

4 Diskussion

4.1 Relevanz der In-vivo-Testungen und Wahl des Tiermodells

Die Einführung eines neuen Implantats zum klinischen Einsatz fordert vor Anwendung am Menschen die Evaluation an einem In-vivo-Tiermodell, um Information über das Heilungsverhalten und über Langzeiterfolge der Operationsmethode zu erlangen. Der tatsächliche Erfolg oder Misserfolg einer Operation mit Implantateinsatz lässt sich nicht an humanen Leichenpräparaten ermesen. So belegte Kandziora et al. [Kandziora 2002 d], dass die In-vitro-Bestimmung biomechanischer Daten über die durch einen Cage erzielte Primärstabilität keinen Schluss auf die sekundäre In-vivo-Stabilität der Spondylodese zulässt, so dass er eine In-vivo-Untersuchung für jeden Cage vor klinischem Einsatz fordert.

Im Besonderen die Nutzung von biodegradierbaren Materialien, die im Zuge ihrer Degradation zu komplexen Interaktionen mit dem „Gastorganismus“, wie hydrolytischer Spaltung, Phagozytose bis hin zu entzündlichen Fremdkörperreaktionen führen können und diese nicht nur durch die Materialbeschaffenheit alleine, sondern u. a. durch Größe, Molekulargewicht, Herstellungsprozess und mechanische Belastung nach Implantation beeinflusst werden, fordert die In-vivo-Testung jedes neuen Implantats.

Die Untersuchung eines humanen Implantates an einem Tiermodell ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn die Ergebnisse der Tierstudie möglichst weitgehend auf die beim Menschen bestehenden Verhältnisse übertragbar sind.

Die vorliegende Arbeit ist eine Teilstudie einer umfangreicheren Gesamtstudie, die neben biomechanischen Untersuchungen radiologische und histologische Arbeiten zur Untersuchung der Spondylodese zwischen C3 und C4 einschließt.

Bei der Wahl des geeigneten Tiermodells musste also eine Spezies gefunden werden, die nicht nur zu biomechanischen, sondern auch zu radiologisch und histologisch auf den Menschen weitgehend übertragbaren Ergebnissen führt.

Wissing et al. [Wissing 1990] nannten folgende Punkte, die bei der Auswahl eines Tiermodells zu Untersuchungen am Knochen zu berücksichtigen sind.

1. Die Form, Größe und Festigkeit des Knochens soll ein der Vorgehensweise beim Menschen analoges Vorgehen mit gleichem Instrumentarium und Implantaten am Modell erlauben.
2. Die biomechanische Belastung von Versuchstier und Mensch müssen vergleichbar sein.
3. Die Knochenregeneration beim Tier soll analog der des Menschen sein.
4. Die uniforme Reproduzierbarkeit der Reaktion bei gleichen Versuchsbedingungen muss gegeben sein.
5. Die Simulierung der beim Menschen zu erwartenden Langzeitfolgen sollte in kurzen Versuchszeiten beim Tier ablaufen.
6. Eine preiswerte und unter guten Laborbedingungen zu beantwortende Fragestellung ist zu berücksichtigen.

Ein häufig eingesetztes Modell bei histomorphometrischen Untersuchungen der Bandscheibe und biomechanischen Studien zu Fusionstechniken an der Wirbelsäule ist das Schafmodell [Wilke 1997].

Anatomische, radiologische und biomechanische Vergleichsstudien von ovinen und humanen Wirbelsäulen liegen vor.

Wilke et al. [Wilke 1997] zeigten in ihrer Studie, dass bei bestehenden Unterschieden die groben anatomischen Dimensionen eines Schafswirbels mit denen einer humanen Wirbelsäule vergleichbar sind. Kandziora et al. [Kandziora 2001 b] betrachteten die Vergleichbarkeit beider Spezies speziell im Hinblick auf die Anwendbarkeit von humanen Wirbelsäulenimplantaten am Schaf unter radiologischen, biomechanischen und anatomischen Gesichtspunkten und kamen zu dem Schluss, dass insbesondere die zervikale Wirbelsäule einen guten Vergleich der beiden Spezies zulässt und den Einsatz von humanen Implantaten erlaubt.

Sie fanden für die durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe im HWS-Bereich einen Unterschied von nur 1 mm. Außerdem konnten ähnliche Endplattenparameter für die Wirbel C4 und C5 nachgewiesen werden. Radiologische Funktionsaufnahmen in Flexion und Extension zeigten keine signifikanten Unterschiede der intervertebralen Winkel und ähnliche Lordosewinkel der HWS.

Mechanisch ist trotz der horizontalen Wirbelsäulenlage auch bei Quadrupeden von einer axialen Belastung der Wirbelkörper auszugehen. Durch Verspannung der Wirbelsäule mit Muskeln und Bändern, die den Biegemomenten der Schwerkraft entgegenwirken, kommt es

zu einer Fixierung der Wirbelsäule in ihrer natürlichen Krümmung, in Analogie zu einem gespannten Bogen (wobei die Wirbelsäule der Bogen ist und die Muskeln und Bänder die gespannt Sehne darstellen), mit axialer Belastung der Wirbel. Die axiale Lastenverteilung wird durch den Knochenaufbau mit Trabekelausrichtung von Endplatte zu Endplatte bestätigt [Smit 2002, Kummer 1959].

Wilke et al. [Wilke 1997] führten erstmals eine vergleichende biomechanische Studie durch, in der sie ihre gewonnenen ovinen Daten mit Literaturangaben humaner Daten verglichen.

Sie empfahlen bereits 1997 die Schafswirbelsäule als Tiermodell zur Implantatforschung. Sowohl Wilke et al. [Wilke 1997] als auch Kandziora et al. [Kandziora 2001 b] zeigten, dass trotz signifikanter Unterschiede beider Spezies besonders für die Rotation, die kraniokaudale Variation der ROM und der Steifigkeit qualitativ in allen Bewegungsrichtungen zwischen Schaf und Mensch ähnlich sind. Zudem trägt die meist aufrechte Kopfhaltung der Schafe zu einer dem Menschen ähnlichen Belastungsweise der HWS in vivo bei [Zdeblick 1993].

Die biomechanische Primärstabilität zervikaler Fixationstechniken wird unter anderem von der Bone Mineral Density (BMD) beeinflusst [Jost 1998]. Es konnte gezeigt werden, dass zwischen beiden Spezies kein signifikanter Unterschied der BMD besteht und, dass das Schaf zudem eine vierfach geringere Standardabweichung als humane Wirbelsäulen für diesen Parameter aufweist [Kandziora 2001b]. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit bei Nutzung des Schafes einer quasi BMD-unabhängigen biomechanischen Untersuchung.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse (radiologisch, anatomisch, biomechanisch) kamen Kandziora et al. [Kandziora 2001 b] zu dem Schluss, dass das Segment C3/4 die größte Ähnlichkeit zwischen humaner und oviner Wirbelsäule aufweist und damit für Untersuchungen humaner Implantate am besten geeignet ist.

Ein weiterer Punkt der für das Schaf und gegen andere Versuchstiere spricht, ist das Regenerations- und Wachstumsverhalten des ovinen Knochens, das im Vergleich zu anderen eingesetzten Versuchstierspezies wie Hund und Kaninchen verhältnismäßig langsam ist und damit in seiner Geschwindigkeit am ehesten dem des Menschen entspricht [Wissing 1990, Toth 2002, Sandhu 1995].

Ein nicht zu unterschätzender Vorteil des Schafmodells ist die Möglichkeit, die geforderte Homogenität der Versuchsgruppen in Bezug auf Alter, Gewicht, Geschlecht und Rasse mit relativ geringem Aufwand zu erreichen. Ebenso zeigt sich die Schafswirbelsäule im Hinblick auf die interindividuellen Unterschiede konstanter als humane Präparate, wie sich am Beispiel der BMD gezeigt hat. Auch die Revascularisationsvorgänge nach gesetzter Verletzung am

Knochen und in Bezug auf die Knochenumbauaktivität zeigten beim Schaf im Unterschied zu anderen Versuchstieren (wie dem Hund) ein homogeneres Bild [Wissing 1990]. Insgesamt kann so bei gleichen technischen Versuchsbedingungen von einer guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Das Schaf als landwirtschaftliches Nutztier ist zudem relativ preiswert und in genügend großer Anzahl zu beschaffen. Das geringe Aggressionspotenzial der weiblichen Tiere erleichtert die Gruppenhaltung und trägt zu einem unkomplizierten Umgang mit den Tieren und einer postoperativen relativ geringen Belastung der HWS bei Bodenfütterung bei. Auch die Kontamination der Wunden durch Belecken oder Beknabbern, wie es z. B. bei Hunden gesehen wird, fiel bei Schafen weg.

