Aus dem Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin und der Tierexperimentellen Einrichtung des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité – Campus Virchow Klinikum Berlin

# VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN VON LEEREN UND VON MIT OSTEOINDUKTIVEN MATERIALIEN GEFÜLLTEN TITAN-CAGES ZUR SPONDYLODESE DER HALSWIRBELSÄULE IM TIERMODELL SCHAF

**Radiologische Evaluation** 

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin

> vorgelegt von **Christine Hanke** Tierärztin aus Rostock

> > Berlin 2010

Journal-Nr.: 3439

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Dekan:	UnivProf. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter:	PD Dr. Christian Große-Siestrup
Zweiter Gutachter:	UnivProf. Dr. Johanna Plendl
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. Georg Bergmann

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

animal models, fibrin, intervertebral discs, parathyrin, radiography, sheep, spine

Tag der Promotion: 14.07.2011

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek* 

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <a href="http://dnb.ddb.de">http://dnb.ddb.de</a> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-003-4 Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2011 Dissertation, Freie Universität Berlin D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law. No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved © Mensch und Buch Verlag 2011 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de Für Tilli

# Inhaltsverzeichnis

1.	Ein	leitung und Ziele der Untersuchung	6
2.	Sta	nd des Wissens	8
2	2.1.	Wirbelsäule	8
2	2.2.	Anatomie des Wirbels und der Bandscheibe	9
2	2.3.	Intervertebrale Spondylodese	10
2	2.4.	Implantate	10
2	2.5.	Autologe Materialien	12
2	2.6.	Osteokonduktive und osteoinduktive Materialien	13
2	2.7.	Beurteilung der intervertebralen Spondylodese – Radiologie	15
3.	Mat	erial und Methoden	17
Э	8.1.	Tiermodell Schaf	17
Э	8.2.	Gruppenplan	18
З	3.3.	Cage	18
Э	8.4.	Fibrin	19
3	8.5.	Modifiziertes Parathormon	19
Э	8.6.	Operation	20
З	8.7.	Radiologische Auswertung	25
	3.7.1	1. Röntgen in vivo	25
	3.7.2	2. Computertomographie in vitro	27
З	8.8.	Statistische Untersuchungen	29
4.	Erg	ebnisse	30
4	l.1.	Operationsbefunde	30
4	l.2.	Röntgen	31
	4.2.7	1. Bandscheibenraumhöhe, ventral	31
	4.2.2	2. Bandscheibenraumhöhe, Mitte	32
	4.2.3	3. Bandscheibenraumhöhe, dorsal	33
	4.2.4	4. Bandscheibenraumhöhe, Durchschnitt	34
	4.2.5	5. Änderung der Bandscheibenraumhöhe	35
	4.2.6	6. Intervertebralwinkel	36
	4.2.7	7. Fusionsscore Röntgen	38
4	.3.	Computertomographie	39
	4.3.1	1. Knochendichten im Cage	40
	4.3.2	2. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage vs. Mittelwert C3/C4	41
	4.3.3	<ol><li>Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage III</li></ol>	42

	4.3.4	4. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage IV	43
	4.3.5	5. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage IV vs. Mittelwert C3	44
	4.3.6	6. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage III vs. Mittelwert C4	45
	4.3.7	7. Knochendichten: Vergleich zentraler vs. peripherer Cagebereich	46
	4.3.8	3. Fusionsscore qCT	47
4	4.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
5.	Dis	kussion	51
Ę	5.1.	Tiermodell Schaf	51
Ę	5.2.	Operation und Beobachtungszeitraum	53
Ę	5.3. Analyseverfahren		53
Ę	5.4.	Box-Cage	55
Ę	5.5.	Materialien	56
Ę	5.6.	Schlussfolgerung und klinische Relevanz	57
6.	Zus	ammenfassung	59
7.	Sur	nmary	60
8.	Lite	raturverzeichnis	61
9.	Abb	bildungs- und Tabellenverzeichnis	74
ę	9.1.	Abbildungen	74
ę	9.2.	Tabellen	75
ę	9.3.	Abkürzungsverzeichnis	77
Ar	hang	J	79
Da	inksa	gung	93
Eid	desst	attliche Versicherung	94
			-

# 1. Einleitung und Ziele der Untersuchung

Die operative Wirbelsäulenversteifung, die Spondylodese, dient der Behandlung von degenerativen und entzündlichen Bandscheibenerkrankungen, Wirbelkörperfrakturen, Wirbelkörpertumoren oder Wirbelbogenschlussstörungen. Eine möglichst rasche und solide Fusion zweier Wirbelkörper wird bei diesem Therapieverfahren angestrebt.

Der trikortikale Beckenkammspan war jahrzehntelang der sogenannte Goldstandard zur interkorporellen Spondylodese der Halswirbelsäule. Eine erhebliche Morbidität bei der Entnahme des autologen Materials, Sinterung, Zusammenbruch oder Wanderung des Implantats mit daraus resultierender kyphotischer Deformität sowie Bildung von Pseudarthrosen fordern die Entwicklung von alternativen Implantaten.

Der intervertebrale Cage dient der mechanischen Stabilität des Wirbelsegments. Dieser gewährleistet eine Aufrechterhaltung des Zwischenwirbelspaltes und somit die uneingeschränkte Funktion von Wirbelsäule und Rückenmark. Eine Kompression des Rückenmarkkanals kann schmerzhafte Fehlstellungen, Myelopathien oder Radikulopathien zur Folge haben.

Die Forschung der letzten Jahre brachte unterschiedliche Bandscheibenimplantate resp. Cages hervor. Prof. Harms verwendete bereits 1986 einen zylindrischen metallischen Bandscheiben- bzw. Wirbelkörperersatz [41]. Seitdem wurden unter anderem Implantate im Schrauben-, Box- und Zylinder-Design [112] entwickelt. Der Einsatz der Cages in den Zwischenwirbelspalt erfolgt von ventral ohne zusätzliche Verankerung mittels Syntheseplatten.

Bei einer kombinierten Anwendung von Cages und osteoinduktiven Materialien, die in das Implantat eingefügt werden, sollte erwartungsgemäß eine initiale Stabilität gewährleistet sein und die gewünschte Fusion beschleunigt werden. Des Weiteren entfällt durch dieses Verfahren die mit erhöhter Erkrankungsrate verbundene Spongiosaentnahme.

Als Trägermaterial für das in dieser Studie verwendete osteoinduktive Protein, eine in Abschnitt 3.5 erläuterte Modifikation des Parathormons, dient Fibrin. Dieser Carrier ist für das Versuchsvorhaben Mittel der Wahl, da er resorbierbar und biokompatibel ist sowie Stoffe darin infiltrativ aufgenommen werden können. Die Modifikation der Proteine ermöglicht die kovalente Bindung an die Fibrinmatrix und die durch Proteasen bedingte lokale Freisetzung. Dadurch lässt sich eine systemische Wirkung der Hormone resp. Wachstumsfaktoren vermeiden und es sind geringere Mengen notwendig.

6

Vorangegangene Versuche zeigten, dass die Halswirbelsäule von Schafen zum Zwecke der experimentellen Spondylodese gut geeignet ist, da sie der humanen Wirbelsäule anatomisch und biomechanisch sehr ähnlich ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist der radiologische Vergleich der Spondylodese nach Einsatz von Cages mit unterschiedlichen Konzentrationen eines osteoinduktiven Materials. Als Kontrollgruppen fungieren drei Gruppen: eine Leercage-Gruppe, eine Gruppe, in die Cages mit Spongiosa implantiert wird und eine Gruppe mit Fibrin. Nach einer Standzeit der Tiere von 12 Wochen ist eine beginnende Verknöcherung des Zwischenwirbelspaltes zu erwarten. Die Bandscheibenraumhöhe wird anhand von Standard-Röntgenbildern, die präund postoperativ, nach 8 Wochen und post mortem nach 12 Wochen aufgenommen werden, gemessen. Des Weiteren wird die Knochendichte mittels Computertomographie (CT) beurteilt.

#### Hypothesen:

- 1.) Die Implantation eines Cages mit Fibrin in Kombination mit modifiziertem Parathormon zeigt ein ähnliches Resultat wie der Goldstandard Spongiosa.
- Die Implantation eines Cages mit Fibrin in Kombination mit modifiziertem Parathormon führt zu einem besseren Einheilungsergebnis als der Einsatz eines leeren Cages.
- Die Implantation eines Cages mit Fibrin in Kombination mit modifiziertem Parathormon erzielt ein besseres Ergebnis als der Einsatz der alleinigen Fibrin-Matrix.
- 4.) Die Bandscheibenraumhöhe entspricht nach 12 Wochen Standzeit eher dem präoperativen Zustand als nach 8 Wochen. Die Knochendichte innerhalb des Bandscheibenraums nach 12 Wochen kommt der der Wirbel C3 und C4 gleich.
- 5.) Die Konzentration des modifizierten Parathormons hat Einfluss auf das Ergebnis der Spondylodese.

# 2. Stand des Wissens

## 2.1. Wirbelsäule

Die Wirbelsäule (Columna vertebralis) verfügt über zwei maßgebliche Funktionen - die Tragefunktion des Körpers und die Schutzfunktion des Rückenmarks. Sie besteht aus einzelnen Wirbeln, die die notwendige Stabilität bieten und aus dazwischen liegenden Zwischenwirbelscheiben, den Bandscheiben, die die Beweglichkeit gewährleisten.

Des Weiteren erfüllt das Knochengewebe der Wirbel metabolische Aufgaben. Neben den übrigen Knochen des Körperskelettes wird auch hier der Calcium- und Phosphathaushalts in Form der Mineralisierung bzw. Entmineralisierung reguliert. Hinzukommend verfügt das Knochenmark über Stammzellen, die der Hämatopoese dienen.

Die humane Wirbelsäule besteht im oberen Abschnitt aus sieben Halswirbeln. Die des Schafes ist ebenfalls aus sieben zervikalen Wirbeln aufgebaut. Dem ersten (Atlas) und dem zweiten Halswirbel (Axis), die sich als anatomische Besonderheit darstellen, folgen fünf nahezu identische Wirbel. Ein Wirbelsäulenbewegungssegment besteht aus zwei Wirbeln, die ein unechtes Gelenk bilden, der Zwischenwirbelscheibe, die als Stoßdämpfer fungiert, den echten Wirbelbogengelenken und dem dazugehörigen Bandapparat.

## 2.2. Anatomie des Wirbels und der Bandscheibe

Die Wirbel (Vertebrae) bestehen aus einem Wirbelkörper (Corpus vertebrae), dem Wirbelbogen (Arcus vertebrae) und den Wirbelfortsätzen (Processus vertebrae). Der Corpus verfügt über eine Extremitas cranialis und eine Extremitas caudalis, die von Substantia corticalis überzogen sind und auch Grund- bzw. Deckplatten genannt werden. Diese werden durch die Zwischenwirbelscheiben verbunden. Der Arcus zeichnet sich als dorsaler Fortsatz des Wirbelkörpers aus. Zwischen dem Corpus und dem Arcus befindet sich das Foramen vertebrale, welches in seiner Gesamtheit mit den übrigen Wirbeln den Wirbelkanal (Canalis vertebralis) bildet, der das Rückenmark umschließt. Neben den Querfortsätzen und Dornfortsätzen verfügt der Wirbel über Processus articulares superiores und inferiores, die das Zwischenwirbelgelenk bilden. Hierbei handelt es sich um ein Schiebegelenk (Articulatio plana).

Die Zwischenwirbelscheiben (Disci intervertebrales) bzw. Bandscheiben befinden sich im Spalt zwischen den Wirbelkörpern und bilden unechte Gelenke. Sie bestehen aus dem faserknorpeligen Anulus fibrosus, dessen äußere Faserschicht mit dem Periost des Wirbelkörpers verbunden ist und aus dem zentral gelegenen gallertigen Nucleus pulposus. Dieser ist ein Rudiment der embryonal angelegten Chorda dorsalis. Der Wirbelkörper und die anliegende Bandscheibe stellen die Symphysis intervertebralis dar.

## 2.3. Intervertebrale Spondylodese

Ziel der operativen Versteifung eines Wirbelsäulenbewegungssegmentes ist eine dauerhafte knöcherne Fusion von benachbarten Wirbelkörpern. Ein Segment verfügt über mehrere anatomische Strukturen, an denen knöcherne Fusionen auftreten können. Dazu zählen die Dornfortsätze, die Querfortsätze, die Wirbelbögen, die Gelenkfortsätze und die Wirbelkörper. Durch zahlreiche unterschiedliche Operationsmethoden werden heute jedoch oft mehr als einer dieser Punkte operativ versteift [109].

Maßgeblichen Einfluss auf das Resultat haben quantitative und qualitative Eigenschaften des Implantats. Im Idealfall sollte die Bandscheibenraumhöhe des betroffenen Wirbelsegments gehalten werden und mechanisch stabil sein. Weiterhin sollte ein geeignetes Implantat eine rasche und regelmäßige Durchbauung des Wirbelspaltes mit Knochensubstanz ermöglichen und keine Immunitätserscheinungen hervorrufen.

Um eine zervikale Spondylodese zu erzielen ist die vollständige Diskektomie notwendig. Diese wird vorzugsweise von ventral vorgenommen und erzielt zunächst eine vorübergehende Dekompression des Rückenmarks. Nach operativer Distraktion des Bandscheibenraums sind das Einbringen eines Implantats und eine knöcherne Durchbauung essentiell, da es ansonsten zu einem Kollaps des Spaltes kommen kann, welcher wiederum schwerwiegende Neuropathien zur Folge haben könnte.

# 2.4. Implantate

Das primäre Ziel der Entwicklung metallischer Implantate ist eine dauerhafte mechanische Stabilität der Wirbelsegmente. Sie sollen als Abstandshalter im Verlauf der knöchernen Durchbauung fungieren. In biomechanischen Tests konnte eine höhere initiale mechanische Stabilität bei dem Einsatz verschiedener Cages festgestellt werden als bei Verwendung eines Beckenkammspanimplantats [13,14,17,43,46,51,66,77,79,105]. Der autologe Beckenkammspan gewährleistet vor allem während des operativen Eingriffs keine optimale Distraktion des Zwischenwirbelspaltes. Das Risiko einer im Heilungsverlauf auftretenden Sinterung soll durch das sichere Halten der Bandscheibenraumhöhe vermieden werden. Das Sintern des Implantats kann zu einer Instabilität des Bewegungssegmentes führen und Neuropathien sowie kyphotische Deformität nach sich ziehen.

Ein weiterer Vorteil eines von ventral eingesetzten Bandscheibenersatzes ist seine gute Verankerung im Bandscheibenfach ohne zusätzliche Osteosyntheseplatte [5,60,112]. Vorangegangene Studien belegen, dass die Spondylodeseoperationen mit intervertebralen Cages gute Resultate erzielen [107,117,118,120]. Um die für eine solide knöcherne Fusion notwendige Knochenneubildung zu beschleunigen, können diese Implantate mit osteoinduktiven und osteokonduktiven Materialien formschlüssig gefüllt werden.

Die Spondylodese hat trotz des hohen Aufwandes Eingang in die Veterinärmedizin gefunden. Der erste 1979 von Wagner [111] erläuterte Einsatz eines intervertebralen Cages wurde an Pferden durchgeführt. Diese Patienten litten an spinaler Ataxie, d.h. neurologischen Ausfallserscheinungen, die durch raumfordernde bzw. traumatische Veränderungen oder virusbedingte Rückenmarkserkrankungen des Wirbelkanals hervorgerufen werden. Den an dem so genannten "Wobbler-Syndrom" erkrankten Tieren wurden schraubenartige, mit autologer Spongiosa gefüllte Implantate in die Halswirbelsäule eingesetzt. Seit 1986 setzte Harms einen zylindrischen metallischen Cage ein [41] und 1988 präsentierten Bagby und Kusslich einen neuen Bandscheibenersatz für die Humanmedizin [5]. Seitdem brachte die Forschung zahlreiche neue Implantate in unterschiedlichen Formen und aus verschiedenen Materialien, wie beispielsweise Titan, Stahl oder Carbon, hervor. Es kann zwischen Cages im Box-Design, Cages im Zylinder-Design sowie Cages im Schrauben-Design unterschieden werden. Diese Einteilung wurde von Weiner vorgenommen [112]. Die unterschiedlichen Formen beruhen auf der Größe der Interaktionsfläche zwischen dem Implantat und dem anliegenden Wirbelkörper sowie dem Durchmesser der Pore.

Verschiedene designspezifische Eigenschaften der Box- und Zylinder-Design Cages konnten biomechanisch in vitro von Wilke [114] und Kandziora [53,55] evaluiert werden. Eine in vivo Untersuchung im Tierexperiment führte Sandhu [86] durch. In dieser Studie wurden Cages im Schrauben-Design mit autologen Beckenkammspanimplantaten verglichen, wobei die positiven Resultate der metallischen Implantate dominierten.

## 2.5. Autologe Materialien

Zu den autologen Knochenmaterialien zählt der trikortikale Beckenkammspan [11], der im Bereich der interkorporellen Spondylodese als "Goldstandard" hervorgehoben wird. Die entscheidenen Vorteile dieses Materials sind seine osteoinduktiven und osteokonduktiven Eigenschaften. Körpereigene Osteoblasten, Osteozyten sowie Mesenchymalzellen bewirken eine solide knöcherne Durchbauung des Bandscheibenraumes [10,83] in etwa 80 % bis 90 % der behandelten Fälle [11,18,32,75,96] und schließen eine immunologisch bedingte Abwehrreaktion des Körpers mit resultierender Osteolyse aus. Ein in der Literatur beschriebener wesentlicher Nachteil des autologen Beckenkammspans ist jedoch die Pseudarthroserate von bis zu 26% [18]. Auch aseptische Nekrosen des Beckenkammspantransplantats wurden in diesem Zusammenhang erwähnt [95,122]. Es ist weiterhin eine erhebliche Entnahmemorbidität bekannt. Die Komplikationsrate erstreckt sich von 9,4 % bis 49 % und äußert sich in Gefäßverletzungen, Verletzungen des Nervus ischiadicus, Muskelverletzungen, Wundinfektionen und -hämatomen, chronischen Schmerzen, Narbenbildungen [6,25,40,44,88,89,93] sowie Beckenfrakturen [34,78]. Sinterungen. Wanderungen und Frakturen des Beckenkammspans sind zusätzliche maßgebliche Nachteile, die zu einer kyphotischen Fehlstellung mit neurologischen Symptomen in 2 % bis 8 % der Fälle führen können [18,20,110]. Das Halten der Bandscheibenraumhöhe, welches unerlässlich ist, um dauerhaft Radikulopathien und Myelopathien zu verhindern, kann in diesem Fall nicht gewährleistet werden [3,67,109]. Zusätzlich ist eine ventrale Plattenspondylodese notwendig, der Beckenkammspan ist kein "stand alone"-Implanat. Des Weiteren ergeben sich Probleme bezüglich der begrenzten Verfügbarkeit des autologen Materials. Eine nicht unwesentliche Entnahmemorbidität ist auch bei der Gewinnung autologer Spongiosa gegeben [40,44].

#### 2.6. Osteokonduktive und osteoinduktive Materialien

Bei der Verwendung von Implantaten kann es unter Umständen zu einem ungünstigen Einheilungsverhalten kommen. Die Folgen dieser schlechten Integration, die auf mangelnder Interaktion zwischen Implantat und Gewebe basieren, sind mechanische Instabilität, Entzündungen oder Infektionen. Um die Wechselwirkung und die daraus resultierende Einheilung zu begünstigen, werden die zu implantierenden Cages mit osteokonduktiven (unterstützenden) bzw. osteoinduktiven (anregenden) Materialien befüllt.

Als Trägerelement der osteoinduktiven Stoffe, wie beispielsweise Parathormon, dient Fibrin. Die Bindung dieser osteoinduktiven Materialien an Fibrin hat den entscheidenden Vorteil, dass diese über eine längere Dauer am gewünschten Ort verweilen. Ohne die kovalente Bindung an einen Carrier würden die Proteine nur über einen sehr kurzen Zeitraum lokal wirksam sein und somit die Knochenheilung nicht in ausreichendem Maße unterstützen. Fibrin, der Blutfaserstoff, entsteht bei der Blutstillung aus dem Gerinnungsfaktor Fibrinogen unter Einwirkung von Thrombin. Nach Vermischen von Fibrinogen und Thrombin geht Fibrin als natürliche Matrix hervor und somit stellt es ein degradierbares, biokompatibles Trägermaterial dar. Es gewährt das Einwandern von Zellen und fördert somit entscheidend den Heilungsprozess. Neben diesen Eigenschaften konnte dem Fibrin selbst eine positive Wirkung auf die Knochenneubildung nachgewiesen werden [64].

Die osteoinduktiven Fähigkeiten von demineralisierter Knochenmatrix wurden bereits vor mehr als drei Jahrzehnten von Urist [108] beschrieben. Dank der modernen Forschung konnten verschiedene Wachstumsfaktoren ermittelt werden: transforming growth factors (TGF's), bone morphogenetic proteins (BMP's), platelet derived growth factors (PDGF's), insuline like growth factors (IGF's), fibroblast growth factors (FGF's) und epidermal growth factors (EGF's) [106]. Mit Hilfe gentechnisch veränderter Zellen werden heutzutage zahlreiche Wachstumsfaktoren in rekombinantem Zustand erstellt, wovon lediglich Einzelne, z.B. BMP-2 signifikant osteoinduktiv wirken [8,9,27,35,42,50,68,73,84,85,97,119,121]. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren bei Spondylodeseoperationen soll die knöcherne Durchbauung des Bandscheibenraums anregen und die Entnahme von autologer Spongiosa ersparen.

Als Alternative zum BMP und zu autologen Materialien findet eine modifizierte Form von Parathormon bzw. Parathyrin (PTH, TGpIPTH1-34) Verwendung. Die maßgebliche Aufgabe dieses in den Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen) gebildeten Peptidhormons besteht in der Regulation des Calciumhaushalts. Die Synthese und die Abgabe von PTH werden durch die Calciumkonzentration im Plasma reguliert. Bei einer Hypokalzämie steigt die Ausschüttung von PTH ins Blut, bei zu hohem Calciumspiegel vermindert sich die Parathormon-Abgabe.

13

Zur Wiederanhebung der Calciumkonzentration werden im Knochen Osteoklasten aktiviert, es kommt folglich zum Knochenabbau.

Durch die Entmineralisierung wird Calcium frei. Indessen werden aufgrund der Bindung von PTH an Osteoblasten Rezeptoren auf der Oberfläche aktiviert und es kommt zu einer Verlängerung des Lebens sowie zu einer Erhöhung der Aktivität der Osteoblasten. PTH verfügt somit über eine direkte Wirkung auf die knochenbildenden Zellen. Die Stimulation von Resorption und Synthese des Gewebes bewirkt den gewünschten Umbau von Knochensubstanz. Als Gegenspieler fungiert Calcitonin aus der Schilddrüse.

