

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der biomechanischen in vivo Erforschung eines biodegradierbaren Cages zur interkorporellen Spondylodese der Halswirbelsäule (HWS) an einem Tiermodell. Die intervertebrale Spondylodese mit Einbringung eines Implantats hat bereits heute einen überaus großen Stellenwert in der operativen Behandlung degenerativer und traumatischer Wirbelsäulenschädigungen, insbesondere bei Bandscheibenbeteiligung mit progredienten neurologischen Symptomen oder nach einer nicht erfolgreichen konservativen Therapie.

Auch in Zukunft wird bei steigender Zahl degenerativer Veränderungen in einer immer weiter alternden Gesellschaft gerade im Hinblick auf die sozialen und ökonomischen Auswirkungen dieser Erkrankungen die Forderung nach einer optimalen Therapie weiter zunehmen.

Das statistische Bundesamt gibt mit Stand Oktober 2005 eine Zunahme der über 65-jährigen von 14,438 Mio. auf 15,367 Mio. von 2002 bis 2004 an [Statistisches Bundesamt Deut. 2005 a]. Degenerative Veränderungen der HWS können bei 75 % der über Sechzigjährigen radiologisch gesehen werden [Yamamoto 1991]. Jeder zweite Patient in einer orthopädischen und jeder 10. in einer allgemeinärztlichen Praxis ist wegen degenerativer Wirbelsäulenbeschwerden vorstellig [Niethard 1992]. Einer vollstationären Behandlung unterzogen sich 2003 auf Grund von zervikalen Bandscheibenschäden 20.841 Patienten und 21.330 Patienten bei Spondylose (ohne Unterscheidung der Lokalisation) [Statistisches Bundesamt Deut. 2005 b].

Bis heute ist eine Vielzahl operativer Verfahren mit den unterschiedlichsten intervertebralen Implantaten zur interkorporellen Spondylodese der Wirbelsäule zur Anwendung gekommen. Doch trotz der Vielzahl an Implantat-Modellen bestehen bis heute ungelöste Probleme, je nach mechanischen und biologischen Eigenschaften der Interponate. Aus diesem Grund gilt der bereits in den sechziger Jahren eingeführte Beckenkammspan (BKS) bis heute trotz seiner bekannten Nachteile als Goldstandard.

Der Einsatz eines degradierbaren Cages in der Humanmedizin, nach erfolgreichen Studien am Tiermodell, könnte die Nachteile der heutigen Methoden beseitigen.

1.1 Die anteriore interkorporelle Spondylodese

1.1.1 Indikation

Die Diskektomie über einen ventralen Zugang mit anschließender intervertebraler Spondylodese mit einem trikortikalen Beckenkamminterponat an der Halswirbelsäule wurde erstmals von Robinson und Smith 1955 [Peltier 1999, Robinson 1962] beschrieben. Sie ist heute eine akzeptierte Methode in der operativen Versorgung von degenerativen Veränderungen der HWS mit Bandscheibenbeteiligung bei Versagen der konservativen Therapie oder fortschreitender und schwer wiegender neurologischer Symptomatik. Diese Veränderungen können zum einen auf einen weitgehend als physiologisch anzusehenden Alterungsprozesses zurückgeführt werden oder auch nach HWS-Traumen - hier sei die Whiplash Verletzung mit diskoligamentärer Beteiligung genannt - und nach entzündlichen Prozessen auftreten. Die Methode findet somit ihren Einsatz bei Nukleuspulposusprolaps bei Osteochondrose, Spondylose und reinen Bandscheibenvorfällen mit nachgewiesener Affektion einer oder mehrerer Nervenwurzeln oder des Rückenmarks. Grundlage für die Entscheidung zur operativen Versorgung ist die Symptomatik und die Korrelation der Beschwerden mit der Lokalisation der die nervalen Strukturen irritierenden Raumforderung. So sind fortschreitende neurologische Defizite bei Radikulopathien, wie Paresen von Kennmuskeln, Symptome einer Myelopathie oder das Fortbestehen von für den Patienten nicht erträglichen Schmerzen trotz adäquater konservativer Therapie nach exakter Lokalisation der korrelierenden Schädigung Gründe für eine operative Versorgung [Crock 1993, Majd 1999, Robinson 1962, Whitecloud 1999].

1.1.2 Der ventrale Zugang

Der ventrale Zugang, wie ihn Robinson beschreibt, bietet die Möglichkeit sich der Halswirbelsäule ohne Durchtrennung oder Ablösen von Muskeln zu nähern und eine direkte Dekompression des Spinalkanals unter Sicht durch Diskektomie und ggf. durch die Entfernung Raum einengender Osteophyten, die in die anteriore Wand des Spinalkanals projizieren, durchzuführen¹ [Blauth 1998, Crock 1993, Peltier 1999]. Nach Diskektomie kann

¹ Robinson selbst verzichtete auf die Resektion von Osteophyten und ging von einer Resorption dieser bei Ruhigstellung durch eine solide Fusion aus [Peltier 1999, Robinson 1962].

dann ebenfalls unter Sicht das Einbringen des von Robinson verwendeten trikortikalen Beckenkammspans unter Distraction des Intervertebralraumes erfolgen.

