

Aus dem
Julius Wolff Institut
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
der Humboldt- und Freien Universität Berlin

Eingereicht über die
Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Biomechanische Untersuchung eines
biodegradierbaren Implantats zur Spondylodese
der Halswirbelsäule**

- eine experimentelle Studie am Schaf -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Kathrin Lösing
Tierärztin aus Hamburg

Hamburg 2011
Journal-Nr. 3507

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin der
Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med.vet. L. Brunnberg

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med.vet. C. Lischer

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. C. Klostermann

Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. L. Brunnberg

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Sheep, animal models, cages, spinal diseases, implantation, bone formation,
stabilization, polymers, biodegradation

Tag der Promotion: 24.9.2012

1	Einleitung	5
1.1	Ventrale intervertebrale Spondylodese	5
1.2	Implantate	5
1.2.1	Anforderungen	5
1.2.2	Beckenkammspan	6
1.2.3	Cages	7
1.3	Bioresorbierbare Polymere	9
1.4	Tiermodell	11
1.5	Ziel der Untersuchungen	12
2	Material und Methode	13
2.1	Material	13
2.1.1	Versuchstiere	13
2.1.2	Gruppeneinteilung	13
2.1.3	Implantate	14
2.1.3.1	Autologer trikortikaler Beckenkammspan	14
2.1.3.2	PCC-Cage	14
2.2	Projektablauf	15
2.2.1	Vorbereitung	15
2.2.2	Operation	16
2.2.2.1	Entnahme des Beckenkammspanes/ Spongiosa	16
2.2.2.2	Diskektomie und Spondylodese	16
2.2.3	Postoperative Behandlung	21
2.2.4	Tötung	22
2.3	Biomechanische Methodik	22
2.3.1	Halswirbelsäulenvorbereitung	22
2.3.1.1	Entnahme und Präparation	22
2.3.1.2	Einbettung	23
2.3.2	Testprinzip	24
2.3.3	Testaufbau	25
2.3.3.1	Materialprüfmaschine (Zwick)	25

2.3.3.2	Wirbelsäulenprüfstand	25
2.3.3.3	Optisches Messsystem	27
2.3.3.4	Kalibrierung, Parameter und Genauigkeit.....	28
2.3.4	Halswirbelsäulen-Testung.....	29
2.4	Messparameter.....	30
2.4.1	Range of Motion, Neutrale Zone, Elastische Zone (Grad).....	30
2.4.2	Steifigkeit (Nm/Grad)	30
2.5	Testauswertung	31
2.5.1	Arbeitsschritte	31
2.5.2	Software.....	32
2.5.3	Statistik	32
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Operationsbefunde	35
3.2	Biomechanische Ergebnisse	36
3.2.1	Bewegungsumfang, Range of Motion (ROM).....	38
3.2.1.1	Vergleich Beckenkammspan über die Zeit	41
3.2.1.2	Vergleich Cage über die Zeit	41
3.2.1.3	Vergleich Beckenkammspan mit Cage	42
3.2.1.3.1	Drei Monate postoperativ	42
3.2.1.3.2	Neun Monate postoperativ	43
3.2.2	Steifigkeit	44
3.2.2.1	Vergleich Beckenkammspan über die Zeit	47
3.2.2.2	Vergleich Cage über die Zeit	47
3.2.2.3	Vergleich Beckenkammspan mit Cage	47
3.2.2.3.1	Drei Monate postoperativ	47
3.2.2.3.2	Neun Monate postoperativ	47
3.2.3	Übersicht Statistik	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Versuchstier Schaf	49

4.2	Operation und postoperativer Beobachtungszeitraum.....	50
4.3	Gewinnung und Aufbereitung der Proben	52
4.4	Analysemethoden	52
4.5	Bioresorbierbare Cages	53
4.5.1	Polylactid- und Polyglycolid-Cages im Tierversuch	54
4.6	Polymer-Calciumphosphat-Composit-Cage.....	58
5	Schlussfolgerung.....	62
6	Zusammenfassung	63
7	Summary.....	65
8	Literaturverzeichnis.....	66
9	Anhang.....	78
9.1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	78
9.2	Abbildungsverzeichnis.....	79
9.3	Sonstiges.....	80
10	Danksagung	81
11	Eidesstattliche Erklärung.....	82

1 Einleitung

1.1 Ventrale intervertebrale Spondylodese

Traumatische und degenerative Diskopathien der Halswirbelsäule können für die Patienten erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, assoziiert mit sozioökonomischen Problemen, darstellen. Progrediente funktionell relevante motorische Ausfälle sowie trotz intensiver konservativer Maßnahmen nicht therapierbare Schmerzen indizieren die operative Versteifung eines oder mehrerer betroffener Wirbelsegmente.

Seit Einführung des ventralen Zugangs zur Halswirbelsäule (Robinson et al., 1955) sowie der Operationstechniken der ventralen intervertebralen Spondylodese mit einem interkorporellem Implantat durch Smith-Robinson (Aronson et al., 1968), und Cloward (Aronson et al. 1968; Cloward et al. 1958), werden in der Humanmedizin zervikale, nicht konservativ zu behandelnde Diskopathien auf diese Art erfolgreich chirurgisch therapiert.

Die anteriore zervikale Diskektomie ermöglicht eine sichere Dekompression des Spinalkanals und der Neuroforamina mit deutlicher Verminderung der klinischen Symptome Schmerz, Radikulo- und Myelopathie (Bailey et al., 1960; Cloward, 1958; Cloward, 1971; Emery et al., 1994, Robinson et al., 1955; Robinson et al., 1962, Savolainen et al., 1994). Die anschließende intervertebrale Stabilisierung durch ein Implantat verhindert den Kollaps des Bandscheibenraumes, der kyphotische Fehlstellungen des betroffenen Segmentes sowie rezidivierende klinische und neurologische Beschwerden zur Folge haben könnte (Laing et al., 2001).

1.2 Implantate

1.2.1 Anforderungen

Neben der Wahl der Operationstechnik spielen Cagematerial und Design eine entscheidende Rolle für den Fusionserfolg (Steffen et al., 2000; Kandziora et al., 2002). Die mechanische Stabilität des fusionierenden Bewegungssegments hängt hauptsächlich ab von Geometrie und Größe des Implantats (Goh et al., 2000; Tsantrizos et al., 2000), nicht von dessen räumlicher Positionierung bzw. Orientierung im Zwischenwirbelraum (Heth et al., 2001; Tencer et al., 1995). Das Implantatmaterial spielt eine wichtige Rolle in der Kraftübertragung auf den Knochen sowie das Material innerhalb des Cages und hat somit einen entscheidenden Einfluß auf die Fusionsgeschwindigkeit, da Implantatsteifigkeit der wichtigste Faktor für Stressprotektion ist (Kanayama et al., 2000)

Ein ideales Implantat zur knöchernen Fusion soll die Fähigkeiten der Osteogenese, Osteokonduktion und Osteoinduktion besitzen, ohne immunologische Reaktionen im Empfängerorganismus hervorzurufen sowie ohne Risiko einer Krankheitsübertragung (Marchesi et al, 2000; Greenwald et al, 2001). Ein Implantat zur Wirbelkörperfusion muss außerdem eine ausreichende mechanische Stabilität, besonders hinsichtlich axialer Kompression, aufweisen zur Aufrechterhaltung der Intervertebralraumhöhe (Weiner et al., 1998).

Die Osteogenität wird bestimmt durch das Vorhandensein lebensfähiger Zellen (Osteoprogenitorzellen), die in der Lage sind Knochen zu bilden. Diese Zellen sind zum Beispiel in autologer Knochenpongiosa oder Knochenmark enthalten und gewährleisten in der frühen Heilungsphase eine erste Verbindung des Implantats mit dem Knochen (Boden et al., 1995; Albrektsson et al., 2001).

Osteokonduktivität beschreibt die Fähigkeit eines Materials, entstehendem Knochen Leitstruktur zu geben. Dazu bedarf es einer Eigenstruktur miteinander verbundener Poren bestimmter Größe, die Gefäßeinsprossung und Einwanderung osteogener Zellen ermöglichen. Desweiteren ist hierzu eine Stabilität der Kontaktfläche von Implantat und Knochen erforderlich, ohne dass die Knochenneubildung durch Makrobewegungen gestört wird (Albrektsson et al., 2001).

Osteoinduktion beschreibt den Prozeß der Stimulation undeterminierter Osteoprogenitorzellen und deren Differenzierung zu osteogenen Zelltypen, das heißt die Differenzierung des Knochengewebes während dessen Neubildung. Autogener sowie allogener Knochen verfügt über diese Fähigkeit (Boden et al., 1995), die desweiteren einer Gruppe von Wachstumsfaktoren, den BMPs (Bone morphogenetic proteins), welche zur TGF- β -Familie (Transforming growth factor) gehören, nachgewiesen wurde. Derzeit sind 15 verschiedene BMPs bekannt, welche physiologischerweise im Zuge eines Traumas oder während des Knochenremodellings im Körper freigesetzt werden. Außerdem können auch physikalische Stimuli die Osteoinduktion beeinflussen (Albrektsson et al., 2001).

Immunologische Reaktionen können zu Entzündungen mit möglicher Osteolyse und Wachstumsverminderung führen (Weiler et al., 1996; Hoffmann et al., 1997).