Man muss sich bei allen Übereinstimmungen und Vorteilen des Tiermodells gegenüber humanen Präparaten jedoch stets bewusst sein, dass jedes Tiermodell zur Erforschung von humanen Operationsmethoden letztendlich nur eine Kompromisslösung sein kann. Das Schaf zeigt sich unter den gegebenen Rahmenbedingungen insgesamt als das zur Erforschung eines neuen Cages am besten geeignete Tiermodell, wobei sich hier wiederum das Segment C3/C4 als das zur Erprobung von neuen Implantaten, gerade auch im Hinblick auf mechanische Untersuchungen, als am besten auf menschliche Verhältnisse übertragbar darstellt.

4.2 Biomechanische Untersuchung und Methodik

Der klinische Erfolg einer operativen Therapie der Wirbelsäule steht in engem Zusammenhang mit dem Wiedererlangen der physiologischen Stütz- und Schutzfunktion der Wirbelsäule für das Rückenmark und die Nervenwurzeln. Diese kann nur bei Wiederherstellung der Stabilität des betroffenen Bewegungssegments erfüllt werden.

Eine für lange Zeit gesicherte Versteifung eines Segments kann wiederum nur durch Erlangen einer knöchernen Fusion gesichert werden, die ihrerseits in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Frakturheilung durch Immobilisierung begünstigt wird [Debrunner 2002]. Die schnelle knöcherne Fusion ist für den Erfolg ausschlaggebend, da jedes Material bei wiederholter hoher Belastung (die Kompressionslast kann in Situ im Bereich der Wirbelsäule über das dreifache des Körpergewichts betragen) über die Zeit durch Überlastung und Ermüdungserscheinungen an mechanischer Stabilität verlieren wird und ohne unterstützende knöchernen Fusion versagt [Panajabi 1988 a, Panajabi 1988 b, Panajabi 1991].

Eines der wichtigsten Kriterien für die klinische Anwendbarkeit eines neuen Wirbelsäulenimplantats ist damit seine Fähigkeit Stabilität zu gewährleisten. Sowohl die

unmittelbar postoperative Primärstabilität, die allein durch die mechanischen Eigenschaften des Implantats sichergestellt werden muss, als auch die Sekundärstabilität, die mit der Zeit zunehmend durch die knöcherne Fusion getragen wird, sind von Bedeutung. Als ein wesentliches Maß für die Qualität der Fusion kann die Veränderung der Beweglichkeit im Intervertebralraum im Laufe der Zeit angesehen werden, da diese in direktem Zusammenhang mit einer knöchernen Durchbauung gesehen werden kann.

Nicht nur die einmalige Bestimmung der biomechanischen Parameter nach einem bestimmten postoperativen Zeitraum ist also von Interesse, sondern vielmehr gilt die Aufmerksamkeit auch dem zeitlichen Verlauf der erlangten intervertebralen Stabilität im Bewegungssegment.

Die biomechanische Evaluation des Implantats auf seine Fähigkeit Stabilität zu gewährleisten und die intervertebrale Bewegung im Segment über die Zeit in einem In-vivo-Modell zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten zu verringern, liefert damit unverzichtbares Wissen. Es erlaubt Aussagen sowohl über die direkte mechanische Kompetenz des Implantats, als auch indirekt über die die Fusion begünstigenden Eigenschaften und gibt damit Hinweise auf den möglichen Gesamtverlauf und das Langzeitergebnis der Therapie mittels des untersuchten Implantats.

Um eine den physiologischen Bedingungen möglichst ähnliche Situation während der biomechanischen Testung zu gewährleisten und damit eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die postoperative humane mechanische Situation zu erlangen, wurde in dieser Arbeit ein freier ungezwungener Testaufbau angewandt, der eine freie dreidimensionale Beweglichkeit des Versuchsobjekts zulässt. Dies wurde erreicht, indem die Kraft auf ein freies Ende des Testpräparats übertragen wurde und lediglich der untere Wirbel an der Testapparatur fixiert war. Ein Versuchsaufbau, bei dem beide Enden des Präparats mit der Testapparatur fest verbunden sind und das Wirbelsäulenende den Bewegungen der Testapparatur folgen muss, führt zur Vorgabe einer raumfesten Drehachse und verhindert damit die Möglichkeit physiologischer freier, dreidimensional gekoppelter Bewegungen [Panjabi 1991, Wilke 1998].

Das hier verwendete Wirbelsäulenmodell ist biomechanisch keine homogene Struktur. Ein Teil ist mit einem Implantat und einer simulierten Verletzung versehen, ein anderer ist mit Schrauben durchsetzt und wieder andere Strukturen sind unversehrt.

Ziel dieser Studie war die Prüfung der relativen Bewegung im operierten Zwischenwirbelraum, der Stelle der voraussichtlich geringsten Stabilität. Es war daher

wichtig, auf jeden Querschnitt über die gesamte Länge des Präparats eine gleich große Last einwirken zu lassen [Panajabi 1988 a, Panajabi 1991].

Wirkt eine Kraft F auf das Modell, so ist zu bedenken, dass sie an einem bestimmten Querschnitt mit einem Abstand r angreift und so ein Moment M erzeugt, das sich proportional zum Abstand ändert ().

Ließe man unter dieser Voraussetzung eine Kraft auf die Wirbelsäule wirken, so würde sie an den verschiedenen Querschnitten in unterschiedlichen Abständen angreifen und damit die Wirbelsäule bzw. das Segment über ihre Länge mit unterschiedlich großen Momenten belasten.

Belastet man die Wirbelsäule aber mit einem reinen Biegemoment, das per se unbeeinflusst von seinem Abstand zur Achse ist, so wird das auf die Wirbelsäule wirkende Moment über die gesamte Länge des Modells gleich groß sein [Panajabi 1988 a, Panajabi 1991].

Die Nutzung reiner Momente zur Testung eines Wirbelsäulenmodells erfüllt damit die Anforderung über das gesamte Wirbelsäulenmodell eine gleiche Kraftwirkung aufzubringen.

Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit ein Testaufbau verwendet, der über ein Draht-Rollensystem die Übertragung von einem Moment auf das Testobjekt ermöglicht, dabei gleichzeitig jedoch auch die dreidimensionale Bewegung der Wirbelsäule in sechs Bewegungsrichtungen (Rotation rechts/links, Neigung rechts/links, Flexion und Extension) zulässt. Neben den gegenüber eindimensionalen Testaufbauten teuren Produktionskosten und dem geringfügig längeren Versuchsaufbau, fällt als Nachteil der gewählten Testapparatur die Unmöglichkeit den Bewegungsablauf entlang einer Raumachse (Rotation, laterale Neigung, sagittale Neigung) in positive und negative Richtung kontinuierlich in einem Zyklus zu messen auf. Die positiven und negativen Bewegungen (Rotation rechts/Rotation links, Neigung rechts/Neigung links, Extension/Flexion) müssen getrennt, jeweils von der Mittelstellung aus, durchlaufen werden. Daraus konnten trotz standardisierten Testablaufs, bei nicht exakter Neutralstellung Fehlerquellen für die Messung der NZ und damit für die jeweilige ROM einer Bewegungsrichtung resultieren. Zu beachten ist dies insbesondere im Vergleich absoluter Ergebnisse zu anderen Studien, den in dieser Arbeit dargelegten Vergleich beeinflusst dies jedoch nicht, da alle Gruppen mit dem gleichen Versuchsaufbau getestet wurden.

4.3 Postoperative Beobachtungszeitpunkte

Die mechanische Stabilität einer operativen Wirbelsäulenversteifung mit einem biodegradierbaren Cage ist durch die ablaufenden dynamischen Prozesse wie Cagedegradation und Knochenfusion zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten als unterschiedlich anzunehmen.

Als Beobachtungszeiträume wurden für den Cage 3, 9 und 24 Monate für die Vergleichsgruppe mit implantierten BKS 3 und 9 Monate gewählt.