Bisherige Studien konnten die systemische Wirkung von Parathormon im Bereich der Knochenheilung nachweisen. Dieses wurde insbesondere für die Osteoporosetherapie untersucht [113]. Bezüglich des für die Spondylodese gewünschten lokalen Effekts von PTH existieren indessen bisher wenige Ergebnisse. Erste Studien belegen, dass nach lokaler Abgabe des Hormons die Regeneration von Knochengewebe verbessert werden kann [12]. Auch Untersuchungen, bei denen die modifizierte Form des PTH zum Einsatz kam, zeigten eine Optimierung des Einheilungsverhaltens.

Die Mehrheit aller für die Knochenbildung relevanten Wachstumsfaktoren ist an eine extrazelluläre Matrix kovalent gebunden. Die Integration des modifizierten PTH findet während der Fibrinbildung bzw. Koagulierung aus Fibrinogen und Thrombin statt. Die Abgabe der Proteine wird lokal durch Proteasen reguliert.

#### 2.7. Beurteilung der intervertebralen Spondylodese – Radiologie

Eine vollständige knöcherne Fusion des Bandscheibenraumes ist das Ziel der operativen Wirbelsäulenversteifung und diese sollte nach einer etwa sechsmonatigen Heilungsphase erreicht sein [36,99,100]. Die zur konventionellen Röntgendiagnostik zählenden Standard-Röntgenaufnahmen sind im Allgemeinen Mittel der Wahl, um den Verlauf einer intervertebralen Spondylodese zu beurteilen. Das Anfertigen der Bilder ist nicht aufwändig und kostengünstig. Anhand der Röntgenaufnahmen ist die Gradation der Durchbauung, wie beispielsweise eine beginnende Ossifikation oder Brückenbildung zwischen den Wirbelkörpern, bestimmbar. Weiterhin ist es möglich, eine Pseudarthrose nachzuweisen, die aus einer derartigen Operation resultieren kann. Von einer Pseudarthrose spricht man in diesem Fall, wenn ein Jahr post operationem keine solide Wirbelfusion belegbar ist [37]. Dieses Falschgelenk hat unterschiedliche Entstehungsursachen. Aufgrund biomechanischer Einflüsse kann es durch Instabilität im Frakturspalt zur Verhinderung einer knöchernen Durchbauung kommen. In diesem Fall spricht man von der hypertrophen Pseudarthrose, die sich durch ihre Reaktionsfähigkeit sowie ihre markante Kallusbildung auszeichnet und nach einer stabilen Osteosynthese rasch zu einer Knochenheilung führt. Die atrophe Pseudarthrose basiert auf einer trophischen bzw. nutritiven Ursache und ist reaktionslos. Charakteristisch sind bei dieser Form die gering ausgeprägte Kallusbildung und der vermehrte Knochenabbau.

Der Fusionsstatus eines Wirbelsäulenbewegungssegments ist mit Hilfe konventioneller Röntgendiagnostik nicht einwandfrei beurteilbar, die Exaktheit wird in der Literatur mit 59 % bis 82 % angegeben [7,19,30,56,102,103]. Um diesen Status zu referieren, wird in vielen wissenschaftlichen Studien eine Klassifizierung anhand eines Scores vorgenommen. Derzeit liegen unterschiedliche Score-Systeme vor. Diese beschreiben und bewerten eine beginnende Ossifikation, Brückenbildungen im Bandscheibenraum oder die knöcherne Durchbauung innerhalb des Cages [70]. Andere Systeme beurteilen Lysezonen außerhalb des Implantats, die ein Indiz für eine Pseudarthrose [15] sind. Keines der momentan publizierten Score-Systeme wurde bisher validiert, sodass oftmals modifizierte Einteilungen genutzt werden. Eine genauere Untersuchung des Fusionsstatus ermöglicht die Computertomographie. Anhand axialer Schichten und dreidimensionaler Rekonstruktionen kann die Ossifikation, aber auch eine eventuelle Degeneration oder eine Fraktur des Knochens beurteilt werden.

Die computertomographische Untersuchung ermöglicht, verglichen mit der konventionellen Röntgendiagnostik, eine genaue Darstellung der Knochenstruktur ohne Summation. Der Erfolg einer operativen Wirbelsäulenversteifung zeigt sich in einer durchgehenden Knochenstruktur zwischen den angrenzenden Wirbelkörpern.

15

Dieser wird in der sagitalen Ebene einer zweidimensionalen Rekonstruktion, welche aus den axialen Schichten abgeleitet wird, bestimmt.

Nach der Implantation eines metallischen Bandscheibenersatzes kann es bei der computertomographischen Untersuchung zum Auftreten von Artefakten kommen. Dies kann die Qualität der Aufnahmen beeinträchtigen und somit die Beweiskraft geringgradig einschränken [22]. Mit Hilfe der quantitativen Computertomographie (qCT) ist neben der Messung der Knochendichte auch die Bestimmung eines Fusionsscores möglich. Gleichermaßen dem Score-System der konventionellen Röntgendiagnostik wurde bisher kein Score für die Bewertung von CT-Aufnahmen validiert. Zur Untersuchung des Fusionsstatus wird die Computertomographie in heutiger Zeit routinemäßig und erfolgreich genutzt. Sir Godfrey Newbold Hounsfield brachte die Computertomographie erstmals im Jahre 1973 zum Einsatz [48]. In den 1970er Jahren wurde das qCT für die Osteodensitometrie [37] verwendet. In verschiedenen vorangegangenen Studien wurde die Gültigkeit der computertomographischen Messungen kontrolliert und die diagnostische Aussagekraft geprüft.

# 3. Material und Methoden

## 3.1. Tiermodell Schaf

Vorangegangene Studien konnten belegen, dass sich das Schaf als Versuchstier in der Forschung der Orthopädie am besten eignet. Es besteht in der Anatomie und in der Biomechanik der ovinen gegenüber der humanen Wirbelsäule eine ähnliche Beschaffenheit. Die Halswirbelsäule eines Schafes ist mit der eines Menschen sehr gut vergleichbar [66]. Das in diesem Projekt eingesetzte Implantat ist bezüglich seiner Abmaße für die Anwendung am Menschen vorgesehen. Aufgrund dessen bedarf es einem Versuchstier, dessen Bandscheibenraum dem des Menschen weitgehend entspricht [9]. Daher sind Kleintiere für dieses Vorhaben ungeeignet.

Für den Versuch wurden 56 zweijährige, d. h. ausgewachsene, weibliche Merino-Mix-Schafe genutzt. Um eine gesteigerte Aggressivität in der Herde zu vermeiden, wurden keine männlichen Tiere für das Projekt verwendet. Die Tiere wurden während der tierärztlichen Eingangsbegutachtung bezüglich ihres Gesundheitszustandes, ihres Alters anhand des Zahnstatus und ihres Gewichts, das 60 bis 80 kg betrug, untersucht. Der Zustand der Klauen wurde kontrolliert. Gegebenenfalls wurden diese gekürzt und, wenn notwendig, mit einem Klauenverband versehen. Eine etwaige Trächtigkeit im Frühstadium wurde mit einer einmaligen subkutanen Injektion von PGF<sub>2α</sub> abgebrochen. Die Versuchstiere wurden sieben Tage vor der Operation in die tierexperimentelle Einrichtung eingestellt, um den Gesundheitszustand über mehrere Tage angemessen beurteilen zu können und den Tieren die Möglichkeit zu verschaffen, sich einzugewöhnen. Während ihres Aufenthalts im Forschungsgebäude erhielten diese Wasser und Minerallecksteine ad libitum, Heu zweimal täglich. 10 Tage post operationem wurden die Tiere in die Freilandhaltung des Versuchsguts Lentzeallee entlassen.

## 3.2. Gruppenplan

Die Versuchstiere wurden in sieben Gruppen mit jeweils acht Tieren eingeteilt. Es wurden drei Kontrollgruppen festgelegt – der Goldstandard Spongiosa, Leercage und Fibrin ohne Parathormon. Die Substanz, das modifizierte Parathormon TGpIPTH1-34, wurde in vier verschiedenen Konzentrationen, die jeweils eine Versuchsgruppe bildeten, getestet (siehe Tabelle 1). Die Tiere hatten eine Standzeit von 12 Wochen.

Gruppe	Bezeichnung	Material
1	CS	Cage mit Spongiosafüllung als Kontrolle
2	CL	Cage ohne Füllung ("Leercage") als Kontrolle
3	CF	Cage mit Fibrinfüllung (drug releasing system) als Kontrolle
4	CF 1.0	Cage mit Fibrin und 1,0 mg/ml Substanz (in Fibrin)
5	CF 0.7	Cage mit Fibrin und 0,7 mg/ml Substanz (in Fibrin)
6	CF 0.4	Cage mit Fibrin und 0,4 mg/ml Substanz (in Fibrin)
7	CF 0.2	Cage mit Fibrin und 0,2 mg/ml Substanz (in Fibrin)

Tabelle 1: Einteilung der Gruppen

# 3.3. Cage

Bei dem für diese Studie verwendeten metallischen Implantat handelt es sich um einen Cage im Box-Design<sup>1</sup>. Dieses Titanimplantat hat folgende Abmaße:

Höhe: 7 mm, Breite: 15 mm, Tiefe: 13 mm Max. Pore: 0,63 cm<sup>2</sup>



Abbildung 1: Syncage-C

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> "Syncage-C" der Firma Synthes GmbH Bochum, REF: 495.302

## 3.4. Fibrin

Für diese Studie wurde als resorbierbares und biokompatibles Trägermaterial die Fibrinmatrix FS VH S/D (Fibrin sealant vapour-heat treated solvent/detergent treated)<sup>2</sup> verwendet.

Dieses Material stellt eine verbesserte, im Bereich der Virus-Inaktivierung sichere Variante der kommerziell erhältlichen Fibrinmatrix Tisseel/Tissucol dar. Es wurden jeweils 0,5 ml Fibrin in den Cage und 3 ml in den umgebenden Intervertebralraum eingebracht.



Abbildung 2: Fibrinmatrix -Thrombin und Fibrinogen

## 3.5. Modifiziertes Parathormon

Das einkettige Polypeptid Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren. Die Modifikation des verwendeten Proteins TGpIPTH1-34 umfasst 12 Aminosäuren am N-terminalen Ende. Der N-terminale Peptid-Tag schließt eine Transglutaminase-Substrat-Sequenz (TG-Sequenz) und eine Plasmin-Substrat-Sequenz (pl-Sequenz) ein. Die TG-Sequenz stellt eine Substrat-Sequenz dar und ermöglicht die effektive kovalente Bindung des Proteins an die Fibrin-Matrix während der Koagulierung. Diese Sequenz ist notwendig für den Faktor XIIIa (Fibronectin, FXIIIa) der Gerinnungskaskade. Das Koagulierungsenzym XIIIa stabilisiert die bei der Blutgerinnung entstehenden Fibringerinnsel und erhöht deren Widerstandsfähigkeit gegenüber der Fibrinolyse.

Das modifizierte Parathormon wird der Komponente Fibrinogen zugegeben. Nach Beigabe von Thrombin wird der Faktor XIIIa aktiviert und das modifizierte Protein wird über die Substrat-Sequenz in das Fibrin-Netzwerk eingebunden [91].

Inmitten der TG-Sequenz und der übrigen Sequenz liegt die pl-Sequenz. Diese gewährleistet die lokale Abgabe der gebundenen osteoinduktiven Proteine aus der Fibrin-Matrix mittels zell-aktiviertem Plasmin [82]. Die primäre Aufgabe der Peptidase Plasmin besteht in der proteolytischen Spaltung von Fibrin.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Firma Baxter, Unterschleißheim

#### 3.6. Operation

#### Vorbereitung

Nach einer Nahrungskarenz von etwa 24 Stunden wurde dem Tier ein Venenzugang über die Vena cephalica der linken Gliedmaße mittels Venenverweilkanüle<sup>3</sup> gelegt. Es erfolgte eine Spülung des Gefäßes mit ca. 10 ml steriler Natriumchlorid-Lösung und anschließend die Prämedikation mit etwa 1 g Thiopental-Natrium<sup>4</sup>. Nachdem das Tier sediert war, wurde es in rechter Seitenlage in den Vorbereitungsraum transportiert. Dort wurde es unter Kontrolle eines Larvngoskops mit einem Trachealtubus<sup>5</sup> intubiert und umgehend eine Inhalationsnarkose mit Isofluran 2 %<sup>6</sup>, Lachgas N2O 6 ml/min und Sauerstoff O2 6 ml/min durchgeführt. Um einer Pansentympanie vorzubeugen, wurde eine Magensonde gelegt. Es folgte das Scheren und Rasieren der linken Halsseite. Die Klauen wurden mit einem Schutzverband versehen, um saubere OP-Bedingungen zu schaffen. An beiden Vordergliedmaßen sowie an der linken Hintergliedmaße wurden auf zuvor rasierten Hautstellen EKG-Elektroden befestigt. Das Schaf wurde anschließend in den Operationssaal transportiert. Es erfolgte das Anschließen an das dortige Narkosegerät. Die Inhalationsnarkose während der Operation wurde mit 1,6 % Isofluran, 0,8 I/min Lachgas und 0,8 l/min Sauerstoff durchgeführt. Die EKG-Elektroden, ein an der Ohrmuschel befestigtes Pulsoxymeter und eine an der hinteren Gliedmaße angelegte Blutdruckmanschette wurden an den Monitor angeschlossen und dieser wurde auf den Modus "Pädiatrischer Patient" eingestellt. Zur Kontrolle der Narkose dienten die angezeigten Werte der O2-Sättigung, des CO2- und N2O-Gehaltes, der Herz- und Pulsfrequenz, des Blutdruckes und die Darstellung des EKG. Eine für die Erdung des Elektrokauters notwendige Gummimatte wurde mit einem nassen Tuch versehen und zwischen Schaf und Operationstisch gelegt. Die Neutrale Elektrode des Kauters wurde an den Generator angeschlossen. Das Tier wurde antibiotisch mittels einer intravenösen Unacid-Infusion<sup>7</sup> abgedeckt. Nach Durchlauf des Antibiotikums wurde eine Jonosteril-Infusion<sup>8</sup> angelegt. Anschließend erfolgte die Lagerung des Tierkörpers und das Ausbinden der Beine am Tisch nach kaudal. Es wurde eine Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule in seitlichem Strahlengang mit Hilfe eines mobilen Röntgengerätes und unter Verwendung einer Lagerungshilfe durchgeführt.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Braunüle®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Trapanal®, Altana Pharma Deutschland GmbH, Konstanz

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Hi-Contour TM, 9,0 mm, Mallinckrodt Medical, Irland

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Isofluran-Lilly®, Lilly, Bad Homburg

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Unacid® 3 g, Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Jonosteril® 1000 ml, Fresenius Kabi, Bad Homburg

Nach der Durchleuchtung wurde die rechte Schulter gepolstert, um einer Lähmung des Nervus radialis vorzubeugen. Eine Nackenstütze wurde angelegt, um während der Operation einen Gegendruck von dorsal zu gewährleisten. Es folgte das Waschen und die Vorbereitung des Op-Teams. Im Anschluss wurde das Schaf mit Op-Tüchern abgedeckt und diese mittels Hautnaht um den Op-Bereich befestigt. Die Haut im Op-Feld wurde mit einem jodhaltigen Desinfektionsmittel<sup>9</sup> desinfiziert. Vor dem ersten Schnitt wurden 2 ml Fentanyl<sup>10</sup> intravenös appliziert.



Abbildung 3: Schaf in rechter Seitenlage



Abbildung 4: Vorbereitung des Op-Feldes

#### Spongiosaentnahme

Die Gewinnung der autologen Spongiosa erfolgte bei acht Tieren einer Versuchsgruppe. Unter sterilen Bedingungen wurde das Material aus dem Beckenkamm (Crista iliaca) entnommen.

Es wurde ein etwa 5 cm langer Hautschnitt im Bereich des linken Beckenkamms gesetzt und das subkutane Fettgewebe durchtrennt. Im Anschluss wurden der Musculus iliacus sowie die Musculi glutei mit Hilfe eines Kauters mobilisiert. Der nun sichtbare Beckenkamm des Darmbeins wurde mit einem Meißel und einem Hammer eröffnet, um dann die Spongiosa mit einem scharfen Löffel aus dem Beckenkamm zu entnehmen. Das gewonnene Material wurde bis zum Einbringen in den Cage mit anschließender Implantation in mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Kompressen aufbewahrt. Der Hohlraum des Implantats wurde standardisiert mit 1,5 cm<sup>3</sup> autologer Spongiosa gefüllt. Die Wunde wurde in drei Schichten verschlossen und es wurde Sprühpflaster sowie ein steriler Verband angelegt.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Braunoderm®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Fentanyl®-Janssen 0,5 mg, Janssen-Cilag GmbH, Neuss



Abbildung 5: Eröffnung des Beckenkamms



Abbildung 6: Cage mit autologer Spongiosa

#### **Operation**

Der Zugang zur Halswirbelsäule begann mit einem etwa 20 cm langen Hautschnitt ventrolateral in Längsrichtung auf der linken Halsseite. Es erfolgte die Durchtrennung der Hautmuskeln (Musculi cutanei) und die Präparation der oberflächlichen Stamm-Gliedmaßen-Muskeln (Musculus sternomandibularis und Musculus cleidomastoideus des Musculus sternocleidomastoideus) unter Schonung der Vena jugularis externa. Dorsal der Vena jugularis externa wurde eine stumpfe Präparation der ventralen Wirbelsäulenmuskeln (Musculus scalenus ventralis, Musculus longus capitis und Musculus longus colli) unter Schonung des Truncus vagosympathicus, der Arteria carotis communis, des Oesophagus, des Nervus laryngeus recurrens, der Trachea und des evtl. in Resten vorhandenen Thymus vorgenommen. Es bot sich die Sicht auf die autochthone Muskulatur. Nach Palpation des Bandscheibenraumes zwischen dem dritten und vierten Halswirbel (C3/C4) wurde ein Kirschner-Draht in die Zwischenwirbelscheibe eingestochen. Die korrekte Lage des Drahtes wurde mit einem Bildverstärker<sup>11</sup> kontrolliert. Der Draht wurde nach der Kontrolle entfernt.



Abbildung 7: Durchtrennung der Hautmuskeln



Abbildung 8: Kontrolle mittels Kirschner-Draht

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup>C-Bogen, Siremobil Iso-C, Siemens AG, München

Im Bereich des Bandscheibenraumes erfolgte im Anschluss die Präparation der Wirbelsäulenmuskulatur mit Hilfe eines Kauters im monopolaren Modus bis zur Freilegung des Spaltes und der angrenzenden Wirbel. Nach einem ellipsenförmigen Einschnitt in die Bandscheibe wurde das Bandscheibenmaterial mittels einer Luer-Zange entnommen. Der Wirbelspalt wurde mit Hilfe eines Raspatoriums aufgespannt und es folgte die weitere Präparation mit der Luer-Zange und einem scharfen Löffel. Die Grundplatte (Extremitas caudalis) des C3 und die Deckplatte (Extremitas cranialis) des C4 wurden aufgefrischt. Nach mehrmaligem Spülen mit Natriumchlorid-Lösung und Absaugen der Flüssigkeit erfolgte das Einbringen des mit dem jeweiligen Material gefüllten Cages mit Hilfe eines Implantatgreifers und eines Hammers. Die exakte Lage des Implantates wurde wiederum mit einem Bildverstärker kontrolliert. Das übrige Spongiosamaterial wurde um den Cage im Bandscheibenraum eingefügt.



Abbildung 9: freier Zwischenwirbelspalt C3/C4



Abbildung 10: befüllter Cage in situ

Es wurde Finadyne<sup>12</sup> intravenös appliziert. Der Wundverschluss erfolgte mit einer Sultan-Naht der autochthonen Muskulatur<sup>13</sup>, einer Kürschnernaht der Halsmuskulatur<sup>14</sup>, einer Subkutannaht nach Donati<sup>15</sup> und einer Hautnaht in Form von U-Heften<sup>16</sup>. Anschließend wurden die OP-Tücher entfernt und Sprühpflaster auf die Wunde sowie ein transdermales Pflaster<sup>17</sup> an der Vordergliedmaße aufgebracht. Das Fentanyl-Pflaster zeigte über einen Zeitraum von 10 Tagen eine angemessene analgetische Wirkung. Es folgte eine Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule im laterolateralen Strahlengang auf der gleichen Art und Weise wie die präoperative Aufnahme. Die Operation wurde mit der Narkoseausleitung beendet.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Finadyne® RPS Injektionslösung 50 mg/ml, Essex Tierarznei, München

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Vicryl Plus 1, Ethicon GmbH, Norderstedt

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Vicryl Plus 2-0, Ethicon GmbH, Norderstedt

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Vicryl Plus 3-0, Ethicon GmbH, Norderstedt

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Prolene 3-0, Ethicon GmbH, Norderstedt

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Durogesic® SMAT 75 µg/h Fentanyl, Janssen-Cilag GmbH, Neuss

#### Postoperative Behandlung

Die Schafe wurden unter tierärztlicher Aufsicht während der Aufwachphase überwacht, Wasser und Futter standen stets zur Verfügung. Es folgte die tägliche Kontrolle der Operationswunde und des Gesundheitszustandes. Nach 10 Tagen wurden die Hautfäden und das Pflaster entfernt und die Tiere auf die Weide entlassen. Zur Aufnahme der Röntgenbilder wurden die Tiere nach 8 Wochen kurzzeitig ins Forschungsgebäude gebracht.

#### <u>Euthanasie</u>

Nach einer Standzeit von 12 Wochen wurden die Schafe in die Klinik transportiert. Dort erfolgte die Euthanasie. Es wurde ein Zugang über die Vena cephalica geschaffen, dieser mit Natriumchlorid-Lösung gespült, um anschließend zunächst 2,5 g Thiopental-Natrium<sup>18</sup> zur Sedation und nach kontrolliertem Atemstillstand 100 ml Kaliumchlorid<sup>19</sup> intravenös zu injizieren. Der Herzstillstand wurde mit Hilfe eines Phonendoskops kontrolliert.