1.1.3 Vorteile eines Interponats

Beließe man das operative Vorgehen bei einer reinen Diskektomie, wie es 1960 von Hirsch [Hirsch 1960] vorgeschlagen wurde, so würde man auf entscheidende Vorteile, die mit dem Einbringen eines Interponats verbunden sind, verzichten.

Durch Installation des Beckenkammspans kann eine Distraction des Intervertebralraumes mit indirekter Dekompression der Neuroforamina erreicht werden und die häufig nach reiner Diskektomie entstehende Kyphosebildung weitgehend vermieden werden. Unter Entstehung einer soliden Fusion wurde zudem von der Resorption osteophytärer Veränderungen durch Remodelingprozesse des Knochens berichtet [Peltier 1999, Robinson 1962, Murphy 1994].

Nach reiner Bandscheibenentfernung zeigten sich dagegen deutliche mechanisch, statische, und radiologische Veränderungen (Kollaps des Zwischenwirbelraumes, Verengung der Neuroforamina, Ausbildung einer Kyphose) [Abd-Alrahman 1994, Martins 1976, Wilson 1977], die im Zusammenhang mit Symptompersistenz bzw. Inzidenz gesehen wurden [Murphy 1972, Robertson 1980, Yamamoto 1991]. In-vitro-Untersuchungen und Tierstudien konnten zeigen, dass der Bewegungsumfang in allen drei Raumdimensionen nach Diskektomie signifikant zunimmt und auch nach 10 Monaten weiterhin eine Hypermobilität für die Rotation im diskektomierten Segment besteht [Lee 1999, Schulte 1989]. Diese kinematischen Veränderungen können durch ein Implantat gemildert werden und bieten eine Erklärung für die insgesamt relativ geringen Fusionsraten zwischen 28 % und 74 % bei alleiniger Diskektomie [Abd-Alrahman 1994, Wilson 1977, Yamamoto 1991]. Eine Rückbildung von Osteophyten konnte nicht beobachtet werden, es ist sogar über die Neubildung an benachbarten Segmenten berichtet worden [Lee 1999, Robinson 1962, Yamamoto 1991].

Zwar zeigten klinische Studien, dass die reine Diskektomie bei einem sehr eng gefassten Patientenkreis mit der Diagnose: „soft disc protrusion“ eine Besserung der Symptome erreichen kann [Martins 1976, O'Laoire 1983, Wilson 1977, Yamamoto 1991], bei zusätzlicher Spondylose jedoch kam es zur Persistenz oder sogar zu neuem Auftreten von Beschwerden [Abd-Alrahman 1994, Kanayama 2000, Robertson 1980, Wilson 1977, Yamamoto 1991].

Das Einbringen eines Interponats über einen ventralen Zugang bietet somit die Möglichkeit, gute mechanisch-statische und klinische Ergebnisse bei einem weiter gefassten Patientengut zu erzielen.

1.2 Etablierte Methoden der anterioren interkorporellen Spondylodese

1.2.1 Der heutige Goldstandard: Der autologe Beckenkammspan

Der autologe Beckenkammspan (BKS) gilt seit vielen Jahren als biologischer [An 1995] und biomechanischer Standard für eine anteriore zervikale Rekonstruktion an dem auch weiterhin alle neuen Implantate gemessen werden [Kurz 1989, Robinson 1962, Schnee 1997].

Der autologe kortikospongiöse Knochen bietet alle drei von einem idealen Knochenimplantat geforderten biologischen Eigenschaften [Marchesi 2000]:

1. Osteogenetische Eigenschaften:

Er besitzt nach der Entnahme sowohl bereits determinierte Osteoblasten als auch lebende ossäre Vorläuferzellen, die nach Umwandlung in Osteoblasten kollagen- und osteoidsynthesefähig sind.

2. Osteoinduktive Eigenschaften:

In seiner demineralisierten Knochenmatrix befinden sich verschiedene Mediatoren, wie Wachstumsfaktoren und morphogenetische Proteine, die ihrerseits die Zelldifferenzierung induzieren.

3. Osteokonduktive Eigenschaften:

Seine physikalische Struktur erlaubt eine Neovaskularisation und die Infiltration von knöchernen Vorläuferzellen, so dass er das Knochenwachstum unterstützt und als Leitstruktur dient.

Autologer Knochen ist zudem weder immunogen noch pathogen [Marchesi 2000].

Durch diese Eigenschaften begünstigt können Fusionsraten von 83 % - 100 % erzielt werden [Brigham 1995, Robinson 1962, Schnee 1997, Silber 2002].

Neben den genannten Vorteilen ist der Beckenkammspan als Implantat zur interkorporellen Spondylodese auch mit ernst zu nehmenden Komplikationen verbunden.

Zum einen findet man direkt mit dem Transplantat assoziierte vorzugsweise mechanische Probleme, zum anderen ist die Entnahme des autologen Beckenkammspans mit einer nicht unerheblichen Morbidität behaftet.

Zu den mechanischen Problemen zählen das Ausbleiben einer soliden Fusion mit Pseudarthrosenbildung und Implantatversagen.

Die Pseudarthrosen-Häufigkeit wird für One-level-Spondylodesen mit bis zu 26 % [An 1995, Brigham 1995, Robinson 1962] angegeben und liegt bei der Betrachtung von Multilevel-Interventionen mit bis zu 50 % [Robinson 1962, White 1973, Zdeblick 1997] noch höher. Des Weiteren ist über die Sinterung des Intervertebralraumes und kyphotische Deformierung bei Implantatversagen und Implantatwanderung mit Auftreten neurologischer Symptome berichtet worden [Abd-Alrahman 1994, Brigham 1995, Whitecloud 1999, Zdeblick 1997].

