Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl der Spondylodesen im Bereich der Lendenwirbelsäule, wobei der größte Anteil der Fusionsoperationen ohne Instrumentation erfolgte und Knochenspäne als Fusionsmasse zum Einsatz kamen. Die degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule standen zur damaligen Zeit nicht im Vordergrund der operativen Behandlung. Vielmehr handelte es sich um die Therapie von Frakturen, Entzündungen und Skoliosen.

Im Jahre 1929 war es wiederum Hibbs, diesmal gemeinsam mit Swift, der eine erste Nachuntersuchung nach lumbo-sakraler Fusion bei Instabilität infolge degenerativer Veränderungen publizierte [58]. Der Erweiterung des Indikationsspektrums folgte auch die Weiterentwicklung der Operationstechniken sowie der eingesetzten Materialien und Systeme.

1944 berichtet King über eine neuartige Fusionstechnik und beschreibt erstmals die interne Fixation durch Facettenverschraubung [59]. Harrington führte 1962 den Gebrauch eines Haken-Stab-Systems in die Wirbelsäulen Chirurgie ein, welches noch heute in der Skoliose-Chirurgie Verwendung findet [60]. Die Grundlage der heutigen dorsal instrumentierten Spondylodesen bilden jedoch Pedikelschraubensysteme, deren Entwicklung unter anderem auf Boucher (1959), Roy-Camille (1963) sowie Cotrel und Dubouset (1988) zurückgehen. Als Gemeinsamkeit haben sie die Befestigung eines internen Fixateurs im Pedikel [61-64], der erstmals durch Dick [65] Anwendung fand.

Durch diese Entwicklung sind die Möglichkeiten der operativen Versorgung von Erkrankungen der Wirbelsäule, welche mit Instabilitäten und Veränderungen im sagittalen und transversalen Profil einhergehen, deutlich verbessert worden und bilden heute das Standardverfahren zur möglichen dorsalen Reposition und Stabilisierung der Wirbelsäule.

1.1.2.2 Operative Therapie in der Gegenwart

Fusionsoperationen im Bereich der Lenden- und Brustwirbelsäule werden gegenwärtig überwiegend auf Basis einer transpedikulären Stabilisierung durchgeführt [66]. Der größte Teil der pathomorphologischen Ursachen lässt sich hiermit erfolgreich behandeln [67, 68].

Zur Aufrechterhaltung des operativ hergestellten Profils und zur Reduktion der Bewegung im zu fusionierenden Segment ist die instrumentierte Spondylodese der Grundstein. Durch dieses Verfahren konnte die erhebliche Pseudarthrose-Rate ohne Instrumentierung bei Fusionsoperationen reduziert werden. Gleichzeitig ist es das Ziel jeder Fusion, eine hohe Primärstabilität bei minimalen funktionellen Einbußen zu gewährleisten. Ferner sollen Axial- und Torsionsscherkräfte, biegende Kräfte und Momente neutralisiert werden, um so eine zügige postoperative Mobilisierung des Patienten möglich zu machen [69, 70].

Bei der dorsalen/dorsolateralen Spondylodese erfolgt die instrumentierte Fusion allein durch eine Verschraubung der einzelnen Wirbelkörper miteinander ohne eine iatrogene Beteiligung des Zwischenwirbelraumes an der Fusion [71]. Um die Raten einer erfolgreichen und dauerhaften Spondylodese weiter zu steigern, wurden Verfahren entwickelt, welche zusätzlich zur dorsalen auch eine ventrale interkorporelle Fusion anstreben [72-74]. Dies reduziert den segmentalen Bewegungsumfang nach einer Operation und führt deutlich seltener zu einer Pseudarthrose [73, 75, 76]. Zum Erreichen einer ventralen Spondylodese existieren mehrere Zugangswege und Verfahren. Gemeinsam ist diesen Methoden die Entfernung der Bandscheibe, das Entknorpeln und Anfrischen der Grund- und Deckplatten und das Platzieren eines mechanisch-statisch tragenden Abstandhalters, der idealerweise biologisch eine Spondylodese begünstigt.

Bei der dorsalen interkorporellen Spondylodese (PLIF: posterior lumbar interbody fusion) erfolgt neben der dorsolateralen pedikulären Verschraubung der Wirbelkörper, nach Ausräumung der Bandscheibe, die Positionierung eines oder mehrerer Abstandhalter zwischen die zu fusionierenden Wirbelkörper von dorsal [77, 78]. Der operative Zugang unterscheidet sich von der dorsalen

Spondylodese durch die bei der PLIF notwendigen Eröffnung des knöchernen Spinalkanals. Hier wird nach durchgeführter Laminektomie (ggf. Hemilaminektomie) oder erweiterter Laminotomie und Mobilisation des Duralschlauches nach jeder Seite das Bandscheibenfach dargestellt. Nach der Diskektomie erfolgt in der Regel die Implantation zweier Cages in den Zwischenwirbelraum. Die Positionierung erfolgt unter radiologischer Kontrolle. Da bei der PLIF-Technik erheblich mehr autologes Knochenmaterial zu Verfügung steht, kann die Befüllung der Cages mit autologem Material erfolgen. Zusätzlich kann das Bandscheibenfach mit diesem aufgefüllt und folgend nach Dekortizierung auch eine dorsolaterale Anlagerung von körpereigenem Knochenmaterial durchgeführt werden [77, 78].

Eine in den letzten Jahren immer mehr zum Einsatz kommende andere Technik ist die TLIF (transforaminal lumbar interbody fusion). Diese wird als Weiterentwicklung der PLIF und Alternative zur ALIF (anterior lumbar interbody fusion) angesehen. Hierbei wird im Unterschied zur PLIF-Technik der Zugang zur Bandscheibe lateral transforaminal gewählt. Das zuvor entfernte Facettengelenk gibt Sicht auf das Bandscheibenfach und ermöglicht die Entfernung des Bandscheibengewebes und Einbringung eines interkorporalen Platzhalters weitestgehend ohne Tangierung der Dura [79].

Die ventrodorsale Spondylodese basiert auf einer dorsalen Spondylodese über ein pedikelschrauben-adaptiertes System, verbindet diese jedoch mit über einen ventralen zweiten Zugang eingebrachten interkorporellen Platzhalter (Beckenkammspongiosa augmentierte PEEK-/Titan-Cages oder Beckenkammspan) [80]. Die ventrale Prozedur wird ALIF genannt und wurde früher als so genannter stand alone cage auch ohne dorsale Stabilisierung eingesetzt. Mittlerweile stehen neuere Implantate zu Verfügung, die zusätzlich eine ventrale Verschraubung neben der Implantation eines Abstandhalters der Wirbelkörper ermöglichen. Der Vorteil des ventralen Verfahrens liegt für den geübten Operateur in der Vermeidung des direkten Kontaktes mit neuronalen Strukturen und damit in der Reduktion einer möglichen Verletzung dieser [81].

Der gegenwärtig resultierende Goldstandard zur operativen Segmentfusion ist die dorsolaterale transpedikuläre Stabilisierung in Verbindung mit der ventralen Interposition (mittels PLIF/TLIF oder ALIF) entweder eines autogenen

trikortikalen Beckenkammspanns oder von Cages, die mit autogener Beckenkammpongiosa augmentiert sind [82, 83] sowie die dorsolaterale Anlagerung von autologem Knochen. Ein trikortikaler autologer Beckenkammspan war bis zur Einführung von metallischen Abstandhaltern (Cages) durch Harms (1986) das Implantat der Wahl bei der lumbalen interkorporellen Spondylodese [84]. Das nur begrenzt zur Verfügung stehende autologe Material und die hohe Entnahmemorbidität, auf die später noch genauer eingegangen wird, führten zur Entwicklung und Verwendung unterschiedlichster Implantate mit unterschiedlichsten Designs aus beispielsweise Titan, Stahl, Karbon oder Poly-Ether-Ether-Keton (PEEK) [85-87].

Bei langstreckigen Spondylodesen im Bereich der Lendenwirbelsäule wird in der Regel auf eine zusätzliche intersomatische Interposition eines Abstandhalters verzichtet. Dies ist darin begründet, dass hierzu mehrere Zugangswege zur Diskektomie, Reposition und Positionierung eines Knochenspanns bzw. künstlichen Cages notwendig sind und dieses oft nicht in einem vernünftigen Verhältnis zu dem zu erwartenden Benefit stehen würde. Bei mono-, bi- oder trisegmentalen Spondylodesen der lumbalen Lendenwirbelsäule hat sich dagegen die intersomatische Fusion mit zusätzlicher pedikelschrauben-adaptierter Stabilisierung etabliert.

1.1.2.3 Probleme der operativen Therapie

Für eine erfolgreiche Spondylodese ist nicht nur die fehlerfreie Indikationsstellung, sondern auch die richtige Selektion der Patienten von entscheidender Bedeutung [13, 88].

Die Schraubenfehlage der dorsal instrumentierten Spondylodese stellt immer noch eine häufige Komplikation dar. In der Literatur werden diese Schraubenfehlagen, die nicht nur mit gefürchteten neurologischen Defiziten bei einer Platzierung zu medial/kaudal, sondern auch mit Verletzung der Lunge/Pleura oder großer para- bzw. prävertebraler Gefäße bei einer Pedikel- oder Wirbelkörperperforation nach lateral einhergehen können, zwischen 10 % und 40 % beziffert [76, 89-91]. Die Angaben über dauerhafte neurologische

Schädigungen aufgrund von Schraubenfehllagen schwanken zwischen 0 und 6 % [92]. Aber auch der Korrekturverlust bei fehlendem Halt im Pedikel und Wirbelkörper stellt eine nicht zu vernachlässigende sekundäre Komplikationsmöglichkeit bei Schraubenfehlplatzierung dar.

Die Auswirkungen auf die Nachbarsegmente nach einer Spondylodese stellen ein weiteres Problem dar. In-vitro-Studien und klinische Untersuchungen haben auf eine erhöhte Degeneration, frühzeitige Facettenarthrose, Spondylose, segmentale Instabilität, degenerative Spondylolisthesis und eine gesteigerte Spinalkanalstenosenrate im Nachbarsegment, als Ausdruck einer vermehrten Belastung nach Spondylodese, hingewiesen [93-99], die klinisch aber nicht zwingend relevant werden muss [100].

Neben Komplikationsmöglichkeiten des operativen Vorgehens und der Möglichkeit der Anschlussdegeneration ist die fehlende Konsolidierung als Komplikation für den Therapieerfolg von Spondylodeseoperationen von immenser Bedeutung. Eine Pseudarthrose bedeutet im Endeffekt das Therapieversagen und mündet in erneuter Instabilität mit entsprechenden Folgen.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt, wurden über die letzten rund 120 Jahre die OP-Methoden und Implantate immer weiter optimiert, um eine erfolgreiche Therapie zu gewährleisten. Die Rate der knöchernen Konsolidierung konnte mit den beschriebenen Optimierungen immer weiter gesteigert werden. Zum derzeitigen Zeitpunkt ist mit dem Goldstandard einer zirkumferenten Spondylodese eine Steigerung der mechanischen Stabilität der Implantate weitestgehend ausgereizt. Dennoch resultieren unter Verwendung dieser Methodik derzeit Pseudarthrosen in unterschiedlichem Ausmaß von ungefähr 10-15 % [101-105].

Die Ursache hierfür ist unter anderem im ausgedehnten Zeitraum bis zur vollständigen Konsolidierung zu suchen. Dies beinhaltet die Gefahr der Materialermüdung oder Implantatlockerung sowie konsekutive Komplikationsmöglichkeiten im Sinne einer Beschwerdepersistenz bzw. langsamen Regredienz der Beschwerdesymptomatik [102-105]. Implantatlockerungen oder Materialermüdungen infolge von Pseudarthrosen münden in der Regel in einer erneuten Operation und sind folglich mit

psychosozialen Problemen aber auch mit neuen und oft erhöhten Kosten verbunden [101].

Der zweite erhebliche Nachteil des derzeitigen Therapiestandards ergibt sich aus der Verwendung autologer Transplantate aus dem Beckenkamm. Vor allem bei der mehrsegmentalen interkorporellen Spondylodese stößt man schnell an die Grenze der Verfügbarkeit des Spendermaterials. Desweiteren ist die Materialgewinnung mit einer nicht unerheblichen Entnahmemorbidity verbunden. In der Literatur findet man Angaben zur Häufigkeit von Komplikationen bei der Beckenspanentnahme von bis zu 30 %. Hierbei reicht das Spektrum von Gefäßverletzungen, Infektionen, Frakturen, Sensibilitätsstörungen, chronisch persistierenden Schmerzen bis zu ausgedehnten Hämatomen [85-87]. Hinzu kommt eine Verlängerung der Operationszeit, die Notwendigkeit des Zweiteingriffs sowie der bedingt höhere Kostenfaktor. Dabei ist die Entnahme eines trikortikalen Beckenkammspanns mit einer höheren Entnahmemorbidity verbunden als die Entnahme von autologer Beckenkammpongiosa [106-108].

Seit der Verwendung von künstlichen Abstandhaltern bei der interkorporellen Spondylodese hat sich demzufolge die Verwendung von trikortikalem Beckenkammspan reduziert und sich die Verwendung von Beckenkammpongiosa-augmentierten intervertebralen Cages als neuer Goldstandard etabliert [109]. Die additive Morbidity ist demzufolge reduziert, aber bei weitem nicht eliminiert worden.

1.1.2.4 Lösungsmöglichkeiten

Die Fusionsrate wird im Wesentlichen von den Faktoren der mechanischen Stabilität und der biologischen Aktivität des eingesetzten Transplantates (derzeit autologe Beckenkammpongiosa) bestimmt. Bei der oben genannten Versagerquote trotz etablierter und ausgereizter Operationstechniken waren daher in letzter Zeit die biologischen Abläufe während der Fusion und deren Optimierung Gegenstand intensiver Forschungen [101, 103-105, 110-112]. Ziel dieser vorangegangenen Arbeiten war es, alternative und ausreichend verfügbare Transplantate zu entwickeln, welche in der Lage sind, unter

Vermeidung der beschriebenen Entnahmemorbidity, die Fusionsraten zu steigern und die Fusionszeit zu reduzieren.

Die biologische Aktivität des Transplantates wird im Wesentlichen durch die drei Kenngrößen Osteoinduktivität, Osteokonduktivität und osteogenes Potential definiert. Osteoinduktivität beschreibt das Vermögen des Grafts eine Knochenbildung in der Umgebung zu initiieren. Vermittelt wird diese Eigenschaft hauptsächlich über Wachstumsfaktoren wie BMPs (bone morphogenic proteins, Teile der Gruppe des transforming growth factor β – TGF- β), IGF (insuline-like growth factor), FGF (fibroblast growth factor), EGF (endothelial growth factor) und PDGF (platelet derived growth factor) [113]. Osteokonduktivität beschreibt die Fähigkeit des Grafts als Leitstruktur für Knochenwachstum dienen zu können. Hierfür sind verschiedene Eigenschaften wie Porosität, Verbindungen zwischen den Poren, Degradierbarkeit und eine gewisse Primärsteife erforderlich [113, 114]. Das osteogene Potential leitet sich vom Vorhandensein osteogener bzw. osteoblastärer Zellen ab [110, 113, 115, 116].

Alternativen zu autologen Beckenkamm-Grafts müssen sich mit den Anforderungen an ein optimales Transplantat hinsichtlich Osteokonduktivität, Osteoinduktivität und osteogenem Potential messen [82, 110, 113-116]. Vorteil der bisher verwendeten Beckenkammtransplantate ist, dass sie weder immuno- noch pathogen sind und kein interindividuelles Infektionsrisiko darstellen [114].

Bisher untersuchte Ersatzmaterialien für die autologe Spongiosa sind zum einen osteokonduktive Materialien wie Korallen, Biopolymere, Kalziumphosphatzemente, Hydroxylapatitkeramiken oder chemisch veränderte allogene Spongiosa. Ersatzmaterialien mit osteoinduktiven Eigenschaften sind zum Beispiel demineralisierte Knochenmatrix oder erwähnte Wachstumsfaktoren (v.a. BMPs). Die Kombination der einzelnen Substanzen ist ebenfalls möglich. [82, 111, 117-123].

Im Vergleich zu autogenem Knochenersatz konnten bislang allerdings keine der Alternativen hundertprozentig überzeugen. Dies ist zum einen dem Mangel an Osteoinduktivität und an osteogenem Potential im Falle der künstlichen Knochenersatzmaterialien und allogener Transplantate und zum anderen dem Mangel an Osteokonduktivität und osteogenem Potential bei reiner Applikation

von Wachstumsfaktoren zuzuschreiben [82, 111, 118]. Allogene Grafts besitzen zudem den Nachteil des erhöhten Risikos interindividueller Infektionen [124].