1.2.2 Beckenkammspan

Jahrzehntelang war die Implantation des autologen trikortikalen Beckenkammspanes die Methode der Wahl, die allerdings mit diversen Problemen einhergeht. Vorteile in der Verwendung autologer Knochentransplantate liegen in den osteoinduktiven, osteogenen

sowie –konduktiven Fähigkeiten des Materials, sowie der guten Histokompatibilität ohne Risiko des Auslösens immunologischer Reaktionen.

Anatomisch bedingt ist das Material jedoch nur begrenzt verfügbar, was beim Einsatz bei multisegmentalen Fusionen von Bedeutung ist. Zudem ist die Entnahme mit einer nicht unerheblichen Morbidität assoziiert (Cockin et al., 1971; Summers et al., 1989; Kurz et al., 1989; Heary et al., 2002). Mögliche Komplikationen reichen von geringeren wie oberflächlichen Infektionen, Seromen und kleineren Hämatomen bis hin zu schwerwiegenden wie erheblichen Schmerzen an der Entnahmestelle, Wundheilungsstörungen, tiefen Hämatomen und Infektionen, Narbenbildung, Muskelverletzung und –herniation, Gefäß- und Nervenläsion, Dislokation des Sacroiliacralgelenkes und Beckenfraktur mit Ausbildung von Pseudarthrosen (Arrington et al., 1996; Goulet et al., 1997; Sawin et al., 1998). Insbesondere persistierende Schmerzen an der Entnahmestelle beeinträchtigen Patienten teilweise erheblich. In einer Befragung von 290 Patienten (Summers et al., 1989) berichten 25% von signifikanten, 24% von akzeptablen Schmerzen, lediglich 51% geben an, schmerzfrei zu sein. Im Rahmen einer anderen Betrachtung von 208 Patienten (Sasso et al., 2005) geben 31% an, nach 24 Monaten unter Schmerzen an der Entnahmestelle zu leiden.

Desweiteren bestehen mögliche mechanische Probleme wie Sinterung, Wanderung und Fraktur des Implantats, welche eine kyphotische Deformität des betroffenen Wirbelsegments und neurologische Symptome zur Folge haben können (Brown et al., 1976; Parthiban et al., 2002)

Um die mit der Entnahme des autologen Beckenkammspanns assoziierten Komplikationen zu umgehen, wurde der Einsatz allo- oder xenogener Knochenmaterialien erprobt, jedoch waren die erzielten Fusionserfolge vor allem bei mehrsegmentalem Einsatz geringer. Geringere Osteogenität, minderwertige Revaskularisation sowie höhere Resorptionsraten im Vergleich zu autogenen Implantatmaterialien führen zu geringeren Knocheneinheilungsraten (Cook et al., 1995). Bei Verwendung als Füllmaterial synthetischer Cages jedoch zeigten beispielsweise bovinen Xenografts durchaus positive Ergebnisse hinsichtlich knöcherner Einheilung und erzielter Fusion (Chang-Jung et al., 2008)

1.2.3 Cages

Die beschriebene Problematik beim Einsatz des Beckenkammspannes veranlasste zur Entwicklung intervertebraler, Spongiosa augmentierter Cages, von denen man eine hohe

mechanische Stabilität sowie strukturelle Integrität während der knöchernen Durchbauung erwartete.

Erste klinische Einsätze führte Bagby gemeinsam mit den Tierärzten Grant und Wagner in der Pferdechirurgie zur Therapie des Wobbler's Syndroms durch. Das Krankheitsbild der spinalen Ataxie wird hierbei verursacht durch Kompression des Rückenmarks (Cervical Stenotic Myelopathy, CSM) aufgrund Malformation bzw. Malartikulation zervikaler Halswirbel (Cervical Vertebral Malformation, CVM). Die Cloward-Technik, welche die Entnahme eines Knochenpannes aus dem Beckenkamm erforderte, war mit einer nicht akzeptablen Morbidität assoziiert und veranlasste so zur Entwicklung eines neuen Implantats. In modifizierter Cloward-Technik wurden die ersten „Stainless Steel Baskets“ (SSB) zur Halswirbelkörperfusion implantiert (Wagner et al., 1979). Dabei handelte es sich um 30mm lange Zylinder mit einem Durchmesser von 25mm, gefüllt mit im Rahmen des Implantationsprozesses aus dem zervikalen Wirbel gewonnenem spongiösen Knochenmaterial, 2mm große Wandfenestrierungen ermöglichten das Einwachsen neuen Knochens. Das Implantat bewirkte aufgrund formschlüssiger Verankerung eine Distraction des Bandscheibenraumes sowie seiner materialeigenen Stabilität eine Primärstabilisation des Wirbelsegments, welche nach etwa 3 Monaten von der knöchernen Fusion übernommen wurde (DeBowes et al. 1984; Wagner et al., 1987). Durch die Bagby-Technik konnte die neurologische Funktion der betroffenen Pferde verbessert werden, einige überlebten nicht nur mehrere Jahre, sondern gewannen sogar wieder Rennen (Grant et al., 1985). Eine weitere retrospektive klinische Studie belegte den Erfolg dieser chirurgischen Intervention, konnten dadurch doch bei 77% von 63 Pferden die neurologischen Symptome gemildert werden, 46% der Pferde wurden wieder erfolgreich im Sport eingesetzt (Moore et al., 1993).

1986 entwickelte Harms ein Metallimplantat zur intervertebralen Spondylodese zum Einsatz in der Humanmedizin den sogenannten „Titanium Mesh Cage“, einen zylindrischen Drahtkorb. 1988 publizierte Bagby die formschlüssige Verankerung unter Distraction (Principle of Distraction-Compression) eines schraubenförmigen intervertebralen Cages aus rostfreiem Stahl. Aus diesen Untersuchungen ging weiterhin der „Bagby and Kuslich“-Cage (BAK) aus Titan zum Einsatz an der humanen lumbalen Wirbelsäule hervor (Kuslich et al., 1998, 2000). Seither kommen unterschiedlich geformte Cages (Zylinderdesign, Boxdesign, u. a.) aus verschiedenen Materialien, sowohl Metallen wie Stahl und Titan, als auch Kunststoffen wie z. B. Karbon, Poly-Ethyl-Ether-Keton (PEEK) in der Humanmedizin zum Einsatz (Weiner et al., 1998; McAfee et al., 1999; Steffen et al., 2000; Matgé et al., 2002; Zdeblick et al., 2003; Chang-Jung et al., 2008).

Vorteile von Cages liegen in der Möglichkeit des mehrsegmentalen Einsatzes sowie in der Reduktion der Entnahmemorbidity, da Knochenspongiosa zur Cagefüllung weniger invasiv entnommen werden kann oder aber Knochensubstanz aus klinikeigenen Knochenbänken verwendet wird. Beim Einsatz von Cages lässt sich eine gute Distraction des Bandscheibenraumes erreichen, mit der materialeigenen hohen mechanischen Stabilität ist eine initiale Stabilisierung und Ruhigstellung des Bewegungssegmentes gewährleistet. Diese Faktoren sind essentiell für die knöcherne Fusion und letztendlich die Sekundärstabilität.

Jedoch bleiben die derzeit klinisch verwendeten, aus Metall und Kunststoff bestehenden Cages als Dauerimplantate im Körper, deren Entfernung bei Revisionen aufwendig ist (McAfee et al., 1999). Desweiteren unterliegt das Spongiosatransplantat im Inneren des strukturell stabilen Cages in Abhängigkeit von dessen Design und Rigidität einer Stress-Protektion (Kanayama et al., 2000; Kandziora et al., 2002; Epari et al., 2005). Da während der Fusion die Ausrichtung der Knochen trabekel belastungsinduziert erfolgt, ist eventuell mit einer verminderten Integration zu rechnen (Smit et al., 2003). Abhängig vom Implantatdesign, sowie Knochendichte und –qualität des Patienten besteht die Gefahr des Einsinkens des Implantats in die kaudale Endplatte mit folgender Kyphosierung des Wirbelsegmentes (Jost et al., 1998; Kandziora et al., 2002; Lim et al., 2001; Steffen et al., 2000; Furderer et al., 2002; Tan et al., 2005; Fujibayashi et al., 2008). Posteriore Implantatwanderung kann zu Myelopathien führen. Bei Verwendung metallischer Cages ist zudem die bildgebende Beurteilung mittels Röntgen, CT oder MRT aufgrund materialbedingter Artefaktbildung erschwert (Shellock et al., 1992; Cizek et al., 2000; Vande Berg et al., 2006; Ernstberger et al., 2007). Weiterhin unklar ist die von langjährigen Metallimplantaten möglicherweise ausgehende Gefahr toxischer oder eventuell kanzerogener Reaktionen auf Ionen, die im Milieu des die Wirbelsäule umgebenden Gewebes aus dem Metall herausgelöst werden könnten (Hofman et al., 1992; Ignatius et al., 1996; Khodadadyan-Klostermann et al., 2001). Korrosionsprodukte metallischer Implantate können allergische Reaktionen auslösen und somit Entzündungsreaktionen im umliegenden Gewebe verursachen (Gogolewski, 1992).