## Entnahme und Präparation der Halswirbelsäule

Bei der Sektion erfolgte die Entnahme der Halswirbelsäule. Die zervikalen Wirbel C1 und C2 sowie C5 bis C7 wurden mit Hilfe eines Skalpells abgetrennt und entsorgt, ebenso der Kadaver. Die gesamte Muskulatur und das Bindegewebe der verbliebenen Wirbelkörper C3/C4 wurden entfernt. Diese wurden dann unverzüglich der Computertomographie unterzogen, um dann biomechanisch und histologisch untersucht zu werden.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Trapanal®, Altana Pharma Deutschland GmbH, Konstanz

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Kaliumchlorid 7,45 % Braun, B. Braun Melsungen AG, Melsungen

## 3.7. Radiologische Auswertung

## 3.7.1. Röntgen in vivo

Die röntgenologische Untersuchung umfasste jeweils vier Standard-Röntgenbilder eines Schafes. Diese wurden nach Sedation des Tieres mit etwa 1 g Thiopental-Natrium<sup>20</sup> in rechter Seitenlage in laterolateralem Strahlengang aufgenommen. Es wurden ein präoperatives und ein postoperatives Bild, sowie Kontrollaufnahmen nach 8 Wochen und nach 12 Wochen unter Benutzung eines mobilen Röntgengerätes<sup>21</sup> sowie einer Kassette<sup>22</sup> mit einer Röntgendosis von 60 kV und 28 mAs angefertigt. Die Röntgenfilme wurden anschließend in einem Reader<sup>23</sup> gelesen, die Aufnahmen digital gespeichert und gedruckt<sup>24</sup>. Die Ausdrucke dienten der Analyse der Parameter, die von drei unabhängigen Mitarbeitern durchgeführt wurde. Es wurde auf jedem Bild die ventrale, die mittlere und die dorsale Bandscheibenraumhöhe (Hilfspunkte A – F, Abbildung 11) mit Hilfe eines Lineals gemessen. Der Intervertebralwinkel, der sich aus den ventralen und den dorsalen Punkten der angrenzenden Grund- und Deckplatten von C3 und C4 ergibt, wurde mittels Winkelmesser bestimmt (Abbildung 12).



Abbildung 11: Hilfspunkte



Abbildung 12: Intervertebralwinkel

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Trapanal®, Altana Pharma Deutschland GmbH, Konstanz

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Mobilett Plus, Siemens AG, München

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> 24 x 30 cm, Fuji IP Cassette, Fujifilm Corporation, Japan

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Fujifilm FCR 5000, Fujifilm Corporation, Japan

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Drucker: Fujifilm FM-DPL, Fujifilm Corporation, Japan



Eine speziell angefertigte orthopädische Schale, in die der Kopf und der Hals des Schafes gelegt wurden, diente der korrekten und standardisierten Lagerung während der Aufnahmen.

In der Aufwachphase standen die Schafe im Tierstall unter tierärztlicher Beobachtung.

Abbildung 13: Schaf in rechter Seitenlage mit Lagerungshilfe

Anhand der jeweiligen Röntgenaufnahme 12-Wochen post operationem wurde ein Fusionsscore festgelegt. Dieser wurde in einer vorangegangenen Studie evaluiert [94]. Der Score reflektiert die Gradation der Wirbelfusion C3/C4.

A	keine Fusion der Wirbelkörper
В	geringgradige Fusion, beginnende Ossifikation an Grund- und Deckplatte
С	mittelgradige Fusion, deutliche Brückenbildung zwischen den Wirbeln
D	vollständige knöcherne Fusion

Tabelle 2: Score für die Einteilung des Grades der Wirbelkörperfusion nach 12 Wochen

## 3.7.2. Computertomographie in vitro

Nach der Euthanasie sowie der Präparation der Wirbelkörper C3 und C4 wurden diese computertomographisch gescannt und untersucht<sup>25</sup>.

Es wurden etwa 200 Schnitte pro Wirbelkomplex mit einer Schichtdicke von jeweils 1 mm angefertigt. Während des Scanvorgangs wurde unter das Präparat ein Knochendichtephantom mit fünf Dichtestufen platziert, um eine anschließende Berechnung der Knochendichte durchführen zu können. Zur Sicherung wurden die Daten auf der zentralen Festplatte sowie auf digitalen Datenträgern gespeichert.



Abbildung 14: isolierte Halswirbelkörper und Knochendichtephantom im Computertomograph

Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte an der Workstation der radiologischen Abteilung mit Hilfe einer speziellen Software<sup>26</sup>. Diese Auswertung umfasste die Messung der Knochendichten (bone mineral density, BMD) in definierten Bereichen der einzelnen axialen Schichten sowie die Bestimmung des Fusionsscores. Zunächst wurden die fünf verschiedenen Dichten des Knochendichtephantoms pro CT-Scan ermittelt, um dieses eichen zu können. Die möglichst große kreisförmige Fläche des zu messenden Bereichs (region of interest, ROI) wurde zuvor für alle Aufnahmen festgelegt. Im Bereich des Cages wurden jeweils vier Schnitte ausgewertet. Auch für diese wurde eine ROI bestimmt, die in allen Präparaten identisch ist, um die Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten. Es wurden zwei aufeinanderfolgende Schnitte im Zentrum gewählt sowie ein Schnitt am kranialen und ein Schnitt am kaudalen Rand des Implantats. In jedem Schnitt wurde in fünf definierten Lokalisationen die Knochendichte gemessen - zentral, d.h. innerhalb der großen Pore sowie peripher, jeweils dorsal, ventral und beide lateral angrenzende Bezirke.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> CT-Einheit Siemens Somatom plus 4, Erlangen

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Sienet Magic View VA 30A, Siemens AG, Erlangen

Daraus ergaben sich insgesamt 20 Knochendichtewerte pro Cage. Des Weiteren wurden Schnitte im dritten sowie im vierten Halswirbel untersucht. Die ROI war ebenfalls für alle Aufnahmen identisch. Es wurden pro Wirbelkörper vier aufeinanderfolgende Schnitte bestimmt, beginnend an der Deck- bzw. Grundplatte.

Das verwendete Computerprogramm berechnete für jede ROI einen durchschnittlichen Knochendichtewert und gab diesen in Hounsfield Units (HU) an. Die Hounsfield-Einheit trifft Aussagen zur Attenuation eines Gewebes. Luft besitzt etwa – 1000 HU, Wasser 0 HU und kortikaler Knochen weist 1000 HU auf. Die ausgegebenen HU-Werte wurden im Anschluss in die Einheit mg/cm<sup>3</sup> umgerechnet. Dies erfolgte mit Hilfe eines speziellen Programms<sup>27</sup>, das dem Knochendichtephantom beilag. Für diese Umrechnung wurden die gemessenen Werte des fünfstufigen Phantoms benötigt. Die Bestimmung des Fusionsscores erfolgte in der sagittalen Ansicht und wurde unabhängig von drei sachkundigen Mitarbeitern durchgeführt. Die Klassifizierung wurde bereits bei der Auswertung der Standard-Röntgenaufnahmen (Abschnitt 3.7.1) erläutert.



Abbildung 15: Bewegungssegment C3/C4 in sagittaler Ansicht

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> CT Phantom Evaluation 2

## 3.8. Statistische Untersuchungen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Predictive Analytics Software SPSS Statistics 17.0<sup>28</sup>.

Für Gruppenvergleiche wurden nichtparametrische Tests angewendet. da eine nichtsymmetrische Verteilung der Messwerte vorliegt. Bei Vergleichen mit mehr als zwei Gruppen wurden die ermittelten Daten zunächst unter Verwendung des Kruskal-Wallis-H-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Im Anschluss diesen an Mehrgruppenvergleich folgte eine post-hoc Analyse zweier unabhängiger Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test. Auf eine Korrektur des Signifikanzniveaus wurde in dieser Arbeit verzichtet, da sie einen deskriptiven Charakter hat.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Boxplots gewählt. Ein Boxplot zeigt die graphische Lage und Verteilung der Werte und ermöglicht Vergleiche mehrerer Variablen. Diese Darstellungsform verfügt über verschiedene Einteilungen - die Linie innerhalb der Box kennzeichnet den Median (50%-Perzentil), die untere Grenze der Box das 25%-Perzentil (1. Quartil) und die obere Grenze das 75%-Perzentil (3. Quartil). Oberhalb und unterhalb der Box gelegene Querstriche geben den größten bzw. den kleinsten Wert an, der nicht als Ausreißer oder Extremwert definiert ist. Ausreißer und Extremwerte werden zusätzlich durch Punkte (Ausreißer) und Sternchen (Extremwerte) gekennzeichnet. Der Abstand der Ausreißer zur Box beträgt das 1,5- bis 3-fache der Boxlänge, Extremwerte liegen mehr als das 3-fache der Boxlänge über bzw. unter den Quartilen.

Für den Vergleich der Knochendichte-Werte innerhalb eines Tieres wurde der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben genutzt.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen statistischen Testverfahren mit  $\alpha = 5$  % festgelegt. Für die graphische Darstellung des Zeitverlaufs wurden Liniendiagramme verwendet. Die Tabellen wurden mit Microsoft Office Excel 2003<sup>29</sup> erstellt.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Microsoft Corporation, USA

# 4. Ergebnisse

## 4.1. Operationsbefunde

Es wurden in sieben Gruppen 56 Implantationen planmäßig durchgeführt. Die Schafe tolerierten im Allgemeinen die operativen Eingriffe ohne nennenswerte Komplikationen. Es kam während der Operationen zu keinen Narkosezwischenfällen oder unerwarteten Vorkommnissen. Die Tiere konnten innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Narkoseausleitung aufstehen und begannen unmittelbar danach bereits wieder mit der Nahrungsaufnahme. Die Bewegungsfreiheit im Bereich der Halswirbelsäule schien nicht eingeschränkt zu sein.

In drei Fällen kam es zu Komplikationen. Ein Schaf verendete noch vor der Operation aufgrund einer hochgradigen Enteritis. Die Symptome zeigten sich kurze Zeit nach der Aufnahme ins Forschungsgebäude, die tierärztliche Versorgung blieb in diesem Fall erfolglos. Das Tier wurde durch ein anderes ersetzt, sodass die Gruppe wieder vollständig war. Bei einem Tier aus der Leercage-Gruppe zeigten sich nach dem operativen Eingriff Wundheilungsstörungen, die höchstwahrscheinlich aufgrund einer Nahtdehiszenz auftraten. Trotz regelmäßiger tierärztlicher Behandlung kam es während der Standzeit nicht zu einer vollständigen Wundheilung, was jedoch das Forschungsergebnis nicht beeinträchtigte. Ein weiteres Tier litt unmittelbar nach der Operation an einer Neuropathie des Nervus radialis. Nach erfolgreicher Therapie der Gliedmaße mittels Polsterverband konnte das Schaf nach zwei Wochen auf die Weide entlassen werden.

## 4.2. Röntgen

## 10,00 Bandscheibenraumhöhe (mm) 8,00 6,00 CS CL CF 4,00 CF 1.0 CF 0.7 CF 0.4 CF 0.2 2,00 prae Op post Op 8 Wochen 12 Wochen Zeitpunkt

### 4.2.1. Bandscheibenraumhöhe, ventral

Abbildung 16: Ventrale Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8 und 12 Wochen

Die Darstellung zeitlichen Verlauf 16 zeigt den des Parameters "Ventrale Bandscheibenraumhöhe". Die Linien entsprechen den jeweiligen gemittelten Medianen. Präoperativ betrug der Median der Bandscheibenraumhöhe der untersuchten Gruppen zwischen 4,84 mm (CF 0.7) und 6,67 mm (CF 0.4). Unmittelbar nach der Operation zeigte sich bei allen Gruppen eine deutliche Zunahme der Höhe. Die Werte der Gruppenmediane befanden sich zu diesem Zeitpunkt zwischen 9,17 mm (CF 0.7) und 10,67 mm (CF). Weitere Messungen nach 8 und nach 12 Wochen ergaben eine kontinuierliche Reduzierung der ventralen Bandscheibenraumhöhe bis auf 5,33 mm (CF, CF 1.0), mit Ausnahme der Gruppe 6 (CF 0.4). Die gemessenen Werte dieser Gruppe stiegen nach 8 Wochen wieder auf 8,50 mm an. Es ließen sich nach 8 bzw. 12 Wochen signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen nachweisen.

#### 4.2.2. Bandscheibenraumhöhe, Mitte



Abbildung 17: Mittlere Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8 und 12 Wochen

Die in Abbildung 17 dargestellten Mediane der mittleren Bandscheibenraumhöhe zeigten präoperativ eine Ausdehnung von 4,17 mm (CS) bis 5,00 mm (CL, CF 0.7, CF 0.4, CF 0.2). Postoperativ war wiederum bei allen Tieren eine erhebliche Zunahme der mittleren Bandscheibenraumhöhe bis zu 9,00 mm im Median (CF 0.7) erkennbar, wobei sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen belegen ließen. Im weiteren zeitlichen Verlauf ergab sich eine stetige Abnahme der mittleren Bandscheibenraumhöhe. Die Medianwerte lagen zwischen 4,17 mm (CF 1.0) und 5,34 mm (CF 0.7). Die Ausnahme bildete auch hier die Gruppe 6 (CF 0.4), die nach 12 Wochen eine Bandscheibenraumhöhe von 6,00 mm erreichte. Die gruppenspezifischen Unterschiede waren nach 8 sowie nach 12 Wochen signifikant.

#### 4.2.3. Bandscheibenraumhöhe, dorsal



Abbildung 18: Dorsale Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8 und 12 Wochen

Der in Darstellung 18 als Gruppenmedian dargestellte Parameter "Dorsale Bandscheibenraumhöhe" zeigte präoperativ Höhen im Bereich von 3,00 mm (CS, CL, CF 1.0, CF 0.7) bis 3,33 mm (CF, CF 0.2).

Die postoperativen Untersuchungen ergaben abermals eine zunehmende Ausweitung der dorsalen Bandscheibenraumhöhe bis zu 5,84 mm (CF 0.2). Anschließende Messungen nach 8 und nach 12 Wochen ließen bei allen Tieren eine kontinuierliche Abnahme der dorsalen Bandscheibenraumhöhe erkennen. Die Medianwerte sanken auf 2,50 mm (CS) bis 1,00 mm (CF, CF 1.0), wobei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden konnten.





Abbildung 19: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8 und 12 Wochen

Die Graphik 19 zeigt den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Bandscheibenraumhöhe, die als arithmetischer Mittelwert aus der ventralen, der mittleren und der dorsalen Höhe berechnet wurde. Die Linien belaufen sich auf den Medianen der jeweiligen Gruppe.

Präoperativ ergaben sich Werte zwischen 4,39 mm (CF 0.7) und 5,06 mm (CF 0.4). Bei allen untersuchten Gruppen war postoperativ eine deutliche Zunahme der Bandscheibenraumhöhe erkennbar. Die Werte befanden sich zwischen 7,61 mm (CF 1.0) und 8,33 mm (CF 0.2). Weitere Messungen zum Zeitpunkt 8 und 12 Wochen post operationem ergaben eine Reduzierung der Bandscheibenraumhöhe auf bis zu 3,50 mm (CF 1.0), mit Ausnahme der Gruppe 6 (CF 0.4). Die gemessenen Werte dieser Gruppe stiegen nach 8 Wochen wieder auf 5,39 mm an. Es ließen sich nach 8 bzw. nach 12 Wochen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen belegen.



#### 4.2.5. Änderung der Bandscheibenraumhöhe



Die Änderung der Bandscheibenraumhöhe während des Untersuchungszeitraums 8 bzw. 12 Wochen zum Zeitpunkt prae Op ist in der graphischen Darstellung 20 abgebildet. Der gruppierte Boxplot zeigt alle Gruppen im Vergleich. Die Bezugslinie entspricht der Nullachse, d.h. in diesem Bereich ergab sich keine Änderung der Höhe verglichen mit dem Ausgangswert prae Op. Positive Werte zeigen Zunahmen der Bandscheibenraumhöhen, negative Werte Abnahmen. Nach 8 Wochen Standzeit beliefen sich die Differenzen aller Tiere auf einen Bereich zwischen 3,00 mm (CF 0.7) bis -1,67 mm (CF 0.4). Die geringsten Spannweiten der Boxplots betrugen nach 8 Wochen post Op 1,56 mm bei Gruppe 3 (CF) bzw. 1,89 mm bei Gruppe 2 (CL). Maximale Spannweiten waren bei den Gruppen 5 (CF 0.7) und 6 (CF 0.4) erkennbar. Die Boxplots zeigten hier eine Spannweite von 3,55 mm bzw. 3,78 mm. In der Gruppe 4 (CF 1.0) war bei den 8 Wochen-Werten ein Ausreißer (0,67 mm) und in der Gruppe 7 (CF 0.2) ein Extremwert (2,22 mm) zu erkennen. Anhand statistischer Tests konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. 12 Wochen post Op betrugen die Differenzen 1,78 mm (CL) bis -2,00 mm (CF 1.0). Die Spannweite der Boxplots zeigte eine Streuung von 1,66 mm (CF 0.2) bis 3,01 mm (CF 0.4). Die Kontrollgruppen 2 (CL) und 7 (CF 0.2) wiesen jeweils einen Ausreißer (1,78 mm bzw 0,22 mm) auf. Die Statistik ließ signifikante Unterschiede erkennen.

#### 4.2.6. Intervertebralwinkel



Abbildung 21: Verlauf des Intervertebralwinkels

Die Abbildung 21 stellt den zeitlichen Verlauf des Intervertebralwinkels unter Berücksichtigung der Parameter prae Op und 12 Wochen post Op dar. Hierbei wurden nur diese Zeitpunkte berücksichtigt, da nach 12 Wochen Standzeit der präoperative Zustand wieder erreicht werden sollte.

Die Linien zeigen die Mediane aller untersuchten Gruppen. Zum Zeitpunkt prae Op befanden sich die Werte zwischen 4,16° (CF 0.7) und 8,33° (C F 0.4). Statistische Untersuchungen ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Nach 12 Wochen Standzeit war bei allen Tieren eine Zunahme des Intervertebralwinkels zu verzeichnen. Die Gruppenmediane der Winkelgrößen lagen im Bereich 7,50° (CF 0.7) bis 17,84° (CF 0.4). Es waren gruppenspezi fisch signifikante Unterschiede im Test nachweisbar.


Abbildung 22: Intervertebralwinkel prae Op vs. 12 Wochen post Op

In der Darstellung 22 werden die Gruppenmediane der Intervertebralwinkel als gruppierte Boxplots wiedergegeben. Die Graphik zeigt die Größe der Winkel zu den Zeitpunkten prae Op und 12 Wochen post Op im direkten Vergleich.

Die Werte der Intervertebralwinkel betrugen vor der Operation 3,33° (CF 0.7) bis 11,33° (CF 0.4). Die Boxplots zeigten eine Spannweite von 3,00° (CF, CF 0.7) bis 5,67° (CL). In der Spongiosa-Gruppe ergab sich prae Op ein Extremwert (3,67°), in den Gruppen 2 (CL), 5 (CF 0.7) und 7 (CF 0.2) stellte sich jeweils ein Ausreißer (4,33°, 6,33°, 9,33°) dar.

Die gemessenen Winkel 12 Wochen post operationem befanden sich im Bereich von 5,33° bis 22,67°, wobei die maximale Spannweite der Boxpl ots 14,00° betrug. Diese breite Streuung trat bei Gruppe 6 (CF 0.4) auf, bei Gruppe 2 (CL) belief sich diese auf 13,00°. Die Ergebnisse der weiteren Gruppen zeigten Spannweiten von 2,34° (CS) bis 10,34° (CF 0.7). Gruppe 5 (CF 0.7) verfügte über einen Extremwert (15,67°), in Gruppe 4 (CF 1.0) war ein Ausreißer (6,67°) zu verzeichnen. Es waren zu beide n Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar.

# 4.2.7. Fusionsscore Röntgen

Der Fusionsscore wurde anhand der konventionellen Röntgenaufnahmen 12 Wochen post Op ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die untersuchten Gruppen zeigten insgesamt eine unterschiedlich weit fortgeschrittene Fusion der Wirbelkörper. Bei sechs Tieren aus der Gruppe 2 (CL), einem aus Gruppe 3 (CF) sowie zwei Tieren aus Gruppe 4 (CF 1.0) waren keine Anzeichen einer knöchernen Durchbauung erkennbar (Score A). Eine vollständige Fusion (Score D) war bei keinem Präparat feststellbar. Der Großteil aller untersuchten Wirbelsegmente zeigte eine gering- bis mittelgradige Fusion und wurde mit Score B (28 Tiere) bzw. C (19 Tiere) eingestuft.

Gruppe	1 (CS)	2 (CL)	3 (CF)	4 (CF 1.0)	5 (CF 0.7)	6 (CF 0.4)	7 (CF 0.2)
Anzahl	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
Α	0	6	1	2	0	0	0
В	2	2	5	5	4	4	6
С	6	0	2	1	4	4	2
D	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 3: Fusionsscore Röntgen - Ergebnisse

# 4.3. Computertomographie



Abbildung 23: Schematische Darstellung der Schnitte

Die Darstellung 23 zeigt die Halswirbel C3 und C4 sowie den implantierten Cage im Zwischenwirbelspalt in der seitlichen Röntgenaufnahme.

Schematisch abgebildet sind weiterhin die für die Knochendichtemessung in der Computertomographie relevanten Schnitte. Die verwendeten Schichten wurden, wie in der Graphik erkennbar, mit C3 Schnitte I – IV, Cage Schnitte I – IV sowie mit C4 Schnitte I – IV benannt.



#### 4.3.1. Knochendichten im Cage



In der Graphik 24 sind die nach 12 Wochen ermittelten Knochendichten innerhalb des Cages gruppenweise abgebildet. Als Bezugslinie dient der Median aller Werte. Anhand dessen ist erkennbar, wie weit die einzelne Gruppe vom Gesamtgruppenmedian abweicht. Die Knochendichten, die in vier Schnitten (Cage Schnitt I-IV) pro Präparat gemessen und gemittelt wurden, werden in Boxplots dargestellt. Diese zeigten insgesamt eine Ausdehnung von 89 mg/cm<sup>3</sup> bis 586 mg/cm<sup>3</sup>. Maximale Spannweiten der Boxplots von 382 mg/cm<sup>3</sup> bzw. 400 mg/cm<sup>3</sup> waren bei den Gruppen 2 (CL) und 4 (CF 1.0) zu verzeichnen. Die Kontrollgruppen Spongiosa und Fibrin, deren Mediane eine Dichte von 367 mg/cm<sup>3</sup> aufwiesen, zeigten eine Spannweite von 322 mg/cm<sup>3</sup> bei Gruppe 1 (CS) bzw. 241 mg/cm<sup>3</sup> bei Gruppe 3 (CF). Die Gruppe 6 (CF 0.4), im Median 375 mg/cm<sup>3</sup>, verfügte über eine Spannweite von 271 mg/cm<sup>3</sup>. Der Medianwert der Versuchsgruppe mit der geringsten PTH-Konzentration (CF 0.2) lag bei 406 mg/cm<sup>3</sup>, der Boxplot zeigte eine Streuung der Daten über 186 mg/cm<sup>3</sup>. Wie in der graphischen Darstellung der Gruppe 5 (CF 0.7) erkennbar ist, liegt der Median bei 358 mg/cm<sup>3</sup> und zeigt die minimalste Spannweite von 132 mg/cm<sup>3</sup>. In dieser Gruppe wurde ein Ausreißer mit einer Knochendichte von 457 mg/cm<sup>3</sup> registriert. Statistische Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.