Nach 3 Monaten hat die Spondylodese an der Schafwirbelsäule bereits eingesetzt, ist aber noch nicht abgeschlossen [Cunningham 1999, Sandhu 1996, Thoth 2002]. Bei einer vom Hersteller angegebenen Degradationszeit von 24 Monaten können zu diesem Zeitpunkt Informationen über die Stabilität während der ablaufenden initialen knöchernen Fusion und initialen Cage-Degradation gewonnen werden. Der zweite Untersuchungszeitpunkt wurde auf 9 Monate gelegt, da nun die knöcherne Fusion an der Schafwirbelsäule bei Einsatz eines Autografts weit fortgeschritten bzw. erfolgt sein sollte. Es wird eine durchschnittliche Fusionszeit von 6 Monaten angegeben [Sandhu 1996]. Die Cagedegradation sollte weiter fortgeschritten sein und die Beurteilung der intersegmentalen Bewegung zu diesem Zeitpunkt einen Anhalt über die auf Cage und knöchernen Strukturen beruhende Stabilität geben.

Der letzte Beobachtungszeitraum von 24 Monaten für die Cage-Gruppe wurde zum Erlangen von Informationen über den weiteren Heilungsprozess und zum besseren Abschätzen von Langzeitergebnissen gewählt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Degradation des Cages abgeschlossen sein und die mechanische Stabilität somit alleine auf der knöchernen Fusion beruhen.

Auf eine Vergleichsgruppe mit einer Standzeit von 24 Monaten wurde verzichtet, da der BKS seit Jahren als Goldstandard gilt und in vielen Studien auch klinisch seine Fähigkeit, eine sichere Spondylodese zu erreichen unter Beweis gestellt hat, so dass nicht mit einem Zugewinn von neuen Information durch eine 24-Monatsgruppe gegenüber einer 9-Monatsgruppe bei einer durchschnittlichen Fusionszeit von 6 Monaten [Cornwall 2004, Sandhu 1996] zu rechnen war.

4.4 Diskussion der biomechanischen Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit kam ein aus 70 % PLLA und 30 % PDLLA bestehender Cage zur zervikalen interkorporellen Spondylodese zum Einsatz, um in einer tierexperimentellen

Langzeitstudie die biomechanische Eignung des Cages zu prüfen und gegebenenfalls eine Alternative zu den heute vermehrt eingesetzten und mit noch ungelösten Nachteilen behafteten Metallimplantaten und dem bis heute als Goldstandard geltenden BKS aufzuzeigen.

Poly lactide als aliphatische Polyester waren unter den ersten klinisch eingesetzten biodegradierbaren Materialien und sind die heute mit am häufigsten in der Medizin verwendeten biodegradierbaren Stoffe.

Sowohl biomechanische In-vitro-Studien als auch In-vivo-Versuche zum Einsatz von Poly lactiden als Wirbelsäulenimplantate liegen vor.

In In-vitro-Versuchen haben Poly lactide ihre Fähigkeit eine genügend hohe biomechanische Primärstabilität aufzuweisen, um den in der Wirbelsäule wirkenden Kräften standzuhalten und eine mit einer BKS-Spondylodese oder auch mit einem Titancage erzeugte Bewegungsverminderung gleichwertige Steifigkeit herbeizuführen, bewiesen [Khodadadyan-Klostermann 2001, Pflugmacher 2004, van Dijk 2003].

Auch der in dieser Studie implantierte Cage wurde zuvor in einer In-vitro-Studie an Schafhalswirbelsäulen im Vergleich zu einem intakten Wirbelsäulensegment, einem trikortikalen BKS und einem Harmscage untersucht. Der Cage führte zwar zu einer geringeren Steifigkeit für die Rotation gegenüber einer nativen Wirbelsäule, zeigte jedoch eine dem BKS und dem Harmscage gleichwertige Steigerung der Steifigkeit in allen getesteten Bewegungsrichtungen [Pflugmacher 2004].

Den In-vitro-Versuchen schlossen sich tierexperimentelle In-vivo-Studien an. Sie belegten die Fähigkeit eines PLLA-Cages in einem lumbalen Ziegenmodell eine höhere Fusionsrate erzeugen zu können als Titancages [Wuismann 2002 und Van Dijk 2002 b]. Biomechanisch konnte ein aus 70/30 PLDLLA bestehender lumbaler Cage eine Steifigkeitszunahme des operierten Segments von 3 zu 24 Monaten postoperativ zeigen [Toth 2002].

Klinisch wurde ein Wirbelsäulenimplantat aus 70/30 Poly-(L, DL)-Lactid von Lowe et al. [Lowe 2002] zum ersten Mal eingesetzt. Sie führten an 60 Patienten eine transforaminale lumbale intervertebrale Fusion bei degenerativen Bandscheibenerkrankungen durch. Bis zum Zeitpunkt der Studie, max. 9 Monate postoperativ, waren keine implantatkorrelierten Komplikationen aufgetreten.

Studien zur Stabilisierung der HWS mittels biodegradierbaren Cages liegen bisher nur mit Cages aus Poly lactid/Poly glycolid-Gemischen, nicht aber aus reinem Poly lactid vor [Cahill 2003, Lippmann 2004]. Auch beinhaltet keine der Studien eine dreidimensionale biomechanische Auswertung, sondern nur manuelle Stressanalysen. Cahill et al. [Cahill 2003]

stellten mit einer manuellen Stressanalyse eine Verminderung der Extension und Flexion postoperativ fest.

In der vorliegenden Studie wurde nun erstmals eine biomechanische dreidimensionale In-vivo-Untersuchung an einem biodegradierbaren Polylactid-Cage zur zervikalen Spondylodese durchgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind weniger viel versprechend als die o. g. Studien erwarten lassen.

Die Steifigkeit zeigte in der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Zunahme zwischen den 3 und 9 sowie den 9 und 24 Monatsergebnissen und auch der Vergleich der 3 und 24 Monatsergebnisse führte zu keiner signifikanten Erhöhung der Steifigkeit. Nur die Rotation rechts und Neigung links wiesen bei der Betrachtung der 24-Monatsergebnisse gegenüber den 3-Monatsergebnissen eine signifikante Abnahme der EZ auf. Die deskriptive Betrachtung der Mediane zwischen 3 und 9 Monaten postoperativ zeigte zunächst für alle Bewegungsrichtungen (ROM/NZ/EZ) eine geringe Abnahme der Relativbewegung (Ausnahme: NZ der Rotation links). Bei Betrachtung der 9- und 24- Monatsergebnisse war das Bild weniger homogen und zunehmend weniger vorhersagbar. Zwar zeigte sich für die Rotation rechts und die Neigung rechts eine Abnahme der ROM, NZ und EZ, für die Neigung links blieb jedoch einer Verminderung der ROM aus und für die ROM und NZ der Flexion sowie die ROM, NZ und EZ der Extension kam es sogar zu einer Verschlechterung, also einer Vergrößerung der Bewegungsausmaße.

Betrachtet man die Ergebnisse des hier getesteten Cages in direktem Vergleich zur Stabilisation mittels eines Beckenkammspans zeigte der Cage zu allen Untersuchungszeitpunkten größere Bewegungsausmaße als die BKS-Gruppe, bis auf wenige Ausnahmen (NZ der Rotation links und der Neigung rechts, EZ der Neigung links).

Nach 3 Monaten wies die Cage-Gruppe für die Flexion (ROM/EZ) bereits ein signifikant höheres Bewegungsausmaß und niedrigere Steifigkeitswerte gegenüber dem BKS auf. Nach 9 Monaten wurden signifikante Unterschiede für Rotation rechts (ROM/NZ) und links (ROM/NZ), Neigung rechts (NZ) und links (NZ) sowie für die Extension (NZ) gefunden.

Nach 24 Monaten zeigte die NZ aller Bewegungsrichtungen sogar im Vergleich zu den nur 9 Monate eingehielten BKS signifikant größere Bewegungsausmaße und für Flexion und Extension waren auch die ROM und die EZ signifikant größer als in der BKS-Gruppe.

Eine geringere Steifigkeit für den Cage zeigte sich nach 3 Monaten in der Flexion, nach 9 Monaten in der Rotation rechts und links sowie nach 24 Monaten in der Flexion und Extension.