1.3 Bioresorbierbare Polymere

Polymere sind makromolekulare, natürlich vorkommende (z.B. Stärke, Cellulose oder Proteine) oder synthetisch hergestellte Verbindungen, die aus zahlreichen Monomeren aufgebaut sind. Resorbierbare Polymere können unter physiologischen Bedingungen im Körper z. B. zu Wasser und Kohlendioxid abgebaut und über natürliche Stoffwechselwege,

vor allem Lunge oder Niere, ausgeschieden werden.

In der Chirurgie finden biodegradierbare synthetische Polymere seit 1966 (Kulkarni et al., 1966) vielseitigen Einsatz von der Verwendung als Nahtmaterial bis hin zur Frakturfixation (Rokkanen et al., 1985; Claes, 1993). Zu den am häufigsten verwendeten Materialien gehören Polylactide (PLA), Polydioxanone (PDS) Polyglycolide (PGA) sowie deren Copolymere (z. B. PLDLLA) (Hollinger et al., 1986; Bostmann et al., 1991).

Ziel des Einsatzes bioresorbierbarer Materialien zur Wirbelkörperfusion ist es die Vorteile von Beckenkammspänen (knöcherne Fusion) mit denen von bisher verwendeten Cages (hohe Primärstabilität sowie Entfall der Entnahmeproblematik) zu verbinden. Diese würden eine ungestörte bildgebende Dokumentation des Fusionsvorganges ermöglichen und darüber hinaus aufgrund des knöchernen Ersatzes nicht als Dauerimplantat mit ungewisser Langzeitprognose im Intervertebralraum verbleiben. Besonders die Anforderungen bezüglich mechanischer Stabilität und Degradationsverhalten eines bioresorbierbaren Polymers zur Wirbelkörperfusion sind sehr hoch zu bewerten. Über die gesamte Zeitdauer des Einheilungsprozesses müssen Wirbelkörper und Implantat gemeinsam eine ausreichend hohe Festigkeit aufweisen. Die primäre Steifigkeit des Implantats sollte kontinuierlich im Zuge der knöchernen Fusion abnehmen, bis die mechanische Belastung schließlich endgültig von knöcherner Struktur übernommen wird (Panjabi, 1991) und das Implantat bei ausgezeichneter Biokompatibilität degradiert. Mögliche Komplikationen beim Einsatz bioresorbierbarer Materialien sind eine nicht ausreichende Stabilität, Implantatversagen und -bruch, Einbrechen der Implantate in die Deckplatte des Wirbelkörpers, Fremdkörperreaktionen sowie eine zeitlich nicht optimal mit der knöchernen Fusion koordinierte Degradation des Implantats.

Auch wenn der grundsätzliche Ablauf des Degradationsmechanismus durch Hydrolyse und teilweise enzymatischen Abbau bekannt ist, lassen sich dessen Geschwindigkeit und die biologischen Reaktionen auf den Polymerabbau im Gewebe letztendlich nicht genau vorhersagen. Molekulargewicht des Polymers, Kristallinität des Materials sowie Form und Größe des Implantats beeinflussen den Abbauprozess maßgeblich (An et al., 2000). Hochmolekulare Polymere bieten eine hohe mechanische Festigkeit, welche als Primärstabilität für die Wirbelkörperfusion wünschenswert ist. Ihr Zerfall erfolgt dann allerdings nach mehreren Jahren plötzlich und nicht einhergehend mit einem kontinuierlichen Verlust der Steifigkeit und Volumenabbau (Rohovsky et al., 1994).

Hohe Kristallinität, gekennzeichnet durch das Vorhandensein geordneter Bereiche in der sterischen Anordnung der Molekülketten eines Polymers, erhöht ebenfalls dessen mechanische Stabilität in Bezug auf Druck-, Zug- und Biegefestigkeit (Wintermantel, 1999).

Jedoch ist der Abbauvorgang dieser Polymere vergesellschaftet mit der Freisetzung von Mikrokristallen. Ebenso kommt es allgemein bei schnellem Degradationsprozeß lokal zu Anhäufung der Abbauprodukte im Gewebe, deren Abtransport nicht ausreichend schnell erfolgen kann. Beides führt zu unerwünschten Entzündungs- und Fremdkörperreaktion, welche umso häufiger auftreten je schneller der Degradationsvorgang, je größer die Materialoberfläche und je kristalliner das Polymer ist, in Abhängigkeit von der lokalen Durchblutungssituation (Hoffmann et al., 1997; Claes et al., 2002). Gewebeunverträglichkeiten treten daher meist nicht unmittelbar postoperativ sondern erst zum Zeitpunkt der Materialdegradation auf, zum Teil erst Monate oder Jahre nach dem Einsatz bioresorbierbarer Implantate. Niederkristalline, langsam degradierenden Materialien weisen nach heutigem Kenntnisstand eine bessere Biokompatibilität als hochkristalline, schnell degradierende Implantate auf (Wintermantel, 1999).

Bei der Entwicklung bioresorbierbarer Materialien zum Einsatz zur Wirbelkörperfusion steht somit die Problematik der Vereinbarung der mechanischen Stabilität auf der einen Seite und der Biokompatibilität während des Degradationsprozesses auf der anderen Seite im Vordergrund. Wobei die allgemeine geringere Steifigkeit biodegradierbarer Cages gegenüber Metallimplantaten jedoch durchaus von Vorteil ist, da letztgenannte die Steifigkeit der Wirbelkörperknochen weit übersteigen. Implantate aus Stahl bzw. Titan besitzen Elastizitätsmodule von etwa 200 und 110 GPa, während der trabekuläre und kortikale Knochen der Wirbelkörper lediglich mittlere Elastizitätsmodule von 2,1 bzw. 2,4 GPa aufweist (Guo, 2001). Desweiteren ist der Vorteil verminderten Stress-Shieldings in Abhängigkeit der Rigidität hervorzuheben (s.o.) (Robbins et al., 2004). Van Dijk zeigte 2002 in einer In vivo-Studie, dass die verminderte Kompressionssteifigkeit eines PLLA-Cages im Vergleich zu einem Titanimplantat einen positiven Effekt auf das erzielte Fusionsergebnis hat.

1.4 Tiermodell

Für die Evaluierung eines zur Wirbelkörperfusion geeigneten Implantats vor dessen Zulassung in der Humanmedizin sind Tierversuche unerlässlich. Insbesondere Fragen zu Langzeiteffekten und systemischen Reaktionen gewählter Materialien können auf diese Weise für einen späteren risikofreien Einsatz am Menschen geklärt werden. Bei der Wahl der Versuchstierspezies spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, um eine größtmögliche Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen zu gewährleisten.

Die Wirbelkörper der Tierart sollten denen des Menschen in Größe, Form und Knochendichte möglichst ähnlich sein und den Einsatz der in der Humanmedizin

gebräuchlichen Instrumentarien ermöglichen (Boden et al., 1994). Die Vorgänge der Knochenheilung der Versuchstierspezies sollten denen des Menschen weitgehend entsprechen, ebenso wie die biomechanischen Belastungen in der zu untersuchenden Region (Wissing et al., 1990; Schimandle et al., 1994).

Durch Verwendung einer großen Zahl genetisch verwandter Individuen gleichen Alters, Gewichts und gleicher Größe ermöglicht der Einsatz landwirtschaftlicher Nutztiere in der Tierversuchsforschung eine standardisierte Versuchsgrundlage mit homogenen, vergleichbaren Gruppen (Brill, 1992).

1.5 Ziel der Untersuchungen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich der biomechanischen Stabilität zweier Verfahren zur intervertebralen Spondylodese der Halswirbelsäule. Im Rahmen eines in vivo - Langzeitprojektes am Tiermodell werden hierzu wahlweise ein autologer trikortikaler Knochenspan und ein biodegradierbarer, mit autologer Spongiosa gefüllter Cage zur ventralen Stabilisierung verwendet. Die biomechanische Testung des betreffenden Bewegungssegmentes erfolgt post-mortem nach 3, 9, 12 bzw. 24 Monaten. Es wird die Hypothese vertreten, dass das biomechanische Verhalten des biodegradierbaren Cages zu allen Zeitpunkten der Einheilungsphase dem biomechanischen Verhalten des Knochenspans entspricht. Desweiteren soll die biomechanische Stabilität des mit bioresorbierbarem Cage versorgten Bewegungssegmentes nach erfolgter Einheilung sowie während des Degradationsprozesses erhalten bleiben.

Um eine umfassende Evaluation der beiden Spondylodeseimplantate zu gewährleisten, werden die Tiere zudem während der gesamten Versuchsdauer regelmäßig radiologisch und computertomographisch untersucht sowie die Präparate post-mortem histologisch ausgewertet. Diese Untersuchungen sind Bestandteile parallel durchgeführter Dissertationsvorhaben und bei der Beurteilung der beiden hier zu vergleichenden Techniken vor einem möglichen Einsatz des biodegradierbaren Cages in der Humanmedizin zu berücksichtigen.