#### 4.3.2. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage vs. Mittelwert C3/C4

Abbildung 25: Knochendichten Mittelwert Cage vs. Mittelwert C3/C4

Die Abbildung 25 zeigt den Vergleich zwischen den gemittelten Knochendichten innerhalb des Cages und dem Mittelwert der Dichten des dritten und vierten Halswirbels. Die Werte aus C3/C4 stellen Vergleichswerte dar und wurden aus jeweils 8 Schnitten (C3 Schnitt I-IV und C4 Schnitt I-IV) pro Tier ermittelt. Die Gegenüberstellung dieser Vergleichswerte mit denen des Cages lässt Aussagen bezüglich der angestrebten Knochendichte im Bandscheibenraum treffen.

Die Darstellung und Erläuterung der Knochendichten des Cages erfolgte bereits in Form eines einfachen Boxplots in Abbildung 23. Die Werte der angrenzenden Wirbel C3/C4 befanden sich im Bereich von 272 mg/cm<sup>3</sup> und 777 mg/cm<sup>3</sup>. Ausreißer waren in den Gruppen 1 (CS), 4 (CF 1.0) und 5 (CF 0.7) erkennbar. Diese zeigten Dichten von 432 mg/cm<sup>3</sup>, 272 mg/cm<sup>3</sup> bzw. 712 mg/cm<sup>3</sup>. Insgesamt verfügten die Boxplots über Spannweiten zwischen 94 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.7) und 299 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0). Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.



#### 4.3.3. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage III

Abbildung 26: Knochendichten Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage III

In der Graphik 26 ist der direkte Vergleich zwischen den gemittelten Werten der Cage-Schnitte I und II sowie dem Schnitt III dargestellt. Die Schnitte I und II entsprechen den beiden gemessenen Ebenen im Zentrum des Cages. Die kaudale, dem vierten Halswirbel anliegende Fläche des Implantats bildet Schnitt III. Dieser Vergleich dient der Beurteilung der Knochendichten innerhalb des Cages und ermöglicht Angaben bezüglich des Verlaufs der knöchernen Durchbauung. Die Knochendichten der Ebenen I und II befanden sich insgesamt in einem Bereich von 46 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0) bis 559 mg/cm<sup>3</sup> (CS). In der Gruppe 7 (CF 0.2) ergab sich ein Ausreißer (522 mg/cm<sup>3</sup>). Die Spannweiten der Boxplots betrugen 214 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.7) bis 425 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0). Im Mehrgruppenvergleich konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Im kaudalen Bereich des Cages, im Schnitt III, ergaben die Messungen Werte zwischen 95 mg/cm<sup>3</sup> und 632 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.4). In dieser Gruppe waren ein Ausreißer (632 mg/cm<sup>3</sup>) sowie ein Extremwert (95 mg/cm<sup>3</sup>) zu verzeichnen. Einen weiteren Ausreißer mit einer Knochendichte von 96 mg/cm<sup>3</sup> zeigte die Leercage-Gruppe. Die Spannweite der Daten umfasste 173 mg/cm<sup>3</sup> Minimum (CF 0.2) bis 537 mg/cm<sup>3</sup> Maximum (CF 0.4). Statistische Tests erbrachten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



### 4.3.4. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage IV

Abbildung 27: Knochendichten Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage IV

Die Darstellung 27 zeigt anhand eines gruppierten Boxplots den Mittelwert der Schnitte I und II sowie Schnitt IV innerhalb des Cages. Für den Schnitt IV wurde die kraniale, dem dritten Halswirbel angrenzende Implantatfläche gewählt. Die Beschreibung der Cage-Schnitte I und II erfolgte bereits in Abbildung 26. Dieser Vergleich dient ebenfalls der Beurteilung der Dichten sowie der Entwicklung der knöchernen Fusion im Innern des Cages. Die Knochendichten des Schnittes IV betrugen 67 mg/cm<sup>3</sup> (CL) bis 657 mg/cm<sup>3</sup> (CS). In den Gruppen 2 (CL) und 3 (CF) hatte sich jeweils ein Ausreißer mit 67 mg/cm<sup>3</sup> bzw. 243 mg/cm<sup>3</sup> herausgestellt. Die Spannweite der Daten erstreckte sich über 140 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.7) bis 480 mg/cm<sup>3</sup> (CL). Die statistische Untersuchung ergab signifikante Unterschiede zwischen den vorliegenden Gruppen.



### 4.3.5. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage IV vs. Mittelwert C3

Abbildung 28: Knochendichten Mittelwert Cage IV vs. Mittelwert C3

In der Abbildung 28 ist unter Verwendung eines gruppierten Boxplots der Schnitt IV des Cages sowie der Mittelwert aus den Knochendichten des dritten Halswirbels (C3 Schnitt I-IV) dargestellt. Diese Nebeneinanderstellung zeigt den Fusionsstatus im kranialen Randbereich des Implantats bzw. am Übergang zum angrenzenden Wirbel.

Die Beurteilung der Werte des Schnittes IV erfolgte bereits zur Abbildung 27. Die gemittelten Knochendichten des C3 betrugen zwischen 277 mg/cm<sup>3</sup> Minimum (CF 1.0) und 785 mg/cm<sup>3</sup> Maximum (CL). Die Spannweiten der Daten beliefen sich auf 162 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.7) bis 333 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.2). Der statistische Gruppenvergleich ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.



### 4.3.6. Knochendichten: Vergleich Mittelwert Cage III vs. Mittelwert C4

Abbildung 29: Knochendichten Mittelwert Cage III vs. Mittelwert C4

Die Darstellung 29 zeigt die Werte des Cage Schnittes III und die des vierten Halswirbels (C4 Schnitt I-IV gemittelt). Dieser Vergleich dient ebenfalls der Beurteilung des Durchbauungszustands im Randbereich des Implantats, d.h. es wird die kaudale Begrenzung des Cages und der anliegende Wirbelkörper C4 betrachtet. Eine Erläuterung der Darstellung des Schnittes III wurde bereits zur Graphik 26 vorgenommen.

In Wirbel C4 ergaben die Knochendichte-Messungen Werte zwischen 267 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0) und 770 mg/cm<sup>3</sup> (CL). In der Gruppe 1 (CS) war ein Ausreißer mit 437 mg/cm<sup>3</sup> zu verzeichnen. Die Gruppe 4 (CF 1.0) wies einen Ausreißer (682 mg/cm<sup>3</sup>) und einen Extremwert (267 mg/cm<sup>3</sup>) auf. Die Spannweiten erstreckten sich über einen Bereich von 103 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.7) bis 415 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0). Mittels statistischer Untersuchungen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.



### 4.3.7. Knochendichten: Vergleich zentraler vs. peripherer Cagebereich



Die graphische Ansicht 30 bildet den Vergleich der Knochendichten innerhalb des Cages ab. In jedem der vier Schnitte wurde in fünf definierten Bereichen die Dichte gemessen - zentral, d.h. innerhalb der großen Pore sowie peripher, d.h. dorsal, ventral und beide lateral angrenzenden Bezirke. Aus diesen Daten wurde der Mittelwert gebildet und als gruppierter Boxplot dargestellt.

Nach 12 Wochen Standzeit ergaben sich im Zentrum des Implantats Werte zwischen 97 mg/cm<sup>3</sup> (CL) und 725 mg/cm<sup>3</sup> (CS). Die Mediane lagen in einem Bereich von 298 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0) bis 558 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.2). Die Spannweiten der einzelnen Gruppen betrugen zwischen 192 mg/cm<sup>3</sup> Minimum (CF 0.2) und 524 mg/cm<sup>3</sup> Maximum (CS). Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der Peripherie, d.h. den Cage umgebend, wurden Daten zwischen 79 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0) und 554 mg/cm<sup>3</sup> (CS) erhoben. Die ermittelten Mediane der Gruppen zeigten Knochendichten von 308 mg/cm<sup>3</sup> (CL) bis 376 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.4). Die Ergebnisse der Messungen zeigten Spannweiten von 116 mg/cm<sup>3</sup> (CF 0.7) bis 420 mg/cm<sup>3</sup> (CF 1.0). In der Gruppe 5 (CF 0.7) war ein Extremwert mit 432 mg/cm<sup>3</sup> erkennbar. Der Mehrgruppenvergleich erbrachte keine Signifikanzen zwischen den Gruppen.

## 4.3.8. Fusionsscore qCT

Die Ergebnisse der Evaluation des Fusionsscores, der anhand von CT-Aufnahmen ermittelt wurde, sind in Tabelle 4 dargestellt. Der Score wurde nach 12 Wochen Standzeit in der sagittalen Ansicht bestimmt. Fünf Präparate aus Gruppe 2 (CL) zeigten keine Hinweise auf eine knöcherne Durchbauung des Bandscheibenraumes (Score A). 31 von 56 untersuchten Wirbelsegmenten wurden mit Score B eingestuft (geringgradige Fusion), bei 20 Tieren ergab sich Score C (mittelgradige Fusion). Eine vollständige Durchbauung bzw. Score D war bei keinem Tier erkennbar.

Gruppe	1 (CS)	2 (CL)	3 (CF)	4 (CF 1.0)	5 (CF 0.7)	6 (CF 0.4)	7 (CF 0.2)
Anzahl	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
Α	0	5	0	0	0	0	0
В	2	3	5	6	4	6	5
С	6	0	3	2	4	2	3
D	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 4: Fusionsscore qCt - Ergebnisse

#### 4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach Auswertung der Standard-Röntgenbilder ergaben sich folgende Ergebnisse. Die am Ende der Studie, d.h. nach 12 Wochen Standzeit, gemessenen Bandscheibenraumhöhen sollten möglichst den präoperativ ermittelten Höhen nahe kommen. Es wurden die ventralen, mittleren und dorsalen Bandscheibenraumhöhen analysiert und die Differenzen der Zeitpunkte verglichen. Alle genannten Höhenangaben sind Mittelwerte der jeweiligen Gruppe.

Die Messungen im ventralen Bereich des Zwischenwirbelspaltes zeigten in der Gruppe 7 (CF 0.2) die besten Resultate. Bei den Tieren dieser Gruppe belief sich die Änderung der Bandscheibenraumhöhe auf lediglich 0,7 mm, d.h. von 5,8 mm prae Op auf 6,5 mm 12 Wochen post operationem. Die ungünstigsten Ergebnisse traten bei den Gruppen 4 (CF 1.0) und 3 (CF) auf. Hier verringerte sich die Bandscheibenraumhöhe um 0,7 mm bzw. 1,0 mm. Die Höhe wurde folglich nicht gehalten und es kam unter Umständen zu einer Sinterung des Implantats.

Hinsichtlich der Auswertung der mittleren und dorsalen sowie der durchschnittlichen Bandscheibenraumhöhen wurden gute Ergebnisse in den Gruppen 1 (CS), 5 (CF 0.7) und 6 (CF 0.4) erzielt. Bei Betrachtung des Parameters "mittlere Bandscheibenraumhöhe" war in den Gruppen 1 (CS) und 5 (CF 0.7) eine minimale Zunahme des Spaltes von jeweils 0,3 mm nach 12 Wochen erkennbar. Im Bereich der dorsalen Bandscheibenraumhöhe wurde bei allen Tieren zum Ende der Standzeit eine Reduzierung der Höhe festgestellt, die in der Spongiosa-Gruppe mit 0,5 mm am geringsten ausfiel. Die aus ventraler, mittlerer und dorsaler Bandscheibenraumhöhe ermittelte durchschnittliche Höhe zeigte in den Gruppen 6 (CF 0.4) und 1 (CS) mit einer Änderung von 0,3 mm bzw. 0,4 mm die besten Resultate. Die größten Differenzen im Hinblick auf die durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe bestanden bei den Gruppen 7 (CF 0.2), 3 (CF) und 4 (CF 1.0). Die Höhe des Zwischenwirbelspaltes verringerte sich in diesen Gruppen um 0,8 mm (Gruppe 7) bzw. 1,0 mm (Gruppen 3 und 4). Die Analyse des Intervertebralwinkels zeigte abweichende Ergebnisse. Auch hier galt der präoperativ ermittelte Winkel als Vergleichswert, dem der nach 12 Wochen gemessene Winkel möglichst gleich kommen sollte. Die geringste Differenz (2,3<sup>°</sup>) wurde in diesem Falle bei der Gruppe 4 (CF 1.0) festgestellt. Der Intervertebralwinkel erhöhte sich von 8,2° auf 10,5°. Die größte Änderung betrug 9,5° und war bei Gruppe 6 (CF 0.4) zu verzeichnen. Anhand der Standard-Röntgenbilder 12 Wochen post Op wurde weiterhin ein Fusionsscore evaluiert. Dieser zeigte in der Spongiosa-Gruppe die besten Ergebnisse. Es wurden in dieser Versuchsgruppe zwei Tiere mit dem Score B (geringgradige Fusion) und sechs Tiere mit dem Score C (mittelgradige Fusion) eingestuft. Ebenfalls gute Ergebnisse waren in den Gruppen 5 (CF 0.7) und 6 (CF 0.4) feststellbar.

Hier konnten jeweils vier Tiere mit dem Score B und vier Tiere mit dem Score C bewertet werden. Die ungünstigsten Resultate ergaben sich in der Leercage-Gruppe, in der sechs Tiere mit Score A (keine Fusion der Wirbelkörper) und zwei Tiere mit Score B klassifiziert wurden.

Die computertomographische Untersuchung der Knochendichte 12 Wochen post operationem erbrachte nachstehende Ergebnisse. Die angegebenen Daten stellen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar.

Anhand der in den Halswirbeln C3 und C4 ermittelten Dichte konnte ein Vergleichswert bestimmt werden, dem die Dichte im Bandscheibenraum möglichst nahe kommen sollte. Die Messungen und Auswertungen zeigten in dem Vergleich von Cage vs. Halswirbel C3/C4 die besten Resultate in der Fibrin-Gruppe. Hier bestand zwischen den Knochendichten eine Differenz von 170,7 mg/cm<sup>3</sup>, wobei die höhere Dichte in C3/C4 gemessen wurde. Differenzen von 182,3 mg/cm<sup>3</sup> bzw. 185,5 mg/cm<sup>3</sup> konnten in den Gruppen 4 (CF 1.0) und 6 (CF 0.4) errechnet werden. Auch hier waren die geringeren Knochendichten im Implantat zu verzeichnen. Die größten Abweichungen zwischen Cage und jeweiligem Vergleichswert bestanden in den Gruppen 2 (CL) und 5 (CF 0.7) mit 274,6 mg/cm<sup>3</sup> bzw. 281,3 mg/cm<sup>3</sup>. In der Gegenüberstellung der beiden Schnitte im Zentrum des Cages, Schnitte I und II, mit dem kaudal ausgerichteten Schnitt III bzw. mit dem kranial lokalisierten Schnitt IV konnten gute Ergebnisse in der Gruppe 6 (CF 0.4) erzielt werden. Bei Knochendichte-Vergleichen innerhalb des Implantats wurde die Homogenität der Werte, d.h. eine möglichst geringe Abweichung angestrebt. Die Differenz zwischen den Cage-Schnitten I/II und Cage-Schnitt III betrug in dieser Gruppe lediglich 43,2 mg/cm<sup>3</sup>, zwischen den Cage-Schnitten I/II und Cage-Schnitt IV 46,4 mg/cm<sup>3</sup>. Erhebliche Differenzen zwischen den Schnitten I/II vs. III zeigten sich bei den Gruppen 7 (CF 0.2) und 5 (CF 0.7) mit 176,7 mg/cm<sup>3</sup> bzw. 183,8 mg/cm<sup>3</sup>. Im Vergleich Cage-Schnitte I/II vs. Cage-Schnitt IV ergaben die Messungen die höchsten Abweichungen in den Gruppen 3 (CF) und 7 (CF 0.2) mit 184,6 mg/cm<sup>3</sup> bzw. 197,4 mg/cm<sup>3</sup>. Die Dichten kranial und kaudal waren stets höher als die im Zentrum des Implantats. Die Analyse der Gegenüberstellung von Cage-Schnitt IV vs. Mittelwert C3 erbrachte in der Fibrin-Gruppe das beste Ergebnis. Hier wurde im kranialen Cage-Schnitt IV eine höhere Knochendichte gemessen als in C3. Die Differenz betrug 30,8 mg/cm<sup>3</sup>. Die größte Abweichung war bei Gruppe 5 (CF 0.7) mit 183,0 mg/cm<sup>3</sup> zu verzeichnen, wobei die Dichte in C3 höher war. Der Vergleich Cage-Schnitt III vs. Mittelwert C4 zeigte in Gruppe 7 (CF 0.2) mit einer Differenz von 150,1 mg/cm<sup>3</sup> gute und in Gruppe 2 (CL) mit 317,9 mg/cm<sup>3</sup> schlechte Resultate. In C4 wurde jeweils die höhere Dichte ermittelt.

Innerhalb der einzelnen Schnitte wurden weiterhin der zentrale und der periphere Bereich miteinander verglichen. Zentral wurde in der großen Pore des Implantats gemessen und peripher um den Cage herum im angrenzenden Bandscheibenraum.

Auch hier wurde eine möglichst homogene Verteilung der Knochendichte angestrebt. In der Gruppe 6 (CF 0.4) ergab sich hier mit einer minimalen Differenz von 3,5 mg/cm<sup>3</sup> ein sehr gutes Ergebnis. Gegensätzlich dazu zeigte die Gruppe 7 (CF 0.2) mit 197,4 mg/cm<sup>3</sup> beachtliche Abweichungen der Dichten und somit keine einheitliche Struktur innerhalb des Cages. Zentral wurden jeweils die höheren Knochendichten gemessen. Der in der sagittalen Ansicht der Scans bestimmte Fusionsscore erbrachte in der Gruppe 1 (CS) die besten Resultate. Hier konnten zwei Tiere mit Score B (geringgradige Fusion) und sechs Tiere mit Score C (mittelgradige Fusion) klassifiziert werden. Eine gute Bewertung konnte überdies für Gruppe 5 (CF 0.7) mit 4 x Score B und 4 x Score C abgegeben werden. Die ungünstigste Beurteilung des Fusionsstatus erfolgte in der Leercage-Gruppe. In dieser Versuchsgruppe wurden fünf Tiere mit Score A (keine Fusion) und drei Tiere mit Score B eingestuft.

# 5. Diskussion

Als Bestandteil des Versuchsvorhabens "Vergleichende Untersuchungen von leeren und von mit osteoinduktiven Materialien gefüllten Titan-Cages zur Spondylodese der Halswirbelsäule im Tiermodell Schaf" wurde in der vorliegenden Arbeit die radiologische Evaluation dargestellt. Weiterführende histologische und biomechanische Untersuchungen zu diesem Thema wurden von Kollegen durchgeführt. In dieser Studie wurde ein Cage im Box-Design mit dem Trägermaterial Fibrin und dem modifizierten Parathormon TGpIPTH1-34 in vier verschiedenen Konzentrationen befüllt und im Bandscheibenraum der Halswirbel C3/C4 implantiert. Als Kontrollen dienten Versuchsgruppen, die mit autologer Spongiosa, unbefüllten Cages (Leercages) sowie Fibrin ohne PTH untersucht wurden.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Knochenersatzmaterialien - basierend auf radiologischen Ergebnissen – zu vergleichen und die Effizienz als klinische Alternative zu autologem Material bei der intervertebralen Spondylodese zu bewerten. Nach Einsatz von Knochenersatzmaterialien wird ein gleichwertiges bzw. besseres Resultat als bei der Verwendung von autologer Spongiosa erwartet.

# 5.1. Tiermodell Schaf

Zur Beurteilung der Effektivität und zur Risikobewertung innovativer Materialien sind vor der Anwendung in der Humanmedizin experimentelle Langzeittests unumgänglich. Die Grundvoraussetzung tierexperimenteller Studien ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Hinsichtlich dessen untersuchte Kummer 1992 [59] die Statik und Dynamik von Wirbelsäulen, um die der Menschen und denen der Haussäugetiere vergleichen zu können. Diese Studie zeigte, dass die Wirbelsäule der Quadrupeden sowie die der Bipeden stets einer Druckspannung ausgesetzt ist und sich beide biomechanisch weitgehend ähneln. Maßgebliche Kriterien, die bei der Wahl geeigneter Versuchstiere für die Untersuchung von Knochengewebe erfüllt sein sollten, wurden von Wissing et. al [116] formuliert. Die Anatomie der Knochen sollte der des Menschen ähnlich sein, um analoge Operationsmethoden und Instrumente anwenden zu können. Die Biomechanik sollte in der zu vergleichenden Region der des Menschen entsprechen. Eine weitgehend gleiche Regeneration des Knochens sollte zu erwarten sein. Die aus dem Versuch resultierenden Reaktionen sollten unter gleichen Bedingungen reproduzierbar sein. Weiterhin sollten die Langzeitfolgen und damit verbundene eventuelle Risiken in tierexperimentellen Studien innerhalb kürzerer Zeit absehbar sein.

Ein Vorteil des Einsatzes von Versuchstieren gegenüber isolierten humanen Wirbelsäulen ist die objektive und längerfristige Kontrolle einer angewandten Operationsmethode. Des Weiteren sollte bei der Auswahl einer Spezies für tierexperimentelle Vorhaben darauf geachtet werden, dass die Tiere umgänglich und nicht aggressiv sind. Hinsichtlich dessen sind weibliche Schafe für Studienzwecke gut geeignet. Brill [16] erachtete den Einsatz von Schafen als günstig, da sich diese schnell an den Menschen gewöhnen und somit den Umgang und den Ablauf der Untersuchungen deutlich erleichtern. Im Vergleich zu Hunden oder Schweinen besteht bei Schafen keine Problematik des gegenseitigen Beleckens, woraus oftmals Wundinfektionen resultieren. Auch das hohe Gewicht und die Anatomie des Halses adulter Schweine sind nicht mit denen eines durchschnittlichen Menschen zu vergleichen [1].

Die Aufstellung von homogenen Versuchsgruppen, d.h. in denen beispielsweise Geschlecht, Gewicht, Größe und Alter der Tiere möglichst keine bzw. nur geringe Abweichungen aufweisen sollten, ist für die Standardisierung der Daten unerlässlich. Für die Zusammenstellung solcher standardisierter Gruppen sind landwirtschaftliche Nutztiere gut geeignet, da eine große Anzahl genetisch verwandter Tiere existiert [16].