Das Tissue Engineering beschäftigt sich mit der in-vitro Herstellung lebender Konstrukte als Gewebeersatz. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit, transplantierbares Gewebe in nahezu unbegrenzter Menge bei gleichbleibender und vor allem einmaliger Entnahmemorbidität zu produzieren. Durch die Kombination von osteokonduktiver Matrix und Zellen mit osteogenem Potential besteht die Möglichkeit, osteogene Defekte zu überbrücken. Zellen, die hierfür in Frage kommen, sind Mesenchymale Stammzellen (MSC), Knochenstromazellen (bone marrow stromal stem cells, BMSC), Osteoblasten oder Zellen der Kambiumschicht des Periosts. Die Freisetzung von Wachstumsfaktoren führt gleichzeitig zur Gewährleistung einer Induktivität [112, 116, 125]. Zahlreiche experimentelle und einige klinische Studien konnten bereits die hervorragende Verwendung von Periostalen Zellen zum Tissue Engineering von Knochen zeigen [126, 127].

2 Aufgabenstellung

Das Hauptproblem derzeitiger Spondylodeseverfahren im Bereich der Lendenwirbelsäule ist in der langen Konsolidierungsdauer zu sehen. Bis zum Erreichen einer knöchernen Fusion ergibt sich eine Reihe von Komplikationsmöglichkeiten. Diese können biomechanischer Art mit Ausbildung von Pseudarthrosen oder Materialermüdung sein oder aber auch über eine prolongierte Arbeitsunfähigkeit und einen langwierigen Resozialisierungsprozess zu psychosozialen Problemen führen.

Darüberhinaus resultiert aus der Komplikationsrate bei der Entnahme von körpereigenem Material zur Förderung der Konsolidierung die Notwendigkeit, nach Methoden zu suchen, diese zu reduzieren bzw. komplett zu eliminieren [128]. Ein Teil des Sekundärproblems ist neben der hohen Entnahmemorbidity der zusätzlich notwendige operative Zweiteingriff und die geringe Verfügbarkeit des standardisiert verwendeten Beckenkammgraftes.

Tissue Engineering bietet die Möglichkeit, ein optimales Graft ohne beschriebene Nachteile zu generieren. Perka et al. verwendeten hierfür erstmals erfolgreich Periostzellen mit einem Polyglactin (PGLA)-Polydioxanon (PPD)-Polymer-Vlies in Kombination mit Fibrin-Alginat als Matrix zur Knochendefektüberbrückung beim Kaninchen [129, 130]. Über erste klinische Anwendung zur Knochendefektheilung in der maxillofazialen Region mittels eines derartigen Grafts wurde ebenfalls berichtet [131].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, erstmals den Einsatz eines mit autogenen Periostzellen besiedelten tissue-engineered Polymers in der humanen monosegmentalen lumbalen ventrodorsalen Spondylodese mit der Verwendung Cage-augmentierter autogener Beckenkammpongiosa zu vergleichen.

Als Hypothesen dienten hierbei

- a) eine verkürzte Konsolidierungszeit,
- b) eine verminderte Entnahmemorbidity sowie
- c) eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse

unter Verwendung des neuen Transplantates.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Einschlusskriterien

In diese prospektiv randomisierte nicht-verblindete Studie wurden Patienten mit persistierenden lumbal-pseudoradikulären, lumbal-radikulären oder lumbosakralen Beschwerden nach erfolgloser konservativer Therapie über mindestens 6 Monate eingeschlossen. Das Vorliegen einer Schmerz verursachenden Osteochondrose im Stadium Modic \geq II, resultierend aus einer idiopathischen Bandscheibendegeneration oder einer Spondylolisthesis der Segmente L4/5 oder L5/S1 (bzw. L5/L6 bei 6 freien Lendenwirbelkörpern) war eine weitere Voraussetzung zum Einschluss in diese Studie [48].

Verifiziert wurde der pathomorphologische Befund mittels Magnetresonanztomographie in T1 und T2- Wichtung und Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule in 2 Ebenen. Zum Ausschluss einer Beschwerdemitverursachung der Nachbarsegmente führten wir eine perkutane Diskographie durch.

Ausschlusskriterien

Patienten mit zusätzlichen pathomorphologischen Befunden und Patienten, die sich bereits einer Operation im Bereich der Lendenwirbelsäule unterzogen haben wurden ausgeschlossen. Darüber hinausgehende Ausschlusskriterien waren Grunderkrankungen, die eine postoperative Kortikoid- oder nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)-Medikation erfordern, die potentiell mit der Fusion interferieren, eine Schmerzchronifizierung ab Stadium II nach Gerbershagen, klinische, laborchemische und/oder röntgenologische Zeichen für eine Osteoporose oder andere Knochenstoffwechselerkrankungen, Nieren- und Lebererkrankungen, das Vorliegen maligner Tumoren, ein BMI $> 30\text{kg/m}^2$, Schwangerschaft sowie ein chronischer Nikotin, Alkohol- oder Drogenabusus [132]. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission unter dem Votum Nr. 1544 genehmigt.

3.2 Patientengruppen

In diese Studie wurden 24 Patienten (12 Männer, 12 Frauen) eingeschlossen und zwischen Januar und September 2004 mit einer monosegmentalen ventrodorsalen Spondylodese operativ versorgt. Zum Operationszeitpunkt betrug das Durchschnittsalter 47,8 (34-60) Jahre. Die Patienten wurden randomisiert 2 Gruppen zugeordnet (Microsoft Excel[®], Microsoft Corp., Redmond, Wash., USA) (Tabelle 2).

3.3 Operationsverfahren und Transplantat

Alle Patienten wurden vom selben Operateur versorgt. Die Operation erfolgte in allen Fällen einzeitig.

Transplantatgewinnung

12 Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe ABS) erhielten während der Operation entnommene autogene Beckenkamm-spongiosa zur segmentalen Fusion. Die Entnahme der autogenen Spongiosa erfolgte direkt vor dem Haupteingriff. Über eine separate Inzision und eine kortikale Fensterung wurde mit der Trepphine spongiöser Knochen aus dem rechten Darmbein gewonnen.

12 Patienten der Untersuchungsgruppe (Gruppe POZ) wurden mit einem Polyglactin 910 (PGLA) - Poly-p-dioxanon-Vlies (PPD) mit körpereigenen, in eine Fibrinmatrix eingebetteten, Periostzellen (Biotissue Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland) versorgt. Dazu erfolgte 10 Wochen vor der geplanten Spondylodese die Entnahme eines etwa 2 cm² großen Periostlappens aus der linken proximalen Tibia (Abbildung 1a, b). Zusätzlich fand am gleichen Tag die Entnahme von 500 ml venösen Blutes zur Herstellung autologen Eigenblutserums für die Zellzüchtung statt. Die Zellkultivierung wurde unter GMP-Bedingungen in einem Labor der Firma BioTissue Technologies GmbH (Freiburg, Deutschland) durchgeführt. Das periostale Gewebe wurde mit Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS: Biochrom, Berlin, Deutschland) und Hanks Salzlösung (Biochrom, Berlin, Deutschland) gewaschen, zerkleinert und

mittels Kollagenase II (10.000 U/ml) (Biochrom, Berlin, Deutschland) in konventionellem Zellkulturmedium mit 10 % autologem humanem Serum verdaut. Der Verdauungsprozess dauerte etwa 3 Stunden bei 37°C. Anschließend wurden die resuspendierten Zellen in erwähntem Zellkulturmedium mit 10 % humanem autologem Serum versetzt. Die Kultivierung der Periostzellen erfolgte für 6-8 Wochen unter Standardkulturbedingungen. Das Medium wurde alle 3-4 Tage gewechselt. Bei einer Konfluenz der Zellen von 90 % wurden diese mittels 0,5 % Trypsin-EDTA (Biochrom, Berlin, Deutschland) gesplittet sowie mit einer Zelldichte von 6.000 Zellen / cm² neu eingesät.

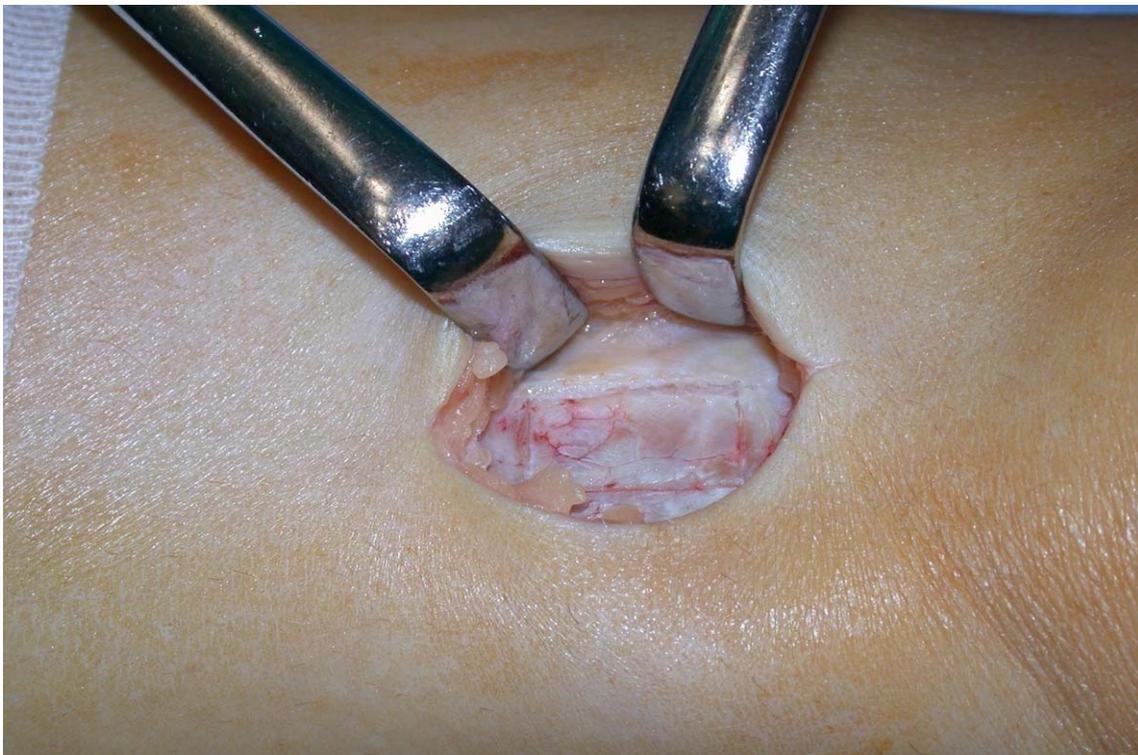


Abbildung 1a. Operationssitus nach periostaler Gewebeentnahme an der proximalen linken Tibia.

Die Herstellung des Transplantats erfolgte durch Einbetten der Zellen in ein Fibringel (Tissucol Duo, Baxter International Inc., Deerfield USA) und die Applikation auf Chips eines 2 mm hohen, resorbierbaren Trägervlieses aus thermoplastisch verbundenem Polyglactin 910 und Poly-p-dioxanon (BioTissue Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland). Das poröse Vlies ist fussselfrei

schneidbar. Der Chipdurchmesser betrug 8 mm, die resultierende Zelldichte ca. $1,12 - 1,87 \times 10^6$ / Chip.



Abbildung 1b. Periostales Gewebe nach Entnahme.

Operationsverfahren

Die ventrodorsale Spondylodese erfolgte in allen Fällen einzeitig. Nach Ausräumung der Bandscheibe und Entfernung der knorpeligen Endplattenanteile über einen pararektalen retroperitonealen Zugang wurden in jeder Gruppe zwei Titan-Cages mit einer definierten Höhe von 10 mm (Pyramesh™, Medtronic, Memphis, USA) in den Zwischenwirbelraum eingebracht (Abbildung 2). In der Gruppe ABS wurden die Cages mit autogener Beckenkammpongiosa gefüllt, in der Gruppe POZ mit durchschnittlich 14 Chips des Periostzellen besiedelten Transplantats pro Cage. Um die Cages wurde in beiden Gruppen kein weiteres Material eingebracht.

Die dorsale Spondylodese erfolgte mit einem winkelstabilen Schrauben-Stab-System (Colorado II™, Medtronic, Memphis, USA). Das durch Dekortizierung der im Fusionsgebiet liegenden Facettengelenke und der Laminae gewonnene autogene kortikospongiose Material wurde jeweils dorsolateral angelagert.

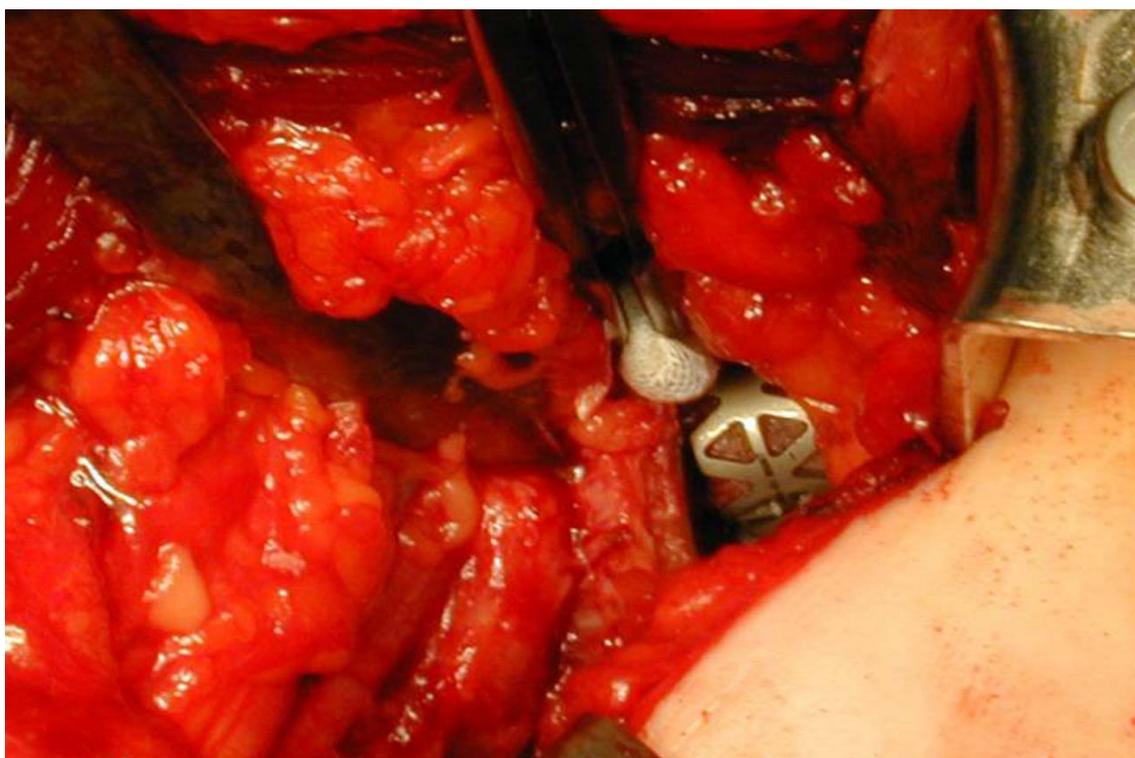


Abbildung 2. Ventraler Operationssitus. Platzieren des Transplantat-gefüllten Titancages.

Postoperatives Prozedere

Die physiotherapeutisch gestützte Mobilisierung aller Patienten erfolgte ab dem ersten postoperativen Tag ohne Orthese. Die intraoperativ dorsal eingebrachten Wunddrainagen wurden am 2. postoperativen Tag entfernt.

Nach Peristaltikkontrolle wurde mit einem Kostaufbau begonnen. Die physiotherapeutische Beübung beschränkte sich primär auf isometrische Spannungsübungen bei Schutz der ventralen Narbe, Gangschule und Erlernung bzw. Vertiefung eines wirbelsäulengerechten Verhaltens mit Vermeidung von Zwangshaltungen.

3.4 Datenerfassung und -auswertung

Die klinische und radiologische Untersuchung der Patienten erfolgte präoperativ, postoperativ sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten.

Perioperativ wurden die Mittelwerte der Operationsdauer und des operativen Blutverlustes erfasst. Die intra- und postoperativen, Implantat- und Nicht-Implantat-assoziierten Komplikationen wurden bis zu den Nachuntersuchungszeitpunkten ermittelt.