2 Material und Methode

2.1 Material

2.1.1 Versuchstiere

Es wurden 40 zweijährige, weibliche Merinoschafe mit einem durchschnittlichen Gewicht von 65 kg +/- 10 % ausgewählt und in die tierexperimentelle Einrichtung der Charite, Campus Virchow Klinikum, eingestellt. Eingehende tierärztliche Untersuchungen gewährleisteten, dass ausschließlich gesunde, nicht-trächtige Tiere in das Versuchsvorhaben aufgenommen wurden. Um eine eventuell nicht diagnostizierbare Frühträchtigkeit zu verhindern, wurde den Tieren am Tag der Untersuchung Iliren® (PGF 2 α , Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) verabreicht. Desweiteren erfolgte eine Behandlung der Schafe gegen Ektoparasiten mit Ivomec® (Ivermectin, Merial Deutschland, Halbermoos, Deutschland) sowie Fasinex® (Triclabendazol, Novartis Tiergesundheit AG, Wehr / Baden, Deutschland). Zur Stärkung der Paraimmunität erhielten die Tiere Baypamune® (Immunmodulator, Parapox ovis, Bayer Tiergesundheit AG, Leverkusen, Deutschland).

Zwei Wochen post operationem wurden die Tiere in eine Freilandhaltung verlegt und ihr Gesundheitszustand weiterhin regelmäßig tierärztlich überwacht.

Der Versuch wurde vom Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit (LAGetSi, Berlin) unter der amtlichen Tierversuchsnummer G185/05 genehmigt.

2.1.2 Gruppeneinteilung

Die Versuchstiere wurden randomisiert in sechs Gruppen aufgeteilt. Bei den jeweils vier Tieren der Gruppen 1 und 2 wurde eine Diskektomie im Bewegungssegment C3/C4 in modifizierter Robinson-Technik mit folgender Spondylodese mit autologem trikortikalen Beckenkammspan durchgeführt. Den jeweils acht Tieren der Gruppen 3, 4, 5 und 6 wurde nach erfolgter Diskektomie ein biodegradierbarer Cage aus PCC mit autologer Spongiosafüllung implantiert. 12, 36, 52 bzw. 104 Wochen post operationem erfolgte die Tötung der Tiere und die biomechanische Testung des Bewegungssegments (Tab. 2-1).

Tab. 2-1: Gruppeneinteilung

Gruppe	Verfahren	Biomechanische Testung
Gruppe 1 (n = 4)	Autologer trikortikaler Beckenkammspan	12 Wochen post op
Gruppe 2 (n = 4)	Autologer trikortikaler Beckenkammspan	36 Wochen post op
Gruppe 3 (n = 8)	PCC-Cage mit Spongiosa	12 Wochen post op
Gruppe 4 (n = 8)	PCC-Cage mit Spongiosa	36 Wochen post op
Gruppe 5 (n = 8)	PCC-Cage mit Spongiosa	52 Wochen post op
Gruppe 6 (n = 8)	PCC-Cage mit Spongiosa	104 Wochen post op

2.1.3 Implantate

2.1.3.1 Autologer trikortikaler Beckenkammspan

Der Knochenspan (Abb. 2-1) wurde dem jeweiligen Tier im Zuge der Spondylodese-Operation aus dem vorderen Beckenkamm entnommen und zur Implantation auf folgende Maße gebracht: 16 mm x 14 mm x 7 mm (Breite x Tiefe x Höhe).



Abb. 2-1: Autologer trikortikaler Beckenkammspan

2.1.3.2 PCC-Cage

Die verwendeten PCC-Cages wurden von der Firma Biomet Merck Biomaterials, Darmstadt, hergestellt. PCC ist ein Komposit, bestehend aus einem resorbierbaren Polymer und 50% Calciumphosphat als anorganischem Füllstoff (**P**olymer-**C**alciumphosphat-**C**omposit). Das Polymer entsteht durch Polymerisation eines resorbierbaren Dimethylacrylats (ELAMA) und Methylmethacrylat (MMA) unter Verwendung geringer Mengen Dibenzoylperoxid (DBPO). MMA und DBPO werden seit ca. 30 Jahren in der Humanmedizin als Knochenzemente

eingesetzt. Auch Calciumphosphate werden seit Jahren in der Humanmedizin erfolgreich als Knochenersatzmaterialien verwendet. Als weiterer Hilfsstoff bei der PCC-Herstellung wird ca. 1% Poly(ethylenglycol-propylenglycol) eingesetzt, welches ebenfalls für die Humanmedizin zugelassen ist.

Beim Zerfall des Polymers entstehen die wasserlöslichen Substanzen Ethylenglycol, Milchsäure und Oligomethacrylsäure. Milchsäure ist eine körpereigene Substanz, die im Milchsäurezyklus verstoffwechselt wird. Ethylenglycol wird im Stoffwechsel zu Kohlendioxid und Wasser oxydiert und über Atmung bzw. Urin ausgeschieden. Oligomethacrylat kann als wasserlösliche Substanz ebenfalls über die Nieren eliminiert werden.

In vitro erfolgt der Zerfall so langsam, dass in vivo eine ausreichende mechanische Stabilität des Implantats während des für die Wirbelkörperperfusion relevanten Zeitraumes von mindestens 4-6 Monaten erwartet wird.

Die verwendeten Cages waren im Box-Design gestaltet. Die Maße betragen 16 mm in der Breite, 15 mm in der Tiefe, bei einer Höhe von 7 mm auf der einen Seite bzw. 6 mm auf der anderen. In der Aufsicht wies die Endplatte an der höheren Seite eine Konvexität auf, mittig befand sich eine Pore mit einem Durchmesser von 9 mm (Abb. 2-2).

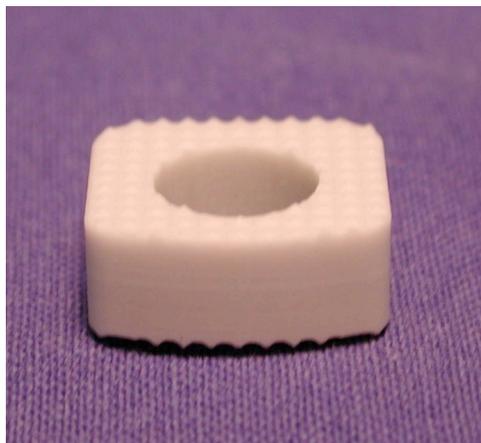


Abb. 2-2: PCC-Cage

2.2 Projektablauf

2.2.1 Vorbereitung

Zur Narkoseeinleitung wurde den Tieren 0,5 g Thiopental-Natrium (Trapanal®, Byk Gulden) sowie 0,1 mg Fentanyl-dihydrogenicitrat (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag) i.v. injiziert. Daraufhin folgte die Intubation mit einem Tubus (Mallinckrodt, Irland) des Durchmessers 8-9 mm. Die Narkose wurde als Inhalationsnarkose mit Isofluran (Isofluran – Lilly®, Lilly) in einer

Konzentration von 1-1,5% und einem Trägergasgemisch von 65% Lachgas und 35 % Sauerstoff aufrechterhalten. Die Tiere wurden an das Monitoring für O²-Sättigung, CO²-Gehalt, Herzfrequenz und EKG (Anästhesie Sulla 800V, Drägerwerk AG Lübeck Deutschland) angeschlossen und in die rechte Seitenlage verbracht. Zur Verhinderung der Aufgasung wurde eine Magensonde (Rüsch) mit einem Durchmesser von 14 mm gelegt.

Präoperativ erfolgte eine antibiotische Versorgung der Tiere mit 2 g Amoxicillin i.v. (Augmentan i.v.®, SmithKline Beecham Pharma) per infusionem. Zur Analgesie wurde 0,2 mg Fentanylidihydrogencitrat (s.o.) i.v. verabreicht.

Die ventrale linke Halsseite sowie der Bereich des linken Beckenkammes wurden großflächig rasiert und chirurgisch vorbereitet.

2.2.2 Operation

Das zu operierende Tier wurde zunächst steril abgedeckt. Anschließend wurden die OP-Felder desinfiziert.

2.2.2.1 Entnahme des Beckenkammspanes/ Spongiosa

Nach dem 7 cm langen Hautschnitt entlang des tastbaren Beckenkammes wurde der von subkutanem Fettgewebe bedeckte Knochenkamm freipräpariert und dann die gluteale Muskulatur von ihrem Ansatz am Knochen mit Hilfe des elektrischen Messers auf einer Breite von 3 cm abpräpariert. Mit Hammer und Meißel wurde ein Stück trikortikaler Beckenkamm in der benötigten Größe bzw. Spongiosa mit einem scharfen Löffel in der gewünschten Menge entnommen. Die Wunde wurde mit Natriumchlorid gespült, sowie ein Kollagenvlies (Lysostypt®) in den Knochendefekt eingebracht. Die gluteale Muskulatur wurde mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl Stärke 1) am Beckenkamm readaptiert und die Wunde durch eine Subkutannaht (Vicryl 3x0) und eine Hautnaht (Resolon 2x0) mit Einzelknopfheften verschlossen.

2.2.2.2 Diskektomie und Spondylodese

Es folgte der ventrale Zugang zur Halswirbelsäule beginnend mit einem 12 cm langen Hautschnitt medial des M. sternocleidomastoideus. Dieser kam nach Durchtrennung des subkutanen Fettgewebes und der oberflächlichen Halsfaszie zur Darstellung (Abb. 2-3). Zur anatomischen Orientierung konnten der Ösophagus und die Trachea unterhalb des M.sternocleidomastoideus getastet werden.