Bestimmte Einschränkungen sollten bei der Beurteilung von Ergebnissen einer Wirbelkörperfusion an Versuchstieren berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang erwähnten McAfee et. al [71] folgende limitierende Faktoren. In Anbetracht der Krafteinwirkung auf die horizontal liegende Wirbelsäule der Quadrupeden und die vertikal stehende Wirbelsäule der Bipeden bestehen gualitative und guantitative Unterschiede. Die im Experiment verursachte Instabilität der Wirbelsäule unterscheidet sich hinsichtlich ihrer Ätiologie von der pathologischer Geschehen. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit quantitativer Untersuchungsergebnisse zweidimensionaler, histologischer Präparate auf einen dreidimensionalen Körper bzw. auf ein Organ limitiert, da diese Ergebnisse von verwendeten mikroskopischen Techniken und Bewertungskriterien bestimmt werden. Das Tiermodell Schaf zeigte bereits in vorangegangenen Studien dem Menschen analoge Eigenschaften im Bereich der Wirbelsäule. Die ovine Halswirbelsäule, vornehmlich das Bewegungssegment C3/C4, weist gegenüber der humanen deutliche Ähnlichkeiten in der Anatomie und in der Biomechanik auf [55,114,115]. Dies ermöglicht den Einsatz baugleicher Implantate und Instrumentarien. Außerdem verfügt das Schaf über eine dem Menschen weitgehend gleiche Knochenregeneration. Diese erfolgt im Gegensatz zu der Regeneration bei Hunden oder Kaninchen relativ langsam. Dieser langsame Heilungsprozess ermöglicht eine genauere Beurteilung der Knochenresorption und des Knochenumbaus [116].

52

#### 5.2. Operation und Beobachtungszeitraum

In diesem Versuchsvorhaben wurde eine etablierte Operationsmethode angewandt. Es wurde eine ventrale interkorporelle Spondylodese im Halswirbelsegment C3/C4 unter Verwendung eines Cages im Box-Design durchgeführt.

Die Anzahl der operierten Tiere pro Versuchsgruppe war hinreichend, um eine Beurteilung der erhobenen Daten vornehmen zu können. Die Ergebnisse haben allerdings im Hinblick auf die verhältnismäßig geringe Tierzahl ausschließlich deskriptive Eigenschaften und sind nicht allgemeingültig.

Für diese Studie wurde eine Standzeit von 12 Wochen bestimmt, da innerhalb dieser ein deutlicher Fortschritt der angestrebten intervertebralen Spondylodese erkennbar ist [26,77]. Das unterschiedliche Einheilungsverhalten der Cages und die Reaktion des Organismus auf die Materialien lassen sich in diesem Zeitabschnitt gut veranschaulichen [26].

#### 5.3. Analyseverfahren

Die radiologische Evaluation ist das gebräuchlichste diagnostische Verfahren, um einen Fusionsstatus zu beurteilen. Aufgrund mangelnder Kriterien zur Bewertung dieses Status, ist es jedoch schwierig, Untersuchungsergebnisse miteinander zu vergleichen.

Eine knöcherne Fusion zweier Wirbelkörper besteht laut Literatur bei Erfüllen verschiedener radiologischer Charakteristika [70]. Die konventionelle Standard-Röntgenaufnahme ist die bisher am häufigsten eingesetzte Methode zur Bewertung einer Spondylodese, da sie schnell und kostengünstig durchführbar ist. Anhand dieser wird eine Fusion am Vorliegen einer sichtbaren Durchbauung innerhalb bzw. um den Cage festgelegt. Die Sedation der Tiere vor Aufnahme der Röntgenbilder sowie die Lagerung des Kopfes und des Halses in einer speziell angefertigten Schale ermöglichen einheitliche Untersuchungsbedingungen. Die schwache Auflösung einer Röntgenaufnahme kann eine korrekte Diagnosestellung, z.B. im Falle eine Pseudarthrose, erschweren oder verhindern [70]. In dieser Studie wurde eine digitale Aufnahmetechnik angewendet, die ein besseres Auflösungsvermögen gewährleistet. Darüber hinaus ist der Summationseffekt zu bedenken. Die röntgenologisch durchstrahlten Schichten zeigen sich in einer Ebene, sodass der Bandscheibenraum durch angrenzenden Knochen überlagert und der Fusionsstatus falsch bewertet werden kann. Aufgrund dessen ist die mehrmalige Untersuchung durch verschiedene unabhängige Gutachter unerlässlich. In einem Versuchsvorhaben von Kant [56] wurden die an der Lendenwirbelsäule erhobenen Befunde von Standard-Röntgenaufnahmen mit den Ergebnissen der Chirurgie verglichen. In dieser Studie wurde bei 61 % der untersuchten Wirbelsegmente, die im Vorfeld seitens konventioneller Röntgenbilder als vollständig fusioniert galten, mittels chirurgischer Exploration eine inkomplette Fusion festgestellt.

In weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Beurteilung des Fusionsstatus anhand konventioneller Röntgenaufnahmen mit den Resultaten der CT-Auswertung des gleichen Probanden nicht korreliert. Die Fusion wurde in der computertomographischen Untersuchung überwiegend als geringer erachtet [22,56,61,62,87]. Auch Cook und Shah konnten den Vorteil des CT-Bildes bestätigen [23,98]. Angesichts dessen verfügen Standard-Röntgenaufnahmen nur über eine eingeschränkte Aussagekraft und sie sollten durch weitere diagnostische Verfahren ergänzt werden [72,102]. In anderen Versuchen werden außerdem radiologische Funktionsaufnahmen (Flexion und Extension) durchgeführt, um die Mobilität und den biomechanischen Zustand des versteiften Bewegungssegments nicht-invasiv bewerten zu können [2,21,28,29,94].

Eine exaktere Beurteilungsmethode stellt die Computertomographie dar. Die deutlich und hohe räumliche besseren Kontraste das Auflösungsvermögen der computertomographischen Untersuchung ermöglichen eine detaillierte Abbildung des Knochengewebes und lassen frühzeitig eventuelle Anzeichen einer Lyse erkennen [19,24,63,81,98]. Weiterhin ist die Rekonstruktion von zwei- und dreidimensionalen Ansichten aus axialen Schichten ein klarer Vorteil. Untersuchungen von Lang und Zinreich zeigten die Effizienz coronarer und sagittaler Rekonstruktionen verglichen mit axialen Ansichten [62,123]. Die Auswertung von CT-Aufnahmen kann jedoch bei Einsatz metallischer Bandscheibenimplantate behindert werden, da diese Artefakte erzeugen können [22]. Das Auftreten dieser Phänomene ist bei dem Material Titan im Vergleich zu anderen Metallen geringer [76]. Die Folgen der Überstrahlungsartefakte sind inkonstante Knochendichtewerte mit deutlichen Standardabweichungen und Varianzen. Diese Problematik wurde gleichermaßen in anderen Studien erkannt und erläutert [31,80]. Vergleichende chirurgische Untersuchungen konnten die im Allgemeinen aussagekräftigen Ergebnisse der Computertomographie bestärken [8,26,80]. Invasive Eingriffe zur Bewertung der Fusion, beispielsweise bei Materialentnahmen oder Revisionsmaßnahmen, wurden lange als Goldstandard angesehen [19,56,61]. Dies wurde jedoch hauptsächlich bei Spondylodeseoperationen mit dorsalem Zugang im Lendenwirbelbereich durchgeführt, da in dieser Region oftmals Implantate entfernt wurden. Hinsichtlich des dauerhaften Verbleibs des Implantats im Bandscheibenfach ist die chirurgische Exploration bei ventralen Eingriffen im Bereich der Halswirbelsäule nicht relevant. Die Beurteilung und der Vergleich des Fusionsstatus anhand eines Scoresystems sind problematisch, da bisher verschiedene Systeme beschrieben wurden. Das in dieser Arbeit eingesetzte Fusionsscoresystem für die Analyse von Daten der ovinen Halswirbelsäule wurde in einer Vorstudie [54] entwickelt. Dieses kann für konventionelle Röntgenaufnahmen sowie für computertomographische Bilder angewendet werden.

54

## 5.4. Box-Cage

Intervertebrale Implantate fungieren in erster Linie als Abstandshalter bzw. als mechanischer Stabilisator eines Wirbelsegments während des Fusionsprozesses. Das Ziel der Implantation solcher Cages ist es, den Bandscheibenraum vor allem initial zu halten. Eine mögliche Sinterung und die daraus folgende Instabilität des Bewegungssegments, die unter Umständen nach Verwendung eines Knochenspanes erwartet werden muss, soll umgangen werden. Es wird dahingehend ein besseres Resultat der Cages erwartet als nach Verwendung von Beckenkammspantransplantaten [112].

In vorangegangenen Studien wurden Cages in verschiedenen Ausführungen mit autologen Beckenkammspantransplantaten verglichen [86,94]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sprechen für den Einsatz metallischer Implantate im Rahmen der Spondylodese. Der in diesem Versuchsvorhaben verwendete Cage im Box-Design verfügt über eine verhältnismäßig große Auflagefläche. Diese Fläche (0,26 cm<sup>2</sup> kranial bzw. 0,21 cm<sup>2</sup> kaudal) ist deutlich größer als die des ebenfalls häufig eingesetzten Harms-Cage (0,10 cm<sup>2</sup> beidseits) [54,94]. Laut Literatur besteht im Allgemeinen die Auffassung, dass die den Wirbeln anliegende Kontaktfläche eines Implantats mit dem Sinterungsverhalten korreliert. In Annahme dessen steigt die Sinterungstendenz mit Abnahme der Fläche [33,46,86]. Auch der Durchmesser der maximalen Pore des Cages ist von nicht unerheblicher Bedeutung. So äußerten Kanayama et al. die hypothetische Annahme: "Je größer die maximale Pore in der Auflagefläche eines Cages, desto geringer das "stress shielding" auf die inkorporierte Spongiosa und desto günstiger das Einheilungsverhalten des Cages" [52]. Der verwendete Box-Cage verfügt über eine im Vergleich zum Harms-Cage (1,13 cm<sup>2</sup>) kleinere Pore von 0.63 cm<sup>2</sup> [94]. In einer weiteren Veröffentlichung formulierten Kandziora et al. die Hypothese, dass ein Konkurrenzverhalten zwischen Implantat und inkorporierter autologer Spongiosa im Bandscheibenfach besteht [54]. Das bedeutet, ihrer Meinung nach, dass eine größere Menge Spongiosa im Intervertebralraum ein besseres Einheilungsverhalten des Cages nach sich zieht. Zu diesen hypothetischen Auffassungen konnte in diesem Versuchsvorhaben keine Aussage getroffen werden, da nur ein Cagedesign und eine einheitliche Menge Spongiosa verwendet wurden. Es wurden hinsichtlich dessen keine Vergleichsgruppen in diesem Versuchsvorhaben untersucht.

#### 5.5. Materialien

Gegenwärtig werden in der Wirbelsäulenchirurgie hauptsächlich Kollagenschwämme als Trägermaterialien verwendet [6,17,40,49,51,57,65,69,79,90,92,119]. Diese Carrier gelten in der experimentellen und klinischen Praxis mitunter als Goldstandard. Dennoch ist der Einsatz der Schwämme umstritten, da sie als unsicher gelten und die Freisetzung der eingebundenen Materialien nicht optimal verläuft [68,101,104]. In verschiedenen Studien bestanden Komplikationen beim intraoperativen Einbringen des Materials [4,47,58,74], es trat eine zu schnelle und unkontrollierte Abgabe von Wachstumsfaktoren aus dem Trägermaterial auf oder es zeigte sich ein ungünstiges Kompressionsvermögen [68]. Die Sicherheit der Kollagen-Carrier bovinen Ursprungs ist bedenklich, da Immunitätsreaktionen und Übertragungen von Krankheiten nicht ausgeschlossen werden können [104].

Ein optimales Trägermaterial sollte sicher implantierbar und gänzlich resorbierbar sein. Ein relevantes Kriterium ist weiterhin die genau definierte und kontinuierliche Freisetzung von osteoinduktiven Materialien an einer bestimmten Lokalisation [38,39,45]. Die lokale Freisetzung ist essentiell, um systemische Nebenwirkungen zu umgehen. Die kontinuierliche Abgabe der eingebundenen Materialien ist hinsichtlich der relativ kurzen Halbwertszeit der Proteine vorgegeben.

In der vorliegenden Studie dient Fibrin als Trägersubstanz. Dieses Ersatzmaterial ist resorbierbar und biokompatibel, es gewährt die Infiltration von Zellen und fördert infolgedessen die Einheilung. Vorangegangene Versuche konnten belegen, dass die alleinige Applikation von Fibrin die Knochenheilung begünstigen kann [64]. Um die knöcherne Durchbauung zu unterstützen, können in die Fibrinmatrix osteoinduktiv wirkende Proteine kovalent eingebunden werden. Diese werden im Laufe des Heilungsprozesses freigesetzt. Osteoinduktive Materialien sind beispielsweise BMP (bone morphogenetic protein) oder PTH (Parathormon). Eine innovative Modifikation des PTH, das TGpIPTH1-34, wurde erstmals in dieser Studie angewendet. Die Modifizierung der Proteine ermöglicht die Einbindung in die Fibrinmatrix und die anschließende lokale Freisetzung mittels Proteolyse. Diese Substanz kann dementsprechend ein optimales Ergebnis an gewünschter Lokalisation erzielen, die Effektivität wird bei geringerer Gesamtmenge gesteigert und systemische Auswirkungen können vermieden werden.

Als Alternative und derzeitiger goldener Standard bei Spondylodeseoperationen dient autologe Spongiosa. Das Ziel dieser Studie ist es jedoch, durch die Verbindung aus Implantat und osteoinduktivem Material die andernfalls notwendige Spongiosaentnahme zu vermeiden und die damit verbundene Morbidität zu dezimieren. Nach Einsatz von Knochenersatzmaterialien wird ein äquivalentes oder besseres Resultat vermutet.

56

### 5.6. Schlussfolgerung und klinische Relevanz

Die radiologische Evaluation des vorliegenden Versuchsvorhabens lässt kein eindeutiges Urteil bezüglich der untersuchten Materialien zu. Folgende, zu Beginn der Studie formulierte Hypothesen, konnten nur bedingt und somit nicht zweifelsfrei bestätigt werden:

- Die Implantation eines Cages mit Fibrin in Kombination mit modifiziertem Parathormon zeigt ein ähnliches Resultat wie der Goldstandard Spongiosa.
- Die Implantation eines Cages mit Fibrin in Kombination mit modifiziertem Parathormon führt zu einem besseren Einheilungsergebnis als der Einsatz eines leeren Cages.
- Die Implantation eines Cages mit Fibrin in Kombination mit modifiziertem Parathormon erzielt ein besseres Ergebnis als der Einsatz der alleinigen Fibrin-Matrix.
- Die Bandscheibenraumhöhe entspricht nach 12 Wochen Standzeit eher dem präoperativen Zustand als nach 8 Wochen. Die Knochendichte innerhalb des Bandscheibenraums nach 12 Wochen kommt der der Wirbel C3 und C4 gleich.
- Die Konzentration des modifizierten Parathormons hat Einfluss auf das Ergebnis der Spondylodese.

Die Werte der nach 8 respektive 12 Wochen Standzeit erhobenen Parameter, wie Bandscheibenraumhöhe, Intervertebralwinkel, Knochendichte und Fusionsscore, zeigten eine durchgehend heterogene Verteilung innerhalb der Gruppen. Dies bedeutet, dass in keiner Versuchsgruppe ausschließlich gute bzw. ausschließlich schlechte Ergebnisse anhand der Standard-Röntgenbilder und der computertomographischen Aufnahmen festgestellt werden konnten. In 76,9 % aller untersuchten Kenngrößen waren signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Tendenziell sind eher ungünstige Resultate in der Leercage-Gruppe, v.a. bei der Beurteilung des Fusionsscores, und in der Fibrinkontrollgruppe zu verzeichnen. Die Implantation autologer Spongiosa erzielte in der Gesamtheit mittelmäßige Bilanzen. Der Vergleich der vier Parathormon-Konzentrationen (TGpIPTH) in Kombination mit Fibrin zeigte deutliche Differenzen bei den ermittelten Werten der einzelnen Parameter. Angesichts dessen ist ein Einfluss der hormonellen Konzentration auf das Einheilungsverhalten des Cages anzunehmen. Die anhand der Röntgenaufnahmen eruierten Kenngrößen ergaben Erfolg versprechende Ergebnisse bei der Gruppe 5 (CF 0.7). Darüber hinaus zeigten sich in Gruppe 6 (CF 0.4) aussichtsvolle Werte, jedoch trat bei Betrachtung der ventralen und mittleren Bandscheibenraumhöhe wider Erwarten nach 8 Wochen ein Anstieg der Höhe auf. Dies stellt eine Abweichung zu den anderen Gruppen dar und sollte in nachfolgenden Untersuchungen abgeklärt werden.

Bei der computertomographischen Untersuchung zeigten die Gruppen 4 (CF 1.0) und 7 (CF 0.2) positive Endergebnisse im Gegensatz zu den röntgenologischen Befunden dieser Gruppen.

Der Einsatz des modifizierten Parathormons als osteoinduktives Material ist als Alternative zur autologen Spongiosa aus radiologischer Sicht denkbar. Weiterführende Untersuchungen wären anzuraten, um eindeutigere Resultate zu erhalten. Eine endgültige Gesamtbeurteilung dieser Studie ist in jedem Fall erst nach Berücksichtigung der histomorphologischen und histomorphometrischen sowie der biomechanischen Analysen abzugeben.

# 6. Zusammenfassung

Die intervertebrale Spondylodese erlangte im Zuge der Behandlung von degenerativen und entzündlichen Bandscheibenerkrankungen, Frakturen und Tumoren der Wirbel in den letzten Jahren immer größere klinische Relevanz. Bei dieser Therapie wird eine stabile Wirbelkörperfusion angestrebt. Jahrzehntelang das trikortikale galt Beckenkammspantransplantat als Goldstandard zur interkorporellen Spondylodese der Halswirbelsäule. Die für dieses Verfahren notwendige Biopsie autologen Materials bewirkt jedoch häufig eine erhebliche Morbidität bei den Patienten. Ebenso treten Sinterung, Zusammenbruch oder Wanderung des Implantats auf, woraus kyphotische Deformitäten oder Pseudarthrosen hervorgehen können. Diese Komplikationen fordern die Entwicklung von alternativen Bandscheibenimplantaten.

Das Ziel dieser Studie war es, die Spondylodese nach Einsatz eines den Intervertebralraum stabilisierenden Titan-Cages mit vier verschiedenen Konzentrationen modifizierten Parathormons TGpIPTH1-34 (0,2 mg/ml; 0,4 mg/ml; 0,7 mg/ml; 1,0 mg/ml) radiologisch zu untersuchen. Als Kontrolle dienten drei weitere Gruppen: eine Leercage-Gruppe, eine Gruppe, in die mit Spongiosa befüllte Cages implantiert wurde, sowie eine Gruppe, in der Cages mit Fibrinfüllung eingesetzt wurde.

Für den Versuch wurde bei 56 ausgewachsenen weiblichen Merino-Mix-Schafen eine Diskektomie im Segment C3/C4 durchgeführt. Jede Versuchsgruppe bestand aus acht Tieren. Nach einer Standzeit von 12 Wochen wurden die Tiere euthanasiert und die Halswirbel C3 sowie C4 entnommen. Anhand von Standard-Röntgenbildern, die präoperativ, postoperativ, nach 8 Wochen und post mortem nach 12 Wochen aufgenommen wurden, konnten die Bandscheibenraumhöhe sowie der Intervertebralwinkel ermittelt werden. Die computertomographischen Aufnahmen für die anschließenden Knochendichtemessungen erfolgten an den isolierten Zervikalwirbeln. Anhand der Röntgenaufnahmen und der CT-Scans wurde ein Fusionsscore bestimmt, der den Status der Fusion nach 12 Wochen beschrieb.

Die Auswertung aller radiologisch erhobenen Parameter zeigte größtenteils signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Es konnte anhand der radiologischen Daten jedoch keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, welches Material insgesamt das beste Einheilungsergebnis zeigt, da keine Gruppe durchgängig dominierte. Es ergaben sich stark abweichende Resultate der Gruppen hinsichtlich der verschiedenen Untersuchungen. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen Leercage und Fibrin waren die Werte der PTH-Gruppen Erfolg versprechender und sollten in jedem Fall mit den Ergebnissen der Histomorphologie, der Histomorphometrie und denen der Biomechanik abgeglichen werden.

59

# 7. Summary

# "Comparative studies of empty and with osteoinductive materials filled titanium cages for the cervical spine fusion applied to the animal model sheep."

In the course of the treatment of inflammatory and degenerative disc diseases, fractures and tumors of the vertebrae, the intervertebral spondylodesis gained more and more clinical relevance in the last years. This therapy is aimed at a stable vertebral fusion. For decades, the tricortical iliac crest bone graft was considered as golden standard for interbody fusion of the cervical spine. The necessary biopsy of autologous material, however, often results in a significant morbidity among the patients. Subsidence, collapse or migration of the implant occur as well. This might result in kyphotic deformity or nonunion. These complications require a development of alternative intervertebral disc implants.

The goal of this study was a radiological examination of the spondylodesis using an interbody titan-cage for stabilizing the intervertebral space. This implant was filled with four different concentrations of modified parathyroid hormone TGpIPTH1-34 (0.2 mg/ml, 0.4 mg/ml, 0.7 mg/ml, 1.0 mg/ml). Three groups were used for monitoring: a group with an empty cage, a group implanted with cancellous bone graft and a group with fibrin.

For this purpose fifty-six adult female merino-mix sheep underwent discectomy of segment C3/C4. Each monitoring group consisted of eight animals. After standing for twelve weeks, the animals were euthanized and the vertebrae C3 and C4 were removed. Utilizing the plain X-ray images that were taken preoperatively, postoperatively, after 8 weeks and post mortem after twelve weeks, the disc space height and the intervertebral angle were determined. The CT images for the subsequent bone density measurements were performed on the isolated cervical vertebrae. Based on the plain X-ray images and CT scans a fusion score was defined which describes the status of fusion after the twelve weeks.

For the most part the radiological evaluation of all collected parameters showed significant differences between the monitoring groups. However, it was not possible to conclude a clear statement on the basis of radiographic data, because no group consistently dominated. There were crucial differences in the results of the groups in terms of the various examinations. In comparison to the monitoring group "empty cage" and "fibrin" the levels of PTH-groups were more promising and should be aligned with the results of histomorphology, histomorphometry and biomechanics.