3.4.1 Klinische Beurteilung

Oswestry Disability Index und Visuelle Analog Skala

Zur Beurteilung der subjektiven Funktionsbeeinträchtigungen verwendeten wir den Oswestry-low-back-pain-disability-questionnaire nach Fairbank [133]. Zusätzlich erfolgte die Einschätzung der Schmerzquantität mit der visuellen Analogskala (VAS) mit einer Skaleneinteilung von 0-100 mm (0 mm - minimaler Schmerz; 100 mm - maximaler Schmerz).

Patientenzufriedenheit

Zu den Nachuntersuchungszeitpunkten wurden die Patienten zusätzlich hinsichtlich des Grades ihrer Zufriedenheit und ihrer Bereitschaft, die Operation unter denselben Voraussetzungen nochmals durchführen zu lassen, befragt.

3.4.2 Radiologische Beurteilung

Die Röntgenbilder und Computertomographie(CT)-Rekonstruktionen wurden unabhängig und verblindet von einem Wirbelsäulen-spezialisierten Radiologen sowie jeweils von einem Orthopäden beurteilt. Bei mangelnder Übereinstimmung der Observierenden wurde durch einen zweiten erfahrenen Orthopäden eine Entscheidung getroffen.

Konventionelles Röntgen

Die qualitative radiographische Beurteilung des Fusionsergebnisses erfolgte anhand der von McAfee et al. und Ray vorgeschlagenen Kriterien zur Beurteilung von Wirbelkörperfusionen bei Anwendung intervertebraler Cages

mittels anterior-posterior-, seitlichen und Extensions-Flexions-Röntgenbildern [134, 135]:

1. Fehlen sichtbarer Bewegung nach der Hutter-Methode [136] oder weniger als 2° intersegmentale Veränderung in den Flexions- und Extensionsröntgenaufnahmen nach der Simmons-Methode [137]
2. Fehlen eines dunklen Lysesaumens um die Implantate
3. Allenfalls minimaler Verlust der Bandscheibenhöhe als Anzeichen des Widerstandes der Spongiosa gegen Kollabieren
4. Fehlen sichtbarer Frakturen der Implantate, Transplantate oder Wirbel
5. Fehlen substantieller sklerotischer Veränderungen des Implantat-umgebenden Knochenbettes oder Transplantates
6. Sichtbare Überbrückung durch Knochen um die Titan-Cages in den anterior-posterioren oder seitlichen Röntgenbildern

Dünnschicht-Computertomographie

Daneben wurde mittels Dünnschicht-CT (1 mm Schnittabstand) unter Verwendung von Rekonstruktionen sagittaler und koronarer Schichtung eine qualitative Beurteilung der Fusion durchgeführt. In Anlehnung an das von Williams et al. vorgeschlagene Protokoll wurde als Fusion definiert [138]:

1. Fehlen von Lysesäumen um das Implantat
2. Fehlen sichtbarer Frakturen der Implantate, Transplantate oder Wirbel
3. Fehlen zystischer Veränderungen der implantatbenachbarten Wirbelendplatten
4. Fehlen linearer Defekte (Frakturen) im Bereich des neugebildeten intervertebralen Knochens parallel zu den Endplatten inner- und außerhalb der Cages
5. Fehlen von ausgeprägtem Einsinken oder von Dislokation der Cages
6. Knochenbrücken außerhalb der Cages

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten dieser klinischen Studie wurden mittels des Statistik-Softwarepakets SPSS 14.01 (SPSS Inc. Chicago, USA) analysiert. Für normalverteilte kontinuierliche Variablen wurde der t-Test genutzt. Der Wilcoxon-Test oder der Mann-Whitney-U-Test wurden bei nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen angewandt. Die Auswertung kategorialer Variablen erfolgte mittels Fisher's Exakt-Test oder χ^2 -Test. Eine Bonferroni-Korrektur wurde bei Erfordernis durchgeführt. Für die Interobservervariabilität der Röntgen- und CT-Auswertung wurde eine κ -Statistik durchgeführt. Bei allen statistischen Untersuchungen betrug $p=0,05$.

4 Ergebnisse

Zwei Patienten der Gruppe ABS und ein Patient der Gruppe POZ erschienen nicht zu allen Nachuntersuchungen und wurden daher ausgeschlossen. Bis zum Zeitpunkt des Ausschlusses aus der Studie war der Verlauf bei allen Patienten komplikationsfrei. Während der gesamten Studiendauer wurde kein unerwartetes Ereignis bezüglich der Anwendung des Periostzellen besiedelten Transplantates festgestellt, das zum Abbruch der Studie geführt hätte. Es kam zu keinem Ausfall in der Zellkultur.

Perioperative Daten

Die Beckenkammsspongiosaentnahme bei Patienten der Gruppe ABS dauerte durchschnittlich 17 Minuten. Bei 2 Patienten (20 %) trat postoperativ ein deutliches Hämatom auf. Ein Patient gab Schmerzen an der Entnahmestelle bis zum 6. Monat postoperativ an, ein zweiter Patient bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung.

In der Gruppe POZ dauerte die Periostentnahme im Durchschnitt 20 Minuten. Hier kam es in 2 Fällen (18,2 %) zu Hämatomen im Operationsgebiet. Bereits nach 3 Monaten gab kein Patient mehr Beschwerden im Entnahmegebiet an. In keiner der beiden OP-Gruppen war eine Revisionsoperation notwendig.

In der Gruppe ABS wurde bei 2 Patienten (20,0 %) das Segment L4/5, bei 7 Patienten (70,0 %) L5/S1 und bei 1 Patienten (10,0 %) L5/6 fusioniert. In der Gruppe POZ erfolgte die Operation bei 3 Patienten (27,3 %) in der Etage L4/5 und bei 8 Patienten (72,7 %) in der Etage L5/S1.

Die mittlere OP-Dauer und der mittlere Blutverlust zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. (Tabelle 2)

Tabelle 2. Patienten, Gruppen, perioperative Daten

Gruppe	Periostzellen (POZ)	Autologe Beckenkammspongiosa (ABS)
Studieneinschluss	12	12
Ausschluss:	1	2
Resultierende Patientenzahl	11	10
männlich	6	5
weiblich	5	5
Alter (Jahre)	46,36	49,30
Etage L4/5	3	2
Etage L5/S1	8	7
Etage L5/6		1
Spondylolisthese	3	3
Radikulärer Schmerz	5	4
Pseudoradikulärer Schmerz	6	6
Blutverlust (ml) Ø	190	212
OP-Zeit (min) Ø	142	136

4.1 Klinische Ergebnisse

4.1.1 Ergebnisse des Oswestry Disability Index

Basierend auf den Daten fand sich im Oswestry-Score zwischen beiden Gruppen zu keinem der postoperativen Kontrolluntersuchungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied. In beiden Gruppen zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine Verbesserung gegenüber dem präoperativen Zustand. Verglichen mit dem Ausgangszustand war die Verbesserung in der Gruppe ABS zu den Zeitpunkten 6, 9 und 12 Monate ($p=0,007$, $p=0,008$, $p=0,022$) sowie in der Gruppe POZ zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monate ($p=0,037$, $p=0,023$, $p=0,018$, $p=0,016$) signifikant (Abbildung 7).

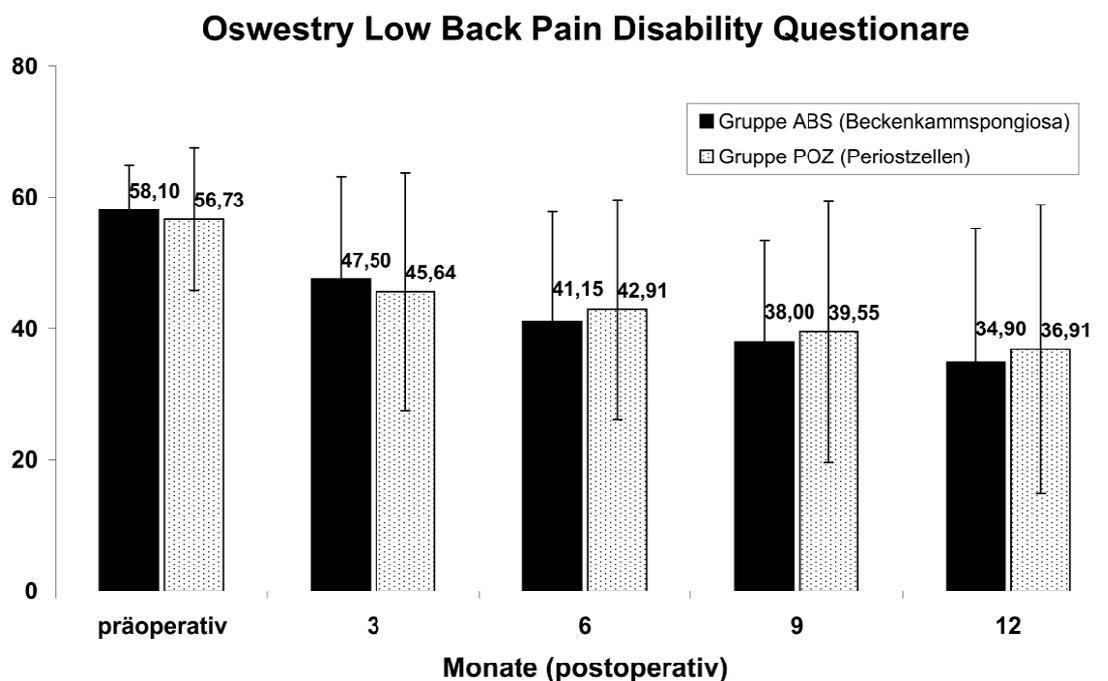


Abbildung 7. Oswestry Disability Index beider Gruppen über den Nachuntersuchungszeitraum. Balken entsprechen einfacher Standardabweichung.

4.1.2 Ergebnisse der Visuellen Analogskala

Die visuelle Analogskala zeigte präoperativ vergleichbare Analogwerte beider Gruppen (73,7 mm Gruppe ABS vs. 74,2 mm Gruppe POZ). Zu jedem

Zeitpunkt war eine signifikante Verbesserung zum präoperativen Wert beider Gruppen festzustellen ($p < 0,001$ zwischen allen Zeitpunkten beider Gruppen). Auf den Daten basierend fand sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Nach 12 Monaten wies die Gruppe ABS einen mittleren Analogwert von 33,7 mm und die Gruppe POZ von 32,2 mm auf (Abbildung 8).

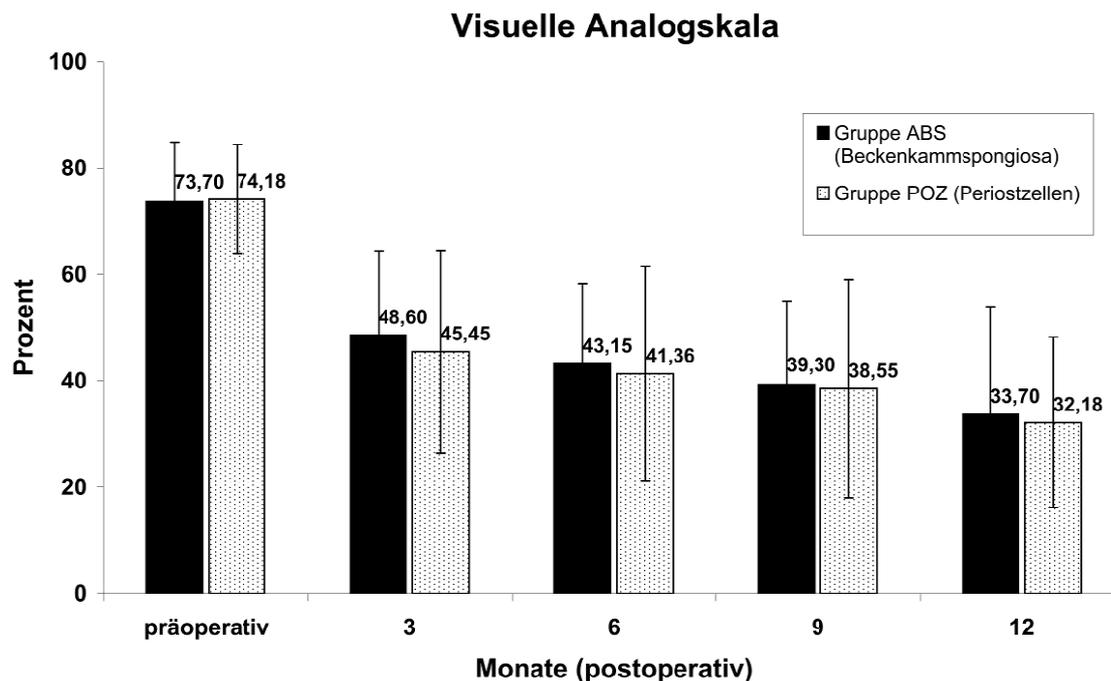


Abbildung 8. Visuelle Analogskala beider Gruppen über den Nachuntersuchungszeitraum. Balken entsprechen einfacher Standardabweichung.

4.1.3 Ergebnisse der Patientenzufriedenheitsbeurteilung

Die subjektive Zufriedenheit mit dem Operationsergebnis sowie die Antwort auf die hypothetische Frage nach einer OP-Wiederholung unterschied sich zu keinem Zeitpunkt zwischen den Gruppen (Abbildungen 9, 10).

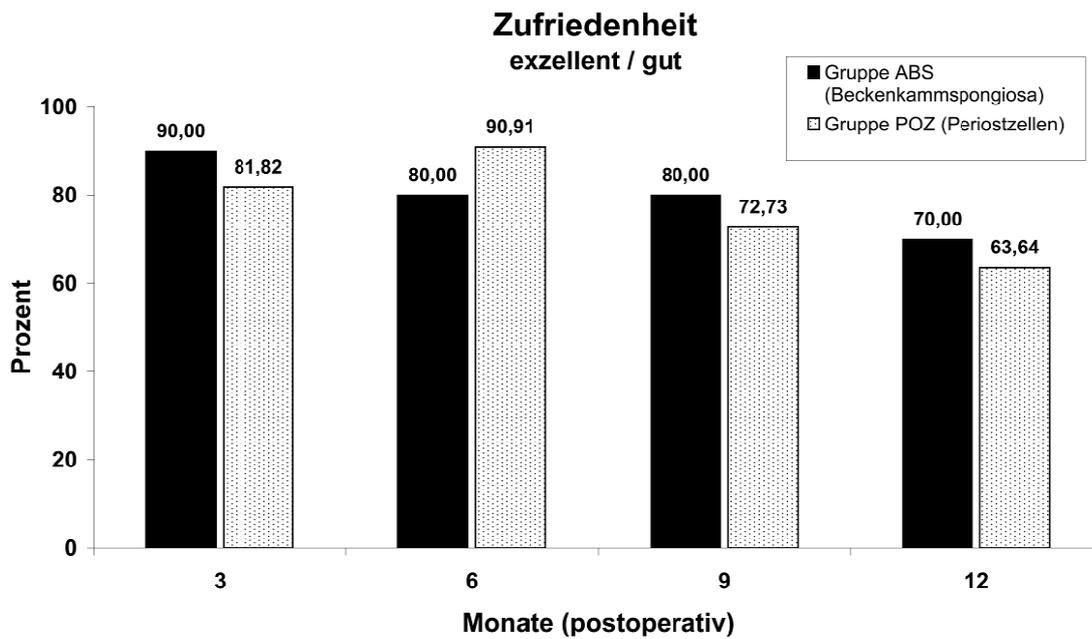


Abbildung 9. Rate zufriedener Patienten beider Gruppen über den Nachuntersuchungszeitraum.