Die mit der Entnahme des Beckenkammspans verbundene Morbidität liegt insgesamt bei 9,4 % - 49 % [Banwart 1995, Whitecloud 1999], abhängig von der Versiertheit des Chirurgen, Anzahl der untersuchten Patienten, der Menge des entnommenen Knochenmaterials und nicht zuletzt der Art des Knochens. So ist die Entnahme eines trikortikalen Beckenkammspans wesentlich invasiver als die von rein spongiösem Knochen.

Schwer wiegende Folgen, wie Gefäßverletzungen, Beckenfrakturen, Ureterverletzungen, Luxationen des Ileosakralgelenks, Herniationen im Entnahmbereich, Nervenverletzungen und tiefe Wundinfektionen betreffen bis zu 25 % der Patienten [Arrington 1996, Banwart 1995, Goulet 1997, Marchesi 2000, Younger 1989]. Geringfügigere Komplikationen, wie oberflächliche Infektionen und Hämatome, Sensibilitätsveränderungen im Bereich der Entnahmestelle, die sich in chronischen Schmerzen, Dysästhesien, Hyperästhesien oder Anästhesien manifestieren können, sind in bis zu 39 % der Fälle beobachtet worden [Arrington 1996, Banwart 1995, Goulet 1997]. Weitere Nachteile des autologen Beckenkammspans sind die begrenzte Menge, in der er zur Verfügung steht und die interindividuellen Schwankungen der Qualität, gerade im Hinblick auf osteoporotische Veränderungen. Außerdem ist mit zusätzlichem Blutverlust und einer längeren Operationszeit zu rechnen. Auch schlechte kosmetische Ergebnisse an der Entnahmestelle sind keine Seltenheit [Banwart 1995, Schnee 1997].

1.2.2 Alternatives Vorgehen gegenüber dem autologen BKS

Neue chirurgische Techniken versuchen die Entnahmemorbidität und implantatkorelierten Komplikationen auszuschalten.

1.2.2.1 Allogener Knochen

Eine Alternative zum autologen Beckenkammspan und den mit ihm verbundenen Komplikationen ist der Einsatz von allogenem Knochen, welcher historisch der am weitesten verbreitete Ersatz für den autologen Knochen ist.

Sein Einsatz würde jegliche Komplikationen, die mit der Entnahme des autologen Implantats verbunden sind, umgehen und würde in angemessener Quantität zur Verfügung stehen.

Allogener Knochen ist ebenso wie autologe Implantate osteokonduktiv, jedoch nur schwach osteoinduktiv und nicht osteogenetisch, da die dazu nötigen lebendigen Zellen nicht vorhanden sind.

Außerdem führen die Haltbarmachung durch Gefriertrocknen und Gefrieren sowie die Sterilisation durch hoch dosierte Gammastrahlen oder Ethylen-Sauerstoff-Gas zu einer weiteren Reduktion der osteoinduktiven Eigenschaften und zur Veränderung der mechanischen Struktur [Marchesi 2000]. Dies kann zu einem gegenüber dem Autograft erhöhten Implantatversagen führen [An 1995, Zdeblick 1997]. Aus diesen Gründen wird an der Fähigkeit eines Allografts, eine verlässliche Fusion zu bewirken, gezweifelt [Marchesi 2000]. Mit einer Fusionsrate von bis zu 98 % [Bishop 1996, Schnee 1997, Whitecloud 1999, Zdeblick 1991], v.a. bei einsegmentalem Vorgehen, kommt er zwar der von autologen Implantaten nahe, doch sind solche Ergebnisse nicht konstant. In Studien, die Allo- und Autograft direkt miteinander vergleichen, zeigt sich speziell bei mehrsegmentalem Vorgehen eine deutlich höhere Pseudarthrosenrate bei Implantation eines Allografts. Auch ist wiederholt über eine höhere Inzidenz von Transplantatkollaps und Extrusion berichtet worden [An 1995, Brown 1976, Schnee 1997]. Diese Aussage wird durch die Untersuchung von Bishop et al. [Bishop 1996] unterstützt. Er findet in seiner Studie autologe Implantate sowohl in dem Erhalt der Zwischenwirbelraumhöhe und der Vermeidung einer Kyphose als auch in der Fusionshäufigkeit dem allogenen Implantat überlegen. Auch andere Autoren sprechen von der generellen Überlegenheit des Autografts [Banwart 1995, Schnee 1997].

Zudem darf das Infektionsrisiko, das trotz strenger Untersuchung und serologischer Tests der Spender und Sterilisation des allogenen Knochens besteht, nicht außer Acht gelassen werden [Marchesi 2000, Schnee 1997].

Aus den genannten Gründen bleibt das klinische Interesse an allogenem Knochen als Ersatz für den autologen Beckenkammspan begrenzt.

1.2.2.2 Synthetische Implantate/Cages

In Fortführung der Bemühungen den ungelösten Problemen, im Besonderen den mechanischen Nachteilen des Beckenkammspanns, zu begegnen, kam es in den letzten Jahren zur Entwicklung synthetisch hergestellter interkorporeller Platzhalter.