# 8. Literaturverzeichnis

- [1] Allan DG, Russell GG, Moreau MJ, Raso VJ, Budney D: Vertebral end-plate failure in porcine and bovine models of spinal fracture instrumentation. J Orthop Res 1990; 8(1): 154-6.
- [2] Arlen A: Biometrische Röntgen-Funktionsdiagnostik der Halswirbelsäule. Z Orthop 1981; 119: 577-582.
- [3] Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA: Complications of iliac crest bone graft harvesting. Clin Orthop 1996; 329: 300-309.
- [4] Aspenberg P, Turek T: BMP-2 for intramuscular bone induction. Effect of squrrel monkeys is dependent on implantation site. Acta Orthop Scand 1996; 67: 3-6.
- [5] Bagby G: Arthrodesis by a distraction-compression method using a stainless steel implant. Orthopedics 1988; 11: 931-934.
- [6] Bankwart JC, Asher MA, Hassanein RS: Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. Spine 1995; 20: 1055-1060.
- [7] Blumenthal SL, Gill K: Can lumbar spine radiographs accurately determine fusion in postoperative patients? Correlation of routine radiographs with a second surgical look at lumbar fusions. Spine 1993; 18: 1186-1189.
- [8] Boden SD, Martin GJ Jr, Horton WC, Truss TL, Sandhu HS: Laproscopie anterior spinal arthrodesis with rhBMP-2 in a titanium interbody threaded cage. J Spinal Disord 1998; 11: 95-101.
- [9] Boden SD, Martin GJ Jr, Morone MA, Ugbo JL, Moskovitz PA: Postorolateral lumbar intertransverse process spine arthrodesis with recombinant human bone morphogenetic protein 2/hydroxyapatite-tricalcium phosphate after laminectomy in the nonhuman primate. Spine 1999; 25: 376-381.

- [10] Boden SD: Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute. Spine 2002; 27: 26-31.
- Bohlmann HH, Enery SE, Goodfellow DB, Jones PK: Robinson anterior cervical discectomy and arthrodesis for cervical radiculopathy. J Bone Joint Surg 1993; 75: 1298-1307.
- [12] Bonadio J, Smiley E, Patil P, Goldstein S: Localized, direct plasmid gene delivery in vivo: prolonged therapy results in reproducible tissue regeneration. Nat Med 1999; 5: 753-759.
- [13] Brantigan JW, Steffee AD, Geiger JM: A carbon fiber implant to aid interbody lumbar fusion. Mechanical testing. Spine 1991; 16: 277-282.
- [14] Brantigan JW, Steffee AD, Lewis ML, Quinn LM, Persenaire JM: Lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F cage for posterior lumbar interbody fusion and the variable pedicle screw placement system: two-year results from a Food and Drug Administration investigational device exemption clinical trial. Spine 2000; 25: 1437-1446.
- [15] Brantigan JW, Steffee AD: A carbon fiber implant to aid interbody lumbar fusion. Two-year clinical results in the first 26 patients. Spine 1993; 18: 2106-2107.
- [16] Brill T: Prä- und postoperative klinische Untersuchungen am Versuchstier. Dissertation. Fachbereich Veterinärmedizin, Ludwig Maximilian Universität München. 1992.
- [17] Brodke DS, Dick JC, Kunz DN, McCabe R, Zdeblick TA: Posterior lumbar interbody fusion. A biomechanical comparison, including a new threaded cage. Spine 1997; 22: 26-31.
- [18] Brodke DS, Zdeblick TA: Modified Smith-Robinson procedure for anterior cervical discectomy and fusion. Spine 1992; 17: 427-430.
- [19] Brodsky AE, Kovalsky ES, Khalil MA: Correlation of radiologic assessment of lumbar spine fusions with surgical exploration. Spine 1991; 16: 261-265.

- [20] Brown MD, Malinin TI, Davis PB: A roentgenographic evaluation of frozen allografts versus autografts in anterior cervical spine fusions. Clin Orthop 1976; 119: 231-236.
- [21] Buetti-Bäuml: Funktionelle Röntgendiagnostik der Halswirbelsäule. Archiv Atlas 1954; 70: 19-23.
- [22] Cizek GR, Boyd LM: Imaging pitfalls of interbody spinal implants. Spine 2000; 20: 2633-2636.
- [23] Cook SD, Patron LP, Christakis PM, Bailey KJ, Banta C, Glazer PA: Comparison of methods for determining the presence and extent of anterior lumbar interbody fusion. Spine 2004; 29: 1118-1123.
- [24] Coughlan JD: Extrusion of bone graft after lumbar fusion: CT appearence. J Comput Assist Tomogr 1986; 10: 399-400.
- [25] Cowley SP, Anderson LD: Hernias through donor sites for iliac-bone grafts. Bone Joint Surg 1983; 65: 1023-1025.
- [26] Cunningham BW, Kanayama M, Parker LM, Weis JC, Sefter JC, Fedder IL, McAfee PC: Osteogenic protein versus autologous interbody arthrodesis in the sheep thoracic spine. A comparative endoscopic study using the Bagby and Kuslich interbody fusion device. Spine 1999; 24: 509-518.
- [27] David SM, Gruber HE, Mayer RA Jr, Murakami T, Tabor OB, Howard BA, Wozney JM, Hanley EN Jr: Lumbar spinal fusion using recombinant human bone morphogenetic protein in the canine. A comparison of three dosages and two carriers. Spine 1999; 24(19): 1973-1979.
- [28] Dvorak J, Froehlich D, Penning L, Baumgartner H, Panjabi MM: Functional radiographic diagnosis of the cervical spine: flexion/extension. Spine 1988; 13: 748-755.
- [29] Dvorak J, Panjabi MM, Grob D, Novotny JE, Antinnes JA: Clinical validation of functional flexion/extension radiographs of the cervical spine. Spine 1993; 18: 120-127.

- [30] Ebraheim NA, Xu R: Assessment of lumbosacral fusion mass by angled radiography. Technical notes. Spine 1998; 23: 842-843.
- [31] Eck KR, Bridwell KH, Ungacta FF, Lapp MA, Lenke LG, Riew KD: Radiographic assessment of anterior titanium mesh cages. J Spinal Disord 2000; 13(6): 501-09.
- [32] Emery SE, Bolesta MJ, Banks MA, Jones PK: Robinson anterior cervical fusion: Comparison of the standart and modified techniques. Spine 1994; 19: 660-663.
- [33] Eysel P, Furderer S, Rompe JD, Zollner J: Initial instability of different cages for fusion of the cervical spine. Zentralbl Neurochir 2000; 61: 171-176.
- [34] Fernando TL, Kim SS, Mohler DG: Complete pelvic ring failure after posterior iliac bone graft harvesting. Spine 1999; 24: 2101-2104.
- [35] Fischgrund JS, James SB, Chabot MC, Hankin R, Herkowitz HN, Wozney JM, Shirkoda A: Augmentation of autograft using rhBMP-2 and different carrier media in the canine spinal fusion model. J Spinal Disord 1997; 10(6): 467-472.
- [36] Foley MJ, Calenoff L, Hendrix RW, Schafer MF: Thoracic and lumbar spine fusion: postoperative radiologic evaluation. AJR Am J Roentgenol 1983; 141: 373-380.
- [37] Genant HK, Boyd D: Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. Invest Radiol 1977; 12: 545-551.
- [38] Gombotz W, Pankey S, Bouchard L, Ranchalis J, Puolakkainen P: Controlled release of TGF-beta 1 from a biodegradable matrix for bone regeneration. J Biomater Sci Polym Ed 1993; 5: 49-63.
- [39] Gopferich A: Mechanisms of polymer degradation and erosion. Biomaterials 1996; 17: 103-114.

- [40] Goulet JA, Senunas LE, Desilva GL, Greenfield ML: Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. Clin Orthop 1997; 339: 76-81.
- [41] Harms J: Interbody fusion with Meshed-Titanium-Cages. Cagemeeting 26. Oktober 2000, Hamburg.
- [42] Hecht BP, Fischgrund JS, Herkowitz HN, Penman L, Toth JM, Shirkhoda A: The use of recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2) to promote spinal fusion in a nonhuman primate anterior interbody fusion model. Spine 1999; 24(7): 629-636.
- [43] Heller JG, Zdeblick TA, Kunz DA, McCabe R, Cooke ME: Spinal instrumentation for metastatic disease: in vitro biomechanical analysis. J Spinal Disord 1993; 6: 17-22.
- [44] Hill NM, Horne JG, Devane PA: Donor site morbidity in the iliac crest bone graft. Aust N Z J Surg 1999; 69: 726-728.
- [45] Hollinger JO, Battistone GC: Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. Clin Orthop 1988; 278:290-305.
- [46] Hollowell JP, Vollmer DG, Wilson CR, Pintar FA, Yoganandan N: Biomechanical analysis of thoracolumbar interbody constructs. How important is the endplate? Spine 1996; 21: 1032-1036.
- [47] Hoshi K, Amizuka N, Sakou T, Kurokawa T, Ozawa H: Fibroblasts of spinal ligaments pathologically differentiate into chondrocytes induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2: morphological examinations for ossification of spinal ligaments. Bone 1997; 21: 155-162.
- [48] Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. Br J Radiol 1973; 46: 1016-22.
- [49] Hu Y, Winn SR, Krajbich I, Hollinger JO: Porous polymer scaffolds surfacemodified with arginine-glycine-aspartic acid enhance bone cell attachment and differentiation in vitro. J Biomed Mater Res 2003; 64A: 583-90.

- [50] Itoh H, Ebara S, Kamimura M, Tateiwa Y, Kinoshita T, Yuzawa Y, Takaoka K: Experimental spinal fusion with use of recombinant human bone morphogenetic protein 2. Spine 1999; 24(14): 1402-1405.
- [51] Jost B, Cripton PA, Lund T, Oxland TR, Lippuner K, Jaeger P, Nolte LP: Compressive strength of interbody cages in the lumbar spine: the effect of cage shape, posterior instrumentation and bone density. Eur Spine J 1998; 7: 132-141.
- [52] Kanayama M, Cunningham BW, Haggerty CJ, Abumi K, Kaneda K, McAfee PC: In vitro biomechanical investigation of the stability and stress-shielding effect of lumbar interbody fusion devices. J Neurosurg 2000; 93: 259-265.
- [53] Kandziora F, Pflugmacher R, Schäfer J, Duda G, Haas NP, Mittlmeier T: Biomechanical comparison of cervical spine interbody fusion cages. Spine 2001; 26: 1850-1857.
- [54] Kandziora F, Pflugmacher R, Scholz M, Schäfer J, Schollmeier G, Schnake KJ, Bail H, Duda G, Haas NP: Experimentelle Spondylodese der Schafshalswirbelsäule. Teil 1: Der Effekt des Cagedesigns auf die intervertebrale Fusion. Der Chirurg 2002; 73: 909-917.
- [55] Kandziora F, Pflugmacher R, Scholz M, Schnake K, Lucke M, Schröder R, Mittlmeier T: Comparison between sheep and human cervical spines: an anatomic, radiographic, bone mineral density, and biomechanical study. Spine 2001; 26: 1028-1037.
- [56] Kant AP, Daum WJ, Dean SM, Uchida T: Evaluation of lumbar spine fusion. Plain radiographs versus direct surgical exploration and observation. Spine 1995; 20: 2313-2317.
- [57] Kantlehner M, Schaffner P, Finsinger D, Meyer J, Jonczyk A ,Diefenbach B, Nies B, Holzemann G, Goodman SL, Kessler H: Surface coating with cyclic RGD peptides stimulates osteoblast adhesion and proliferation as well as bone formation. Chembiochem 2000; 1: 107-14.
- [58] Kon T, Yamazaki M, Tagawa M, Goto S, Terakado A, Moriya H, Fujimura S: Bone morphogenetic protein-2 stimulates differentiation of cultured spinal ligament cells from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. Calcif Tissue Int 1997; 60: 291-296.
- [59] Kummer B: Biomechanical problems of upright posture. Anat Anz. 1992; 174: 33-39.

- [60] Kuslich SD, Ulstrom CL, Griffith SL, Ahern JW, Dowdle JD: The Bagby and Kuslich method of lumbar interbody fusion. History, techniques, and 2-year follow-up results of a United States prospective, multicenter trial. Spine 1998; 23: 1267-78; discussion 1279.
- [61] Laasonen EM, Soini J: Low back pain after lumbar fusion: surgical and computed tomographic analysis. Spine 1989; 14: 210-213.
- [62] Lang P, Genant HK, Chafetz N, Steiger P, Morris JM: Three-dimensional computed tomography and multiplanar reformations in the assessment of pseudarthrosis in posterior lumbar fusion patients. Spine 1988; 13: 69-75.
- [63] Lang P, Genant HK, Steiger P, Chafetz N, Morris JM: Dreidimensionale Computertomographie und multiplanare CT-Reformationen bei lumbalen Spondylodesen. Fortschr Röntgenstr 1988; 148: 524-29.
- [64] Le Guehennec L, Goyenvalle E, Aguado E, Pilet P, Bagot d'Arc M, Bilban M, Spaethe R, Daculsi G: MBCP® biphasic calcium phosphate granules and tissucol® fibrin sealant in rabbit femoral defects: the effect of fibrin on bone ingrowth. J Mater Sci Mater Med 2005; 16: 29-35.
- [65] Lewandrowski KU, Gresser JD, Wise DL, White RL, Trantolo DJ: Osteoconductivity of an injectable and bioresorbable poly(propylene glycol-cofumaric acid) bone cement. Biomaterials 2000 Feb; 21(3): 293-298.
- [66] Lund T, Oxland TR, Jost B, Cripton P, Grassmann S, Etter C, Nolte LP: Interbody cage stabilisation in the lumbar spine: biomechanical evaluation of cage design, posterior instrumentation and bone density. J Bone Joint Surg Br 1998; 80: 351-359.
- [67] Madawi AA, Powell M, Crockard HA: Biocompatible osteoconductive polymer versus iliac graft. A prospective comparative study for the evaluation of fusion pattern after anterior cervical discectomy. Spine 1996; 21: 2123-2139.
- [68] Martin GJ Jr, Boden SD, Marone MA, Moskovitz PA: Posterolateral intertransverse process spinal arthrodesis with rhBMP-2 in a nonhuman primate: important lessons learned regarding dose, carrier and safety. J Spinal Disord 1999; 12(3): 179-186.
- [69] Massia SP, Stark J: Immobilized RGD peptides on surface-grafted dextran promote biospecific cell attachment. J Biomed Mater Res 2001; 56: 390-99.

- [70] McAfee PC, Boden SD, Brantigan JW, Fraser RD, Kuslich SD, Oxland TR, Panjabi MM, Ray CD, Zdeblick TA: Symposium: a critical discrepancy – a criteria of successful arthrodesis following interbody spinal fusions. Spine 2001; 26: 320-334.
- [71] McAfee PC, Regan JJ, Farey ID, Gurr KR, Warden KE: The biomechanical and histomorphometric properties of anterior lumbar fusions: a canine model. J Spinal Disord 1988; 1(2): 101-10.
- [72] McAfee PC: Interbody fusion cages in reconstructive operations of the spine. J Bone Joint Surg Am 1999; 81(6): 859-80.
- [73] Meyer RA Jr, Gruber HE, Howard BA, Tabor OB Jr, Murakami T, Kwiatkowski TC, Wozney JM, Hanley EN Jr: Safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after spinal laminectomy in the dog. Spine 1999; 24(8): 747-754.
- [74] Mimatsu K, Kishi S, Hashizume Y: Experimental chronic compression on the spinal cord of the rabbit by ectopic bone formation in the ligamantum flavum with bone morphogenetic protein. Spinal Cord 1997; 35: 740-746.
- [75] Mosdal C: Cervical osteochondrosis and disc herniation: Eigtheen years use of interbody fusion by Clowards technique in 755 cases. Acta Neurochir 1984; 70 : 330-334.
- [76] Narotam PK, Pauley SM, McGinn GJ: Titanium mesh cages for cervical spine stabilization after corporektomy: a clinical and radiological study. J Neurosurg 2003; 99: 172-180.
- [77] Nibu K, Panjabi MM, Oxland T, Cholewicki J: Multidirectional stabilising potential of BAK interbody spinal fusion system for anterior surgery. J Spinal Disord 1997; 10: 357-362.
- [78] Porchet F, Jaques B: Unusual complications at iliac crest bone graft donor site: experience with two cases. Neurosurgery 1996; 39: 856-859.
- [79] Rapoff AJ, Ghanayem AJ, Zdeblick TA: Biomechanical comparison of posterior lumbar interbody fusion cages. Spine 1997; 22: 2375-2379.

- [80] Ray CD: Threaded titanium cages for lumbar interbody fusion. Spine 1997; 22(6): 667-79.
- [81] Rothman SL, Glenn WV: CT evaluation of interbody fusion. Clin Orthop 1985; 193: 47-56.
- [82] Sakiyama-Elbert SE, Pantich A, Hubbell JA: Development of growth factor fusion proteins for cell-triggered drug delivery. FASEB J 2001; 15: 1300-1302.
- [83] Sandhu HS, Grewal HS, Parvataneni H: Bone grafting for spinal fusion. Orthop Clin North Am 1999; 30: 685-698.
- [84] Sandhu HS, Kanim LE, Kabo JM, Toth JM, Zeegen EN, Liu D, Delamarter RB, Dawson EG: Effective doses of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in experimental spinal fusion. Spine 1996; 21(18): 2115-2122.
- [85] Sandhu HS, Kanim LE, Toth JM, Kabo JM, Liu D, Delamarter RB, Dawson EG: Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 without decortication of osseous elements. Spine 1997; 22(11): 1171-1180. Erratum in: Spine 1997; 22(20): 2463.
- [86] Sandhu HS, Turner S, Kabo JM, Kanim LEA, Liu D, Nourparvar A, Delamarter RB, Dawson EG: Distractive properties of threaded interbody fusion device. An in vivo model. Spine 1996; 21: 1201-1210.
- [87] Santos E, Russel KM, Fraser RD: Radiologic assessment of interbody fusion using carbon fiber cages. Spine 2003; 28: 997-1001.
- [88] Savolainen S, Usenius JP, Hernesniemi J: Iliac crest versus artificial bone grafts in 250 cervical fusions. Acta Neurochir 1994; 129: 54-57.
- [89] Sawin PD, Traynelis VC, Menezes AH: A comparative analysis of fusion rates and donor-site morbidity for autogenetic rib and iliac crest bone grafts in posterior cervical fusions. J Neurosurg 1998; 88: 255-265.

- [90] Schaffner P, Meyer J, Dard M, Wenz R: Induced tussue integration of bone implants by coating with bone selective RGD-peptides in vitro an in vivo studies. J of Material Sience 1999; 10: 837-839.
- [91] Schense J, Hubbell JA: Cross-linking exogenous bifunctional peptides into fibrin gels with factor XIIa. Bioconjug Chem 1999; 10: 75-81.
- [92] Schliephake H, Scharnweber D, Dard M, Rossler S, Sewing A, Meyer J, Hoogestraat D: Effect of RGD peptide coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest. An experimental pilot study in dogs. Clin Oral Implants Res 2002; 13: 312-19.
- [93] Schnee CL, Freese A, Weil RJ, Marcotte PJ: Analysis of harvest morbidity and radiographic outcome using autograft for anterior cervical fusion. Spine 1997; 22: 2222-2227.
- [94] Scholz M: Vergleichende radiologische Untersuchungen zum Einheilungsverhalten intervertebraler Cages mit unterschiedlichem Design im Fusionsmodel der Schafshalswirbelsäule. Dissertation. Medizinische Fakultät Berlin. 2005.
- [95] Schroder J, Wassmann H: Polymethylmethacrylate (PMMA) in anterior cervical spine surgery current situation in Germany. Zentralbl Neurochir 2001; 62: 33-36.
- [96] Schulte K, Clark CR, Goel VK: Kinematics of the cervical spine following discectomy and stabilization. Spine 1989; 14: 1116-1121.
- [97] Sellers RS, Peluso D, Morris EA: The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on the healing of full-thickness defects of articular cartilage. J Bone and Joint Surg 1997; 79-A (10): 1453-1463.
- [98] Shah RR, Mohammed S, Saifuddin A, Taylor BA: Comparison of plain radiographs with CT scan to evaluate interbody fusion following the use of titanium interbody cages and transpedicular Instrumentation. Eur Spine J 2003; 12: 378-385.
- [99] Slone RM, MacMillan M, Montgomery WJ, Heare M: Spinal fixation. Part 2. Fixation techniques and hardware for the thoracic and lumbosacral spine. Radiographics 1993; 13: 521-543.

- [100] Slone RM, MacMillan M, Montgomery WJ: Spinal fixation. Part 3. Complications of spinal instrumentation. Radiographics 1993; 13: 797-816.
- [101] Sorensen TS, Sorensen AI, Merser S: Rapid release of gentamicin from collagen sponge. In vitro comparison with plastic beads. Acta Orthop Scand 1990; 61: 353-356.
- [102] Stauffer RN, Coventry MB: Anterior interbody lumbar spine fusion. Analysis of Mayo Clinic series. J Bone Joint Surg Am 1972; 54: 756-768.
- [103] Steinmann JC, Herkowitz HN: Pseudarthrosis of the spine. Clin Orthop 1992; 284: 80-90.
- [104] Takaoka K, Koezuka M, Nakahara H: Telepeptide-depleted bovine skin collagen as a carrier for bone morphogenetic protein. J Orthop Res 1991; 9: 902-907.
- [105] Tencer AF, Hampton D, Eddy S: Biomechanical properties of threaded inserts for lumbar interbody spinal fusion. Spine 1995; 20: 2408-2414.
- [106] Trippel S, Coutts R, Einhorn T, Mundy R, Rosenfeld R: Growth factors as therapeutic agents. J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 1272-1286.
- [107] Ulrich C, Woersdoerfer O, Kalff R, Claes CL, Wilke HJ: Biomechanics of fixation systems to the cervical spine. Spine 1991; 16: 4-9.
- [108] Urist MR, Mikulski A, Lietze A: Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 1828-1832.
- [109] Vaccaro AR, Cook CM, McCullen G, Garfin SR: Cervical trauma: rationale for selecting the appropriate fusion technique. Orthop Clin North Am 1998; 29: 745-754.