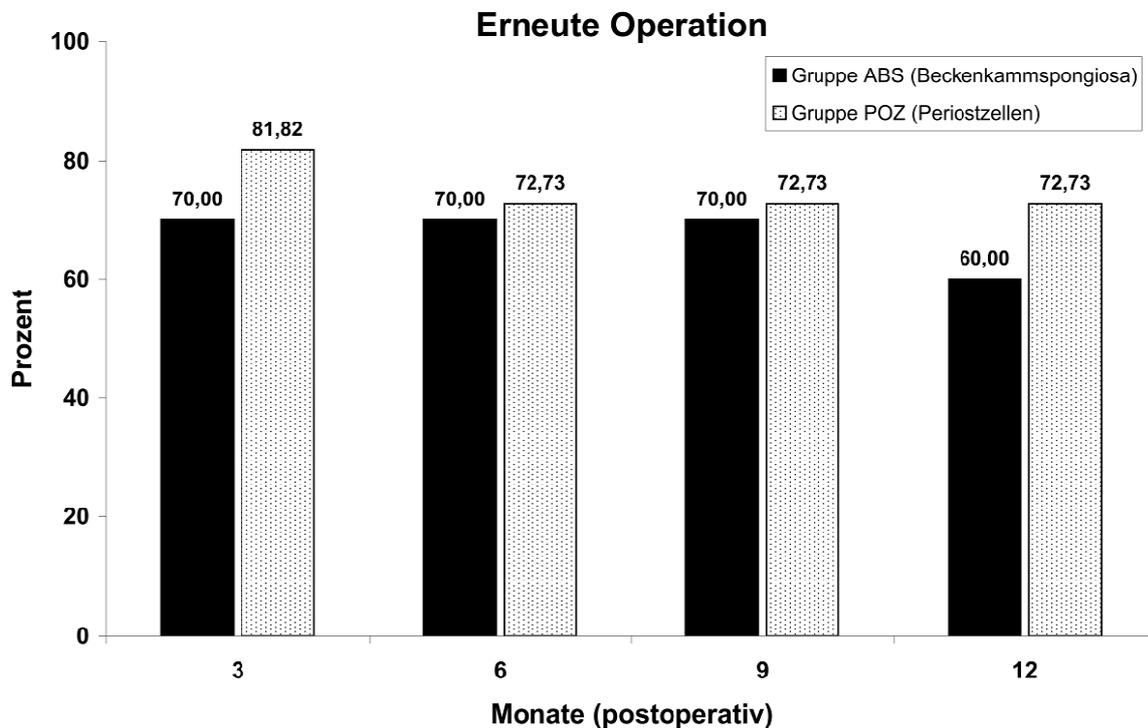


Abbildung 10. Rate von Patienten beider Gruppen über den Nachuntersuchungszeitraum, welche sich hypothetisch der Operation erneut unterziehen würden.

4.2 Radiologische Ergebnisse

4.2.1 Ergebnisse des konventionellen Röntgen

Röntgenologisch lag nach 3 Monaten postoperativ bei keinem Patienten der Gruppe ABS und bei 1 Patienten (9,1 %) der Gruppe POZ eine Fusion vor. Nach 6 Monaten waren 7 Patienten (63,6 %) in der Gruppe POZ und nur 2 Patienten (20 %) der Gruppe ABS fusioniert. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,08$).

Nach 9 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,024$) zwischen den Gruppen. Während in der Gruppe POZ 10 von 11 Patienten (90,9 %) eine Fusion zeigten, waren es in der Gruppe ABS nur 4 Patienten (40,0 %).

Während nach 12 Monaten die Gruppe POZ weiterhin eine Fusionsrate von 90,9 % (10 von 11 Patienten) aufwies, stieg die Fusionsrate der Gruppe ABS im operierten Bereich auf 80 % (8 von 10 Patienten) (Abbildungen 3a-d, Abbildungen 4a-d, Abbildung 5) ($\kappa=0,86$).

4.2.2 Ergebnisse der Dünnschicht-Computertomographie

Computertomographisch wurden nach 3 Monaten Fusionsraten von 18,2 % (Gruppe POZ, 2 von 11 Patienten) versus 10,0 % (Gruppe ABS, 1 von 10 Patienten) festgestellt. 6 Monate postoperativ stieg die Fusionsrate in der Gruppe POZ auf 63,6 % (7 von 11 Patienten) und in der Gruppe ABS auf 20,0 % (2 von 10 Patienten). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,044$). Zum 9 - Monatskontrolltermin lag die Zahl der ventralen Fusionen in der Gruppe POZ bei 72,7 % (8 von 11 Patienten), wogegen in der Gruppe ABS ein Anstieg auf 50 % (5 von 10 Patienten) zu verzeichnen war. Zum Ende der Untersuchungsserie wurde in beiden Patientenkollektiven eine vergleichbare Rate an ventralen Fusionen erreicht (72,7 % (8 von 11 Patienten) Gruppe POZ vs. 60,0 % (6 von 10 Patienten) Gruppe ABS) (Abbildung 6) ($\kappa=0,90$).

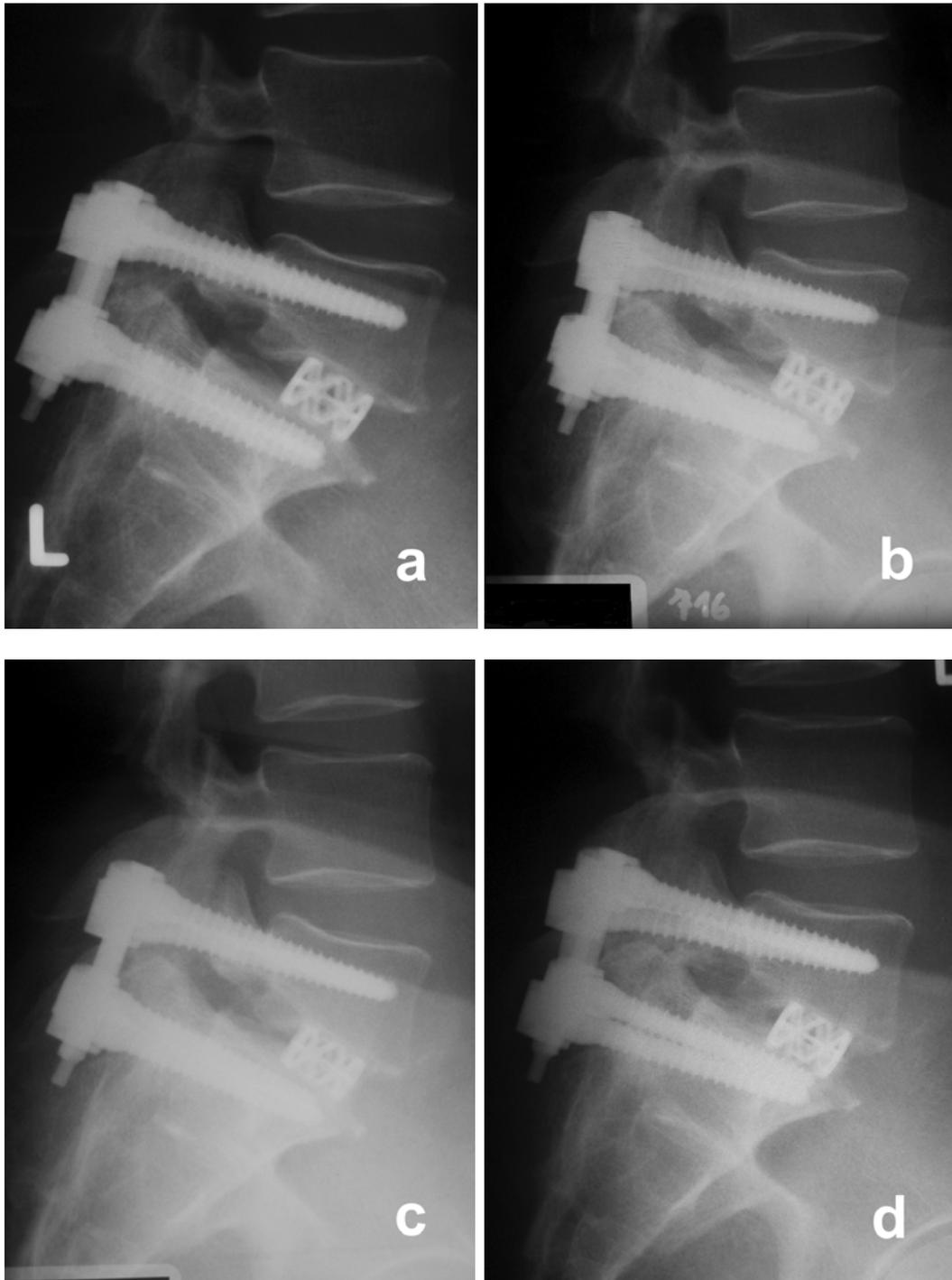


Abbildung 3 a-d a) 3 Monate postop., b) 6 Monate postop., c) 9 Monate postop., d) 1 Jahr postop.

Konventionelle Röntgenbilder eines Patienten der Gruppe ABS im zeitlichen Verlauf. Erst ab dem 9. postoperativen Monat sind hier eindeutige Zeichen der knöchernen Konsolidierung zu finden.

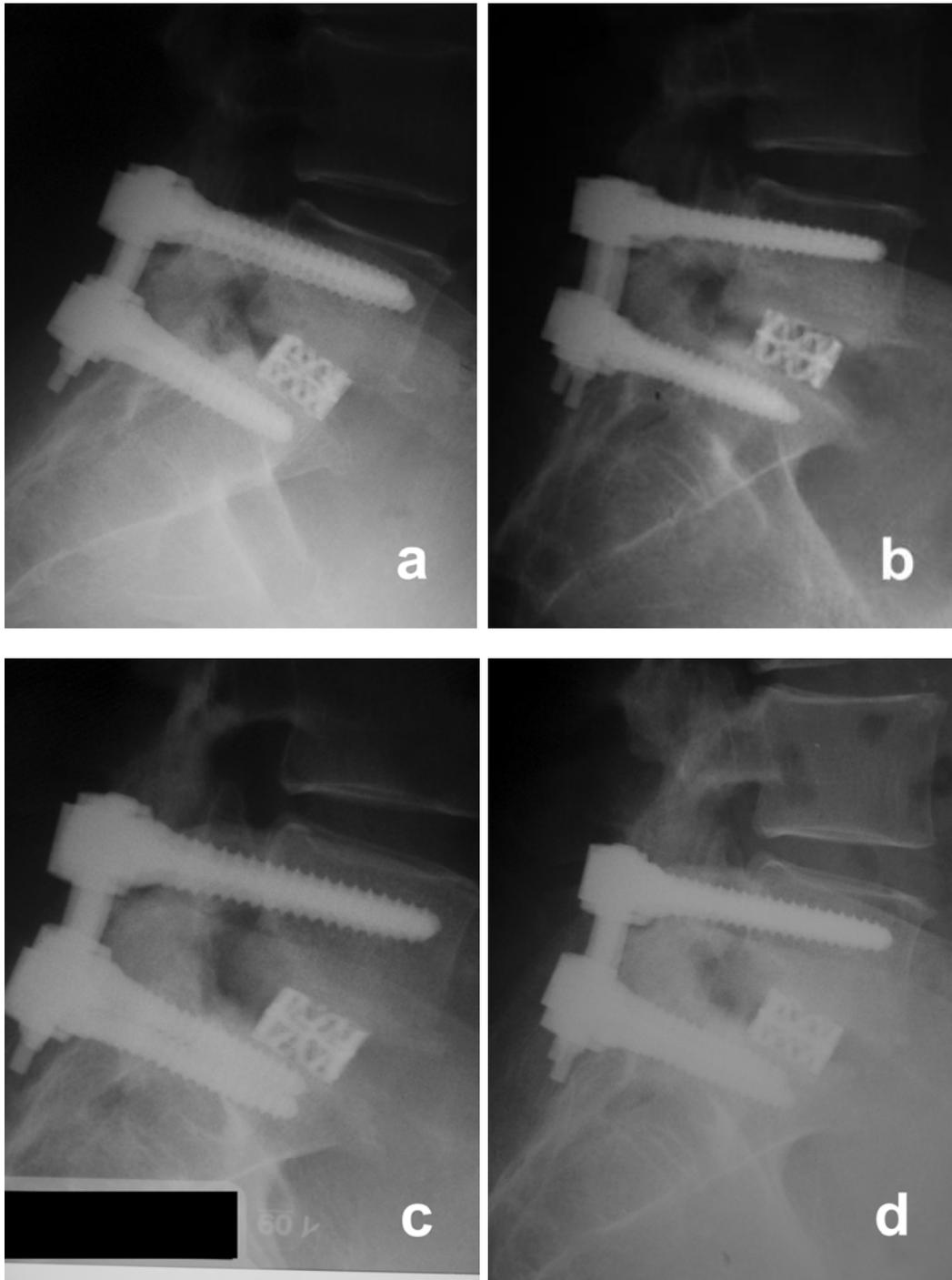


Abbildung 4 a-d. a) 3 Monate postop., b) 6 Monate postop., c) 9 Monate postop., d) 1 Jahr postop.

Konventionelle Röntgenbilder eines Patienten der Gruppe POZ im zeitlichen Verlauf. Im Unterschied zur Kontrollgruppe finden sich bereits nach 3 Monaten sichtbare knöcherne Brücken und nach 6 Monaten eine vollständige knöcherne Konsolidierung.

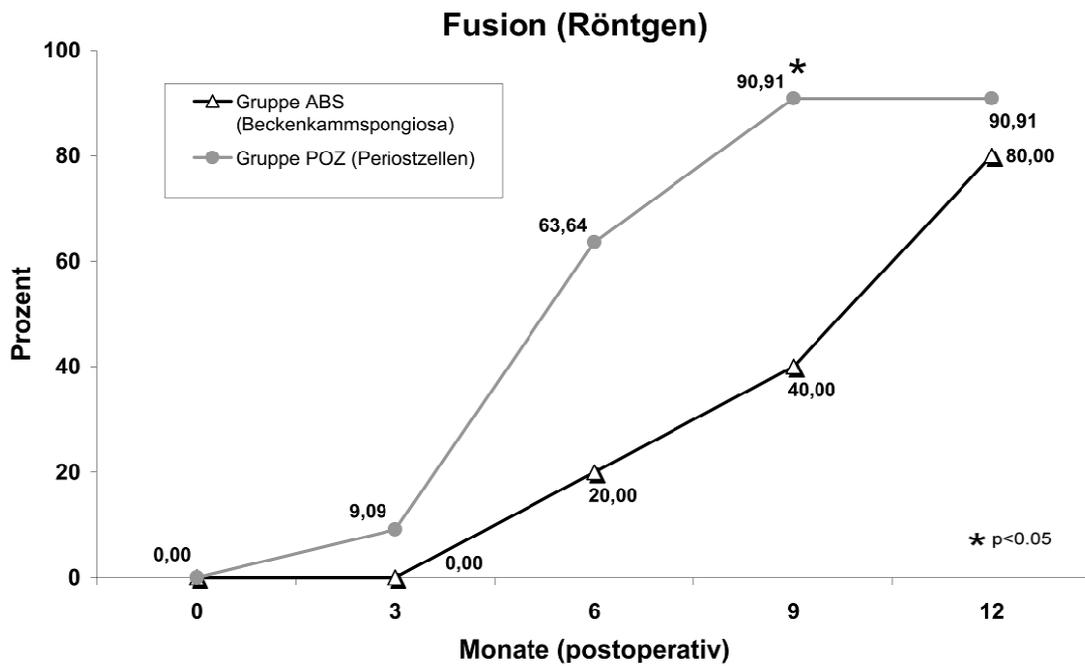


Abbildung 5. Röntgenologische Fusionsrate beider Gruppen über den Untersuchungszeitraum.

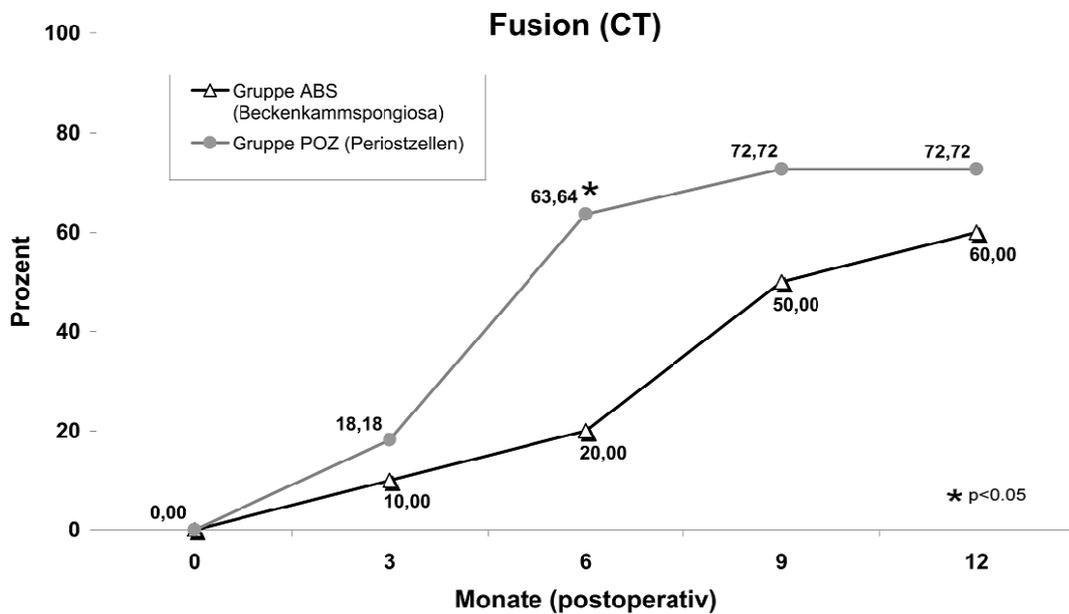


Abbildung 6. Computertomographische Fusionsrate beider Gruppen über den Untersuchungszeitraum.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie beschreibt erstmalig die klinische Anwendung autologer Periostzellen in Verbindung mit einem PGLA-PPD-Fibrin-Vlies als Knochenersatzmaterial bei der monosegmentalen lumbalen Spondylodese. Die hierbei gefundenen radiologischen und klinischen Ergebnisse sind mit denen unter Verwendung autogener Beckenkammpongiosa vergleichbar und implizieren im mittelfristigen Nachuntersuchungszeitraum sogar eine höhere und schnellere Fusionsrate mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen.