Anfang der achtziger Jahre berichtete Bagby et al. [Bagby 1988] über einen aus rostfreiem Stahl bestehenden Korb zur Therapie des Wobblersyndroms bei Pferden, aus dem sich der heute gebräuchliche schraubenförmige, horizontal einzubringende BAK Cage aus Titan entwickelte. 1986 stellte Harms ein aus Titanmaschen bestehendes zylindrisches Implantat vor, den sog. „Titanium Mesh Cage“, dessen Innenraum er mit autologer Spongiosa füllte.

Seitdem sind Cages in Zylinderform, Boxdesign und Schraubenform aus den verschiedensten Materialien, wie Titan, Stahl, Poly - Ether – Ether –Keton (PEEK) und Karbon erhältlich [Brantigan 1993, Claes 1999, Kandziora 2001 a, Whitecloud 1999 Profeta 2000].

Mit der Entwicklung von Cages, die mit Spongiosa gefüllt und/oder umgeben werden, können die mechanischen Anforderungen von den biologischen Voraussetzungen (osteoinduktiv, -konduktiv, -genetisch), die man an ein intervertebrales Implantat stellt, getrennt werden.

Die Cages werden unter Distraction so in den Zwischenwirbelraum (ZWR) eingebracht, dass die Enden formschlüssig in den Deckplatten verankert sind. Durch die in Folge der Distraction entstehende Kompressionskraft zwischen den Wirbelkörpern und der formschlüssigen Einbringung des Cages wird eine sofortige Stabilisierung des Implantats erreicht (principle of distraction-compression) [Bagby 1988]. So zeigen Cages z. T. höhere Steifigkeitswerte in biomechanischen Vergleichsstudien als intakte Wirbelsäulen oder als Wirbelsäulen, die mit Knochenimplantaten versorgt wurden [Brodke 1997, Cunningham 1999, Rapoff 1997, Shono 1993, Tsantrizos 2000]. In klinischen und tierexperimentellen In-vivo-Studien konnte nachgewiesen werden, dass die intraoperativ erreichte Distraction durch die Einbringung eines Cages besser aufrecht gehalten werden kann, als durch ein Knochenimplantat [Kandziora 2002 a, Profeta 2000].

Hohe Stabilität und gute Distraction führen zu einer internen Fixation mit struktureller Unterstützung des die Fusion erzeugenden Knochenmaterials. Ein kortikaler Beckenkammspan, der von sich aus eine gewisse Stabilität mitbringt, ist somit überflüssig geworden und spongiöses Material mit einer wesentlich geringeren Entnahmemorbidität, kann als Fusionssubstrat mit den gewünschten biologischen Eigenschaften dienen [Goulet 1997, Hacker 2000 a, b].

Auf diese Weise ist es möglich, die mechanischen Vorteile des Cages mit den biologischen des Knochenimplantats zu vereinen und radiologisch One-Level-Fusionsraten von über 96 % nach 6 - 12 Monaten [Hacker 2000 a, b, Majd 1999, Türeyen, K. 2003] und von 100 % nach 2 Jahren [Brantigan 1993, Brantigan 1994, Hacker 2000] zu erreichen.

Die besseren mechanischen Eigenschaften von Cages spiegeln sich auch in den klinischen Ergebnissen wieder. Zervikale Cages zeigten zum Teil über 80 % exzellente und gute klinische Ergebnisse mit geringerer Häufigkeit wieder auftretender Symptome und geringerem Komplikationsrisiko gegenüber Autograft-Implantaten [Hacker 2000, Majd 1999, Profeta 2000].

Ein weiterer Vorteil der Cages ist die Möglichkeit mehrsegmentalen Vorgehens, ohne durch die mögliche Entnahmemenge begrenzt zu sein.

Trotz der genannten Vorteile bestehen auch weiterhin implantatassoziierte Probleme.

Die heute gebräuchlichen Cages werden überwiegend aus Titan hergestellt, was im konventionellen Röntgen, in computertomographischen Darstellungen und im MRT zu beträchtlichen metallischen Artefakten führen kann und die Beurteilung einer Fusion deutlich erschwert [Alexander 2002, Borke 1997, Claes 1999]. Alternative Cages aus Karbon oder PEEK, die eine überlagerungsfreie Bildgebung erlauben, sind metallischen Cages im Hinblick auf deren biomechanische Qualitäten häufig unterlegen [Claes 1999].

Ein weiterer nachteiliger Effekt ergibt sich aus der hohen mechanischen Stabilität des die Spongiosa umgebenden Cages. Titan- und Metallcages haben einen deutlich höheren Elastizitätsmodul als vertebraler Knochen mit etwa 200 GPa und 110 GPa gegenüber ca. 2 GPa des Knochens [Van Dijk 2003]. Dies führt zu einer Stressprotektion der augmentierten Spongiosa und des einwachsenden Knochens [Alexander 2002, Böstman 2000, Cahill 2003, Gogolewski 2000, Van Dijk 2003]. Ein vermindertes Einheilungsverhalten des Cages in Abhängigkeit des Cagedesigns und der Knochenqualität des Patienten kann die Folge sein [Jost 1998]. Symptomatische Pseudarthrosen, Cage-Migration mit Dislokation, Einsinken des Cages in die angrenzenden Deckplatten und komplette Ausstoßung des Cages, verbunden mit