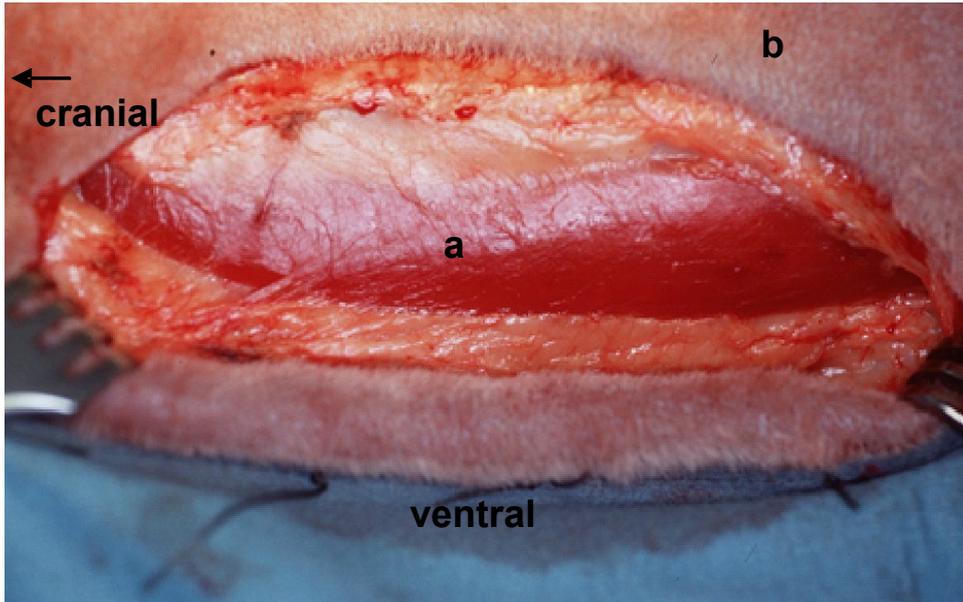


Abb. 2-3: Darstellung M.sternocleidomastoideus (a) und äußere Haut (b)

Mit Roux-Haken wurde der M. sternocleidomastoideus dorsolateral retrahiert und an diesem vorbei stumpf bis auf die prävertebrale Muskulatur präpariert (Abb. 2-4). Dabei verliefen Ösophagus und Trachea medial, A. und V. carotis sowie N. vagus lateral.

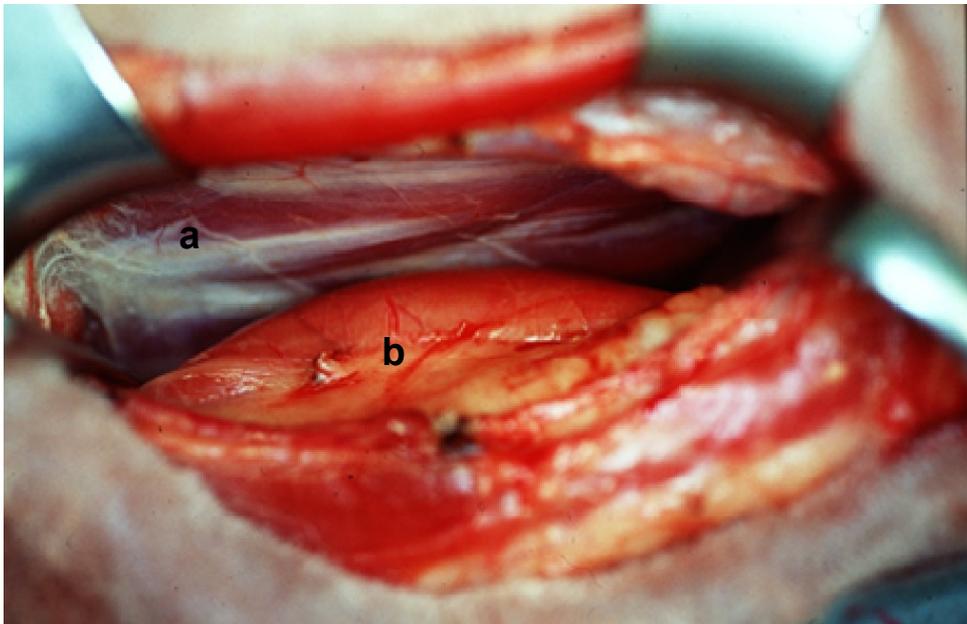


Abb. 2-4: Darstellung prävertebrale Muskulatur (a) und Ösophagus (b)

Zur Lokalisation des zu operierenden Bewegungselements C3/C4 wurde der Zwischenwirbelraum mit einem Kirschner-Draht markiert (Abb. 2-5) und dies mittels C-Bogen (Siremobil Iso C, Siemens) kontrolliert.

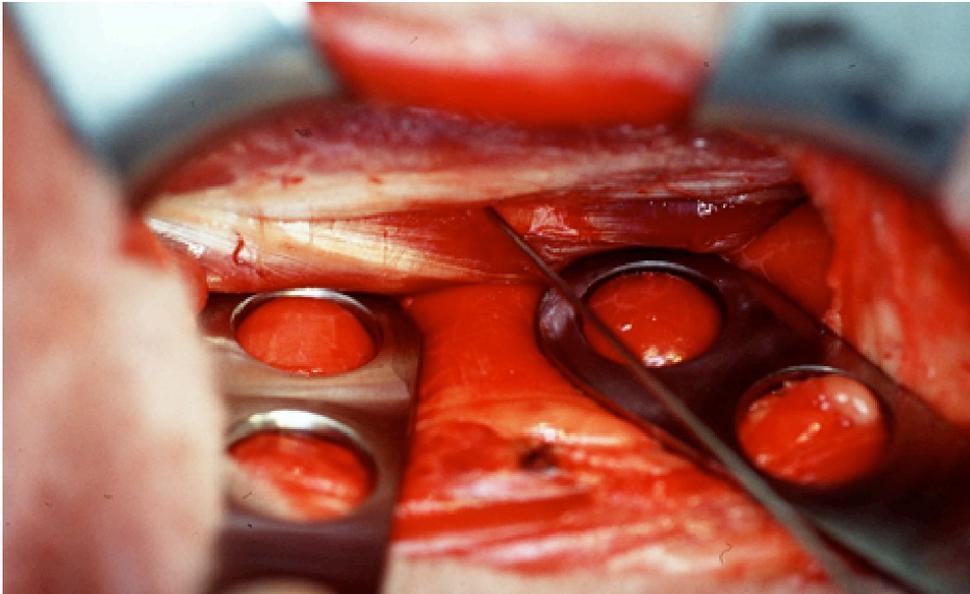


Abb. 2-5: Markierung des Intervertebralraumes mit Kirschner-Draht

Die prävertebrale Muskulatur wurde longitudinal inzidiert (Abb. 2-6) und mit dem elektrischen Messer von den Wirbelkörpern abpräpariert. Das vordere Längsband wurde in Bandscheibenhöhe durchtrennt, das Segment C3/C4 mit einem Caspar-Distraktor distrahiert und die Bandscheibe mit Hilfe eines Luer und eines scharfen Löffels komplett entfernt.

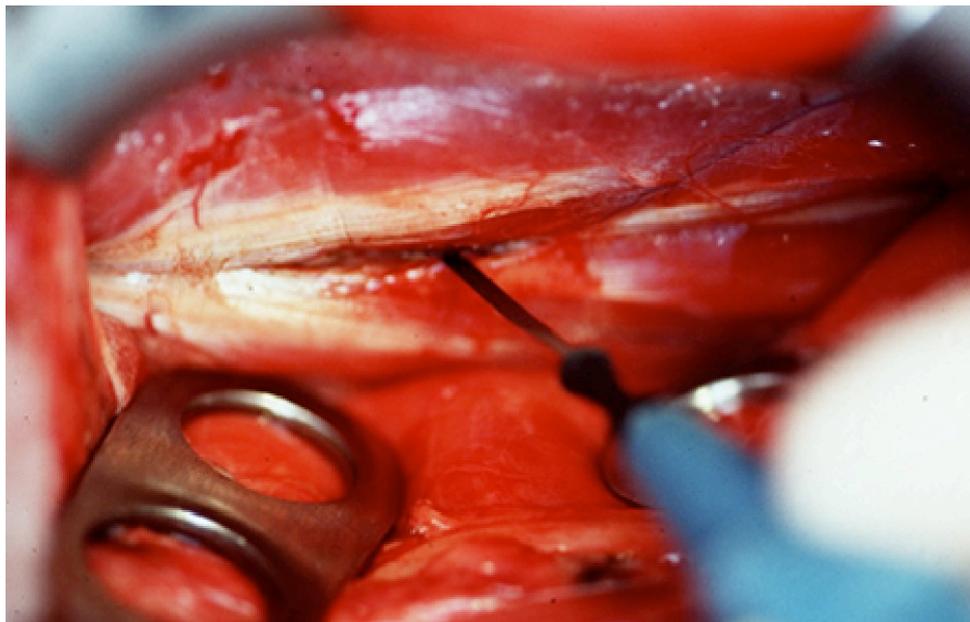


Abb. 2-6: Inzision der prävertebralen Muskulatur

Deck- und Bodenplatte der angrenzenden Wirbelkörper wurden bis zum Auftreten petechialer Blutungen mit einer 2 mm- Hochgeschwindigkeits-Diamantenfräse angefrischt (Abb. 2- 7).