5.1 Diskussion der radiologischen Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es, die Option des Einsatzes eines neuen tissue-engineered Transplantates auf die Fähigkeit der Fusion zweier benachbarter Wirbelkörper zu überprüfen. Das auf Periostzellen basierende Transplantat musste sich hierbei mit einem hinsichtlich der biologischen Wertigkeit optimalen Graft – der Beckenkammpongiosa messen. Die mechanische Umgebung wurde im Vergleich weitestgehend konstant gehalten. Auch Teile des Parameters Osteokonduktivität – die mechanische Kraftaufnahme bzw. Stabilität können durch Verwendung kraftaufnehmender Titancages vernachlässigt werden. Somit vergleicht die vorliegende Arbeit primär das biologische Potential der angewendeten Transplantate.

Bezogen auf die radiologische Betrachtung mit nachweisbarer Fusion belegen die Ergebnisse eindrucksvoll die biologische Aktivität der Periostzellen. Erste Fusionsreaktionen sind schon nach 3 Monaten sowohl computertomographisch als auch im nativen Röntgen in der Periostzellengruppe erkennbar. Darüberhinaus war die Fusionsrate computertomographisch nach 6 Monaten signifikant höher und nach 9 Monaten nativ-röntgenologisch signifikant höher als nach Transplantation autologer Spongiosa. Der Unterschied zwischen beiden Messmethoden ist gegebenenfalls durch die höhere Spezifität der Computertomographie erklärbar. Nach 12 Monaten lag die röntgenologische Fusionsrate in beiden Gruppen bei etwa 80-90 %, während im CT eine niedrigere Fusionsrate von etwa 60-72 % im operierten Segment gefunden

wurde. Auch hier ist die Computertomographie in der Lage, die den Zwischenwirbelraum überbrückenden Strukturen genauer darzustellen. Hieraus resultiert eine unterschiedliche Fusionsrate in beiden radiologischen Verfahren. Diese Ergebnisse sind jedoch bei Anwendung derselben Kriterien zur Beurteilung der radiologischen Fusion mit denen in der Literatur vergleichbar [104, 105, 139]. Die Fusionsraten implizieren, dass beide Transplantate zu einer sicheren Spondylodese führen, jedoch die Transplantation des mit Periostzellen besiedelten Grafts (Gruppe POZ) schneller zu einer knöchernen Fusion führt. Hieraus resultiert wiederum ein geringeres Potential für Komplikationen wie Materiallockerungen, Implantatbrüche oder Pseudarthrosen.

Der Umstand einer im mittelfristigen Nachuntersuchungszeitraum höheren Fusionsrate belegt zum einen das in vorangegangenen Arbeiten dokumentierte höhere osteogene Potential der Periostzellen im Vergleich zu mesenchymalen Knochenzellen *in vivo* beim Menschen [140]. Zum anderen belegt die Überlegenheit des Periostzellentransplantats die Möglichkeit, die Fusionsrate durch biologische Optimierung zu erhöhen und unterstreicht die Wertigkeit einer biologisch optimalen Situation. Darüber hinaus werden das Potential und die Wichtigkeit biologischer Verbesserungsmöglichkeiten im Verhältnis zur mechanischen lokalen Umgebung, die in beiden Gruppen identisch war, anhand der radiologischen Ergebnisse veranschaulicht.

Aufgrund der mit der Verwendung von Titancages einhergehenden Artefaktbildung in der computertomographischen Untersuchung erfolgte die Beurteilung trabekulärer Strukturen im zu fusionierenden Zwischenwirbelraum nur außerhalb der Implantate. Deshalb ist die Möglichkeit systematischer Fehler in beiden Gruppen in Betracht zu ziehen [141]. Dieses Problem ist in Zukunft durch die Verwendung strahlendurchlässiger Polyetheretherketon (PEEK) - Cages vermeidbar, die aufgrund ihrer reduzierten Artefaktbildung eine Messung auch innerhalb der Cages zulassen. Derartige Untersuchungen bleiben jedoch Gegenstand zukünftiger Arbeiten.

Radiologische Verfahren sind neben der operativen Exploration die einzige Möglichkeit, eine objektive Beurteilung von Fusionsraten vorzunehmen. Allerdings gilt es zu beachten, dass der Auswertung radiologischer Verfahren

ein prädiktiver Wert von nicht mehr als 70 % obliegt und die Ergebnisse einzelner radiologischer Verfahren nicht korrelieren [142-145]. Dieser Sachverhalt erklärt darüberhinaus auch die Differenzen zwischen nativ-röntgenologisch und computertomographisch ermittelten Fusionsraten.

5.2 Diskussion der klinischen Ergebnisse

Die radiologischen Ergebnisse implizieren somit theoretisch auch klinisch bessere Ergebnisse. Ein weiteres Ziel der Arbeit war es daher, die klinischen Resultate beider Gruppen zu vergleichen. Mittels beider Methoden kam es zu einer signifikanten und stetigen Reduktion über den Untersuchungszeitraum hinsichtlich der Visuellen Analogskala für Schmerz als auch des Oswestry Disability Index im Vergleich zum präoperativen Zustand. Die Verbesserung des Oswestry Disability Index und der Visuellen Analogskala 12 Monate postoperativ ist mit den Daten der Literatur vergleichbar [146, 147].

Dies belegt wiederum das Potential beider Transplantate im Zusammenhang mit dem standardisierten Implantat, ein zufriedenstellendes Operationsergebnis zu erreichen. Der Großteil der Patienten in beiden Gruppen war nach einem Jahr mit dem Operationsergebnis zufrieden und würde sich gegebenenfalls der Prozedur erneut unterziehen. So implizieren die klinischen Ergebnisse eine Gleichwertigkeit beider Verfahren. Für keinen der untersuchten Parameter wurde zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden, auch wenn dies sich möglicherweise bei einer größeren Gruppengröße ändern würde. Der spätere knöcherne Konsolidierungszeitpunkt in der Gruppe ABS führte zu keiner die klinischen Daten möglicherweise beeinflussenden Komplikation wie Materialermüdung oder Pseudarthrose. Eine Reevaluation der Ergebnisse nach einem längeren Untersuchungszeitraum könnte möglicherweise Unterschiede aufdecken.

In beiden Gruppen traten jeweils bei zwei Patienten Hämatome am Ort der Graffentnahme auf. Die in der Literatur beschriebene Komplikationsrate bei der Gewinnung autogener Beckenkammspongiosa von bis zu 30 % wurde ebenso wie das umfangreiche Spektrum der möglichen Komplikationen nicht

beobachtet. Die in der Literatur beschriebene Entnahmemorbidity nach Beckenkamm-spongiosagewinnung umfasst neben der dargestellten Hämatomentstehung unter anderem auch persistierende Parästhesien im Entnahmbereich, anhaltende Schmerzen, Narbendehiszenzen, Herniationen, Gefäßverletzungen während der Entnahme, unspezifische Wundheilungsstörungen, Frakturen und Infektionen [85-87, 128].

Anzumerken ist jedoch, dass allein durch das Vermeiden einer trikortikalen Spanentnahme durch eine rein kortikale Fensterung und Spongiosagewinnung in dieser Arbeit sicherlich das Spektrum und das Ausmaß der Entnahmemorbidity im Vergleich zur Literatur relativ gering gehalten werden konnte. Dennoch klagten zwei Patienten der Gruppe ABS bis zum 6. bzw. 12. postoperativen Monat über Schmerzen, was mit den Angaben in der Literatur ebenso vergleichbar ist [128]. Eine derartige Symptomatik fand sich in der Untersuchungsgruppe nicht. Somit resultieren zwar keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der beobachteten Komplikationsrate, jedoch sind persistierende Schmerzen im Bereich der Entnahmestelle mittels der Alternativmethode möglicherweise vermeidbar.

5.3 Periostzellen und Tissue Engineering

Um die in der Studie verwendeten Transplantate endgültig vergleichend beurteilen zu können, muss man sie anhand der drei für Knochenersatztransplantate essentiellen Kriterien bewerten. Die Wertigkeit von Knochen-transplantaten wird durch die drei Faktoren Osteoinduktivität, Osteokonduktivität und osteogenes Potential bestimmt [115, 116, 125].

Nun liegt im Fall der autogenen Beckenkamm-spongiosa ein fast optimales Transplantat vor. Die Osteokonduktivität der Beckenkamm-spongiosa entspricht dem eigentlichen Ziel der humanen spongiösen Knochenstruktur. Diesbezüglich liegt quasi das Original vor. Die mechanische Steifigkeit wird in dieser Studie durch die Cage-Implantation gewährleistet. Die mesenchymalen Zellen in der Spongiosa bieten ausreichend osteogenes Potential und die in der spongiösen Struktur vorliegende organische Knochenmatrix enthält osteoinduktiv wirkende Faktoren, die zusätzlich auch von den mesenchymalen

Zellen gebildet werden [112, 116, 125]. Dennoch bietet Tissue Engineering die Möglichkeit, durch Kombination von osteokonduktiver Matrix und von Zellen mit osteogenem Potential ein vergleichbares optimales Graft zu generieren. Osteogene Zellen sind darüber hinaus durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren auch osteoinduktiv [112, 116, 125].

Das osteogene Potential von periostalen Osteoblasten scheint dem von mesenchymalen Stammzellen und alveolären Knochenzellen überlegen zu sein [140]. Dies kann ein Grund für die überzeugenden und besseren radiologischen Ergebnisse dieser Arbeit sein, auch wenn die Osteokonduktivität nicht der der Originalstruktur entspricht und keine osteoinduktive Matrix im gleichen Ausmaß vorliegt.

Zudem behalten Periostzellen sowohl in vitro als auch nach der Transplantation in vivo ihr Differenzierungspotential [148-150]. Periostale Zellen erscheinen daher exzellent zum Tissue Engineering von Knochen bei vielfältigen klinischen Anwendungsmöglichkeiten von der Spondylodese über Knochendefektheilung bis zur Frakturheilung geeignet. Bisher wurden mehrere viel versprechende Tierversuche durchgeführt, zum einen mit Periostzellen allein, zum anderen mit dreidimensionaler Matrix als Trägersubstanz [130, 151, 152].

Anforderungen an ein Trägermaterial sind neben Osteokonduktivität die Biokompatibilität, die Reproduzierbarkeit, das niedrige Infektrisiko, die mechanisch-physikalische Primärstabilität und die Degradierbarkeit, von der entscheidend das Remodeling und somit die resultierende Knochenstabilität abhängt [110]. Das verwendete PGLA-PPD-Fibrin-Vlies erfüllt all diese Kriterien und ermöglicht die Zellhaftung sowie den schnellen Vaskularisierungsprozess [153]. Fibrin dient hierbei als Zellträger, wobei das PGLA-PPD-Polymer primär auch geringfügige mechanische Stabilität bietet und gleichzeitig im Sinne der Osteokonduktivität mittels entsprechender Porosität und Ultrastruktur den Umbauvorgängen und der Zellbesiedlung als Leitstruktur dient [154].

Im Tierversuch zeigte sich das in dieser Studie verwendete Graft als geeignet, ulnare Knochendefekte bei weißen New-Zealand-Kaninchen und mandibulare Defekte bei Meerschweinchen zu überbrücken [126, 130]. In vitro- Experimente zeigten die Sicherheit und Effizienz der Periostzellenkultur für das Tissue Engineering [155]. Erste Ergebnisse kleinerer klinischer Studien an Patienten

mit maxillofazialen Knochendefekten liefern Evidenz für das erfolgreiche Generieren von Knochen mit dem neuen Transplantat beim Menschen [127, 131, 156].

Im Vergleich zu autogener Beckenkammpongiosa bietet das Periostzellen-besiedelte Polymer-Vlies viele Vorteile. Aus dem periostalen Gewebe lassen sich bis zu 13×10^6 Periostzellen allein in Passage drei und bis zu 2.5×10^9 Zellen in Passage sieben aus initial weniger als 100 adhären Zellen kultivieren [155]. Dies bietet theoretisch die Möglichkeit, genug Transplantate für Mehretagenfusionsoperationen zu gewinnen. Hierin liegt ein deutlicher Vorteil gegenüber der nur begrenzt verfügbaren Beckenkammpongiosa. Zudem ist das Risiko der Entnahmemorbidität gesenkt.

Limitationen bei der Herstellung des Transplantates erwachsen aus der Kapazität des herstellenden Zelllabors, der Zellkulturfehlerrate, der Zellkulturzeit sowie der Notwendigkeit der Blutentnahme für die Herstellung des Zellkulturmediums. Diese Einschränkungen schließen die Anwendbarkeit des mit Periostzellen besiedelten Vlieses bei nicht elektiven Operationen, wie z.B. bei Frakturen aus.

Weitere Nachteile ergeben sich aus dem notwendigen zweiten Eingriff und den Kosten für die Zellkultivierung und die Transplantatherstellung. Ein direkter Kostenvergleich beider Verfahren kann hier aufgrund der experimentellen Natur des Periostzellen-Transplantates nicht durchgeführt werden. Die Kosten könnten jedoch bei häufiger Anwendung des Grafts deutlich reduziert werden. Zudem wären durch eine beschleunigte Fusion mit Reduktion der Komplikationsraten weitere Kostensenkungen möglich. Ökonomisch müssen sich die Gewinnungs- und Herstellungskosten derzeit an denen des Beckenkammpongiosatransplantates messen. Diese Kosten bewegen sich etwa um 1500-2500 US-Dollar [101].

Fusionsoperationen an der Wirbelsäule sind heute ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Instabilitäten diverser pathomorphologischer Ursachen. Trotz der verschärften Haftungspolitik in den Vereinigten Staaten finden dort jährlich ca. 200.000 Fusionsoperationen statt [102]. Auch in Deutschland nimmt die Zahl der Fusionsoperationen stetig zu [157].

Ein Grund hierfür ist in der sicheren und effektiven Methode zu sehen, Degenerationen, Deformitäten und Destruktionen operativ zu therapieren. Weitere beruhen auf der Situation gut etablierter Operationstechniken und auch auf der mittlerweile guten Datenlage zu Fusionsoperationen. Die Spondylodese ist vorzugsweise ein Eingriff bei älteren Patienten – Deformitäten und Destruktionen seien hier ausgeklammert. Dementsprechend ist ein weiterer Grund für die Steigerung der Fusionszahlen der demographischen Entwicklung in den Industrienationen geschuldet.

Dieser Umstand begründet wiederum die Notwendigkeit, die derzeit noch erhebliche Komplikationsrate hinsichtlich Entnahmemorbidität und Fusionsdauer weiter zu senken und rechtfertigt die Weiterentwicklung alternativer Transplantate und Methoden. Der Lösungsansatz des hier vorgestellten Transplantates kann sicherlich nicht alle Probleme beheben, stellt jedoch eine wirksame Alternative zum bisherigen Goldstandard dar und bietet darüberhinaus neue Vorteile.

Nachteile ergeben sich möglicherweise bei vielfacher Applikation oder im längeren Zeitverlauf. Diesbezüglich müssen größer angelegte Studien und Langzeitstudien Klarheit schaffen und die Sicherheit des neuen Transplantates weiter prüfen.

5.4 Alternative Transplantatoptionen

Das hier vorgestellte Transplantat muss sich aber nicht nur mit der autogenen Beckenkammpongiosa messen sondern sich auch mit einer Vielzahl alternativer Knochenersatzmaterialien vergleichen lassen. Die Kriterien zur Beurteilung dieser Ersatzmaterialien wurden bereits dargestellt. Angetrieben wird die Entwicklung alternativer Verfahren durch erhebliche wirtschaftliche Faktoren. Bei einer Zahl von etwa 500.000 Knochenersatzoperationen pro Jahr in den USA, davon etwa 50 % im Bereich der Wirbelsäule, erwächst hieraus ein Markt von etwa 0,4-2 Milliarden US-Dollar pro Jahr [101].