Es traten somit bereits zum 3-Monatszeitpunkt erste Stabilitätsmängel gegenüber dem BKS auf, die in der Flexion deutlich wurden und auch durch die ventrale Stabilisation, die in In-vitro-Versuchen gerade die Flexion signifikant mindert, nicht kuptiert wurden [Green 2003, Pflugmacher 2004, Schulte 1989]. Die bereits 3 Monate postoperativ zu beobachtende schlechtere Stabilisierung durch den Cage wies zu diesem Zeitpunkt, an dem noch mit keiner tragenden knöchernen Fusion gerechnet werden konnte, in erster Linie auf ein Defizit der mechanischen Stabilität des Cages hin.

Im weiteren zeitlichen Verlauf sah man zwar einen dezenten Trend zur Minderung der Beweglichkeit im untersuchten Segment der Cage-Gruppen, der Vergleich zur BKS-Gruppe fiel jedoch zunehmend schlechter aus. Die Medianverläufe der Beweglichkeit wurden ab dem 9. postoperativen Monat uneinheitlich ohne eindeutige Tendenz. Im Vergleich zum BKS blieb der Cage auch im späten postoperativen Verlauf, 24 Monate nach Eingriff, hinter diesem deutlich zurück.

Es ist davon auszugehen, dass in den Cage-Gruppen zunächst eine Fusion initialisiert wurde mit Einwachsen von Binde-, Knorpel- und Knorpelgewebe, was anfangs zu einer geringen Bewegungseinschränkung allein durch das Auffüllen des ZWR führte.

Im Verlauf kam es jedoch zum Nebeneinander verschiedener Vorgänge auf Grund der mechanischen Insuffizienz des Cages mit ungenügender Ruhigstellung des Segments und anderen die Fusion hemmenden Faktoren, wie es eine Entzündungsreaktion ggf. bis hin zu einer osteolytischen Reaktion bewirken kann.

Damit können in den verschiedenen getesteten Wirbelsäulen sehr heterogene Heilungsbedingungen mit den unterschiedlichsten Reaktionen entstehen, die die knöcherne Heilung bremsen können und insgesamt ein Zurückbleiben der Stabilität der Cage-Gruppen hinter der der BKS-Gruppen bewirken.

Diese Vermutungen können durch die histologische Doktorarbeit, die die hier biomechanisch getesteten Wirbelsäulen nachfolgend histologisch untersuchte, untermauert werden.

Zum 3-Monatszeitpunkt zeigte sich ein Knochenanteil an der gesamten ROI (ROI = Region von Interesse: Bandscheibenraumhöhe und eine gewisse definierte Region der angrenzenden

Wirbelkörper) von 24.2 % und ein Knorpelgewebsanteil von 1.76 % mit einem Anteil von 6.75 % an mineralisiertem Knorpel. Bei 62.5 % der PLDLLA-Präparate überwog lockeres, zellreiches Bindegewebe, bei 37.5 % überwog das Knochengewebe, wobei es in keinem Fall zu einer vollständigen Überbrückung des ZWR kam [Eindorf 2005]. Wie auf Grund der biomechanischen Ergebnisse vermutet, kam es also zunächst zu einer beginnenden Fusion mit Einwachsen von Bindegewebe, Knorpel- und Knochengewebe, was Hinweise auf den Prozess der sekundären Knochenheilung sind. Die zum 3-Monatszeitpunkt nicht vorhandene volle Fusion überrascht zunächst nicht, wurden doch auch von anderen Autoren 3 Monate als zu kurzfristig für eine knöcherne Fusion angesehen [Thoth 2002, Cornwall 2004].

Zu diesem Zeitpunkt musste die operative Versteifung des Segments noch weitgehend alleine durch das Implantat getragen werden, das, wie die biomechanischen Ergebnisse aufzeigten, hierfür jedoch keine genügend große mechanische Kompetenz aufwies.

In den histologischen Präparaten wurde bereits 3 Monate postoperativ in 75 % der Cagepräparate eine Migration des Implantats von über 2 mm über die ventrale Kante des vierten Zervikalwirbels sichtbar und eine starke Deformierung von 50 % der Cages bis hin zur kompletten Zerberstung in kleine Fragmente 3 Monate postoperativ wurde deutlich [Eindorf 2005].

Es ist anzunehmen, dass die Extrusion des Cages durch eine ungenügende Fixierung des Cages zum einen und eine übermäßige postoperative Belastung der Halswirbelsäule zum anderen begünstigt wurde. Es ist davon auszugehen, dass durch die planen Auflageflächen des Cages, der zwischen der kranial konkaven und kaudal konvexen Deckplatte [Kandziora 2001 b] der angrenzenden Wirbelkörper Halt finden sollte, trotz des hier angewandten Distraction-Compression-Prinzips Mikrobewegungen möglich waren und der Cage ungleichmäßig belastet wurde. Weiterhin bewirkte die Konvexität der oberen Endplatte eines Schafswirbels, d. h. die untere Auflagefläche des Cages, eine größere Dimension der ZWR-Höhe ventral als in der Mitte bzw. im posterioren Bereich [Kandziora 2001b]. Damit wurde bei ventral und dorsal gleicher Höhe des Cages die Dislokation und ungleiche Belastung des Cages weiter begünstigt.

Hinzu kam ein erhöhter Druck im dorsalen Bereich des Zwischenwirbelraums in dem trotz sorgfältigster Präparation Bandscheibenreste verbleiben, da ihre Entfernung hohe Risiken für schwerwiegende Komplikationen birgt (Verletzung des Plexus venosus vertebralis internus anterior und des Rückenmarks). Diese Faktoren und die nicht limitierte Bewegungsfreiheit der Schafe nach der Operation können die Ventralisation des Cages und eine vorzeitige Fragmentation mitbewirkt haben.

Durch die veränderte Lage des Cages, in der nicht mehr die gesamte Auflagefläche einen Teil der Last übernahm, kam es zu Fehlbelastung und Überbelastung des Cages. Die Fehlage ihrerseits begünstigte weiter Bewegungen, da das Distraction-Compression-Prinzip nicht mehr wirkte.

Auch muss von einer gegenüber der in vitro ermittelten Abbaupzeit von 24 Monaten erhöhten Degradationsgeschwindigkeit ausgegangen werden. Es ist bekannt, dass sich In-vivo- und In-vitro-Degradationszeiten unterscheiden, da in vivo die Umgebungsbedingungen die Degradation mit beeinflussen [Weiler 2002, Van Dijk 2002 c, Mainil-Varlet 1997 b]. So bestimmen neben der Hydrolysegeschwindigkeit auch die nutritive Situation des Gewebes und die Belastungssituation am Implantationsort den Abbau mit [Claes 1992, Li 1998]. Es wird unter anderem angenommen, dass die zyklischen Kompressionsbelastungen in vivo zu Brüchen von molekularen Bindungen führen und Wassermoleküle, die für die Hydrolyse des Polymers nötig sind, in die Molekularstruktur hinein- sowie Wasser und Abbauprodukte mechanisch herausgepumpt werden. Hierdurch entsteht wiederum mehr Platz für eindringende Wassermoleküle und den Kontakt mit Polymermolekülen, so dass die Degradation gegenüber dem In-vitro-Abbau beschleunigt wird [Van Dijk 2002 c].

Die erhöhte mechanische Belastung führt über die Beschleunigung des Degradationsvorganges, mit dem auch stets eine Minderung der mechanischen Qualität des Materials verbunden ist, zu einer zusätzlichen Schwächung des Implantats [Weiler 2002, Gerlach 1987]. Der Zerfall des Cages in kleine Fragmente erhöht seinerseits das Oberflächen/Volumen-Verhältnis und damit die Angriffsfläche des Wassers und beschleunigt so die Resorption und die Minderung der Stabilität des Implantats [Lippmann 2004].