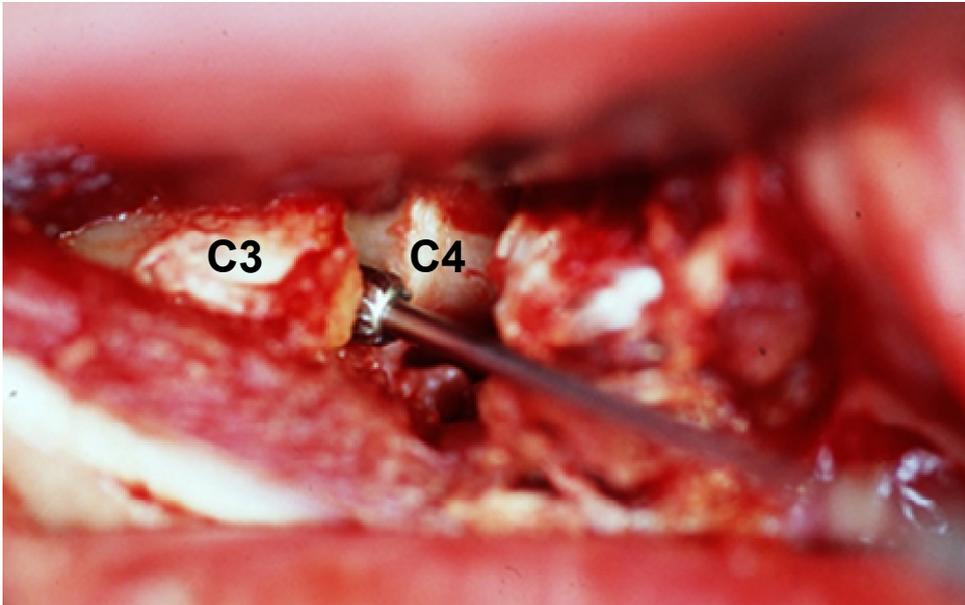


Abb. 2-7: Anfräsen der Grund- und Deckplatte

In den ausgeräumten Bandscheibenraum (Abb. 2-8) wurde dann unter Distraction der Halswirbelsäule das jeweilige Implantat eingebracht und standardisiert 2 mm hinter der Wirbelkörpervorderplatte der Bodenplatte C4 positioniert.

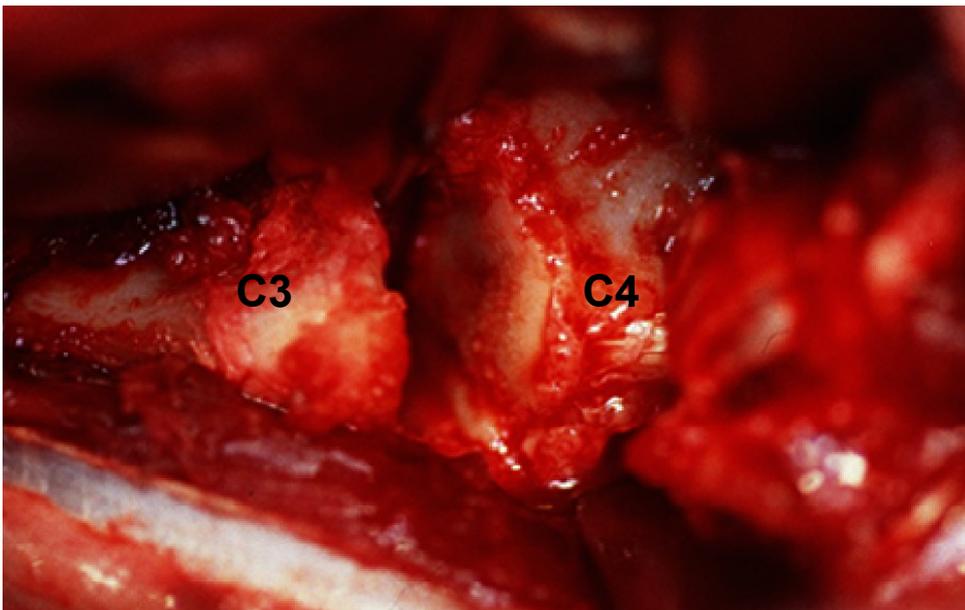


Abb. 2-8: Darstellung Zwischenwirbelraum

Zuvor wurde die Pore des PCC-Cages mit 0,4 cm³ Spongiosa gefüllt. Das Volumen wurde mit der Wasser-Verdrängungsmethode (Archimedes-Prinzip) bestimmt. Mit der schmalen Seite voran wurde der Cage in den Bandscheibenraum eingebracht (Abb. 2-9).

Der Beckenkammspan wurde mit „Press-Fit“ Technik mit der trikortikalen Struktur nach ventral weisend in den Intervertebralspalt eingebracht (Robinson-Technik).

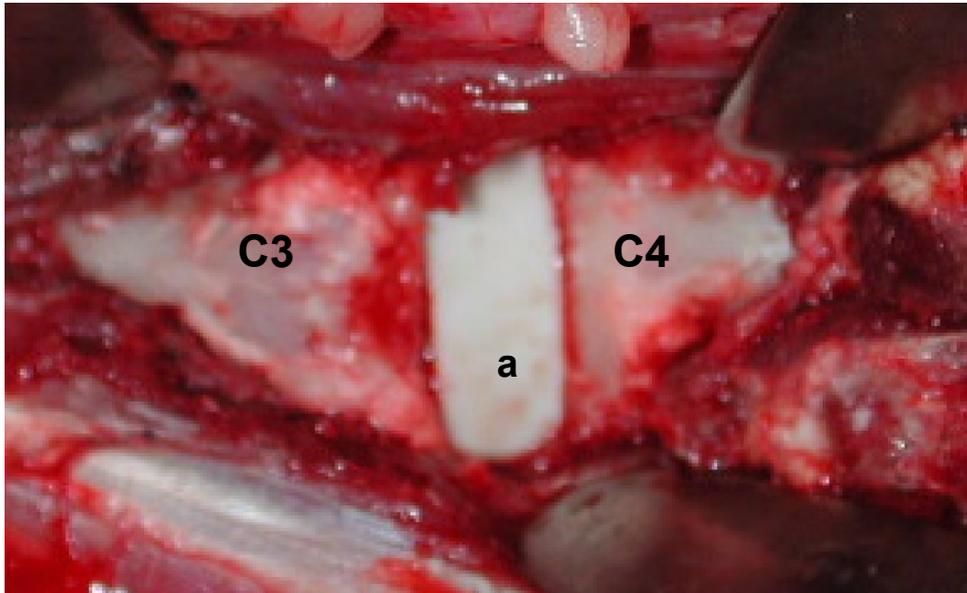


Abb. 2-9: Implantierung des PCC-Cages (a)

Zur ventralen Stabilisierung und Verhinderung einer exzessiven Extension der Halswirbelsäule postoperativ wurde eine 3-Loch-Drittelrohrplatte mit zwei 3,5 mm Spongiosaschrauben (Synthes, Bochum) am dritten und vierten Wirbelkörper angebracht (Abb. 2-10).

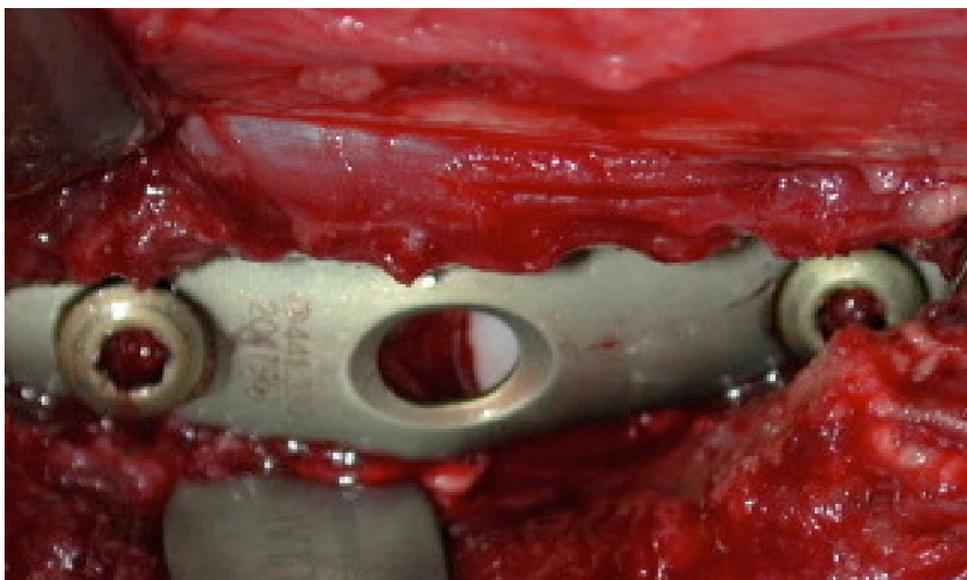


Abb. 2-10: Ventrale 3-Loch-Drittelrohrplatte

Mit Hilfe des C-Bogens (Siremobil Iso C, Siemens) erfolgte abschließend eine Kontrolle der korrekten Positionierung von Implantat und Schrauben (Abb. 2-11).