- [110] Villas C, Martinez-Peric R, Preite R, Barrios R: Union after multiple cervical spine fusion. 21 cases followed for 1-6 years. Acta Orthop Scand 1994; 65: 620-622.
- [111] Wagner PC, Grant BD, Bagby GW, Gallina AM, Sande RD, Ratzlaff M: Evaluation of spine fusion as treatment in equine wobbler syndrome. J Vet Surg 1979; 8: 84-88.
- [112] Weiner BK, Fraser RD: Spine update. Lumbar interbody cages. Spine 1998; 23(5): 634-40.
- [113] Whitfield JF: How to grow bone to treat osteoporosis and mend fractures. Curr Osteoporos Rep 2003; 1: 32-40.
- [114] Wilke HJ, Kettler A, Claes LE: Are sheep spines a valid model for human spines? Spine 1997; 22: 2365-2374.
- [115] Wilke HJ, Kettler A, Wenger KH, Claes LE: Anatomy of the sheep spine and its comparison to the human spine. Anat Rec 1997; 247(4): 542-55.
- [116] Wissing H, Stürmer KM, Breidenstein G: Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspezies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. Unfallheilkd. 1990; 212: 479-488.
- [117] Zdeblick TA, Cooke ME, Kunz DN, Wilson D, McCabe RP: Anterior cervical discectomy and fusion using a porous hydroxyapatite bone graft substitute. Spine 1994; 19: 2348-2357.
- [118] Zdeblick TA, Cooke ME, Wilson D, Kunz DN, McCabe RP: Anterior cervical discectomy, fusion and plating: A comparative animal study. Spine 1993; 18: 1974-1983.
- Zdeblick TA, Ghanayem AJ, Rapoff AJ, Swain C, Bassett T, Cooke ME, Markel M: Cervical interbody fusion cages. An animal model with and without bone morphogenetic protein. Spine 1998; 23(7): 758-765; discussion 766.
- [120] Zdeblick TA, Wilson D, Cooke ME, Kunz DN, McCabe RP: Anterior cervical discectomy and fusion: A comparison of techniques in an animal model. Spine 1992; 17(10 Suppl): 418-426.
- [121] Zegzula HD, Buck DC, Brekke J, Wozney JM, Hollinger JO: Bone formation with use of rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2). J Bone Joint Surg Am 1997; 79(12): 1778-1790.
- [122] Zeidman SM, Ducker TB, Raycroft J: Trends and complications in cervical spine surgery: 1989-1993. J Spinal Disord 1997; 10: 523-526.
- [123] Zinreich SJ, Long DM, Davis R, Quinn CB, McAfee PC, Wang H: Three dimensions CT imaging in postsurgical "faild back" syndrome. J Comput Assist Tomogr 1990; 14: 574-580.

# 9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 9.1. Abbildungen

Abbildung 1: Syncage-C18	3
Abbildung 2: Fibrinmatrix	9
Abbildung 3: Schaf in rechter Seitenlage2	1
Abbildung 4: Vorbereitung des Op-Feldes2	1
Abbildung 5: Eröffnung des Beckenkamms22	2
Abbildung 6: Cage mit autologer Spongiosa22	2
Abbildung 7: Durchtrennung der Hautmuskeln	2
Abbildung 8: Kontrolle mittels Kirschner-Draht	2
Abbildung 9: freier Zwischenwirbelspalt C3/C423	3
Abbildung 10: befüllter Cage in situ23	3
Abbildung 11: Hilfspunkte	5
Abbildung 12: Intervertebralwinkel	5
Abbildung 13: Schaf in rechter Seitenlage mit Lagerungshilfe26	3
Abbildung 14: isolierte Halswirbelkörper im CT27	7
Abbildung 15: Bewegungssegment C3/C4 in sagittaler Ansicht	3
Abbildung 16: Ventrale Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8 und 12	2
Wochen	1
Abbildung 17: Mittlere Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8 und 12	2
Wochen	2
Abbildung 18: Dorsale Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8 und 12	2
Wochen	3
Abbildung 19: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe präoperativ, postoperativ, nach 8	3
und 12 Wochen	1
Abbildung 20: Änderung der Bandscheibenraumhöhe nach 8 und 12 Wochen im Vergleich	n
zu den präoperativ gemessenen Werten (Ausgangswerte s. Anhang)	5
Abbildung 21: Verlauf des Intervertebralwinkels	3
Abbildung 22: Intervertebralwinkel prae Op vs. 12 Wochen post Op	7
Abbildung 23: Schematische Darstellung der Schnitte	Э
Abbildung 24: Knochendichten im Cage40	)
Abbildung 25: Knochendichten Mittelwert Cage vs. Mittelwert C3/C44-	1
Abbildung 26: Knochendichten Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage III42	2
Abbildung 27: Knochendichten Mittelwert Cage I+II vs. Mittelwert Cage IV43	3
Abbildung 28: Knochendichten Mittelwert Cage IV vs. Mittelwert C344	4

Abbildung 29: Knochendichten Mittelwert Cage III vs. Mittelwert C4 ......45 Abbildung 30: Knochendichten im zentralen und peripheren Cagebereich.......46

#### 9.2. Tabellen

Tabelle 1: Einteilung der Gruppen   18
Tabelle 2: Score für die Einteilung des Grades der Wirbelkörperfusion
Tabelle 3: Fusionsscore Röntgen - Ergebnisse
Tabelle 4: Fusionsscore qCt - Ergebnisse47
Tabelle 5: Ventrale Bandscheibenraumhöhe prae Op (mm) – Häufigkeiten
Tabelle 6: Ventrale Bandscheibenraumhöhe post Op (mm) – Häufigkeiten79
Tabelle 7: Ventrale Bandscheibenraumhöhe 8 Wochen post Op (mm) – Häufigkeiten80
Tabelle 8: Ventrale Bandscheibenraumhöhe 12 Wochen post Op (mm) – Häufigkeiten80
Tabelle 9: Mittlere Bandscheibenraumhöhe prae Op (mm) – Häufigkeiten81
Tabelle 10: Mittlere Bandscheibenraumhöhe post Op (mm) – Häufigkeiten81
Tabelle 11: Mittlere Bandscheibenraumhöhe 8 Wochen post Op (mm) – Häufigkeiten82
Tabelle 12: Mittlere Bandscheibenraumhöhe 12 Wochen post Op (mm) – Häufigkeiten82
Tabelle 13: Dorsale Bandscheibenraumhöhe prae Op (mm) – Häufigkeiten
Tabelle 14: Dorsale Bandscheibenraumhöhe post Op (mm) – Häufigkeiten83
Tabelle 15: Dorsale Bandscheibenraumhöhe 8 Wochen post Op (mm) – Häufigkeiten84
Tabelle 16: Dorsale Bandscheibenraumhöhe 12 Wochen post Op (mm) – Häufigkeiten84
Tabelle 17: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe prae Op (mm) – Häufigkeiten85
Tabelle 18: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe post Op (mm) – Häufigkeiten85
Tabelle 19: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe 8 Wochen (mm) – Häufigkeiten86
Tabelle 20: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe 12 Wochen (mm) – Häufigkeiten86
Tabelle 21: Änderung der Bandscheibenraumhöhe nach 8 Wochen (mm) – Häufigkeiten87
Tabelle 22: Änderung der Bandscheibenraumhöhe nach 12 Wochen (mm) – Häufigkeiten .87
Tabelle 23: Intervertebralwinkel prae Op ( <sup>9</sup> ) - Häuf igkeiten
Tabelle 24: Intervertebralwinkel 12 Wochen post Op ( <sup>9</sup> - Häufigkeiten
Tabelle 25: Knochendichten im Cage (mg/cm³) - Häufigkeiten
Tabelle 26: Knochendichten Mittelwert Cage vs. Mittelwert C3/C4 (mg/cm³) - Häufigkeiten .89
Tabelle 27: Knochendichten Mittelwert Cage Schnitte I+II vs. Mittelwert Cage Schnitt III
(mg/cm <sup>3</sup> ) - Häufigkeiten90
Tabelle 28: Knochendichten Mittelwert Cage Schnitte I+II vs. Mittelwert Cage Schnitt IV
(mg/cm <sup>3</sup> ) - Häufigkeiten90

Tabelle	29:	Knochendichten	Mittelwert	Cage	Schnitt	IV vs.	Mittelwert	C3	(mg/cm <sup>3</sup> ) -	-
Häufigke	eiten								9 <sup>.</sup>	1
Tabelle	30:	Knochendichten	Mittelwert	Cage	Schnitt	III vs.	Mittelwert	C4	(mg/cm <sup>3</sup> )	-
Häufigke	eiten								9 <sup>.</sup>	1
Tabelle	31:	Knochendichten	im zent	ralen i	und pei	ripheren	Cagebere	ich	(mg/cm <sup>3</sup> )	-
Häufigke	eiten								92	2

## 9.3. Abkürzungsverzeichnis

-	Grad
-	Abbildung
-	bone mineral density
-	bone morphogenetic protein
-	Bandscheibenraumhöhe
-	beziehungsweise
-	dritter Halswirbel
-	Bewegungssegment der Halswirbel C3 und C4
-	vierter Halswirbel
-	Cage mit Fibrin und 0,2 mg/ml Substanz (in Fibrin)
-	Cage mit Fibrin und 0,4 mg/ml Substanz (in Fibrin)
-	Cage mit Fibrin und 0,7 mg/ml Substanz (in Fibrin)
-	Cage mit Fibrin und 1,0 mg/ml Substanz (in Fibrin)
-	Cage mit Fibrinfüllung
-	Cage ohne Füllung
-	Zentimeter
-	Kubikzentimeter
-	Kohlendioxid
-	Cage mit Spongiosafüllung
-	Computertomographie
-	das heißt
-	epidermal growth factor
-	Elektrokardiogramm
-	und Mitarbeiter
-	eventuell
-	fibroblast growth factor
-	Fibrin sealant vapour-heat treated solvent/detergent treated
-	Gramm
-	Gruppe
-	Hounsfield units
-	Halswirbelsäule
-	insuline like growth factor
-	Intervertebralwinkel
-	Kilogramm
-	Kilovolt

I	-	Liter
mAs	-	Milliamperesekunde
Max.	-	Maximum
Med.	-	Median
mg	-	Milligramm
min	-	Minute
Min.	-	Minimum
ml	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
n	-	Anzahl
N2O	-	Distickstoffmonoxid, Lachgas
O2	-	Sauerstoff
Ор	-	Operation
р	-	Wahrscheinlichkeit, Irrtumswahrscheinlichkeit
PDCF	-	platelet derived growth factor
PGF2α	-	Prostaglandin (PG) F2α
post Op	-	postoperativ
prae Op	-	präoperativ
PTH	-	Parathormon
qCT	-	quantitative Computertomographie
ROI	-	region of interest
Tab.	-	Tabelle
TGF	-	transforming growth factor
TGpIPTH1-34	-	Modifikation des PTH, enthält Transglutaminase-Substrat-
		Sequenz (TG) und Plasmin-Substrat-Sequenz (pl)
VS.	-	versus
z.B.	-	zum Beispiel

### Anhang

### Häufigkeitstabellen Röntgen

Gr. Med.		Min	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Wed.	WIII 1.	Max.	25	50	75	(p-Wert)			
1	5,50	4,33	6,67	4,50	5,50	6,00	Gruppe 4 (0,161)	Gruppe 5 (0,234)	Gruppe 6 (0,002)	Gruppe 7 (0,382)
2	6,33	4,67	6,67	5,84	6,33	6,67	Gruppe 4 (0,279)	Gruppe 5 (0,007)	Gruppe 6 (0,083)	Gruppe 7 (0,382)
3	6,33	5,33	7,00	5,42	6,33	6,67	Gruppe 4 (0,442)	Gruppe 5 (0,003)	Gruppe 6 (0,083)	Gruppe 7 (0,382)
4	6,00	5,00	6,67	5,50	6,00	6,33	Gruppe 5 (0,010)	Gruppe 6 (0,010)	Gruppe 7 (0,645)	
5	4,84	4,33	6,33	4,33	4,84	5,25	Gruppe 6 (0,000)	Gruppe 7 (0,021)		
6	6,67	6,00	7,67	6,42	6,67	7,25	Gruppe 7 (0,028)			
7	5,84	5,00	7,33	5,08	5,84	6,50				

Tabelle 5: Ventrale Bandscheibenraumhöhe prae Op (mm) – Häufigkeiten

Gr	Med	Min	Max	I	Perzentile	e	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)			
	mean		masti	25	50	75				
1	10,50	9,00	11,67	9,33	10,50	11,25	Gruppe 4 (0,721)	Gruppe 5 (0,234)	Gruppe 6 (0,645)	Gruppe 7 (0,442)
2	10,33	8,67	12,00	9,00	10,33	11,17	Gruppe 4 (0,798)	Gruppe 5 (0,328)	Gruppe 6 (0,798)	Gruppe 7 (0,798)
3	10,67	9,67	11,33	10,00	10,67	11,33	Gruppe 4 (0,645)	Gruppe 5 (0,130)	Gruppe 6 (0,442)	Gruppe 7 (0,279)
4	10,33	10,00	11,00	10,08	10,33	10,92	Gruppe 5 (0,234)	Gruppe 6 (0,505)	Gruppe 7 (0,574)	
5	9,17	7,33	11,67	7,84	9,17	10,92	Gruppe 6 (0,442)	Gruppe 7 (0,442)		
6	10,00	6,33	12,00	9,17	10,00	11,25	Gruppe 7 (0,959)			
7	10,33	8,33	11,00	9,75	10,33	10,67				

Tabelle 6: Ventrale Bandscheibenraumhöhe post Op (mm) – Häufigkeiten

Gr. Med.		Min	Min.	Min.	Min	Min	Min	Min.	Min.	Min.	Мах	F	Perzentile	е	Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Wod.		indx.	25	50	75	(p-Wert)											
1	8,33	7,67	10,33	8,08	8,33	9,25	Gruppe 4 (0,000)	Gruppe 5 (0,010)	Gruppe 6 (0,505)	Gruppe 7 (0,130)								
2	9,00	6,00	11,33	6,92	9,00	10,17	Gruppe 4 (0,001)	Gruppe 5 (0,038)	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,442)								
3	6,34	5,33	8,00	5,33	6,34	7,59	Gruppe 4 (0,279)	Gruppe 5 (0,798)	Gruppe 6 (0,050)	Gruppe 7 (0,015)								
4	5,67	4,67	7,67	4,84	5,67	6,00	Gruppe 5 (0,195)	Gruppe 6 (0,007)	Gruppe 7 (0,001)									
5	6,67	4,67	9,33	5,42	6,67	7,83	Gruppe 6 (0,105)	Gruppe 7 (0,050)										
6	8,00	5,67	11,67	6,33	8,00	9,59	Gruppe 7 (0,959)											
7	8,00	7,00	10,33	7,33	8,00	8,33												

				\ <b></b>
Labelle / Ventrale	Bandscheibenraur	mhohe 8 Wocher	n nost ()n (r	nm) – Hautickeiten
	Danaconoisonnaai			inity riddingkonor

Gr. Med.		Min	Min	Min	Min	Min.	Мах	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Wod.		Max.	25	50	75	(p-Wert)							
1	7,67	6,33	9,00	6,92	7,67	8,25	Gruppe 4 (0,000)	Gruppe 5 (0,021)	Gruppe 6 (0,382)	Gruppe 7 (0,010)				
2	7,33	6,00	12,33	6,58	7,33	8,42	Gruppe 4 (0,001)	Gruppe 5 (0,038)	Gruppe 6 (0,505)	Gruppe 7 (0,065)				
3	5,33	4,33	7,67	5,08	5,33	6,59	Gruppe 4 (0,574)	Gruppe 5 (0,959)	Gruppe 6 (0,050)	Gruppe 7 (0,105)				
4	5,33	3,33	6,67	4,58	5,33	5,59	Gruppe 5 (0,505)	Gruppe 6 (0,038)	Gruppe 7 (0,003)					
5	5,83	4,33	9,00	4,67	5,83	6,59	Gruppe 6 (0,050)	Gruppe 7 (0,161)						
6	8,50	5,00	9,67	5,67	8,50	9,25	Gruppe 7 (0,105)							
7	6,50	6,00	7,33	6,33	6,50	6,67								

Toballa Or Vantrala	Dandaahaihanraumhäha	10 Weehen	naat On	/	Lläufiakoiton
Tabelle & Venitale	Banoscheidenraumnone		DOSLUD	( [ ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ] ]	– naunokenen
	Banacononocinataniniono			、····/	riadingitoitoit

Gr. Med.		Min	Min.	Min.	Min	Min.	Min.	Min.	Max	F	Perzentile	Э		Mann-Whit	ney-U-Test	
GI.	Wod.		max.	25	50	75	(p-Wert)									
1	4,17	4,00	5,67	4,00	4,17	4,83	Gruppe 4 (0,645)	Gruppe 5 (0,028)	Gruppe 6 (0,065)	Gruppe 7 (0,021)						
2	5,00	4,67	5,33	5,00	5,00	5,33	Gruppe 4 (0,195)	Gruppe 5 (0,798)	Gruppe 6 (0,721)	Gruppe 7 (0,878)						
3	4,67	4,00	5,33	4,08	4,67	5,00	Gruppe 4 (0,878)	Gruppe 5 (0,161)	Gruppe 6 (0,279)	Gruppe 7 (0,083)						
4	4,50	3,00	5,67	4,00	4,50	5,50	Gruppe 5 (0,195)	Gruppe 6 (0,234)	Gruppe 7 (0,161)							
5	5,00	4,33	6,33	4,67	5,00	5,59	Gruppe 6 (0,959)	Gruppe 7 (0,721)								
6	5,00	4,00	6,00	4,75	5,00	5,50	Gruppe 7 (0,721)									
7	5,00	4,67	5,67	5,00	5,00	5,33										

Tabelle 9: Mittlere Bandscheibenraumhöhe prae Op (mm) – Häufigkeiten

Gr. Med.		Min.	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
G	Wod.		max.	25	50	75	(p-Wert)			
1	8,50	8,00	9,00	8,00	8,50	8,92	Gruppe 4 (0,130)	Gruppe 5 (0,279)	Gruppe 6 (0,234)	Gruppe 7 (0,161)
2	8,84	8,33	9,00	8,33	8,84	9,00	Gruppe 4 (0,015)	Gruppe 5 (0,442)	Gruppe 6 (0,038)	Gruppe 7 (0,574)
3	8,84	8,33	9,00	8,42	8,84	9,00	Gruppe 4 (0,015)	Gruppe 5 (0,505)	Gruppe 6 (0,028)	Gruppe 7 (0,721)
4	8,00	7,00	9,33	7,75	8,00	8,25	Gruppe 5 (0,130)	Gruppe 6 (0,959)	Gruppe 7 (0,015)	
5	9,00	7,33	10,33	7,92	9,00	9,83	Gruppe 6 (0,065)	Gruppe 7 (0,798)		
6	8,17	5,33	9,00	7,17	8,17	8,59	Gruppe 7 (0,021)			
7	8,67	8,00	9,67	8,67	8,67	9,33				

Tabelle 10: Mittlere Bandscheibenraumhöhe post Op (mm) – Häufigkeiten

Gr. Med.		Min.	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
	mou.		intext.	25	50	75	(p-Wert)			
1	5,50	4,33	6,33	4,67	5,50	5,67	Gruppe 4 (0,038)	Gruppe 5 (0,007)	Gruppe 6 (0,645)	Gruppe 7 (0,959)
2	4,50	4,00	5,67	4,08	4,50	5,17	Gruppe 4 (0,505)	Gruppe 5 (0,001)	Gruppe 6 (0,028)	Gruppe 7 (0,083)
3	5,50	4,67	6,67	5,00	5,50	5,92	Gruppe 4 (0,007)	Gruppe 5 (0,021)	Gruppe 6 (0,798)	Gruppe 7 (0,645)
4	4,33	3,67	6,00	3,75	4,33	4,67	Gruppe 5 (0,001)	Gruppe 6 (0,015)	Gruppe 7 (0,028)	
5	6,84	5,00	7,67	5,92	6,84	7,33	Gruppe 6 (0,015)	Gruppe 7 (0,038)		
6	5,34	4,67	6,67	4,67	5,34	6,00	Gruppe 7 (0,878)			
7	5,17	4,33	7,33	4,67	5,17	6,42				

Gr. Med.		Min.	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Nod.		max	25	50	75		(p-wen)		
1	4,50	3,67	5,33	3,84	4,50	4,92	Gruppe 4 (0,328)	Gruppe 5 (0,015)	Gruppe 6 (0,002)	Gruppe 7 (0,959)
2	4,50	3,67	7,00	4,00	4,50	5,67	Gruppe 4 (0,195)	Gruppe 5 (0,195)	Gruppe 6 (0,050)	Gruppe 7 (0,878)
3	4,50	3,00	6,67	3,84	4,50	4,67	Gruppe 4 (0,382)	Gruppe 5 (0,021)	Gruppe 6 (0,007)	Gruppe 7 (1,000)
4	4,17	2,67	5,33	3,67	4,17	4,59	Gruppe 5 (0,003)	Gruppe 6 (0,001)	Gruppe 7 (0,234)	
5	5,34	4,67	6,67	4,75	5,34	6,17	Gruppe 6 (0,234)	Gruppe 7 (0,005)		
6	6,00	4,67	8,33	5,17	6,00	6,92	Gruppe 7 (0,001)			
7	4,33	4,00	5,33	4,33	4,33	4,67				

Toballa 10.	Mittlara Bandaahaih	oproumböho 10	Weehen neet (	Dn (mr	
	williere Danuscheib		woonen post	JD (IIII	n) – naunykenen

Gr. Med.		Min.	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
	mou.		intext.	25	50	75	(p-Wert)			
1	3,00	2,67	4,67	2,75	3,00	3,92	Gruppe 4 (0,878)	Gruppe 5 (0,959)	Gruppe 6 (0,645)	Gruppe 7 (0,279)
2	3,00	2,33	4,00	3,00	3,00	4,00	Gruppe 4 (0,721)	Gruppe 5 (0,798)	Gruppe 6 (0,798)	Gruppe 7 (0,328)
3	3,33	2,67	4,00	3,00	3,33	4,00	Gruppe 4 (0,442)	Gruppe 5 (0,382)	Gruppe 6 (0,878)	Gruppe 7 (0,645)
4	3,00	2,33	4,00	2,75	3,00	3,92	Gruppe 5 (0,878)	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,234)	
5	3,00	3,00	4,00	3,00	3,00	3,50	Gruppe 6 (0,505)	Gruppe 7 (0,130)		
6	3,17	3,00	4,33	3,00	3,17	3,67	Gruppe 7 (0,442)			
7	3,33	3,00	5,00	3,08	3,33	4,00				

Tabelle 13: Dorsale Bandscheibenraumhöhe	e prae Op (mm) – Häufigkeiten
--	-------------------------------

Gr. Med.		Min	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Wed.		Max.	25	50	75		(p-Wert)		
1	5,00	4,67	6,00	4,67	5,00	5,59	Gruppe 4 (0,050)	Gruppe 5 (0,442)	Gruppe 6 (0,505)	Gruppe 7 (0,050)
2	4,67	4,00	7,00	4,17	4,67	5,50	Gruppe 4 (0,574)	Gruppe 5 (0,328)	Gruppe 6 (0,959)	Gruppe 7 (0,083)
3	5,00	4,00	6,33	4,42	5,00	5,00	Gruppe 4 (0,279)	Gruppe 5 (0,279)	Gruppe 6 (0,959)	Gruppe 7 (0,050)
4	4,50	4,00	5,00	4,08	4,50	5,00	Gruppe 5 (0,065)	Gruppe 6 (0,382)	Gruppe 7 (0,007)	
5	5,34	2,00	6,67	4,75	5,34	6,33	Gruppe 6 (0,279)	Gruppe 7 (0,574)		
6	4,84	3,67	6,00	4,33	4,84	5,59	Gruppe 7 (0,038)			
7	5,84	4,00	6,67	5,67	5,84	6,25				

Tahollo 14. Dorealo	Randscheihenraumhöhe	nost On (mm	) – Häufinkoiton
	Danascheibernaumnone	post op (init	) Haungkonon