Durch einen schnellen Abbau des Materials kann es zur Überlastung der Gewebeclearance für die aziden Abbauprodukte (Milchsäuremoleküle) des Polylactids kommen, die bei Anhäufung zu einem pH-Wertabfall der Umgebung führen und eine Entzündungsreaktion initialisieren können [Hoffmann 1997, Heidemann 2002, Kulkarni 1966, Tayler 1994, Mainil-Varlet 1997 a]. Die Anhäufung der Abbauprodukte beruht dabei auf einem Ungleichgewicht von anfallenden Endprodukten und einer zu geringen Abtransportkapazität, die ihrerseits durch eine geringe Durchblutungsrate begünstigt werden kann [Böstman 1990 261, Böstman 1995]. Von einigen Autoren wurde eine Durchblutungsminderung im Zusammenhang mit ventraler Plattenstabilisierung, wie sie in der vorliegenden Studie erfolgt, beschrieben [Zdeblick 1993]. Neben der Erhöhung der Azidität, kann es durch Phagozytose von Debride kristalliner Polymere durch Granulozyten und Makrophagen und mitunter deren Zelltod zur Verstärkung der Entzündungsreaktion kommen. In Analogie zu nicht resorbierbaren Materialien werden

nach Implantation von biodegradierbaren Stoffen aufgetretene Osteolysen erklärt. Es ist bekannt, dass es nach Phagozytose von PMMA-(Polymethylmetakrylat)-Debrid über die Aktivierung von Makrophagen und Mediatorenfreisetzung mit Osteoklastenaktivierung zu Knochenresorption kommt [Horowitz 1991, Murray 1990, Minkin 1986, Hoffmann 1997]. Um diese Reaktionen, die verstärkt nach Implantation kristalliner Stoffe gesehen werden, zu vermeiden bzw. gering zu halten, wurde für diese Studie ein amorphes Polymer ausgewählt. Es wurde jedoch im Zuge der Degradation über eine Kristallisation von Abbauprodukten amorpher Polymere mit Ausbildung von kristallinen Bereichen berichtet [Hoffmann 1997, Li 1998, Li 1994, Göpferich 1996]. So können auch primär amorphe Stoffe zur Auslösung einer Makrophagen-Granulozytenreaktion führen.

Eindorf et al. [Eindorf 2005] fanden in ihrer histologischen Untersuchung in 87,5 % der PLDLLA-Cagepräparate zum 3-Monatszeitpunkt eine starke Fremdkörperreaktion und in ebenso vielen Fällen schwere osteolytische Defekte dritten Grades.

Die beschriebenen Vorgänge wirkten dem wünschenswerten Fortschreiten einer knöchernen Fusion entgegen, während der Cage-Abbau voranschritt.

Die ventrale Instrumentation musste zunehmend mehr Last übernehmen und bei fortschreitender Verminderung des ZWR durch Cagedegradation konnte es letztendlich zu einem Abscheren der Schrauben durch Überlastung der Schrauben und damit zum Schraubenbruch in einigen Wirbelsäulen kommen. Eine Vielzahl von Schraubenbrüchen wurde bereits einen Monat nach der Operation radiologisch dokumentiert.

Ein größeres Bewegungsausmaß der Cage-Gruppe gegenüber der BKS-Gruppe zum 3-Monatszeitpunkt ergibt sich aus dem oben Geschilderten. Der Wegfall der ventralen Instrumentation im mechanischen Sinne durch den Schraubenbruch begünstigte in diesen Wirbelsäulen gerade das große Bewegungsausmaß der Flexion, welche signifikante Unterschiede in ROM und EZ gegenüber der BKS-Gruppe aufweist.

Da zu diesem Zeitpunkt jedoch auch in der BKS-Gruppe die knöcherne Fusion erst im Entstehen war, fielen die Bewegungsunterschiede der beiden Gruppen zunächst bis auf die Flexion noch nicht signifikant aus.

Die neun Monate postoperativ erfolgte Untersuchung war vom Zeitpunkt so angelegt, dass sie das wünschenswerte Load-sharing-Prinzip mit zunehmender biomechanischer Stabilität bei fortgeschrittener knöcherner Fusion neben zunehmender Degradation hätte widerspiegeln können.

Biomechanisch ist jedoch keine signifikante Seigerung der Steifigkeit zu verzeichnen und der Unterschied zwischen der Cage- und der BKS-Gruppe ist größer geworden. Am häufigsten zeigten sich sowohl 9 als auch 24 Monate postoperativ die Signifikanzen in der NZ, die ein Maß für den Lockerungsgrad des Modells im Bereich der Verletzungszone ist und als Hinweis auf ein Abgleiten des Implantats im Bereich der Implantat-Knochen-Oberfläche und/oder auf ein Zusammensintern im Bereich der Instabilitätszone gewertet werden kann [Wilke 1998]. Dies wird durch die Arbeit von Eindorf et al. [Eindorf 2005] bestätigt. Histologisch fand sich zum 9-Monatszeitpunkt Cagemigration, Destruktion und Degradation mit ausgeprägten Entzündungsreaktionen und Osteolysen in fast unverändertem Ausmaß. Nach 9 Monaten hatte sich der Anteil an Knochengewebe zwar von 37,5 % auf 50 % in der Cage-Gruppe erhöht, zu einer knöchernen Verbindung der Wirbelkörper war es jedoch nicht gekommen. Weiterhin wiesen 75 % der PLDLLA-Präparate schwere Knochendefektzonen dritten Grades auf, die sich nun aber von zunächst einzeln abgrenzbaren, punktförmigen Lokalisationen auf die gesamte Länge der Deck- und Bodenplatte erstreckten.

Der Anteil der mehr als 2 mm über die ventrale Kante migrierten Cages war auf 87,5 % gestiegen, der Anteil an starken Entzündungsreaktionen war mit 87,5 % gleich geblieben [Eindorf 2005]. Zum einen fand man also zum 9-Monatszeitpunkt Hinweise auf fortschreitende Ossifikation mit Anstieg des prozentualen Knochengewebes, was eine Begründung für die dezente Minderung der Bewegungsausmaße zwischen den 3- und 9-Monatsergebnissen sein kann, zum anderen zeigten sich weiter ossäre Destruktionen.

Im Gegensatz dazu fand man in der BKS-Gruppe eine weiter fortgeschrittene knöcherne Fusion mit einem Überwiegen von Knochengewebe im ZWR in 75 % der Fälle wobei 2 Segmente sogar eine durchgängige knöcherne Verbindung zwischen den Wirbelkörpern aufwiesen und damit eine knöcherne Fusion erreicht hatten. Dies führte in der BKS-Gruppe zu einer zunehmenden biomechanische Stabilität in allen Bewegungsrichtungen.

Zu diesem Zeitpunkt wurde nun in der biomechanischen Untersuchung das Ausmaß, in dem die Stabilität der Cage-Spondylodese hinter der der BKS-Spondylodese zurückstand, sichtbar. Signifikante Unterschiede aller NZ der Cage-Gruppe mit Ausnahme der Extension traten auf. Die Rotation links und rechts zeigten zudem auch in der ROM und der Steifigkeit signifikante Defizite.

In dem inhomogenen Medianverlauf der Bewegungsausmaße zwischen 9 und 24 Monaten wurde das Nebeneinander von Osteolysen und Heilungsprozessen noch deutlicher. Zwar liegen für die 24-Monatspräparate keine histologischen Untersuchungen vor, es ist jedoch davon auszugehen, dass solange PLDLLA-Fragmente vorhanden waren, die

Fremdkörperreaktion mit osteoklastischer Aktivität unterhalten wurde. Da zum 9-Monatszeitpunkt laut histologischer Analyse noch reichlich Cagematerial vorhanden war [Eindorf 2005] und auch Toth [Toth 2002] in seiner Studie 24 Monate postoperativ bei Anwendung des gleichen Materials noch PLDLLA im Operationsgebiet nachwies, ist von einem Weiterbestehen von Knochenabbauprozessen neben osteoblastischer Aktivität zumindest mittelfristig auszugehen. Es kann angenommen werden, dass es je nach Lokalisation der Osteolysen in den verschiedenen Cagepräparaten zu Instabilitäten in unterschiedlichen Regionen kam. Da nicht alle Cages identisch implantiert wurden und auch die belassene Menge der Bandscheibenreste und deren Lokalisation unterschiedlich waren, dislozierten alle Cages in unterschiedlicher Weise und es entstanden in debridreichen Regionen vermehrt Osteolysen. Es ist davon auszugehen, dass in einigen Segmenten durch die Osteolysen und Degradation mit weiter bestehender Instabilität die Belastbarkeit des Kallus überschritten wurde und zur Entstehung von Pseudarthrosen führte. Eine Fixierung des verletzten Bereiches konnte durch den Cage nicht erreicht werden. Diese ist jedoch Voraussetzung für eine sekundäre Knochenheilung. Die mit Bewegung verbundene Dehnungsbelastung verhinderte die Bildung von Knorpel und Knochen, kollagenfasriges Bindegewebe kann jedoch auch bei Dehnungsbelastungen von über zehn Prozent gebildet werden [Perren 2002]. Zudem schreiben manche Autoren auch den im ZWR belassenen Bandscheibenresten an sich, neben ihrer Beeinflussung der Stabilität, eine Begünstigung von Pseudarthrosen zu [Li 2002, Mc Afee 2002]. So fand Mc Afee [Mc Afee 2002] eine Korrelation zwischen belassenen Bandscheibenresten und gehäuftem Auftreten von Pseudarthrosen. McNab et al. [Togawa 2004] ging davon aus, dass eine Fusion bei Belassen von Bandscheibenmaterial eher zum Scheitern verurteilt ist, da es für das fibröse Gewebe, das von den Bandscheibenresten ausgeht, einfacher ist in den ZWR einzuwachsen als für Knochen.