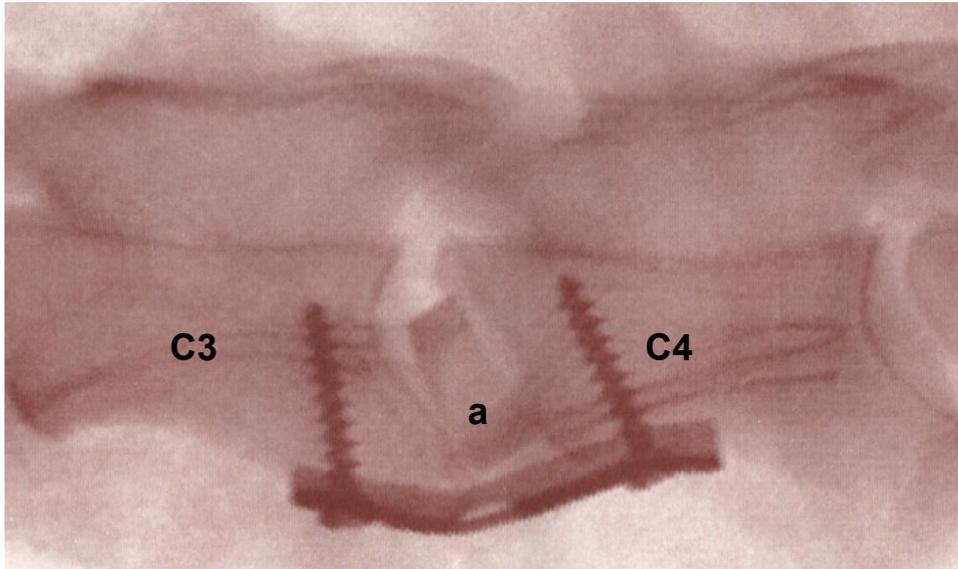


Abb. 2-11: Kontrolldurchleuchtung der PCC-Implantation (a)

Die Wunde wurde mit Natriumchlorid gespült und die prävertebrale Muskulatur mit fortlaufender Naht (Vicryl 0) readaptiert. Der M. sternocleidomastoideus wurde an der oberflächlichen Halsfaszie adaptiert (Vicryl 3x0), die Subkutis mit Einzelknopfheften (Vicryl 3x0) verschlossen. Die Hautnaht erfolgte in Rückstichtechnik nach Donati mit nichtresorbierbarem Faden (Resolon 3x0).

Nach Anlegen eines sterilen Halsverbandes und Schützen der Naht in der Beckenkammregion durch einen Sprühverband erfolgte die Narkoseausleitung.

2.2.3 Postoperative Behandlung

Die Tiere wurden über fünf Tage analgetisch zweimal täglich mit 0,5 g Metamizol-Natrium i.m. (Novaminsulfon®, Lichtenstein) versorgt. Der Halsverband wurde täglich gewechselt und am 5. postoperativen Tag durch einen Sprühverband ersetzt. Nach 14 Tagen wurden die Fäden der Hals- und Beckennaht entfernt. Eine Kontrolle des Allgemeinbefindens, der Körpertemperatur und des Gewichts erfolgte in den ersten zehn Tagen täglich, danach wöchentlich.

Die Tiere durften sich zwei Wochen nach der Operation bis zum Tötungszeitpunkt frei in einer Laufstallhaltung bewegen.

2.2.4 Tötung

Die Tötung der Tiere erfolgte nach Abschluss der jeweiligen, zuvor festgelegten, postoperativen Standzeit von 12, 36 bzw. 48 Wochen. Zunächst wurden die Tiere mit 0,5 g Thiopental-Natrium i.v. (Trapanal®, Byk-Gulden) sediert und mit 0,1 mg Fentanyldehydrogencitrat (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag) analgesiert. Die Tötung erfolgte durch intravenöse Injektion von Kaliumchlorid.

2.3 Biomechanische Methodik

2.3.1 Halswirbelsäulenvorbereitung

2.3.1.1 Entnahme und Präparation

Die Entnahme der Halswirbelsäule geschah direkt im Anschluss an die Tötung nach Überprüfen des Atem- und Herzstillstandes. Die Wirbelsäule wurde, nach grobem Entfernen von Weichteilen und Halsmuskulatur, vom Occiput bis zum ersten Brustwirbel abgesetzt.

Es folgte eine feine Präparation der knöchernen Wirbelsäule mit Entfernen der paravertebralen Muskulatur. Mit Hilfe einer oszillierenden Knochensäge (Aesculap Typ G-6100-05) wurden die nicht benötigten kranialen und kaudalen Anteile der Wirbelsäule abgetrennt. Dies geschah Mitte des zweiten bzw. fünften Halswirbels, sodass das verbliebene Wirbelsäulensegment aus der kaudalen Hälfte des zweiten, dem kompletten dritten und vierten, sowie der kranialen Hälfte des fünften Halswirbels bestand (Abb. 2-12).

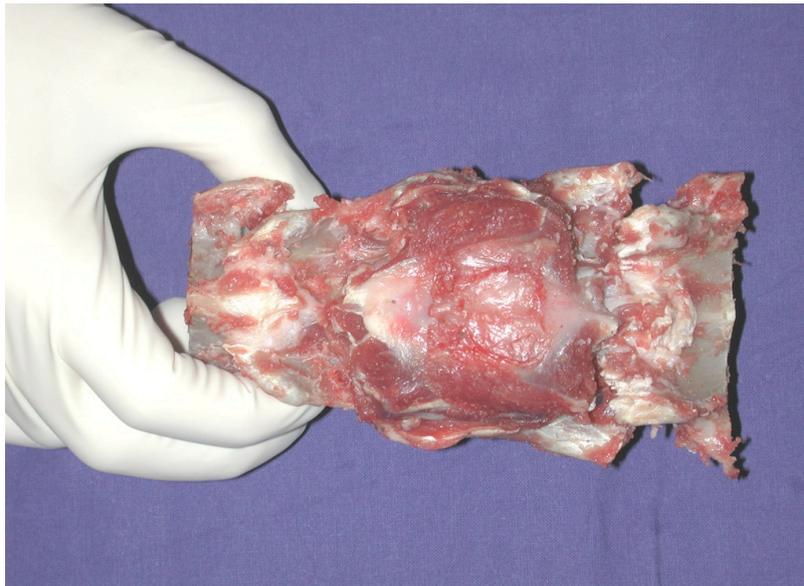


Abb. 2-12: zugeschnittenes und präpariertes Halswirbelsäulen-Segment C2-C5 mit Blick auf die ventrale Kallus-Region

2.3.1.2 Einbettung

Das Halswirbelsäulensegment musste so in den Testtöpfen verankert werden, dass nur eine Bewegung im zu testenden Bewegungssegment C3/C4 möglich war. Mit Hilfe eines Laborstativs wurde das Wirbelsäulensegment mittig und senkrecht emporragend im unteren Testtopf positioniert, wobei der halbe C5-Wirbelkörper mit dessen Boden Kontakt hatte. In einem anderen Gefäß wurde Beracryl-Pulver (Artikelnr. 1111010, W. Troller AG, CH-4629 Fülenbach) im Verhältnis 1:1 mit einem Monomer (Artikelnr. 1112010, W. Troller AG, CH-4629 Fülenbach) angerührt. Die zähflüssige Masse wurde vorsichtig in den Testtopf gegossen und so das Wirbelsäulensegment bis in Höhe des unteren Drittels des vierten Halswirbels eingebettet (Abb. 2-13).

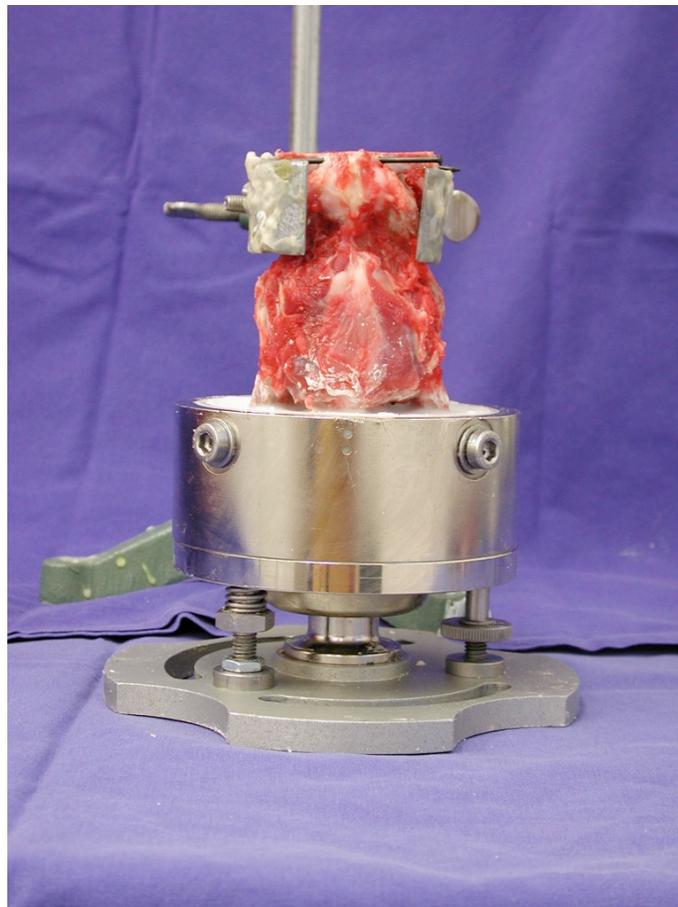


Abb. 2-13: Positionierung des Halswirbelsäulen-Segments im unteren Testtopf

Nach Aushärten der Masse wurde der untere Testtopf mit der nun fest verankerten Wirbelsäule kopfüber in die Einbetthilfsvorrichtung mit dem zweiten Testtopf gehangen. Es folgte wiederum die korrekte Ausrichtung der Wirbelsäule im zweiten Testtopf und Ausgießen der Form mit dem Beracryl-Monomer-Gemisch bis auf Höhe des oberen Drittels des dritten Halswirbels. Das Wirbelsäulen-Segment war damit so in beide Testtöpfe eingebettet, dass die kranialen 2/3 von C4, die kaudalen 2/3 von C3 und die dazwischen

liegende Bandscheibenregion mit dem gesamten ventralen Kallus sichtbar waren.