dem Risiko einer kyphotischen Deformierung, Verminderung der Intervertebralraumhöhe, persistierenden Schmerzen, Weichteilverletzung oder bei posteriorer Wanderung mit dem Auftreten einer Myelopathie, wurden ebenso beobachtet. Diese Komplikationen können letztendlich eine Reoperation notwendig werden lassen [Hacker 2000 a, b, Kulisch 2000, Majd 1999, Robertson 1980, Türeyen 2003, Weiler 2002]. Mit der Veröffentlichung von Studien, die über einen zunehmend längeren postoperativen Zeitraum berichten, wird deutlich, dass die zunächst sehr niedrige Reoperationsrate mit der Zeit ansteigt und es zu beträchtlichen Schwierigkeiten bei der Entfernung der Cages kommen kann [Kulisch 2000, Mc Afee 1999].

Auch Korrosion, durch Abnutzung entstandene Trümmer und allergische Reaktionen sind bei Stahlimplantaten festgestellt worden [Alexander 2002]. Die Existenz von möglichen, wenn auch unwahrscheinlichen, toxischen oder kanzerogenen Reaktionen, speziell unter den spezifischen Umgebungsbedingungen der Wirbelsäule, bleiben bis heute ungeklärt [Hofman 1992, Ignatus 1996, Khodadadyan-Klostermann 2001].

1.3 Biodegradierbare Cages als Lösungsansatz für die mit den etablierten Methoden assoziierten Probleme

1.3.1 Forderungen an einen biodegradierbaren Cage

Die Entwicklung eines radiologisch durchlässigen und mechanisch kompetenten, biodegradierbaren Cage, der sich nach erreichter Fusion im Körper auflöst, könnte die genannten Probleme beseitigen.

Ein ideales Implantat würde bei Implantation rigide sein und die initiale mechanische Stabilität gewährleisten. Entsprechend der zunehmenden Tragfähigkeit des einwachsenden Knochens würde die Stabilität geringer, der Cage würde zunehmend resorbiert und durch körpereigenes Gewebe ersetzt werden [Cahill 2003]. Ein solches load-sharing Prinzip würde die zunehmende Belastung/Dynamisierung des einwachsenden Knochens bewirken [Vaccaro 2003]. Die Auswirkungen einer Stressprotektion und die mit manchen metallischen Implantaten assoziierte Osteopenie würden minimiert. Das Elastizitätsmodul eines biodegradierbaren Cages würde zudem gegenüber metallischen Cages wesentlich dichter an dem des vertebrealen Knochens liegen und weiter zur Vermeidung des "stress shielding" beitragen [Alexander 2002, Böstman 2000, Cahill 2003, Di Angelo 2002, Gogolewski 2000,

Vaccaro 2003]. Nach vollständiger Degradation bliebe kein Dauerimplantat aus körperfremdem Material, wie es bei metallischen Cages der Fall ist, zurück und die potentielle Notwendigkeit einer späteren Materialentfernung bestünde nicht. Schwierigkeiten und größere Knochendefekte bei Revisionsoperationen würden vermieden [Blauth 1998, Cahill 2003, Vaccaro 2003]. Eine bessere Beurteilung des Heilungsprozesses mit bildgebenden Verfahren wäre möglich [Cahill 2003, Di Angelo 2002, Lowery 1995].

Weitere grundlegende Forderungen an einen solchen Cage wären eine gute Biokompatibilität ohne Inflammation, allergische Reaktion oder Nekrosen. Teratogene, kanzerogene oder mutagene Eigenschaften sollten nicht nachweisbar sein [Cahill 2003, Cutright 1971, Gourlay 1978].

Seit den sechziger Jahren gibt es viele Studien zur Evaluation der Eignung von verschiedenen synthetischen biodegradierbaren Polymeren für die Anwendung am Menschen. Die bis heute für medizinische Zwecke am besten bekannten und erforschten biodegradierbaren Materialien, die inzwischen auch in verschiedenster Form und Zusammensetzung industriell hergestellt werden, sind lineare aliphatische Polyester, von denen sich wiederum v. a. die Polylactide und Polyglycolide sowie deren Copolymere im Bereich der Osteosynthese durchgesetzt haben [Böstman 1991 a, Cutright 1971, Eitenmüller 1996, Ignatus 1996].

1.3.2 Polylactideigenschaften

Polylactid ist das erste synthetisch hergestellte, biodegradierbare Polymer. Es wurde 1966 von Kulkarni als chirurgisches Material eingeführt [Kulkarni 1966]. Seitdem wurde es als resorbierbare Naht [Cahill 2003, Kulkarni 1971, Lippmann 2004], als Beschichtung zur kontrollierten Medikamentenfreisetzung [Kandziora 2002 b, Schmidmaier 2000], und bei vielen traumatologischen und orthopädischen Indikationen, z. B. als Interferenzschraube bei vorderen Kreuzbandrekonstruktionen [David 1998, Stählin 1997], als Knochenschraube bei Knöchel- oder Radiusfrakturen [Duane 1971, Eitenmüller 1996] oder als Platte bei maxillofazialen Operationen, um nur einige Anwendungen zu nennen, genutzt [Bergsma 1995, Suuronen 1994].

Es liegt somit bereits eine ausreichende Zahl an Studien vor, die die klinische Einsetzbarkeit des Materials belegen [Alexander 2002, Böstman 2000, Rokkanen 1996].