Es ist nicht auszuschließen, dass an anderen Stellen, an denen nur eine geringe Entzündungsreaktion stattgefunden hat bzw. die Entzündungsreaktion mit dem Schwinden von Cagedebride im ZWR abgenommen hat, eine Knochenproliferation fortschreiten konnte und in einigen Segmenten zu einem Überwiegen der osteoblastischen Vorgänge mit einer gewissen Stabilisierung in bestimmten Bewegungsrichtungen geführt hat. Auch die Entstehung einer Fusion ohne wesentliche ZWR-Sinterung bei einer geringen Dislokation des Cages und nur mäßigen Entzündungsreaktion in vereinzelten Fällen ist denkbar.

Das Nebeneinander von Osteolysen, ZWR-Sinterung, Fusionsvorgängen und Pseudarthrosen in den verschiedenen Segmenten der Cage-Gruppen macht das uneinheitliche Verhalten der

Mediane des Bewegungsausmaßes zwischen 9 und 24 Monaten und die asymmetrische signifikante Minderung der EZ der Rotation rechts und Neigung links von 3 zu 24 Monaten verständlich. Dies zeigte sich auch im Vergleich der 24-Monats-Cage-Gruppe mit den nur 9 Monate eingehielten BKS-Wirbelsäulen, die überwiegend eine fortgeschrittene Fusion aufwiesen. Es resultierten signifikant größere NZ-Beweglichkeiten in allen Bewegungsrichtungen und zudem eine signifikant höhere ROM der Extension und Flexion mit geringerer Steifigkeit in letzteren beiden Bewegungsrichtungen in der Cage-Gruppe. Insgesamt reichten die regenerativen Vorgänge nicht aus, um eine Steigerung der Steifigkeit, die die Stabilität über das gesamte Bewegungsausmaß widerspiegelt, zu erreichen.

4.4.1 Diskussion der Cage-Ergebnisse im Vergleich zu bereits veröffentlichten Studien

Der hier angewandte Cage gewährleistet nicht die nötige mechanische Stabilität, die das verlässliche Entstehen einer tragfähigen knöchernen Fusion sichert.

Bisher veröffentlichte Studien mit Polylactidcages zeichnen demgegenüber ein deutlich positiveres Bild.

Wuismann et al. [Wuismann 2002] und Van Dijk et al. [Van Dijk 2002 a, Van Dijk 2002 c] untersuchten PLLA-Cages zur lumbalen Spondylodese an Ziegenmodellen und konnten zeigen, dass es unter Anwendung eines PLLA-Cages zu höheren Fusionsraten als mit Titancages kommt. Die Cages zeigten nach 3 bzw. nach 6 Monaten erste Mikrocracks und waren mit 12 Monaten in Fragmente zerfallen. Nach 24 Monaten sah man eine fortgeschrittene Resorption des komplett fragmentierten Cages. In der Hälfte der Proben war der Cage nach 36 Monaten vollständig resorbiert und durch Trabekelknochen und fibröses Gewebe ersetzt.

Eine der wenigen Arbeitsgruppen, die in einer tierexperimentellen Studie einen PLDLLA-Cage untersuchte und neben histologischen und radiologischen Untersuchungen auch adäquate nicht destruktive Steifigkeitsmessungen durchführte, ist die um Toth [Toth 2002]. Sie untersuchte an Schafen einen aus 70/30 PLDLLA bestehenden lumbalen Cage, gefüllt mit autologer Spongiosa oder rhBMP2. Als Untersuchungszeitpunkte wählten Toth et al. [Toth 2002] 3, 6, 12 und 24 Monate und verglichen die Ergebnisse mit in Kadaverwirbelsäulen eingebauten Cages.

Biomechanisch zeigte sich eine Tendenz der Zunahme der Steifigkeit über die Zeit mit einer kleinen Verminderung zum 18-Monatszeitpunkt in 5 von den 6 getesteten (Neigung rechts und links, Rotation rechts und links, Flexion und Extension) Bewegungsrichtungen.

Histologisch bestand 3 Monate postoperativ nur bei einer von 4 Wirbelsäulen eine Fusion und der Autor vertrat die Meinung, dass dieser Zeitpunkt noch zu früh war, um eine knöcherne Fusion zu erwarten. 6 Monate postoperativ zeigte sich in einem Cage ein Bruch und zwei von vier Cages wiesen knöcherne Fusionen auf. 12 Monate nach Implantation waren 4 von 6 fusioniert. In den zu diesem Zeitpunkt nicht fusionierten Segmenten konnte eine signifikante Degradation des Cages mit Fissuren und Cagefragmenten nachgewiesen werden. Toth et al. [Toth 2002] sprechen von einer hohen Korrelation von Nicht-Fusion und Implantatdegradation zu den frühen Untersuchungszeitpunkten (6 und 12 Monate postoperativ). Die Proben zum 18- und 24-Monatszeitpunkt zeigten alle eine knöcherne Fusion. Zu allen Zeitpunkten fanden sie eine milde bis moderate Entzündungsreaktion, die zum Zeitpunkt der Hauptdegradation zunahm. Es kam jedoch zu keiner unerwünschten Entzündungsreaktion mit Osteolysen.

Alle Studien resümieren, dass Polylactide durchaus eine mögliche Alternative zu metallischen Cages wären.

Die Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der vorliegenden Studie und den genannten, müssen in den Unterschieden der Studien gesucht werden.

Zum einen sind die Materialien des Cages nicht identisch, zum andern muss der unterschiedliche Implantationsort berücksichtigt werden. So nutzten Van Dijk et al. [Van Dijk 2002a, Van Dijk 2002c] und Wuismann et al. [Wuismann 2002] reines Poly-L-Lactid ohne Beimengung von DL-Lactid, dem eine kürzere Degradationszeit und geringere mechanische Stabilität zugesprochen wurde [Gogolewski 2000, Kulkarni 1971, Södegard 2002].

Toth et al. [Toth 2002] nutzte zwar in der Polymerzusammensetzung gleiches Material, er machte jedoch keine Angaben zum Molekulargewicht oder Herstellungsverfahren, die ihrerseits ausschlaggebend auf Degradationszeit und mechanische Kompetenz wirken können [Gogolewski 2000].

Von ebenso entscheidender, wenn nicht sogar größerer Relevanz scheinen die Implantationsmethode und der Implantationsort zu sein. Die LWS-Beweglichkeit von Quadrupeden und des Menschen liegen in allen Bewegungsrichtungen hinter der Beweglichkeit der HWS [Wilke 1997]. Dies führt in einem Tiermodell, in dem eine postoperative Orthesenanlage oder eine vernunftgesteuerte Schonung nicht erfolgt, zu besseren Bedingungen hinsichtlich der postoperativen Ruhigstellung im Bereich der LWS.

Auch muss von einer anderen Lagerung des Cages im lumbalen als im zervikalen ZWR ausgegangen werden. Da der ZWR in der Implantationshöhe L3-4 [Van Dijk 2002 a, Van Dijk 2002 c] bzw. L4-5 [Toth 2002] nur 4.5 bzw. 4.3 mm [Wilke 1997] beträgt, der Cage mit einer Implantationshöhe von 10 mm bzw. 14 mm jedoch deutlich darüber lag, wurde ein Lagerungsbett für den Cage in den angrenzenden Wirbelkörpern mit Endplattenperforation geschaffen. Der Cage lag damit fest eingebettet in Wirbelkörpermulden; eine Dislokation war so deutlich erschwert und die Primärstabilität erhöht [Van Dijk 2002 a]. Auch die Belastung des Cages bei gleichmäßig engem Kontakt des Implantats mit der Oberfläche, der extra geschaffenen und damit der Form des Cages ideal angepassten Mulde führte zu einer gleichmäßigen Belastung des Cages. Der enge Kontakt zu gut durchblutetem vertebrealen Trabekelknochen förderte zudem den schnellen Abtransport von Degradationsprodukten und konnte damit einer Entzündungsreaktion entgegenwirken [Suuronen 1998, Van Dijk 2002 a]. Auch wurde von einigen Autoren allgemein auf die Verbesserung der schleichenden Substitution innerhalb des Cages durch Knochen ohne Stabilitätsverlust bei Perforation der Endplatte hingewiesen [Boden 1995, Hollowell 1996, Van Dijk 2002 a].