Gr. Med.		Min	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Wod.		max.	25	50	75	(p-Wert)			
1	3,00	2,67	3,33	3,00	3,00	3,00	Gruppe 4 (0,000)	Gruppe 5 (0,083)	Gruppe 6 (0,000)	Gruppe 7 (0,002)
2	2,00	1,00	2,67	1,42	2,00	2,25	Gruppe 4 (0,038)	Gruppe 5 (1,000)	Gruppe 6 (0,161)	Gruppe 7 (0,878)
3	1,50	1,00	3,00	1,33	1,50	1,67	Gruppe 4 (0,195)	Gruppe 5 (0,105)	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,279)
4	1,17	1,00	2,00	1,00	1,17	1,59	Gruppe 5 (0,015)	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,050)	
5	1,67	1,33	4,33	1,67	1,67	3,00	Gruppe 6 (0,083)	Gruppe 7 (0,798)		
6	1,33	1,00	2,33	1,00	1,33	1,92	Gruppe 7 (0,195)			
7	1,84	1,00	3,00	1,42	1,84	2,25				

Taballa 15. Davaala Dav	مطقط مسيم يسمه مانم مامما	0 14/0 0 0 0 0 0 0		مما القيبات مادمنامه
Tabelle 15: Dorsale Bar	lascheibenraumnone	8 wocnen po	si Op (m	n) – Haungkeiten

Gr. Med.		Min.	Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Nod.		max	25	50	75	(p-Wert)			
1	2,50	1,67	3,00	2,00	2,50	3,00	Gruppe 4 (0,000)	Gruppe 5 (0,010)	Gruppe 6 (0,015)	Gruppe 7 (0,001)
2	1,84	1,00	2,00	1,17	1,84	2,00	Gruppe 4 (0,010)	Gruppe 5 (0,442)	Gruppe 6 (0,442)	Gruppe 7 (0,195)
3	1,00	1,00	1,67	1,00	1,00	1,33	Gruppe 4 (0,234)	Gruppe 5 (0,195)	Gruppe 6 (0,279)	Gruppe 7 (0,195)
4	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	Gruppe 5 (0,010)	Gruppe 6 (0,038)	Gruppe 7 (0,010)	
5	1,33	1,00	3,00	1,08	1,33	1,83	Gruppe 6 (0,959)	Gruppe 7 (0,878)		
6	1,33	1,00	3,00	1,00	1,33	1,92	Gruppe 7 (0,959)			
7	1,33	1,00	2,00	1,08	1,33	1,59				

Tabollo 16: Dorealo	Bandechoibonraumhöho	12 Wochon r	nost On I	(mm) – Häufiakoita	'n
Tabelle To. Dorsale	Danuscheidenraumnone		JUSI OP (	(IIIIII) – nauliykeite	<b>7</b> 11

Gr	Med	Min	Мах	F	Perzentile	Э	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)			
	wea.		Max.	25	50	75				
1	4,50	3,78	5,22	4,00	4,50	4,56	Gruppe 4 (0,505)	Gruppe 5 (0,798)	Gruppe 6 (0,005)	Gruppe 7 (0,038)
2	4,89	4,22	5,22	4,59	4,89	5,19	Gruppe 4 (0,130)	Gruppe 5 (0,038)	Gruppe 6 (0,279)	Gruppe 7 (0,959)
3	4,78	4,11	5,22	4,39	4,78	5,14	Gruppe 4 (0,442)	Gruppe 5 (0,130)	Gruppe 6 (0,105)	Gruppe 7 (0,574)
4	4,50	4,22	5,00	4,33	4,50	4,86	Gruppe 5 (0,382)	Gruppe 6 (0,015)	Gruppe 7 (0,065)	
5	4,39	4,00	4,89	4,06	4,39	4,75	Gruppe 6 (0,005)	Gruppe 7 (0,021)		
6	5,06	4,56	5,56	4,73	5,06	5,41	Gruppe 7 (0,328)			
7	4,89	4,44	5,44	4,59	4,89	5,08				

Tabelle 17 <sup>.</sup> Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe	nrae On	(mm) – Häufigkeiten
	prac Op	(min) naungkonon

Gr	Med	Min	Max	F	Perzentile	e	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)			
GIT	mean		masti	25	50	75				
1	8,11	7,33	8,44	7,70	8,11	8,30	Gruppe 4 (0,105)	Gruppe 5 (0,959)	Gruppe 6 (0,382)	Gruppe 7 (0,130)
2	8,00	7,56	8,56	7,59	8,00	8,22	Gruppe 4 (0,083)	Gruppe 5 (0,878)	Gruppe 6 (0,328)	Gruppe 7 (0,105)
3	8,00	7,78	8,89	7,89	8,00	8,19	Gruppe 4 (0,028)	Gruppe 5 (0,878)	Gruppe 6 (0,130)	Gruppe 7 (0,083)
4	7,61	7,33	8,11	7,44	7,61	8,03	Gruppe 5 (0,442)	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,010)	
5	8,00	5,56	9,44	6,89	8,00	8,86	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,574)		
6	7,67	5,11	8,44	7,47	7,67	8,30	Gruppe 7 (0,065)			
7	8,33	6,78	9,00	8,22	8,33	8,56				

			-	
Tobollo	10. Durahaahaittiaha	Dandaahaihanraumhäha	noot On	(mm) Uöufiakoiton
rapelle	TO. DUICHSCHHILLICHE	Danuscheibenraumnone	DUSLUD	$(111111) - \Pi aullukellen$
				(

Gr	Med	Min	Max	F	Perzentile	Э	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)			
	mou.		indx.	25	50	75				
1	5,67	5,11	6,56	5,14	5,67	5,97	Gruppe 4 (0,000)	Gruppe 5 (0,382)	Gruppe 6 (0,105)	Gruppe 7 (0,038)
2	5,06	4,22	6,22	4,33	5,06	5,61	Gruppe 4 (0,001)	Gruppe 5 (0,721)	Gruppe 6 (0,798)	Gruppe 7 (0,959)
3	4,50	3,89	5,11	4,06	4,50	5,00	Gruppe 4 (0,007)	Gruppe 5 (0,105)	Gruppe 6 (0,195)	Gruppe 7 (0,161)
4	3,84	3,11	5,00	3,39	3,84	3,89	Gruppe 5 (0,005)	Gruppe 6 (0,003)	Gruppe 7 (0,002)	
5	5,22	3,78	7,00	4,36	5,22	5,78	Gruppe 6 (0,721)	Gruppe 7 (0,721)		
6	5,11	3,89	6,67	4,22	5,11	5,30	Gruppe 7 (0,959)			
7	4,95	4,22	6,89	4,64	4,95	5,45				

Tabelle 19 <sup>.</sup> Durch	schnittliche Bandscheib	enraumhöhe 8 Woch	en (mm) – F	läufiokeiten
Tubolio To. Dulon	Bundoonois		<b>O</b> (1)(1)(1)(1)(1)(1)(1)(1)(1)(1)(1)(1)(1)(	laangitoitoit

Gr	Med	Min	Мах	F	Perzentile	Э	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)			
GI.	mou.		max	25	50	75				
1	4,89	4,00	5,78	4,44	4,89	5,11	Gruppe 4 (0,000)	Gruppe 5 (0,105)	Gruppe 6 (0,328)	Gruppe 7 (0,010)
2	4,39	4,00	7,00	4,33	4,39	5,06	Gruppe 4 (0,000)	Gruppe 5 (0,279)	Gruppe 6 (0,382)	Gruppe 7 (0,021)
3	3,78	3,00	4,67	3,28	3,78	4,36	Gruppe 4 (0,279)	Gruppe 5 (0,161)	Gruppe 6 (0,007)	Gruppe 7 (0,234)
4	3,50	2,33	4,11	3,08	3,50	3,89	Gruppe 5 (0,007)	Gruppe 6 (0,002)	Gruppe 7 (0,007)	
5	4,22	3,56	5,33	3,70	4,22	4,92	Gruppe 6 (0,038)	Gruppe 7 (0,721)		
6	5,39	3,78	6,67	4,17	5,39	5,78	Gruppe 7 (0,065)			
7	4,06	3,78	4,89	4,00	4,06	4,19				

Tabelle 20: Durchschnittliche Bandscheibenraumhöhe 12 Wochen (mm) – Häufigkeiten

Gr	Med	Min	Max	F	Perzentile	Э	Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Wod.		Max.	25	50	75	(p-Wert)			
1	1,50	-1,10	2,12	0,58	1,50	1,97	Gruppe 4 (0,001)	Gruppe 5 (0,234)	Gruppe 6 (0,038)	Gruppe 7 (0,038)
2	0,33	-0,89	1,00	-0,41	0,33	0,83	Gruppe 4 (0,010)	Gruppe 5 (0,382)	Gruppe 6 (0,442)	Gruppe 7 (0,645)
3	-0,06	-1,00	0,56	-0,89	-0,06	0,39	Gruppe 4 (0,083)	Gruppe 5 (0,083)	Gruppe 6 (0,878)	Gruppe 7 (0,574)
4	-1,00	-1,33	0,67	-1,11	-1,00	-0,58	Gruppe 5 (0,002)	Gruppe 6 (0,279)	Gruppe 7 (0,007)	
5	0,72	-0,55	3,00	-0,28	0,72	1,59	Gruppe 6 (0,279)	Gruppe 7 (0,442)		
6	0,00	-1,67	2,11	-1,16	0,00	0,58	Gruppe 7 (0,645)			
7	0,12	-0,55	2,22	-0,19	0,12	0,30				

<b>T</b> . I I				· · I. · · · · · ·			- · · · · · · · /		9 . I 9
Tapel	ie 21: An	ideruna c	ier Band	scheiber	nraumnor	ne nacn ≀	3 vvocnen (	mm) – Haui	lakelten
1 40 01		a change	loi Baila	001101001	naannioi	10 110011 0			ightenteri

Gr	Med	Min	Max	F	Perzentile	e	Mann-Whitney-U-Test			
GII	modi		maxi	25	50	75	(p-Wert)			
1	0,61	-1,22	1,34	-0,12	0,61	1,28	Gruppe 4 (0,050)	Gruppe 5 (0,130)	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,100)
2	-0,23	-0,89	1,78	-0,59	-0,23	0,22	Gruppe 4 (0,050)	Gruppe 5 (0,878)	Gruppe 6 (0,442)	Gruppe 7 (0,038)
3	-1,00	-1,78	0,00	-1,75	-1,00	-0,11	Gruppe 4 (0,442)	Gruppe 5 (0,065)	Gruppe 6 (0,021)	Gruppe 7 (0,574)
4	-1,00	-2,00	-0,22	-1,81	-1,00	-0,77	Gruppe 5 (0,050)	Gruppe 6 (0,038)	Gruppe 7 (0,195)	
5	-0,17	-0,88	1,00	-0,64	-0,17	0,36	Gruppe 6 (0,382)	Gruppe 7 (0,038)		
6	0,33	-1,67	1,34	-1,22	0,33	1,19	Gruppe 7 (0,161)			
7	-0,78	-1,44	0,22	-1,00	-0,78	-0,56				

Lobollo 'J'J' Andoruna		In utial/aitan
	= Datus che de l'autorio de l'acti iz vvochen tono $=$ D	
		addingitoitoit

87

	r Mod Min			F	Perzentile	е		Mann-Whit	nov-ll-Toet	
Gr.	Med.	Min.	Max.	25	50	75		(p-V	Vert)	
				25	50	75				
1	7,33	3,67	8,00	6,50	7,33	7,59	Gruppe 4 (0,083)	Gruppe 5 (0,005)	Gruppe 6 (0,083)	Gruppe 7 (0,130)
2	7,34	4,33	10,00	6,50	7,34	8,17	Gruppe 4 (0,328)	Gruppe 5 (0,001)	Gruppe 6 (0,161)	Gruppe 7 (0,105)
3	7,50	6,33	9,33	6,67	7,50	8,67	Gruppe 4 (0,442)	Gruppe 5 (0,000)	Gruppe 6 (0,382)	Gruppe 7 (0,038)
4	8,17	5,33	10,00	6,92	8,17	9,33	Gruppe 5 (0,000)	Gruppe 6 (0,574)	Gruppe 7 (0,038)	
5	4,17	3,33	6,33	3,42	4,17	4,59	Gruppe 6 (0,000)	Gruppe 7 (0,003)		
6	8,33	6,33	11,33	7,08	8,33	10,59	Gruppe 7 (0,007)			
7	6,00	4,67	9,33	5,42	6,00	6,67				

Tabelle 23: Intervertebralwinkel prae Op (<sup>9</sup>) - Häuf igkeiten

Gr	Gr. Med. Mir		Min. Max.	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
GI.	Wod.		Max.	25	50	75	(p-Wert)			
1	12,67	11,33	13,67	11,67	12,67	13,17	Gruppe 4 (0,007)	Gruppe 5 (0,010)	Gruppe 6 (0,105)	Gruppe 7 (0,001)
2	12,00	9,67	22,67	10,67	12,00	16,08	Gruppe 4 (0,105)	Gruppe 5 (0,005)	Gruppe 6 (0,328)	Gruppe 7 (0,028)
3	10,50	8,67	13,33	9,75	10,50	12,00	Gruppe 4 (0,959)	Gruppe 5 (0,010)	Gruppe 6 (0,083)	Gruppe 7 (0,878)
4	10,50	6,67	12,67	10,08	10,50	11,59	Gruppe 5 (0,038)	Gruppe 6 (0,065)	Gruppe 7 (0,721)	
5	7,50	5,33	15,67	6,42	7,50	8,33	Gruppe 6 (0,003)	Gruppe 7 (0,010)		
6	17,84	7,33	21,33	10,75	17,84	20,50	Gruppe 7 (0,105)			
7	10,50	9,00	11,67	9,67	10,50	11,33				

Tabelle 24: Intervertebralwinkel 12 Wochen post Op (<sup>9</sup>) - Häufigkeiten

## Häufigkeitstabellen CT

Gr	Gr. Med. Min.		Max	Perzentile			Mann-Whitney-U-Test			
	Mea.		Max.	25	50	75	(p-Wert)			
1	366,62	263,56	585,71	288,14	366,62	488,41	Gruppe 4 (0,279)	Gruppe 5 (0,959)	Gruppe 6 (0,878)	Gruppe 7 (0,574)
2	334,61	90,07	472,40	256,94	334,61	394,23	Gruppe 4 (0,798)	Gruppe 5 (0,505)	Gruppe 6 (0,505)	Gruppe 7 (0,105)
3	366,71	237,52	478,31	282,49	366,71	465,93	Gruppe 4 (0,442)	Gruppe 5 (0,878)	Gruppe 6 (0,798)	Gruppe 7 (0,505)
4	322,30	89,41	489,77	231,91	322,30	367,96	Gruppe 5 (0,161)	Gruppe 6 (0,328)	Gruppe 7 (0,038)	
5	357,73	325,70	457,20	334,61	357,73	380,97	Gruppe 6 (0,959)	Gruppe 7 (0,130)		
6	374,75	183,95	454,85	299,82	374,75	419,29	Gruppe 7 (0,234)			
7	406,47	338,72	524,78	354,07	406,47	448,01				

Tabelle 25: Knochendichten im Cage (mg/cm<sup>3</sup>) - Häufigkeiten

Gruppe	Median Cage	Minimum Cage	Maximum Cage	Median C3/C4	Minimum C3/C4	Maximum C3/C4	Wilcoxon-Test
1	366,62	263,56	585,71	611,99	431,82	692,81	p = 0,017
2	334,61	90,07	472,40	609,19	527,37	776,62	p = 0,012
3	366,71	237,52	478,31	537,43	408,52	662,38	p = 0,017
4	322,30	89,41	489,77	504,60	271,97	570,53	p = 0,012
5	357,73	325,70	457,20	639,05	618,41	712,17	p = 0,012
6	374,75	183,95	454,85	560,20	404,86	680,42	p = 0,012
7	406,47	338,72	524,78	611,83	494,54	737,38	p = 0,012

Tabelle 26: Knochendichten Mittelwert Cage vs. Mittelwert C3/C4 (mg/cm<sup>3</sup>) - Häufigkeiten

Gruppe	Median Cage I+II	Minimum Cage I+II	Maximum Cage I+II	Median Cage III	Minimum Cage III	Maximum Cage III	Wilcoxon-Test
1	323,63	219,26	558,67	424,40	242,43	615,37	p = 0,069
2	287,93	98,61	466,62	377,12	96,25	459,20	p = 0,093
3	272,26	164,09	494,32	417,08	223,95	614,77	p = 0,025
4	261,37	45,82	471,75	359,29	126,96	539,58	p = 0,069
5	270,61	212,22	425,86	454,36	361,65	595,28	p = 0,017
6	349,11	134,17	424,71	392,28	95,39	632,14	p = 0,327
7	306,79	188,08	522,11	483,56	430,32	603,03	p = 0,012

Tabelle 27: Knochendichten Mittelwert Cage Schnitte I+II vs. Mittelwert Cage Schnitt III (mg/cm<sup>3</sup>) - Häufigkeiten

Gruppe	Median Cage I+II	Minimum Cage I+II	Maximum Cage I+II	Median Cage IV	Minimum Cage IV	Maximum Cage IV	Wilcoxon-Test
1	323,63	219,26	558,67	454,53	187,20	657,15	p = 0,025
2	287,93	98,61	466,62	425,34	66,79	546,72	p = 0,025
3	272,26	164,09	494,32	456,90	242,79	528,20	p = 0,012
4	261,37	45,82	471,75	399,62	139,03	476,01	p = 0,012
5	270,61	212,22	425,86	432,57	353,46	493,19	p = 0,017
6	349,11	134,17	424,71	395,49	334,65	539,83	p = 0,093
7	306,79	188,08	522,11	504,19	429,29	581,47	p = 0,017

Tabelle 28: Knochendichten Mittelwert Cage Schnitte I+II vs. Mittelwert Cage Schnitt IV (mg/cm<sup>3</sup>) - Häufigkeiten

Gruppe	Median Cage IV	Minimum Cage IV	Maximum Cage IV	Median C3	Minimum C3	Maximum C3	Wilcoxon-Test
1	454,53	187,20	657,15	575,00	426,48	640,24	p = 0,069
2	425,34	66,79	546,72	557,40	502,86	785,21	p = 0,017
3	456,90	242,79	528,20	426,14	345,44	601,61	p = 0,401
4	399,62	139,03	476,01	458,18	276,87	554,94	p = 0,069
5	432,57	353,46	493,19	615,58	538,63	700,69	p = 0,012
6	395,49	334,65	539,83	537,97	314,70	643,09	p = 0,093
7	504,19	429,29	581,47	595,06	395,46	728,81	p = 0,093

Tabelle 29: Knochendichten Mittelwert Cage Schnitt IV vs. Mittelwert C3 (mg/cm³) – Häufigkeiten

Gruppe	Median Cage III	Minimum Cage III	Maximum Cage III	Median C4	Minimum C4	Maximum C4	Wilcoxon-Test
1	424,40	242,43	615,37	670,46	437,15	760,41	p = 0,017
2	377,12	96,25	459,20	695,01	518,44	770,06	p = 0,012
3	417,08	223,95	614,77	643,74	471,59	723,16	p = 0,012
4	359,29	126,96	539,58	543,34	267,07	682,46	p = 0,012
5	454,36	361,65	595,28	672,92	620,87	723,64	p = 0,012
6	392,28	95,39	632,14	580,76	478,56	717,74	p = 0,017
7	483,56	430,32	603,03	633,64	576,10	750,21	p = 0,012

Tabelle 30: Knochendichten Mittelwert Cage Schnitt III vs. Mittelwert C4 (mg/cm<sup>3</sup>) - Häufigkeiten

Gruppe	Median zentral	Minimum zentral	Maximum zentral	Median peripher	Minimum peripher	Maximum peripher	Wilcoxon-Test
1	524,41	201,30	725,21	343,42	228,39	554,41	p = 0,036
2	398,10	96,89	526,06	307,68	88,36	458,98	p = 0,017
3	490,60	148,13	581,77	353,21	244,80	472,15	p = 0,123
4	298,21	129,84	452,84	317,00	79,30	499,01	p = 0,889
5	452,04	328,15	590,14	332,63	316,72	432,38	p = 0,012
6	379,29	250,53	535,78	375,82	145,52	439,45	p = 0,263
7	557,66	459,50	651,91	360,27	285,72	510,37	p = 0,012

Tabelle 31: Knochendichten im zentralen und peripheren Cagebereich (mg/cm³) - Häufigkeiten

#### Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Dr. med. R. Pflugmacher danken, der mir das Thema meiner Doktorarbeit zur Verfügung gestellt hat.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. vet. C. Große-Siestrup für die geduldige Betreuung und Durchsicht meiner Doktorarbeit als Erstgutachter.

Ein großes Dankeschön an meine Arbeitsgruppe für die gute Teamarbeit und die absolute Zuverlässigkeit während der praktischen Phase. Frau C. Grebe danke ich für ihre freundschaftliche Motivation und die zahlreichen gemeinsamen Stunden vor dem Bildschirm.

Bedanken möchte ich mich des Weiteren bei den Mitarbeitern der radiologischen Abteilung der Charité Berlin - Campus Virchow Klinikum, insbesondere bei Herrn K. Hazim, für deren Unterstützung bei der röntgenologischen und computertomographischen Auswertung.

Dem Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der FU Berlin danke ich für die statistische Betreuung meiner Dissertation. In diesem Zusammenhang ein ausdrückliches Dankeschön an Frau A. Lüdecke, die jederzeit ein offenes Ohr und wertvolle Tipps für mich hatte.

Ich bedanke mich ebenso bei meinen lieben Mitarbeiterinnen und bei meinem Chef des "Gleis 6" für die jahrelange tolle Zusammenarbeit, die mir immer wieder Selbstsicherheit, Freude und finanzielle Unterstützung verliehen hat.

Für nahezu unendliche Geduld und großartige Hilfe in allen Statistik-, Formatierungs- und Übersetzungsfragen danke ich ganz herzlich Frau I. Weise und Herrn M. Stäbler.

Gleichermaßen danke ich all meinen weiteren, nicht namentlich genannten Freunden, die mich in dieser oftmals nervenaufreibenden Zeit begleitet, mir Mut gemacht und Kraft gegeben haben.

Der größte Dank soll an dieser Stelle meiner Familie gelten – meinen Eltern, die mir mein Leben lang Vertrauen und Mitgefühl entgegenbrachten, sowie dem Mann an meiner Seite, dem ich für sein Verständnis aber auch für seine ehrliche Meinung von ganzem Herzen danke!

### **Eidesstattliche Versicherung**

Die vorgelegte Arbeit ist ohne unzulässige Hilfe Dritter von mir selbst verfasst worden und stellt - auch in Anteilen – keine Kopie anderer Arbeiten dar. Verwendete Hilfsmittel und Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, den 30.09.2010

**Christine Hanke**