1.3.2.1 Synthese und Zusammensetzung von Polylactiden

Biodegradierbare Materialien wie Polylactide werden synthetisch hergestellt und degradieren zu körpereigenen Abbauprodukten. Sie können über eine Ringöffnungs-Polymerisation von zyklischen Lactonen synthetisiert werden. Der Grundbaustein der Polylactide ist eine Milchsäureeinheit. Milchsäure als chirales Molekül kann in seiner L- oder D-Konfiguration vorliegen.

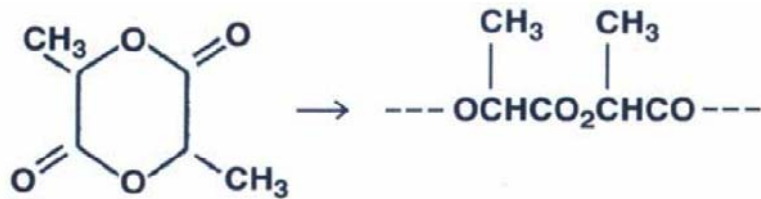


Abb. 1-1 Chemische Zusammensetzung des Polylactids

Ein Polylactid kann dementsprechend entweder nur aus Molekülen einer Konfiguration aufgebaut sein (z. B. Poly-L-Lactid (PLLA)) oder aus den sterisch sich unterscheidenden Grundbausteinen bestehen (z.B. Poly-D, L-Lactid (PDLA)).

1.3.2.2 Degradation und Degradationszeit von Polylactiden

Der Abbau eines Polylactids kann durch Photo- und Thermodegradation, mechanische und chemische Degradation erfolgen. In vivo steht die chemische Degradation im Vordergrund. Durch Hydrolyse wird das Polymer zunächst in kurzkettinge Fragmente zerlegt. Ist das Implantat erst in Teilstücke von geringem Molekulargewicht fragmentiert, kommt es zu unterschiedlich starker Phagozytose der Partikel primär durch Makrophagen und polymorphkernige Leukozyten. Durch diese Prozesse entstehen letztendlich die Monomere D-Lactid bzw. L-Lactid als natürliche Nebenprodukte des anaeroben Stoffwechsels. Lactid kann dann nach Umwandlung in Pyruvat durch die Lactatdehydrogenase entweder zur Gluconeogenese verwendet werden oder im Citratzyklus weiter in Kohlendioxid und Wasser abgebaut werden. Diese Endprodukte werden entweder über die Lunge abgeatmet oder über die Niere ausgeschieden [Alexander 2002, Brady 1973, Göpferich 1996, Gogolewski 2000, Miller 1977, Weiler 2002].

Die Geschwindigkeit des Abbaus, d. h. vor allem die Hydrolysegeschwindigkeit, ist dabei von verschiedensten Faktoren abhängig. Zu diesen Einflussgrößen zählen die Art der chemischen Bindungen, die Polymerzusammensetzung, der pH-Wert und die Wasseraufnahmefähigkeit des Stoffes. Während des Abbauprozesses kommt es zu chemischen und physikalischen

Veränderungen des Ausgangspolymers mit Molekulargewichtsreduktion, Veränderungen der Kristallinität und Verlust mechanischer Stabilität sowie Veränderungen des pH-Wertes. Einige dieser Veränderungen wiederum können ihrerseits die Abbaugeschwindigkeit beeinflussen. So wurden schnellere Degradationen bei niedrigem pH-Wert im Sinne eines autokatalytischen Prozesses durch die freigesetzten aziden Monomere gefunden. Veränderungen der Kristallinität durch Kristallisation von sterisch regelmäßig aufgebauten Abbauprodukten oder durch Verschiebung des Amorphen-/Kristallin-Verhältnisses bei teilkristallinen Stoffen durch schnelleren Abbau des amorphen Anteils können Änderungen der Degradationszeiten bewirken. Neben den genannten Faktoren sind auch das Molekulargewicht, die Größe und die mechanische Belastung eines Implantats für die Dauer bis zur vollständigen Resorption mit verantwortlich [Göpferich 1996, Hoffmann 1997, Li 1994, Li 1998, Pistner 1998].

Generell kann formuliert werden, dass ein hochmolekulares kristallines Polylactidimplantat aus Poly-L-Lactid in neutralem pH und unter geringer mechanischer Belastung langsamer abgebaut wird als amorphes Poly-(DL)-Lactid in saurem pH unter großer mechanischer Belastung [Kulkarni 1971, Li 1998, Weiler 2002].

Die absoluten Degradationszeiten werden je nach Studie deutlich unterschiedlich angegeben. Sie liegen für PLLA bei 32 Wochen bis 4 Jahre und schwanken für PDLLA zwischen 24 Wochen und 18 Monaten [Heidemann 2001, Majola 1992]. Diese Unterschiede erklären sich aus der Varianz der Studienbedingungen und den unterschiedlich hergestellten Implantaten verschiedener Größe.

Geht man davon aus, dass eine knöchernen intervertebrale Fusion mit einem biodegradierbaren Interponat in Analogie zu einer Fusion mittels eines metallischen Cages zwischen 6 Monaten und 2 Jahren zustande kommt, so wäre ein Implantat, das eine etwas geringere Degradationszeit als PLLA, jedoch eine etwas längere als PDLLA aufweist, gut geeignet, um ein Load-sharing-Prinzip zu erreichen.