Neben den Autografts werden allogene Transplantate am häufigsten eingesetzt. Hier handelt es sich primär um gefriergetrocknete lyophilisierte Spongiosa oder aber um frisch gefrorene allogene Spongiosa [82]. Allografts sind allogene

Spenderknochenmaterialien, die entsprechend gereinigt, sterilisiert und immunologisch präpariert werden. Aus dieser Präparation resultieren auch strukturelle Defizite im Vergleich zu autogenem Material. Allogene Transplantate sind weniger osteoinduktiv und osteokonduktiv. Auch gehen osteoblastäre Zellen durch die Präparation verloren [114, 158]. Darüberhinaus ist eine interindividuelle Infektübertragung vom humanen Spender durch allogene Präparate möglich [124]. Das Material ist nur über zertifizierte Knochenbanken und dementsprechend limitiert verfügbar. Die Transplantatlimitierungen wurden durch eine im Tierversuch prolongierte Fusionsdauer, eine erhöhte Infektrate und eine höhere Graftresorption belegt [159]. Im klinischen Einsatz zeigen sich jedoch vor allem im Bereich der Halswirbelsäulenfusion durchaus vielversprechende Ergebnisse, die mit dem Einsatz autologer Spongiosa vergleichbar sind, sofern die Fusionsstrecke gering bleibt [114, 160].

Alternativ eingesetzt wurden in der Vergangenheit auch künstlich erzeugte Transplantatmaterialien wie zum Beispiel Keramiken. Charakterisiert sind diese durch ein hohes Maß an Biodegradierbarkeit, Osteokonduktivität und dem Fehlen eines interindividuellen Infektrisikos. Darüberhinaus ist auch hier eine massenhafte Herstellung möglich. An dieses Transplantat werden die gleichen Ansprüche wie an andere künstlich generierte Knochenersatzmaterialien hinsichtlich Biokompatibilität mit dem umgebenden Gewebe, chemische, mechanische und physikalische Stabilität, Sterilisierbarkeit, Größenvariabilität, Bezahlbarkeit und Kontrollierbarkeit der Qualität gestellt [110]. Am häufigsten wurden hierbei Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat, teilweise auch in biphasischen Zusammensetzungen eingesetzt, wobei dem inerten Hydroxylapatit der Nachteil langsamer Degradierbarkeit obliegt und Tricalciumphosphat möglicherweise zu schnell (4-8 Wochen) degradiert [114, 161, 162]. In Tierversuchen an der Wirbelsäule war jedoch der Einsatz von Autografts dem von Keramiken trotz interner Fixation immer überlegen [114]. Teilweise wurde in vorangegangenen Tierstudien versucht, Hydroxylapatit aus Korallen mit der natürlich gewachsenen porösen Struktur einzusetzen. Die Ergebnisse im Schaf waren mit denen der Verwendung autologen Beckenkamms unterlegen bis vergleichbar [114, 163-166]. Korallen sind extrem

biokompatibel, jedoch bedingt durch den Hauptbestandteil Hydroxylapatit schlecht resorbierbar [114].

In den letzten Jahren basierten viele Studien auf der Untersuchung der biologischen Stimulierbarkeit der Knochendefektheilung mittels osteoinduktiver Substanzen bzw. Proteine [110-112]. Zum Einsatz kamen hier vor allem die Gruppe der Faktoren, die unter dem Namen Beta-Transforming-Growth-Factor (β -TGF) zusammengefasst werden. In diese Gruppe gehört eine Reihe von Wachstumsfaktoren, die BMPs (bone morphogenic proteins) genannt werden. Diese wurden ursprünglich aus demineralisierter Knochenmatrix isoliert [167]. Die Faktoren sind selbst nicht osteokonduktiv und werden daher in Kombination mit Trägermaterialien appliziert [118]. Ein Vorteil dieser Substanzen ist es, dass sie synthetisch hergestellt werden können und dementsprechend die Applikation ohne ein interindividuelles Infektrisiko möglich ist [168] und die Komorbidität durch einen Zweiteingriff komplett entfällt [169]. Tierversuche im Kaninchen, Hund und im Schaf zeigen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs von Fusionen sowie einer erhöhten Fusionsrate im Wirbelsäulenbereich [170-173]. Durch einige klinische Studien nach der Zulassung von RhBMP-2 zur Anwendung bei humanen Wirbelsäulenfusionen konnte bereits diese Effizienz beim Menschen belegt werden, wobei hier weiter Fragen hinsichtlich Dosierungen, Trägermaterialien und auch Kosten-Nutzen-Verhältnisse offen sind [169, 174, 175].

5.5 Zusammengefasste kritische Betrachtung der Studie

Welche der Methoden des Knochenersatzes sich in Zukunft im Bereich der Wirbelsäulen Chirurgie durchsetzen kann bzw. den bisherigen Goldstandard abgelösen vermag, kann bisher noch nicht abgeschätzt werden. Hauptproblem ist die wenig standardisierte Studienlage sowie das jeweils mangelhafte Studiendesign von Vergleichsstudien. Zudem fehlen Langzeitdaten bezüglich der Sicherheit und der möglicherweise erst spät auftretenden Komplikationen. Mutmaßlich liegt die Lösung auch in einer Kombination verschiedener Methoden.

Diese Arbeit fügt nur eine weitere Option hinzu und wirft weitere Fragen auf.

Darüberhinaus muss ein optimales Graft und dessen Zusammensetzung ggf. jeder Empfängersituation individuell angepasst werden [101]. Hierfür fehlen jedoch Screeningtestsysteme mit entsprechenden Lösungsansätzen.

Die Schwächen dieser Arbeit wurden vorangehend erwähnt. Hauptkritikpunkt ist sicherlich die geringe statistische Power bei der geringen Zahl eingeschlossener Patienten. Darüberhinaus ist der Untersuchungszeitraum auf nur ein Jahr begrenzt, so dass möglicherweise entstehende Spätkomplikationen nicht zu beobachten waren. Der methodischen Beurteilung der Fusionsraten sind, wie oben dargestellt, ebenfalls Grenzen gesetzt. Die Spezifität der radiologischen Evaluation ließe sich unter Verwendung von PEEK-Cages sicherlich weiter optimieren. Dennoch wurden in der Studie nur in der Literatur anerkannte und kritische Scores sowie Evaluationsmethoden verwendet.

5.6 Schlussfolgerung

Das mit periostalen Zellen besiedelte PGLA-PPD-Fibrin-Vlies kann im Ergebnis unserer Studie ein viel versprechender Ersatz für autogene Beckenkammpongiosa bei Wirbelsäulenfusionsoperationen sein. Im mittelfristigen Zeitintervall von sechs bis neun Monaten weist die neue Methode signifikant höhere Fusionsraten auf - entsprechend einer im Mittel kürzeren Konsolidierungszeit. In der klinischen Evaluation zeigten sich in der Gegenüberstellung beider Transplantate vergleichbare Ergebnisse bei einer geringeren Komplikationsrate unter Verwendung des mit Periostzellen besiedelten Vlieses. Zur Evaluation der Daten sind aufgrund der geringen Gruppengröße und des kurzen Nachuntersuchungsintervalls weitere klinische Studien notwendig.

6 Zusammenfassung

Trotz moderner und ausgereifter Stabilisierungstechniken und der Anwendung autogener Beckenkammpongiosa bei Spondylodesen kommt es in 10-15 % zu keiner knöchernen Konsolidierung des operierten Wirbelsäulenabschnittes. Des Weiteren resultiert aus dem Zweiteingriff zur Gewinnung des autologen Beckenkammgewebes eine relevante Komorbidität von bis zu 30 %. Hieraus erwächst ein Bedarf an einem in Mengen verfügbaren Knochenersatzmaterials mit einem vergleichbaren Maß an Osteoinduktivität, -konduktivität sowie osteogenem Potential.

In dieser Arbeit wurden 24 Patienten mit lumbaler monosegmentaler Wirbelsäulendegeneration mit einer zirkumferenten Spondylodese im betroffenen Segment versorgt. Die Patienten wurden anhand des Cage-Inhaltes randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Während die Cages der Gruppe ABS autologe Beckenkammpongiosa enthielten, waren die Cages der Gruppe POZ mit einem mit autologen Periostzellen besiedelten Vlies aus Polyglactin - Polyp-Dioxanon – Fibrin gefüllt. Nach 3, 6, 9 und 12 Monaten fand eine klinische (Oswestry low back pain disability questionnaire, Patientenzufriedenheitsrate, Rate hypothetischer Wiederholung der Operation unter selben Konditionen, Visuelle Analog Skala für Schmerz) und radiologische Reevaluation (konventionelles Röntgen, Extensions-Flexionsaufnahmen, Dünnschicht-CT) der Patienten statt. Nach 6 Monaten konnte im CT und nach 9 Monaten im Röntgen eine signifikant höhere Fusionsrate der Gruppe POZ festgestellt werden. Klinisch-radiologisch wurden keine signifikanten Ergebnisse beobachtet. Nach 12 Monaten betrug die röntgenologische Fusionsrate in der Gruppe ABS 80 % (60 % im CT) und in der Gruppe POZ 90 % (73 % im CT). Weder Implantat- noch Transplantat-bezogene Komplikationen konnten festgestellt werden. Die Anwendung autogener periostaler Zellen auf einem biokompatiblen Trägermaterial zeigte klinisch vergleichbare Ergebnisse zu der von autogener Beckenkammpongiosa. Die höheren Fusionsraten im Nachuntersuchungszeitraum 6 - 9 Monate postoperativ implizieren eine kürzere Konsolidierungszeit. Diese sowie die geringe Komorbidität bei Gewinnung des Periostzell-Transplantates rechtfertigen die klinische Anwendung in Langzeitstudien und die Weiterentwicklung dieser Tissue Engineering-Strategie.

7 Literatur

1. Junghanns, H., *Spondylolisthesis ohne Spalt im Zwischengelenkstück („Pseudospondylolisthesen“)*. Arch Orthop Unfall Chir, 1931. 29: p. 118-127.
2. Panjabi, M., *Clinical spinal instability and low back pain*. J Electromyogr Kinesiol., 2003 Aug. 13(4): p. 371-9.
3. Panjabi, M., *The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement*. J Spinal Disord., 1992 Dec. 5(4): p. 383-9.
4. Panjabi, M.M., *The stabilizing system of the spine. Part II. Neutral zone and instability hypothesis*. J Spinal Disord, 1992. 5(4): p. 390-6; discussion 397.
5. Leone, A., et al., *Lumbar intervertebral instability: a review*. Radiology, 2007. 245(1): p. 62-77.
6. Panjabi, M., *A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction*. Eur Spine J., 2006 May. 15(5): p. 668-76.
7. Fujiwara A, T.K., An HS, Kurihashi T, Lim TH, Yoshida H, Saotome K., *The relationship between disc degeneration, facet joint osteoarthritis, and stability of the degenerative lumbar spine*. J Spinal Disord., 2000 Oct. 13(5): p. 444-50.
8. Yue, J.J., et al., *Clinical application of the Panjabi neutral zone hypothesis: the Stabilimax NZ posterior lumbar dynamic stabilization system*. Neurosurg Focus, 2007. 22(1): p. E12.
9. Cossette, J.W., et al., *The instantaneous center of rotation of the third lumbar intervertebral joint*. J Biomech, 1971. 4(2): p. 149-53.
10. Gertzbein, S.D., et al., *Determination of a locus of instantaneous centers of rotation of the lumbar disc by moire fringes. A new technique*. Spine, 1984. 9(4): p. 409-13.
11. Panjabi, M.M., *Clinical spinal instability and low back pain*. J Electromyogr Kinesiol, 2003. 13(4): p. 371-9.
12. Dupuis, P.R., et al., *Radiologic diagnosis of degenerative lumbar spinal instability*. Spine, 1985. 10(3): p. 262-76.
13. Hanley, E.N., Jr., *The indications for lumbar spinal fusion with and without instrumentation*. Spine, 1995. 20(24 Suppl): p. 143S-153S.
14. Pope, M.H. and M. Panjabi, *Biomechanical definitions of spinal instability*. Spine, 1985. 10(3): p. 255-6.
15. Frymoyer, J.W. and D.K. Selby, *Segmental instability. Rationale for treatment*. Spine, 1985. 10(3): p. 280-6.
16. Knutsson, F., *The Instability Associated with Disk Degeneration in the Lumbar Spine*. Acta Radiologica [Old Series], 1944. 25(5, 6): p. 593 - 609.
17. Niethard, F.U. and J. Pfeil, *Wirbelsäule*, in *Duale Reihe - Orthopädie*. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 324-84.
18. King, H.A., et al., *The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis*. J Bone Joint Surg Am, 1983. 65(9): p. 1302-13.
19. Lenke, L.G., et al., *Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis*. J Bone Joint Surg Am, 2001. 83-A(8): p. 1169-81.
20. Mac-Thiong, J.M., et al., *Sagittal alignment of the spine and pelvis during growth*. Spine, 2004. 29(15): p. 1642-7.
21. Mac-Thiong, J.M., et al., *Sagittal spinopelvic balance in normal children and adolescents*. Eur Spine J, 2007. 16(2): p. 227-34.

22. Vialle, R., et al., *Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects*. J Bone Joint Surg Am, 2005. 87(2): p. 260-7.
23. Kilian, H.F., *Schilderung neuer Beckenformen und ihres Verhaltens im Leben*. 1854, Mannheim: Bassermann & Mathy.
24. Herbinaux, G., *[Traite sur divers accouchements laborieux et sur les polypes de la Matrice]*. 1782, Brüssel: DeBoubers.
25. Wiltse, L.L., P.H. Newman, and I. Macnab, *Classification of spondylolysis and spondylolisthesis*. Clin Orthop Relat Res, 1976(117): p. 23-9.
26. Wiltse, L.L. and L.G. Rothman, *Spondylolisthesis: Classification, diagnosis, and natural history*. Seminars in Spine Surgery, 1989. 1(2): p. 78-94.
27. Marchetti, P.G. and P. Bartolozzi, *Classification of spondylolisthesis as a guideline for treatment*. 2nd ed. Textbook of spinal surgery, ed. B. K.H. and D.R. L. 1997, Philadelphia: Lippincott Raven. 1211–1254.
28. Wiltse, L.L., E.H. Widell, Jr., and D.W. Jackson, *Fatigue fracture: the basic lesion is inthmic spondylolisthesis*. J Bone Joint Surg Am, 1975. 57(1): p. 17-22.
29. Lonstein, J.E., *Spondylolisthesis in children. Cause, natural history, and management*. Spine, 1999. 24(24): p. 2640-8.
30. Letts, M., et al., *Fracture of the pars interarticularis in adolescent athletes: a clinical-biomechanical analysis*. J Pediatr Orthop, 1986. 6(1): p. 40-6.
31. Schlenzka, D., *[Spondylolisthesis in childhood and adolescence]*. Orthopade, 1997. 26(9): p. 760-8.
32. Shahriaree, H., K. Sajadi, and S.A. Rooholamini, *A family with spondylolisthesis*. J Bone Joint Surg Am, 1979. 61(8): p. 1256-8.
33. Meyerding, H.W., *Spondylolisthesis*. J Bone Joint Surg Br, 1931. 13: p. 39.
34. Dahlin, D.C., *Bone tumours*. 2nd ed. 1978, Springfield: Thomas.
35. Coleman, R., ed. *Incidence and distribution of bone metastases*. Metastatic bone disease. Fundamental and clinical aspects, ed. I.J. Diel, M. Kaufmann, and G. Basert. 1994, Springer: Berlin Heidelberg New York. 20-30.
36. Harrington, K.D., *Metastatic disease of the spine*. J Bone Joint Surg Am, 1986. 68(7): p. 1110-5.
37. Stempel, A., *Entzündungen*, in *Die Wirbelsäule*, A. Stempel, Editor. 2001, Thieme: Stuttgart, New York. p. 289–299.
38. Robinson, B.H. and M.H. Lessof, *Osteomyelitis of the spine*. Guys Hospital Report. Vol. 110. 1972. 303.
39. Sindern, E., et al., *[Spondylodiscitis with spinal and radicular involvement. Limits of conservative treatment]*. Nervenarzt, 1993. 64(12): p. 801-5.
40. Dufek, P., G. Freiherr von Salis-Soglio, and Z. Bozdech, *[Nonspecific bacterial spondylitis--an analysis of 32 cases]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1987. 125(3): p. 255-61.
41. Tuli, S.M., *General principles of osteoarticular tuberculosis*. Clin Orthop Relat Res, 2002(398): p. 11-9.
42. Meurer, A., P. Eysel, and J. Heine, *[Results of the surgical treatment of tuberculous spondylitis]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1995. 133(3): p. 227-35.
43. Denis, F., *Spinal instability as defined by the three-column spine concept in acute spinal trauma*. Clin Orthop Relat Res, 1984(189): p. 65-76.
44. Magerl, F., et al., *A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries*. Eur Spine J, 1994. 3(4): p. 184-201.