Die LWS bietet zumindest unter den angewandten Operationsmethoden eine scheinbar günstigere Umgebung mit einfacher zu beherrschenden biomechanischen Bedingungen im Gegensatz zur HWS. Hier erfolgt die Implantation ohne die Schaffung eines die Primärstabilität erhöhenden artifiziellen Lagers für den Cage mit Deckplattenperforation. Der Cage muss zwischen den gewölbten Begrenzungen des ZWR auf einer konvexen, nach ventral abfallenden Fläche Halt finden, bei einer der LWS gegenüber insgesamt natürlich höheren Beweglichkeit.

Bei genauer Betrachtung der erfolgreichen LWS-Cage-Studien finden sich jedoch auch Hinweise auf Abläufe, die nicht den Idealvorstellungen einer Fusion mittels biodegradierbarem Cage entsprechen und unter anderen Bedingungen vielleicht auf ein vorzeitiges Versagen der Cages hinweisen können, unter den Bedingungen der LWS jedoch nicht zu einem insgesamt negativen Ergebnis führten.

Bei Van Dijk et al. [Van Dijk 2002 c] traten bereits 3 Monate postoperativ, zu einem Zeitpunkt an dem im Allgemeinen noch nicht mit einer knöchernen Fusion gerechnet werden kann, erste Mikrocracks in den Cages auf, dennoch kam es zu einer besseren Fusionsrate als nach Stabilisierung mittels metallischen Cages.

Toth et al. [Toth 2002] fanden in nicht fusionierten Segmenten eine signifikante Degradation des Cages zu den frühen Untersuchungszeitpunkten (6 und 12 Monaten), doch überwog bei ihnen die Degradation nach 18 Monaten mit knöchernen Fusionen und Stabilitätszunahme.

Nach diesen Überlegungen bleibt offen, ob die anspruchsvollen biomechanischen Bedingungen der HWS einen so großen Einfluss auf die Vorgänge der Degradation und die mechanischen Eigenschaften des Cages hatten, dass der Cage implantiert in die LWS ggf. ähnlich gute Ergebnisse erzielt hätte wie das Implantat der Thoth-Studie [Toth 2002].

Sicher zu schlussfolgern ist jedoch, dass das in der vorliegenden Studie verwendete Implantat, insbesondere in der anspruchsvollen Umgebung der HWS, nicht zur intervertebralen Spondylodese geeignet ist.

4.4.2 Diskussion der BKS-Ergebnisse im Vergleich zu bereits veröffentlichten Studien

Die BKS-Gruppen zeigten im zeitlichen Verlauf von 3 zu 9 Monaten in allen Bewegungsrichtungen für ROM, NZ und EZ eine signifikante Verringerung des Bewegungsausmaßes und Zunahme der Steifigkeit. Dies steht im Einklang mit anderen Studien und den Ergebnissen der histologischen Doktorarbeit [Eindorf 2005] des Gesamtprojekts, die das Entstehen einer knöchernen Fusion mit Zunahme der Steifigkeit über die Zeit belegten. In ihrer histologischen Doktorarbeit, die die in der vorliegenden Arbeit evaluierten Präparate untersucht, beschreiben Eindorf et al. [Eindorf 2005] eine signifikante Zunahme der Knochenfläche bezogen auf die region of interest von 25.31 % nach 3 Monaten auf 30.07 % nach 9 Monaten. Zwei von acht Präparaten zeigten nach 9 Monaten eine komplette knöcherne Überbrückung zwischen den beiden benachbarten Wirbelkörpern C3 und C4 und erfüllten so das Kriterium einer Fusion [Eindorf 2005].

Cornwall et al. [Cornwall 2004] führten eine biomechanische und radiologische Arbeit an einem Schafsmodell nach Diskektomie und Fusion mit einem trikortikalen BKS und anteriorer biodegradierbarer Platte durch. Sie fanden in Analogie zu den hier gefundenen Ergebnissen eine Reduktion der ROM, wobei sie die Untersuchungszeitpunkte 6 und 12 Monate postoperativ gewählt hatten. Radiologisch zeigte sich eine Fusion in ihrer Arbeit nach 6 Monaten. Cahill et al. [Cahill 2003] führten 3 Monate nach einer interkorporellen Spondylodese mittels BKS eine manuelle Stressanalyse durch, die eine Steigerung der Steifigkeit im Vergleich zu den benachbarten Segmenten zeigte. Gleiches bestätigt Lippmann et al. [Lippmann 2004] mit einer manuellen Stressanalyse nach 6 Monaten, er fand histologisch bei einer von sieben Wirbelsäulen eine knöcherne Fusion. Auch klinische Studien haben bestätigt, dass es nach Implantation eines trikortikalen BKS zu Fusionsraten von 88 % - 97 % [Gore 1984, Robinson 1962, Schnee 1997] kommen kann, wobei

radiologisch klinische Studien häufig eine höhere Fusionsrate angeben, als histologisch nachweisbar wären [Zdeblick 1993] und auch die Beobachtungszeiträume der klinischen Studien waren meist länger [Robinson 1962, Gore 1984], als die der vorliegenden Studie, so dass höhere Fusionsraten als in der histologischen Arbeit von Eindorf et al. [Eindorf 2005] durchaus verständlich sind.

Der Vergleich der Absolutwerte der 3- und 9-Monatsergebnisse mit Literaturangaben ist nur dann sinnvoll, wenn sowohl das operative Vorgehen als auch der Versuchsaufbau und die Testbedingungen mit den Voraussetzungen, die in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kamen, übereinstimmen.

Arbeiten in denen die Versuchsbedingungen mit denen in der vorliegenden Arbeit übereinstimmen und in denen die absoluten Ergebnisse tabellarisch aufgeführt sind, haben Kandziora et al. [Kandziora 2002 a, Kandziora 2002 b] veröffentlicht. Sie führten eine ventrale Spondylodese mittels BKS, jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studien ohne ventrale Verplattung, jeweils als Vergleichsgruppe an einem zervikalen Schafsmodell mit biomechanischer Evaluation nach 3 Monaten durch. Die Ergebnisse des Bewegungsausmaßes und der Steifigkeit sind in der Größenordnung mit den vorliegenden 3-Monatsergebnissen dieser Studie vergleichbar, wenn auch die Mittelwerte der ROM in der vorliegenden Studie in 4 (Rotation rechts, Rotation links, Neigung rechts, Flexion) von sechs Bewegungsrichtungen zwischen 0.2° (Neigung rechts) und 1.3° (Rotation links) unter denen von Kandziora et al. [Kandziora 2002 a, Kandziora 2002 b] veröffentlichten Werten lagen. Die Neigung links lag im Mittelwert über denen der Studien von Kandziora et al. [Kandziora 2002 a, Kandziora 2002 b].

Ebenso wie in der vorliegenden Studie waren bei Kandziora et al. [Kandziora 2002 a, Kandziora 2002 b] die größten Bewegungsausmaße in der Seitneigung mit über 4° zu verzeichnen. Auch an intakten Segmenten fand sich die größte Beweglichkeit der zervikalen Wirbelsäule des Schafes in der Neigung [Wilke 1997, Pflugmacher 2004, Kandziora 2001 b]. Die geringeren Bewegungsausmaße in der vorliegenden Studie könnten in der zusätzlichen ventralen Platteninstrumentation begründet liegen. Die Anwendung einer ventralen Instrumentation kam zum Einsatz, da es durch die mangelnden Möglichkeiten einer postoperativen Ruhigstellung mittels Orthese am Schaf zu übermäßiger Belastung des Spondylodesesegments mit Extrusion des Cages, v. a. nach ventral, kommen kann. Auch ist die Kombination von intervertebraler Spondylodese und ventraler Instrumentation in der Humanmedizin ein anerkanntes Vorgehen [Bremer 1983, Schulte 1989, Zdeblick 1993].