1.3.2.3 Mechanische Eigenschaften von Polylactiden

Die mechanische Stabilität eines Polymers ist ebenso wie die Degradation von der Polymerzusammensetzung, der Kristallinität, dem Molekulargewicht und der Degradationszeit abhängig, aber auch thermische Verfahren oder Gamma-Strahlen, z. B. zur Sterilisation oder im Zuge des Herstellungsprozesses sowie der Herstellungsprozess selbst, können zu einer Beeinflussung der Stabilität führen [Göpferich 1996, Gogolewski 2000].

Die in Studien bisher veröffentlichten Angaben zu den mechanischen Eigenschaften von L- bzw. DL- Lactid sind entsprechend der vielen Einflussfaktoren auch bei gleichen Stereoisomeranteilen des Polylactids unterschiedlich. Auch wurden verschiedene Parameter zur Charakterisierung der Stoffe je nach Studie herangezogen.

In Tabelle 1-1 sind einige veröffentlichte Angaben zusammengefasst.

Tabelle 1-1 Mechanische Eigenschaften von Polylactiden und metallischen Cages

Polymer	Zugfestigkeit	Kompressions-Festigkeit	Versagenslast	E-Modul (Spannung/Dehnung)	Literatur
P-L-LA				4,2 GPa	[Van Dijk 2003]
P-L-LA-Fasern	0,39-2,3 GPa				[Södegard 2002]
Polymere aus Poly-L-D-Lactid					
95/5 P-L, D-LA-Fasern	0,95 GPa				[Södegard 2002]
85/15 P-L,D-LA -Fasern	0,18-0,46 GPa			5 GPa	[Södegard 2002]
50/50 P-L, D-LA	35-70 MPa = 0,035-0,070 GPa	60-100 MPa = 0,06-0,1 GPa		2,4 GPa	[Toth 2002]
Polymere aus Poly-L- DL-Lactid					
70/30 P-L, DL-LA Cage Durchm.:15mm Länge: 24mm			5,89 kN		[Khodadadyan-Klostermann 2001]
Zum Vergleich metallische/ titane Cages und humaner vertebraler Knochen					
Metallischer LWS- BAK-Cage Durchm.:15mm Länge: 24mm			7,42 kN		[Khodadadyan-Klostermann 2001]
Stahlcages				Ca. 200 GPa	[Van Dijk 2003]
Titancages				Ca.110 GPa	[Van Dijk 2003]
Bewegungssegment -intraoperativ	14N/mm -7 N/mm				[Ebara 1992]
Knochen				2 GPa	[Van Dijk 2000]

In klinischen Studien konnte bei Knöchelfrakturen und Mittelgesichtsfrakturen bereits gezeigt werden, dass Polylactide die mechanische Fähigkeit besitzen, bei bestimmten Frakturen eine Ruhigstellung bis zur knöchernen Fusion zu gewährleisten [Böstman 1991a, Cutright 1971, Eitenmüller 1996, Ignatus 1996].

Erste Studien, die zeigten, dass Polylactide den mechanischen Bedingungen der Wirbelsäule als intervertebraler Platzhalter gewachsen sind, liegen vor. So zeigte van Dijk et al. [van Dijk 2003] in einem In-vitro-Modell an lumbalen Ziegenwirbelsäulen, dass die Druckfestigkeit eines mit einem PLLA-Cage präparierten Segments gegenüber Titanimplantaten gleichwertig war und manche mit Titancages versorgten Wirbelsäulensegmente sogar überstieg. Er resümierte, dass der getestete PLLA-Cage für lumbale intervertebrale Fusionen mechanisch ausreichend ist. Khodadadyan-Klostermann et al. [Khodadadyan-Klostermann 2001] stellten in biomechanischen Testungen an Schafswirbelsäulen fest, dass ein lumbaler Cage aus 70/30 Poly-(L, DL)-Lactid in der Lage war, die lumbale Beweglichkeit in Analogie zu metallischen Cages zu limitieren und kein signifikanter Unterschied in der Versagenslast eines solchen Cages und einem intakten Bewegungssegment zu finden war.

1.3.2.4 Biokompatibilität

Eine weitere wichtige Forderung an ein biodegradierbares Implantat ist die Biokompatibilität. Immer wieder wird nach Implantation von biodegradierbaren Stoffen über unspezifische Entzündungsreaktionen und Osteolysen berichtet [Bergsma 1993, Bergsma 1995, Böstman 1989, Böstman 1990, Böstman 1991 b, Böstman 1995, Eitenmüller 1996, Hoffmann 1997, Marzischewski 1998, Pistner 1998, Suuronen 1994, Weiler 1996]. Es konnte gezeigt werden, dass allgemein hochkristalline Stoffe und schneller degradierende Implantate von großen Ausmaßen häufiger als amorphe, langsam zerfallende, kleine Implantate zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion geführt haben [Eitenmüller 1996, Hoffmann 1997, Pistner 1998]. Als Ursache wurden zum einen die Anhäufung von sauren Abbauprodukten mit pH-Abfall bei Überschreiten der Gewebeclearance, zum anderen die Aktivierung des Makrophagensystems und der Zelltod von Makrophagen und Leukozyten mit Aktivierung von Osteoklasten nach Phagozytose von kristallinen Materialfragmenten angeführt [Hofman 1992, Ignatus 1996, Weiler 1996].