45. Boden, S.D., et al., *Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation.* J Bone Joint Surg Am, 1990. 72(3): p. 403-8.
46. Boden, S.D., et al., *Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation.* J Bone Joint Surg Am, 1990. 72(8): p. 1178-84.
47. Torgerson, W.R. and W.E. Dotter, *Comparative roentgenographic study of the asymptomatic and symptomatic lumbar spine.* J Bone Joint Surg Am, 1976. 58(6): p. 850-3.
48. Modic, M.T., et al., *Imaging of degenerative disk disease.* Radiology, 1988. 168(1): p. 177-86.
49. Toyone, T., et al., *Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease. An MRI study of 74 patients with low back pain.* J Bone Joint Surg Br, 1994. 76(5): p. 757-64.
50. Rosenberg, N.J., *Degenerative spondylolisthesis. Predisposing factors.* J Bone Joint Surg Am, 1975. 57(4): p. 467-74.
51. Farfan, H.F. and W.H. Kirkaldy-Willis, *The present status of spinal fusion in the treatment of lumbar intervertebral joint disorders.* Clin Orthop Relat Res, 1981(158): p. 198-214.
52. Schlenk, R.P., T. Stewart, and E.C. Benzel, *The biomechanics of iatrogenic spinal destabilization and implant failure.* Neurosurg Focus, 2003. 15(3): p. E2.
53. Hadra, B.E., *The classic: Wiring of the vertebrae as a means of immobilization in fracture and Potts' disease. Berthold E. Hadra. Med Times and Register, Vol22, May 23, 1891.* Clin Orthop Relat Res, 1975(112): p. 4-8.
54. Lange, F., *The classic. Support for the spondylitic spine by means of buried steel bars, attached to the vertebrae. By Fritz Lange. 1910.* Clin Orthop Relat Res, 1986(203): p. 3-6.
55. Hibbs, R.A., *The classic: the original paper appeared in the New York Medical Journal 93:1013, 1911. I. An operation for progressive spinal deformities: a preliminary report of three cases from the service of the orthopaedic hospital.* Clin Orthop Relat Res, 1964. 35: p. 4-8.
56. Albee, F.H., *The classic. Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease. A preliminary report. Jama, 57: 885, 1911.* Clin Orthop Relat Res, 1972. 87: p. 5-8.
57. DeQuervain, F. and H. Hoessly, *Operative Immobilisation of the spine.* Surg Gynecol Obstet, 1917. 24: p. 428-36
58. Hibbs, R.A. and W.E. Swift, *Developmental abnormalities at the lumbosacral juncture causing pain and disability.* Surg Gynecol Obstet 1929. 48: p. 604-12.
59. King, D., *Internal fixation for lumbosacral fusion.* J Bone Joint Surg Am, 1948. 30A(3): p. 560-5.
60. Harrington, P.R., *Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation.* J Bone Joint Surg Am, 1962. 44-A: p. 591-610.
61. Boucher, H.H., *Method of spinal fusion.* Clin Orthop Relat Res, 1997(335): p. 4-9.
62. Roy-Camille, R., G. Saillant, and C. Mazel, *Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating.* Clin Orthop Relat Res, 1986(203): p. 7-17.
63. Cotrel, Y., J. Dubousset, and M. Guillaumat, *New universal instrumentation in spinal surgery.* Clin Orthop Relat Res, 1988. 227: p. 10-23.

64. Roy-Camille, R., et al., *Osteosynthesis of thoraco-lumbar spine fractures with metal plates screwed through the vertebral pedicles*. *Reconstr Surg Traumatol*, 1976. 15: p. 2-16.
65. Dick, W., *The "fixateur interne" as a versatile implant for spine surgery*. *Spine*, 1987. 12(9): p. 882-900.
66. Dickman, C.A., P.W. Detwiler, and R.W. Porter, *The role of pedicle screw fixation for lumbar spinal stabilization and fusion*. *Clin Neurosurg*, 2000. 47: p. 495-513.
67. Bambakidis, N.C., et al., *Indications for surgical fusion of the cervical and lumbar motion segment*. *Spine*, 2005. 30(16 Suppl): p. S2-6.
68. Hedequist, D.J., *Surgical treatment of congenital scoliosis*. *Orthop Clin North Am*, 2007. 38(4): p. 497-509, vi.
69. Ashman, R.B., et al., *Mechanical testing of spinal instrumentation*. *Clin Orthop Relat Res*, 1988. 227: p. 113-25.
70. Wong, H.K. and H.T. Hee, *Instrumentation in spinal surgery*. *Ann Acad Med Singapore*, 2002. 31(5): p. 579-89.
71. Schnee, C.L., A. Freese, and L.V. Ansell, *Outcome analysis for adults with spondylolisthesis treated with posterolateral fusion and transpedicular screw fixation*. *J Neurosurg*, 1997. 86(1): p. 56-63.
72. Lidar, Z., et al., *Clinical and radiological relationship between posterior lumbar interbody fusion and posterolateral lumbar fusion*. *Surg Neurol*, 2005. 64(4): p. 303-8; discussion 308.
73. Dehoux, E., et al., *Posterolateral versus interbody fusion in isthmic spondylolisthesis: functional results in 52 cases with a minimum follow-up of 6 years*. *Acta Orthop Belg*, 2004. 70(6): p. 578-82.
74. Enker, P. and A.D. Steffee, *Interbody fusion and instrumentation*. *Clin Orthop Relat Res*, 1994(300): p. 90-101.
75. Swan, J., et al., *Surgical treatment for unstable low-grade isthmic spondylolisthesis in adults: a prospective controlled study of posterior instrumented fusion compared with combined anterior-posterior fusion*. *Spine J*, 2006. 6(6): p. 606-14.
76. Fritzell, P., O. Hagg, and A. Nordwall, *Complications in lumbar fusion surgery for chronic low back pain: comparison of three surgical techniques used in a prospective randomized study. A report from the Swedish Lumbar Spine Study Group*. *Eur Spine J*, 2003. 12(2): p. 178-89.
77. Okuda, S., et al., *Surgical outcomes of posterior lumbar interbody fusion in elderly patients. Surgical technique*. *J Bone Joint Surg Am*, 2007. 89 Suppl 2 Pt.2: p. 310-20.
78. Freeman, B.J., P. Licina, and S.H. Mehdiian, *Posterior lumbar interbody fusion combined with instrumented postero-lateral fusion: 5-year results in 60 patients*. *Eur Spine J*, 2000. 9(1): p. 42-6.
79. Moskowitz, A., *Transforaminal lumbar interbody fusion*. *Orthop Clin North Am*, 2002. 33(2): p. 359-66.
80. Grob, D., et al., *Circumferential fusion of the lumbar and lumbosacral spine*. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1991. 111(1): p. 20-5.
81. Burke, P.J., *Anterior lumbar interbody fusion*. *Radiol Technol*, 2001. 72(5): p. 423-30.
82. Muschler, G., J. Lane, and E. Dawson, *The biology of spinal fusion*, in *Spinal fusion, science and technique*, J. Cotler and H. Cotler, Editors. 1990, Springer: Berlin Heidelberg New York.

83. Muschler, G. and J. Lane, *Orthopaedic surgery*. Bone grafts and bone substitutes, ed. M. Habal and A.H. Reddi. 1992, Philadelphia: WB Saunders.
84. Harms, J., *Interbody fusion with Meshed-Titanium-Cages*, in *Cagemeeting*. 2000: Hamburg.
85. Arrington, E.D., et al., *Complications of iliac crest bone graft harvesting*. Clin Orthop Relat Res, 1996(329): p. 300-9.
86. Fernyhough, J.C., et al., *Chronic donor site pain complicating bone graft harvesting from the posterior iliac crest for spinal fusion*. Spine, 1992. 17(12): p. 1474-80.
87. Kurz, L.T., S.R. Garfin, and R.E. Booth, Jr., *Harvesting autogenous iliac bone grafts. A review of complications and techniques*. Spine, 1989. 14(12): p. 1324-31.
88. Burton, C.V., *Causes of failure of surgery on the lumbar spine: ten-year follow-up*. Mt Sinai J Med, 1991. 58(2): p. 183-7.
89. Castro, W.H., et al., *Accuracy of pedicle screw placement in lumbar vertebrae*. Spine, 1996. 21(11): p. 1320-4.
90. Laine, T., et al., *Accuracy of pedicle screw insertion with and without computer assistance: a randomised controlled clinical study in 100 consecutive patients*. Eur Spine J, 2000. 9(3): p. 235-40.
91. Knop, C., et al., *Complications in surgical treatment of thoracolumbar injuries*. Eur Spine J, 2002. 11(3): p. 214-26.
92. West, J.L., 3rd, J.W. Ogilvie, and D.S. Bradford, *Complications of the variable screw plate pedicle screw fixation*. Spine, 1991. 16(5): p. 576-9.
93. Quinnell, R.C. and H.R. Stockdale, *Some experimental observations of the influence of a single lumbar floating fusion on the remaining lumbar spine*. Spine, 1981. 6(3): p. 263-7.
94. Schlegel, J.D., J.A. Smith, and R.L. Schleusener, *Lumbar motion segment pathology adjacent to thoracolumbar, lumbar, and lumbosacral fusions*. Spine, 1996. 21(8): p. 970-81.
95. Hahnel, H., et al., *[Lumbar segmental spondylodesis--isolated ventral or combined dorsoventral? A comparison of results]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1991. 129(2): p. 197-203.
96. Schulitz, K.P., et al., *[The mobile segment above fusion]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1996. 134(2): p. 171-6.
97. Rombold, C., *Spondylolysis: a Complication of Spine Fusion*. J Bone Joint Surg Am, 1965. 47: p. 1237-42.
98. Lehmann, T.R., et al., *Long-term follow-up of lower lumbar fusion patients*. Spine, 1987. 12(2): p. 97-104.
99. Lee, C.K., *Accelerated degeneration of the segment adjacent to a lumbar fusion*. Spine, 1988. 13(3): p. 375-7.
100. Schulte, T.L., et al., *Disc height reduction in adjacent segments and clinical outcome 10 years after lumbar 360 degrees fusion*. Eur Spine J, 2007. 16(12): p. 2152-8.
101. Boden, S.D., *Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute*. Spine, 2002. 27(16 Suppl 1): p. S26-31.
102. Katz, J.N., *Lumbar spinal fusion. Surgical rates, costs, and complications*. Spine, 1995. 20(24 Suppl): p. 78S-83S.
103. McGuire, R.A. and G.M. Amundson, *The use of primary internal fixation in spondylolisthesis*. Spine, 1993. 18(12): p. 1662-72.

104. West, J.L., 3rd, D.S. Bradford, and J.W. Ogilvie, *Results of spinal arthrodesis with pedicle screw-plate fixation*. J Bone Joint Surg Am, 1991. 73(8): p. 1179-84.
105. Zdeblick, T.A., *A prospective, randomized study of lumbar fusion. Preliminary results*. Spine, 1993. 18(8): p. 983-91.
106. Colterjohn, N.R. and D.A. Bednar, *Procurement of bone graft from the iliac crest. An operative approach with decreased morbidity*. J Bone Joint Surg Am, 1997. 79(5): p. 756-9.
107. Goulet, J.A., et al., *Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment*. Clin Orthop Relat Res, 1997(339): p. 76-81.
108. Hill, N.M., J.G. Horne, and P.A. Devane, *Donor site morbidity in the iliac crest bone graft*. Aust N Z J Surg, 1999. 69(10): p. 726-8.
109. Weiner, B.K. and R.D. Fraser, *Spine update lumbar interbody cages*. Spine, 1998. 23(5): p. 634-40.
110. Boden, S.D. and J.H. Schimandle, *Biologic enhancement of spinal fusion*. Spine, 1995. 20(24 Suppl): p. 113S-123S.
111. Boden, S.D., et al., *In vivo evaluation of a resorbable osteoinductive composite as a graft substitute for lumbar spinal fusion*. J Spinal Disord, 1997. 10(1): p. 1-11.
112. Ludwig, S.C. and S.D. Boden, *Osteoinductive bone graft substitutes for spinal fusion: a basic science summary*. Orthop Clin North Am, 1999. 30(4): p. 635-45.
113. Muschler, G.F. and R.J. Midura, *Connective tissue progenitors: practical concepts for clinical applications*. Clin Orthop Relat Res, 2002(395): p. 66-80.
114. Marchesi, D.G., *Spinal fusions: bone and bone substitutes*. Eur Spine J, 2000. 9(5): p. 372-8.
115. Bauer, T.W. and G.F. Muschler, *Bone graft materials. An overview of the basic science*. Clin Orthop Relat Res, 2000(371): p. 10-27.
116. Fleming, J.E., Jr., C.N. Cornell, and G.F. Muschler, *Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering*. Orthop Clin North Am, 2000. 31(3): p. 357-74.
117. Singh, K., et al., *Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as an adjunct in posterolateral lumbar spine fusion: a prospective CT-scan analysis at one and two years*. J Spinal Disord Tech, 2006. 19(6): p. 416-23.
118. Morone, M.A. and S.D. Boden, *Experimental posterolateral lumbar spinal fusion with a demineralized bone matrix gel*. Spine, 1998. 23(2): p. 159-67.
119. Lanman, T.H. and T.J. Hopkins, *Lumbar interbody fusion after treatment with recombinant human bone morphogenetic protein-2 added to poly(L-lactide-co-D,L-lactide) bioresorbable implants*. Neurosurg Focus, 2004. 16(3): p. E9.
120. Kraiwattanapong, C., et al., *Comparison of Healos/bone marrow to INFUSE(rhBMP-2/ACS) with a collagen-ceramic sponge bulking agent as graft substitutes for lumbar spine fusion*. Spine, 2005. 30(9): p. 1001-7; discussion 1007.
121. Glassman, S.D., et al., *Initial fusion rates with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix and a hydroxyapatite and tricalcium phosphate/collagen carrier in posterolateral spinal fusion*. Spine, 2005. 30(15): p. 1694-8.
122. Dai, L.Y. and L.S. Jiang, *Single-level instrumented posterolateral fusion of lumbar spine with beta-tricalcium phosphate versus autograft: a prospective, randomized study with 3-year follow-up*. Spine, 2008. 33(12): p. 1299-304.
123. Carlisle, E. and J.S. Fischgrund, *Bone morphogenetic proteins for spinal fusion*. Spine J, 2005. 5(6 Suppl): p. 240S-249S.