In einem dieser Studie vorausgehenden Vergleich der Spondylodese mittels des hier erprobten PDLLA-Cages und eines BKS mit und ohne ventraler Platte an Kadaverschafwirbelsäulen, führte die Instrumentation zu einer signifikanten Verringerung der ROM und Erhöhung der Steifigkeit während der Flexion und Extension. Auch während der Neigung und Rotation konnte eine geminderte ROM und erhöhte Steifigkeit, wenn auch ohne signifikante Veränderung, festgestellt werden [Pflugmacher 2004]. Ebenso belegten Green et al. und Schulte et al. [Green 2003, Schulte 1989], dass es zu einer signifikant höheren biomechanischen Stabilität einer intervertebralen BKS-Spondylodese mit zusätzlicher ventraler Platteninstrumentation in allen Bewegungsrichtungen kommt. Auch Schulte et al. [Schulte 1989] fanden die ausgeprägteste Minderung des Bewegungsausmaßes in der Flexion. Im Gegensatz zu diesen Studien fand sich in der vorliegenden Studie nicht in allen Bewegungsrichtungen eine Minderung des Bewegungsausmaßes und der größte Stabilitätsunterschied lag in der Rotation vor. Außerdem fiel die ROM der Neigung links in der vorliegenden Arbeit sogar größer aus, als in der Studie ohne ventrale Platte und die Extension zeigte keinen Unterschied. Zusätzlich fielen die Unterschiede der ROM sowohl der Neigung (rechts: 0.2° , links: 0.6°), als auch der Rotationen (rechts: 1.2° , links: 1.3°) und der Flexion (0.8°) geringer aus, als die Standardabweichungen, die Kandziora et al. [Kandziora 2002 a, Kandziora 2002 b] in seinen Studien ohne ventrale Verplattung angaben.

Der Vergleich der Absolutwerte mit der Studie von Schulte et al. [Schulte 1989], der ebenso eine In-vitro-Untersuchung mit Beckenkammstabilisierung und zusätzlicher Verplattung durchführte, ist nicht möglich, da er die Operation zum einen an dem Segment C5-6 vollzog, geringere Momente wirken ließ und letztlich nicht Gradzahlen, sondern die prozentuale Minimierung der Bewegung in Relation zu einem intakten Segment angab.

Zieht man die Studien von Pflugmacher et al., Green et al. und Schulte et al. [Pflugmacher 2004, Green 2003, Schulte 1989], die einen direkten Vergleich einer Spondylodese mit und ohne Platte betrachten, zum Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen heran, um die Frage nach der Beeinflussung der Platte auf die Stabilität nach 3 Monaten Standzeit zu beurteilen, muss bedacht werden, dass die genannten Studien stets In-vitro-Versuche sind. Sie messen somit die Primärstabilität, die in erster Linie durch die Eigenschaften der Implantate bestimmt wird. Mit zunehmender postoperativer Zeit kommt es jedoch zu einer knöchernen Fusion, die ihrerseits die stabilisierende Aufgabe übernimmt und die mechanischen Komponenten der Implantate treten für die Gesamtstabilität in den Hintergrund. Die Aussagekraft der Vergleiche mit den oben genannten In-vitro-Versuchen bleibt damit eingeschränkt.

Ein aussagekräftiger statistischer Vergleich, um zu einem Maß der Veränderung der ROM einer Spondylodese mittels BKS mit und ohne Platte nach 3 Monaten zu gelangen, ist nicht möglich. Für die einzigen unter gleichen Bedingungen nach 3 Monaten postoperativ durchgeführten Studien von Kandziora et al. [Kandziora 2002 a, Kandziora 2002 b] mit BKS-Stabilisierung ohne Platte liegen lediglich die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in Veröffentlichungen vor. Für die Berechnung der Statistik sind jedoch die Werte der einzelnen Präparate notwendig.

Es ist davon auszugehen, dass die recht geringen Unterschiede zwischen den vorliegenden Ergebnissen und der Arbeit von Kandziora et al. [Kandziora 2002 a, Kandziora 2002 b] 3 Monate postoperativ, die zudem nicht einheitlich in allen Bewegungen zu einer Minderung des Bewegungsausmaßes führten und im Bereich der angegebenen Standardabweichungen lagen, weniger auf die ventrale Stabilisierung zurückzuführen waren, als viel mehr aus den stets auftretenden Schwankungen von Ergebnissen, die entstehen wenn man zwei kleine Versuchsgruppen (Kandziora $n = 8$, hier $n = 4$ Tiere) aus einer sehr viel größeren Grundgesamtheit testet, resultierten.

Selbst wenn man davon ausgeht, dass auch nach 3 Monaten Einheilung die Platte die Stabilität ausschlaggebend beeinflusst, hätte dies auf die Vergleichbarkeit der Werte innerhalb der vorliegenden Studie keinen Einfluss, da alle Gruppen mit den gleichen Platten und Schrauben versorgt worden sind.

Ein Vergleich der 9-Monatsergebnisse mit Literaturangaben ist nicht möglich, da keine Studien, die unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt wurden, existieren.

Es wird in dem oben Gesagten deutlich, dass der Vergleich mit Literaturangaben letztendlich meist durch sehr heterogene Versuchsaufbauten oder unterschiedliches operatives Vorgehen sowie der Art der Ergebnisweiterverarbeitung und Veröffentlichung scheitert und die Beantwortung einer Fragestellung nur aus Literaturvergleichen im Bereich der Biomechanik meist unbefriedigend bleibt.

4.4.3 Schlussfolgerung

Der hier erstmal in vivo getestete biodegradierbare Cage aus 70/30 PLDLLA, dessen Material sich in vergleichbaren lumbalen Cages in vivo und während humaner lumbaler Anwendung

bereits bewährt hatte, ist als zervikales Implantat als Alternative zum heutigen Goldstandard nicht geeignet.

In der biomechanisch anspruchsvollen Umgebung der HWS weist der Cage bereits 3 Monate postoperativ gegenüber einem autologen Knochenimplantat signifikant schlechter stabilisierende Eigenschaften auf. Mit zunehmender postoperativer Zeit wird die mechanische Insuffizienz gegenüber dem mit 9 Monaten fusionierenden BKS zunehmend deutlich und die Langzeitergebnisse mit 24 Monaten Einheilungszeit bestätigen, dass das zuverlässige Entstehen einer knöchernen Fusion mit dem getesteten Implantat nicht gewährleistet ist. Der BKS zeigt hingegen erneut seine zufrieden stellenden stabilisierenden Eigenschaften mit Induktion einer knöchernen Fusion.

Ein klinischer Einsatz des getesteten Implantats steht damit außer Frage und der BKS muss, trotz seiner Entnahmemorbidität und Risiko zu Pseudarthrosenbildung, weiter als Goldstandard zur ventralen interkorporellen einsegmentalen Spondylodese angesehen werden.

Insgesamt wird in dieser Studie deutlich, dass ein hohes Maß an frühzeitiger mechanischer Instabilität und früher Cagedegradation, was in Wechselwirkung zueinander steht, mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Nichtfusion des Segments führt.

Toth et al. [Toth 2002] spricht von einer hohen Korrelation von Nichtfusion und Implantatdegradation zu frühen Untersuchungszeitpunkten (6 und 12 Monate postoperativ).

Dies entspricht dem lange bekannten Wissen, dass zwar ein geringes Maß an Belastung die Knochenheilung fördert, zu frühe und zu große Mobilität jedoch zur Ausbildung von Pseudarthrosen führt.

Die Studie zeigt des Weiteren, dass biomechanische In-vivo-Studien an Großtieren unverzichtbar vor dem klinischen Einsatz eines neuen Wirbelsäulenimplantats sind. Auch bei erfolgreichen In-vitro-Versuchen mit dem gleichen Implantat und viel versprechenden In-vivo-Versuchen mit Implantaten aus vergleichbarem Material, hat sich im Einklang mit anderen Studien gezeigt, dass die getestete In-vitro-Stabilität nicht auf In-vivo-Bedingungen übertragbar ist.

In-vivo-Versuche, die nicht exakt mit dem zu beurteilenden Implantat und unter absolut gleichen Versuchsbedingung durchgeführt wurden, können nicht zur Beurteilung herangezogen werden. So stellt die HWS als Implantationsort ein mechanisch anspruchsvolleres Terrain als die LWS dar und auch bei gleicher Polymerzusammensetzung

wirken zu viele andere Faktoren an der mechanischen Stabilität biodegradierbarer Materialien mit, um von vorliegenden Studien auf das Verhalten eines neuen Cages zu schließen.