Dementsprechend zeigten die im Allgemeinen langsamer degradierenden Polylactide eine bessere Bioverträglichkeit, als die schneller degradierenden Polyglycolide [Alexander 2002, Böstman 2000, Rokkanen 2000]. Einem hochkristallinen L-Lactid schrieb man eine schlechtere Biokompatibilität, als einem amorphen Poly-(DL)-Lactid zu [Pistner 1998]. Einem Composit aus L- und DL-Lactid konnte eine zufrieden stellende Biokompatibilität in vitro nachgewiesen werden [Ignatus 1996, Mainil-Varlet 1997 a]. Bei einem Gemisch aus

70/30 Poly-(L, DL)-Lactid wurde sogar bereits während der Degradation das Einwachsen von neuem Knochen beobachtet. [Majola 1991, Weiler 2000].

Auch speziell im Hinblick auf die Biokompatibilität mit neuronalem Gewebe, einschließlich Gehirn und Rückenmark, sind Polylactide getestet worden und zeigten keinen Effekt auf neuronale Zellen [Alexander 2002, Gautier 1998].

Trotz der überwiegend positiven Beurteilung der Biokompatibilität von Polylactiden fanden sich auch immer wieder Arbeiten, in denen es zu Unverträglichkeitsreaktionen und Osteolysen gekommen war [Bergsma 1993, Bergsma 1995, Eitenmüller 1996, Marzischewski 1998, Pistner 1998, Suuronen 1994].

Es zeigt sich somit, dass es bei inzwischen umfangreichem Wissen über die Eigenschaften polymerer biodegradierbarer Stoffe in gewissen Grenzen möglich ist, allgemein gültige Aussagen abzuleiten. Die in vivo im Einzelnen zusammen wirkenden Faktoren variieren jedoch zu stark und beeinflussen die Biokompatibilität, das Degradationsverhalten und die mechanische Stabilität in einem zu großen Ausmaß, als dass das ideale biodegradierbare Material ohne konkrete Erfahrungen in der In-vivo-Anwendung bestimmt werden könnte.

Im Vorfeld einer Studie ist es nur möglich das am wahrscheinlichsten für den gezielten Einsatz geeignete Material zu bestimmen.

Für den Zweck einer zervikalen interkorporellen Spondylodese erscheint ein Polylactid gegenüber anderen degradierbaren Materialien besonders geeignet, da ihm im Allgemeinen Vorteile wie eine geringe inflammatorische Potenz, eine Einschätzung als nicht toxisch und eine, verglichen mit anderen degradierbaren Polyestern, hohe mechanische Güte und langsame Degradation zugeschrieben werden [Brady 1973, Cutright 1971, Hoffmann 1997, Miller 1977].

Durch Synthese eines Polylactids mit verschiedenen Volumenanteilen von Poly-L-Lactid und Poly-D, L-Lactid lassen sich die Eigenschaften des synthetisierten Stoffes beeinflussen und das Implantat somit noch genauer auf die zweckgebundenen Forderungen zuschneiden [Alexander 2002].

Ein bereits Erfolg versprechender, durch unsere Arbeitsgruppe in vitro getesteter, zervikaler 70/30 Poly-(L, DL)-Lactat-Cage soll nun in einer In-vivo-Studie am Schafsmodell zur Erhebung von biomechanischen Daten evaluiert werden.

1.4 Fragestellung und Hypothese

Ziel der Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob ein neuer Poly-(L, DL)-Lactid-Cage in der Lage ist, im zeitlichen Verlauf eine dem Goldstandard (Beckenkammspanspondylodese) im Hinblick auf die biomechanische Stabilität gleichwertige intervertebrale Spondylodese herbeizuführen.

Zur Beantwortung dieser Frage werden in der vorliegenden Arbeit mehrdimensionale Steifigkeitsmessungen an ovinen HWS-Segmenten, die mittels eines Poly-(L, DL)-Lactid-Cage stabilisiert wurden, mit den Messergebnissen nach Beckenkammspanspondylodese zu drei postoperativen Zeitpunkten verglichen.

In der vorliegenden Arbeit sind damit folgende Hypothesen zu überprüfen.

Nullhypothese I :

Die Ergebnisse der biomechanischen Messparameter (ROM, NZ, EZ, Steifigkeit) des neuen experimentellen Poly-(L, DL)-Lactid-Implantats sind gleich denen der Vergleichsgruppe mit implantiertem trikortikalen Beckenkammspan, die zum gleichen postoperativen Zeitpunkt bestimmt wurden.

Dementsprechend lautet die Gegenhypothese: Die biomechanischen Ergebnisse (ROM, NZ, EZ, Steifigkeit) der Poly-(L, DL)-Lactid-Gruppen sind niedriger oder höher, als die der Vergleichsgruppen.

Nullhypothese II :

Die biomechanischen Ergebnisse (ROM, NZ, EZ, Steifigkeit) sind zu den Zeitpunkten 3 Monate, 9 Monate und 24 Monate postoperativ innerhalb der mit der gleichen Methode operierten Gruppen gleich.

Bei Signifikanz muss diese Hypothese verworfen und die Gegenhypothese, nämlich, dass sich die Ergebnisse zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der BKS-Gruppe bzw. Der Cage-Gruppe unterscheiden, angenommen werden.