124. Buck, B.E., T.I. Malinin, and M.D. Brown, *Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. Clin Orthop Relat Res, 1989(240): p. 129-36.
125. Khan, S.N., M.P. Bostrom, and J.M. Lane, *Bone growth factors*. Orthop Clin North Am, 2000. 31(3): p. 375-88.
126. Groger, A., et al., *Tissue engineering of bone for mandibular augmentation in immunocompetent minipigs: preliminary study*. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 2003. 37(3): p. 129-33.
127. Schimming, R. and R. Schmelzeisen, *Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. 62(6): p. 724-9.
128. Sasso, R.C., J.C. LeHuec, and C. Shaffrey, *Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar interbody fusion: a prospective patient satisfaction outcome assessment*. J Spinal Disord Tech, 2005. 18 Suppl: p. S77-81.
129. Perka, C., et al., *The use of fibrin beads for tissue engineering and subsequent transplantation*. Tissue Eng, 2001. 7(3): p. 359-61.
130. Perka, C., et al., *Segmental bone repair by tissue-engineered periosteal cell transplants with bioresorbable fleece and fibrin scaffolds in rabbits*. Biomaterials, 2000. 21(11): p. 1145-53.
131. Schmelzeisen, R., R. Schimming, and M. Sittinger, *Making bone: implant insertion into tissue-engineered bone for maxillary sinus floor augmentation-a preliminary report*. J Craniomaxillofac Surg, 2003. 31(1): p. 34-9.
132. Gerbershagen, H.U., et al., *[Health-related quality of life in patients with chronic pain]*. Schmerz, 2002. 16(4): p. 271-84.
133. Fairbank, J.C., et al., *The Oswestry low back pain disability questionnaire*. Physiotherapy, 1980. 66(8): p. 271-3.
134. McAfee, P.C., et al., *Symposium: a critical discrepancy-a criteria of successful arthrodesis following interbody spinal fusions*. Spine, 2001. 26(3): p. 320-34.
135. Ray, C.D., *Threaded titanium cages for lumbar interbody fusions*. Spine, 1997. 22(6): p. 667-79; discussion 679-80.
136. Hutter, C.G., *Posterior intervertebral body fusion. A 25-year study*. Clin Orthop Relat Res, 1983(179): p. 86-96.
137. Simmons, J.W., *Posterior lumbar interbody fusion with posterior elements as chip grafts*. Clin Orthop Relat Res, 1985(193): p. 85-9.
138. Williams, A.L., M.F. Gornet, and J.K. Burkus, *CT evaluation of lumbar interbody fusion: current concepts*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. 26(8): p. 2057-66.
139. Santos, E.R., et al., *Radiologic assessment of interbody fusion using carbon fiber cages*. Spine, 2003. 28(10): p. 997-1001.
140. Zhu, S.J., et al., *A comparative qualitative histological analysis of tissue-engineered bone using bone marrow mesenchymal stem cells, alveolar bone cells, and periosteal cells*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 101(2): p. 164-9.
141. Carreon, L.Y., et al., *Reliability and accuracy of fine-cut computed tomography scans to determine the status of anterior interbody fusions with metallic cages*. Spine J, 2008. 8(6): p. 998-1002.
142. Brodsky, A.E., E.S. Kovalsky, and M.A. Khalil, *Correlation of radiologic assessment of lumbar spine fusions with surgical exploration*. Spine, 1991. 16(6 Suppl): p. S261-5.
143. Dawson, E.G., T.J. Clader, and L.W. Bassett, *A comparison of different methods used to diagnose pseudarthrosis following posterior spinal fusion for scoliosis*. J Bone Joint Surg Am, 1985. 67(8): p. 1153-9.

144. Carreon, L.Y., S.D. Glassman, and M. Djurasovic, *Reliability and agreement between fine-cut CT scans and plain radiography in the evaluation of posterolateral fusions*. Spine J, 2007. 7(1): p. 39-43.
145. Carreon, L.Y., et al., *Diagnostic accuracy and reliability of fine-cut CT scans with reconstructions to determine the status of an instrumented posterolateral fusion with surgical exploration as reference standard*. Spine, 2007. 32(8): p. 892-5.
146. Glassman, S., et al., *MOS short form 36 and Oswestry Disability Index outcomes in lumbar fusion: a multicenter experience*. Spine J, 2006. 6(1): p. 21-6.
147. Niemeyer, T., et al., *Results after anterior-posterior lumbar spinal fusion: 2-5 years follow-up*. Int Orthop, 2004. 28(5): p. 298-302.
148. Schantz, J.T., et al., *Induction of ectopic bone formation by using human periosteal cells in combination with a novel scaffold technology*. Cell Transplant, 2002. 11(2): p. 125-38.
149. Xu, D.L., F.B. Li, and Q.Z. Fu, *[Study of the bone formation and osteogenesis after transplantation of human periosteal mesenchymal stem cells]*. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 1999. 13(3): p. 133-6.
150. Zheng, Y.X., et al., *Osteogenic potential of human periosteum-derived progenitor cells in PLGA scaffold using allogeneic serum*. J Zhejiang Univ Sci B, 2006. 7(10): p. 817-24.
151. Redlich, A., et al., *Bone engineering on the basis of periosteal cells cultured in polymer fleeces*. J Mater Sci Mater Med, 1999. 10(12): p. 767-72.
152. Takushima, A., Y. Kitano, and K. Harii, *Osteogenic potential of cultured periosteal cells in a distracted bone gap in rabbits*. J Surg Res, 1998. 78(1): p. 68-77.
153. Bruder, S.P., D.J. Fink, and A.I. Caplan, *Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy*. J Cell Biochem, 1994. 56(3): p. 283-94.
154. Hutmacher, D.W., et al., *Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling*. J Biomed Mater Res, 2001. 55(2): p. 203-16.
155. Ringe, J., et al., *Human mastoid periosteum-derived stem cells: promising candidates for skeletal tissue engineering*. J Tissue Eng Regen Med, 2008. 2(2-3): p. 136-46.
156. Strietzel, F.P., *Tissue-engineered bone for lateral alveolar ridge augmentation: a case report*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2006. 21(1): p. 131-5.
157. BKK-Bundesverband, *BKK Gesundheitsreport*. 2004, Gesundheit und sozialer Wandel: Essen.
158. Pelker, R.R. and G.E. Friedlaender, *Biomechanical aspects of bone autografts and allografts*. Orthop Clin North Am, 1987. 18(2): p. 235-9.
159. Tsuang, Y., et al., *Experimental allograft in spinal fusion in dogs*. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi, 1989. 88(10): p. 989-94.
160. Zdeblick, T.A. and T.B. Ducker, *The use of freeze-dried allograft bone for anterior cervical fusions*. Spine, 1991. 16(7): p. 726-9.
161. Jarcho, M., *Biomaterial aspects of calcium phosphates. Properties and applications*. Dent Clin North Am, 1986. 30(1): p. 25-47.
162. Ferraro, J.W., *Experimental evaluation of ceramic calcium phosphate as a substitute for bone grafts*. Plast Reconstr Surg, 1979. 63(5): p. 634-40.

163. Baramki, H.G., et al., *The efficacy of interconnected porous hydroxyapatite in achieving posterolateral lumbar fusion in sheep*. Spine, 2000. 25(9): p. 1053-60.
164. Boden, S.D., et al., *The use of coralline hydroxyapatite with bone marrow, autogenous bone graft, or osteoinductive bone protein extract for posterolateral lumbar spine fusion*. Spine, 1999. 24(4): p. 320-7.
165. Guigui, P., et al., *Experimental model of posterolateral spinal arthrodesis in sheep. Part 2. Application of the model: evaluation of vertebral fusion obtained with coral (Porites) or with a biphasic ceramic (Triosite)*. Spine, 1994. 19(24): p. 2798-803.
166. Steffen, T., D. Marchesi, and M. Aebi, *Posterolateral and anterior interbody spinal fusion models in the sheep*. Clin Orthop Relat Res, 2000(371): p. 28-37.
167. Urist, M.R., et al., *A bone matrix calcification-initiator noncollagenous protein*. Am J Physiol, 1977. 232(3): p. C115-27.
168. Wozney, J.M., *The bone morphogenetic protein family and osteogenesis*. Mol Reprod Dev, 1992. 32(2): p. 160-7.
169. Dimar, J.R., et al., *Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix versus iliac crest bone graft*. Spine, 2006. 31(22): p. 2534-9; discussion 2540.
170. Lovell, T.P., et al., *Augmentation of spinal fusion with bone morphogenetic protein in dogs*. Clin Orthop Relat Res, 1989(243): p. 266-74.
171. Zdeblick, T.A., et al., *Cervical interbody fusion cages. An animal model with and without bone morphogenetic protein*. Spine, 1998. 23(7): p. 758-65; discussion 766.
172. Schimandle, J.H., S.D. Boden, and W.C. Hutton, *Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2*. Spine, 1995. 20(12): p. 1326-37.
173. Sandhu, H.S., et al., *Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 without decortication of osseous elements*. Spine, 1997. 22(11): p. 1171-80.
174. Buttermann, G.R., *Prospective nonrandomized comparison of an allograft with bone morphogenic protein versus an iliac-crest autograft in anterior cervical discectomy and fusion*. Spine J, 2008. 8(3): p. 426-35.
175. Papakostidis, C., et al., *Efficacy of autologous iliac crest bone graft and bone morphogenetic proteins for posterolateral fusion of lumbar spine: a meta-analysis of the results*. Spine, 2008. 33(19): p. E680-92.

Fragebogen

Patienten-Code-Nr.: _____

Dieser Teil des Fragebogens dient der Information darüber, wie stark Ihr tägliches Leben durch Ihre Rücken- und/oder Beinschmerzen eingeschränkt ist.

Bitte kreuzen Sie in jeder Sektion die Antwort an, die Ihren Zustand heute am besten beschreibt.

Schmerzintensität in Beinen und Rücken

- Ich habe keine Schmerzen
- Ich habe sehr leichte Schmerzen
- Ich habe mäßige Schmerzen
- Ich habe ziemlich starke Schmerzen
- Ich habe sehr starke Schmerzen
- Ich habe unvorstellbar starke Schmerzen

Persönliche Pflege (Waschen, Anziehen, usw.)

- Ich kann meine tägliche Pflege normal und ohne zusätzlichen Schmerz selbst durchführen
- Ich kann meine tägliche Pflege normal selbst durchführen, aber das ist mit zusätzlichem Schmerz verbunden
- Die tägliche Pflege bereitet mir Schmerzen, ich bin dabei langsam und vorsichtig
- Ich brauche etwas Hilfe, komme aber größtenteils mit der täglichen Pflege allein zurecht
- Ich brauche täglich Hilfe bei den meisten Verrichtungen der täglichen Pflege
- Ich ziehe mich nicht an, wasche mich mit Schwierigkeiten, und bleibe im Bett

Heben und Tragen

- Ich kann schwere Lasten ohne zusätzlichen Schmerz heben
- Ich kann schwere Lasten heben, aber das verursacht zusätzliche Schmerzen
- Schmerz hält mich davon ab, schwere Lasten vom Boden aufzuheben, ich kann sie aber heben, wenn sie günstig abgestellt sind (z.B. auf dem Tisch)
- Schmerz hält mich davon ab, schwere Lasten zu heben, doch ich kann leichte bis mittelschwere Lasten heben, wenn sie günstig abgestellt sind (z.B. auf dem Tisch)
- Ich kann nur leichte Lasten heben
- Ich kann gar keine Lasten heben oder tragen

Gehen

- Ich kann uneingeschränkt schmerzfrei gehen
- Aufgrund von Schmerzen kann ich nicht mehr als 1,5 km gehen
- Aufgrund von Schmerzen kann ich nicht mehr als 750 m gehen
- Aufgrund von Schmerzen kann ich nicht mehr als 100 m gehen
- Ich kann nur mit Gehhilfe gehen (Stock/Gehstütze)
- Ich bin meistens im Bett und erreiche nur mit Mühe die Toilette

Sitzen

- Ich kann auf jedem Stuhl sitzen solange ich will
- Ich kann auf meinem Lieblingsstuhl sitzen solange ich will
- Schmerzbedingt kann ich nicht länger als 1 Stunde sitzen
- Schmerzbedingt kann ich nicht länger als 1/2 Stunde sitzen
- Schmerzbedingt kann ich nicht länger als 10 Minuten sitzen
- Aufgrund von Schmerzen kann ich überhaupt nicht sitzen

Stehen

- Ich kann solange schmerzfrei stehen, wie ich möchte
- Ich kann solange stehen, wie ich möchte, was aber Schmerzen verursacht
- Schmerzbedingt kann ich nicht länger als 1 Stunde stehen
- Schmerzbedingt kann ich nicht länger als 1/2 Stunde stehen
- Schmerzbedingt kann ich nicht länger als 10 Minuten stehen
- Aufgrund von Schmerzen kann ich überhaupt nicht stehen

Patienten-Code-Nr.: _____

Schlafen

- Mein Schlaf wird nie durch Schmerz gestört
- Mein Schlaf wird gelegentlich durch Schmerz gestört
- Schmerzbedingt schlafe ich weniger als 6 Stunden
- Schmerzbedingt schlafe ich weniger als 4 Stunden
- Schmerzbedingt schlafe ich weniger als 2 Stunden
- Aufgrund von Schmerzen kann ich überhaupt nicht schlafen

Sexualleben

- Mein Sexualleben ist normal und verursacht keine zusätzlichen Schmerzen
- Mein Sexualleben ist normal, verursacht allerdings zusätzliche Schmerzen
- Mein Sexualleben ist fast normal, verursacht allerdings starke Schmerzen
- Mein Sexualleben ist aufgrund von Schmerzen stark eingeschränkt
- Sexualleben ist aufgrund von Schmerzen für mich nahezu unmöglich
- Sexualleben ist aufgrund von Schmerzen für mich völlig unmöglich

Sozialleben

- Mein Sozialleben ist normal und verursacht keine zusätzlichen Schmerzen
- Mein Sozialleben ist normal, verursacht allerdings zusätzliche Schmerzen
- Schmerz hat keinen wesentlichen Einfluss auf mein Sozialleben abgesehen von der Beschränkung meiner physisch anstrengenderen Interessen (wie z.B. Sport)
- Schmerz hat mein Sozialleben eingeschränkt, und ich gehe weniger aus
- Schmerz hat mein Sozialleben auf Kontakt in meiner Wohnung beschränkt
- Aufgrund von Schmerzen habe ich kein Sozialleben

Reisen

- Ich kann schmerzfrei überall hin reisen
- Ich kann überall hin reisen, das verursacht allerdings zusätzliche Schmerzen
- Unter starken Schmerzen kann ich länger als 2 Stunden reisen
- Aufgrund von Schmerzen kann ich nur weniger als 1 Stunde reisen
- Aufgrund von Schmerzen kann ich nur kurze notwendige Wege von weniger als 30 Minuten absolvieren
- Aufgrund von Schmerzen reise ich nirgends hin außer zu medizinischen Behandlungen

Patienten-Code-Nr.: _____

Dieser Teil des Fragebogens dient der Information über die Zufriedenheit nach Ihrer Rückenoperation.

Bitte kreuzen Sie in jeder Sektion eine Antwort an.

Wie zufrieden sind Sie mit dem Gesamtergebnis Ihrer Rückenoperation?

- Sehr zufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Etwas unzufrieden
- Sehr unzufrieden

Wie zufrieden sind Sie mit der Verminderung der Schmerzen nach der Operation?

- Sehr zufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Etwas unzufrieden
- Sehr unzufrieden

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gehfähigkeit nach der Operation?

- Sehr zufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Etwas unzufrieden
- Sehr unzufrieden

Wie zufrieden sind Sie nach der Operation mit Ihrer Fähigkeit Hausarbeit oder Gartenarbeit zu erledigen bzw. arbeiten zu gehen?

- Sehr zufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Etwas unzufrieden
- Sehr unzufrieden

Wie zufrieden sind Sie nach der Operation mit der Kraft in Ihren Beinen und Füßen?

- Sehr zufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Etwas unzufrieden
- Sehr unzufrieden

Wie zufrieden sind Sie nach der Operation mit Ihrem Gleichgewicht und Ihrer Sicherheit beim Gehen?

- Sehr zufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Etwas unzufrieden
- Sehr unzufrieden

Würden Sie sich aus heutiger Sicht nochmal dieser Operation unterziehen?

- ja nein

Patienten-Code-Nr.: _____

Dieser Teil des Fragebogens dient der aktuellen Schmerzerfassung. Bitte markieren Sie eine Stelle auf der Skala.

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzen anhand dieser Skala ein.



Vielen Dank für Ihre Zeit und Mühe, die Sie bei der Beantwortung der Fragen aufgebracht haben! Für weitere Informationen und Mitteilungen Ihrerseits stehen Ihnen die Rückseiten dieses Fragebogens zur Verfügung!

Ort, Datum

Ort, Datum

Prüfarzt

9 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Carsten Perka, Stellvertretender Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité, für die geleistete Vorarbeit zur Verwendung von periostalen Zellen und für die Ermöglichung dieser interessanten und anspruchsvollen Arbeit. Auch für deren konsequente Förderung im Kreis seiner Mitarbeiter und für die wertvollen Hinweise zur Korrektur möchte ich Herrn Professor Perka herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. med. Michael Putzier, Oberarzt im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité, der mich bei der Untersuchung und wissenschaftlichen Aufarbeitung mit zahlreichen Hinweisen stets freundlich beraten hat. Seine kritischen Durchsichten und konstruktiven Anregungen waren maßgeblich für die erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Patrick Strube und Frau Dr. med. Julia Funk für die Hilfe bei der Erfassung der Daten und die konstruktiven Gespräche.

Der größte Dank gilt meiner Familie und meiner Frau Dörte sowie meinen Freunden, die mich stets ermutigten, mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mir dadurch den nötigen Rückhalt zur Fertigstellung dieser Arbeit gaben.

10 Lebenslauf

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

11 Selbständigkeitserklärung

Ich, Christian Groß, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinischer und radiologischer Vergleich der Wirkung von matrixgebundenen autologen periostalen Zellen und autologer Beckenkammpongiosa auf die monosegmentale lumbale ventrodorsale Spondylodese“ selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und diese auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten darstellt.

Berlin, 20.12.2009

Christian Groß