Um eine eventuelle Austrocknung zu verhindern, wurde das Präparat während des gesamten Einbettungsvorganges durch Besprühen mit einer Natrium-Chlorid-Lösung feucht gehalten.

2.3.2 Testprinzip

Das Bewegungssegment C3/C4 wurde mittels nicht-destruktiver Steifigkeitsmessung getestet. Ein System aus Seilzügen und Rollen ermöglichte die Ausübung der Bewegungsrichtungen Flexion, Extension, Links- und Rechtsneigung sowie Links- und Rechtsrotation unter Kraftereinwirkung durch eine uniaxiale Materialprüfmaschine (Zwick 1456, Zwick GmbH, Ulm). Gemessen wurden die aufgetragenen Kräfte mit einer im Testaufbau integrierten axialen Kraftmessdose (Z12, HBM, Darmstadt), die Berechnung der Biegemomente erfolgte durch Multiplikation der aufgewendeten Kräfte mit dem Radius der Rollen am Wirbelsäulenteststand. Nach Erreichen einer Vorlast von 0,5 N wurden vier Testzyklen mit jeweiligen Biegemomenten von 6 Nm und einer konstanten Geschwindigkeit von 1,2 mm/s der beweglichen Traverse durchgeführt. Hierbei dienten die ersten drei Testzyklen als Vorzyklen der weitgehenden Eliminierung der viskoelastischen Eigenschaften des Testobjekts, der vierte Testzyklus wurde zur Auswertung verwendet.

Mit Hilfe eines optischen Messsystems (Qualysis Inc., Sävebalden, Schweden) wurde die dreidimensionale Bewegung von C3/C4 erfasst. Hierzu wurden zwei aus jeweils drei Messpunkten bestehende Dioden (Qualysis Inc., Sävebalden, Schweden) an den Wirbelkörpern von C3 und C4 angebracht. Zwei Kameras erfassten die Positionen der Marker und ein computergesteuertes Bewegungsanalysesystem (PC-Reflex, Qualysis Inc., Sävebalden, Schweden) zeichnete diese auf. Die anguläre Beweglichkeit von C3 über C4 wurde von speziell angefertigter Computersoftware berechnet, mit deren Hilfe der Bewegungsumfang, die neutrale und elastische Zone sowie die Steifigkeit berechnet wurde.

2.3.3 Testaufbau

2.3.3.1 Materialprüfmaschine (Zwick)

Die notwendigen Kräfte und Momente zur Stabilitätsprüfung des Wirbelsäulensegments wurden durch die Universalprüfmaschine 1456 der Firma Zwick aufgebracht (Abb. 2-14). Bei diesem Gerät werden durch einen elektrischen Motor zwei senkrecht angeordnete Gewindespindeln angetrieben, welche die Traverse translatorisch bewegten. Die Bewegung der Traverse relativ zum starren Lastrahmen erzeugt Zug-, Druck- oder Torsionskräfte. Zur Messung der Druck- und Kraftgrößen befinden sich an den Schnittstellen der Traversen Kraftmessdosen mit einem Messbereich bis 20 kN.



Abb. 2-14: Wirbelsäulen-Prüfstand installiert in der Zwick

2.3.3.2 Wirbelsäulenprüfstand

Um die Testung der verschiedenen Bewegungsrichtungen mit der Materialprüfmaschine zu ermöglichen, wurde ein Wirbelsäulen-Prüfstand (Abb. 2-14) entwickelt (Ralf Kleemann, Diplomarbeit 1999, Fakultät für Maschinenbau, TU Berlin). Eine Rahmenkonstruktion mit Umlenkrollen wurde fest auf der sich auf und ab bewegenden Traverse der Zwick installiert. In der Mitte dieses Rahmens wurde das Testpräparat senkrecht im unteren Testtopf fixiert. Ein zweiter kleinerer Rahmen, ebenfalls mit Umlenkrollen, wurde an der Kraftmessdose am oberen Lastrahmen der Zwick befestigt. Mit Hilfe von 1 mm starken 7x19 Rundlitzen (Carl Stahl™), die über die Umlenkrollen geleitet wurden und am oberen, frei stehenden Testtopf

befestigt wurden, konnte je nach Ansatzpunkt der Befestigung und Wahl der Umlenkrollen die gewünschte Bewegungsrichtung im Testablauf vorgegeben werden. Für die Durchführung der Seitneigung rechts und links, sowie der Extension und Flexion wurden zusätzliche Umlenkscheiben am oberen Testtopf angebracht.

Mit Hilfe dieses Systems aus Seilzügen und Rollen konnten die aufgrund der Abwärtsbewegung der Traverse entstehenden Zugkräfte umgewandelt werden in reine Momente und die Bewegungsrichtungen vorgegeben werden.

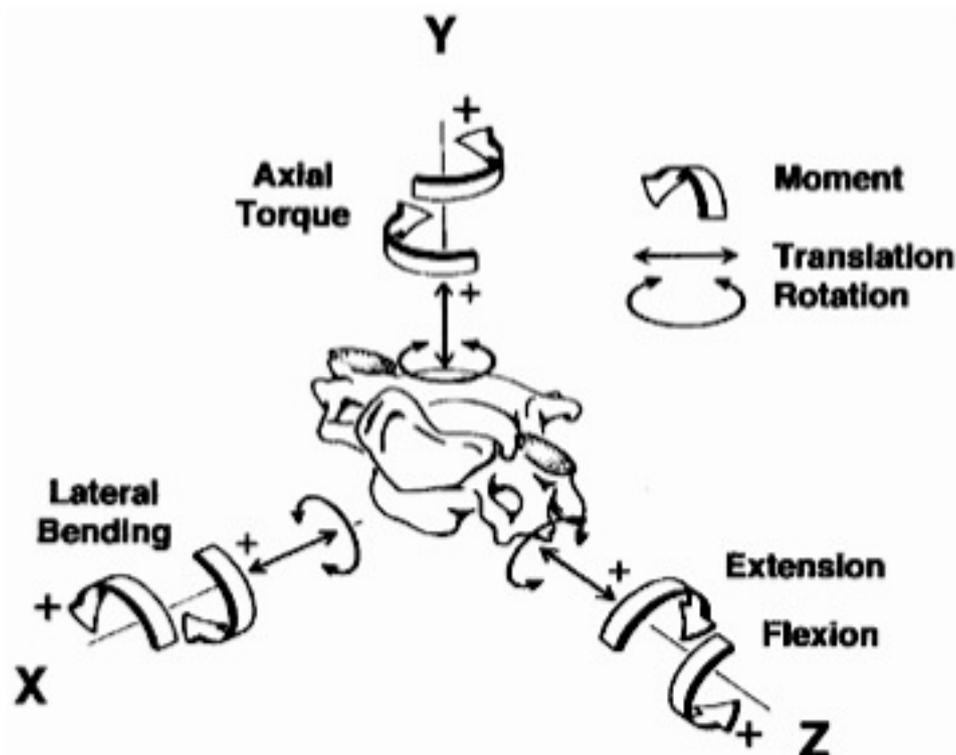


Abb. 2-15: **Dreidimensionales Koordinatensystem der Bewegung eines Wirbelkörpers** (aus: Panjabi et al. (2001) Mechanical properties of the human cervical spine; Spine vol 26, nr 24, p2693) Das Koordinatensystem ist notwendig um die applizierten Kräfte sowie gemessenen Bewegungen zu definieren. Die breiten Pfeile illustrieren die puren Momente: $+MX$ = Flexion; $-MX$ = Extension; $+MY$ = Linksrotation; $-MY$ = Rechtsrotation; $+MZ$ = Rechtsneigung; $-MZ$ = Linksneigung. Die dünnen zirkulären Pfeile zeigen die Achsenbewegungen $+RX$ = Flexion; $-RX$ = Extension; $+RY$ = Linksrotation; $-RY$ = Rechtsrotation; $+RZ$ = Rechtsneigung; $-RZ$ = Linksneigung. Die dünnen graden Pfeile zeigen die Translation: $+TX$ = links; $-TX$ = rechts; $+TY$ = superior; $-TY$ = inferior; $+TZ$ = anterior; $-TZ$ = posterior

2.3.3.3 Optisches Messsystem

Zur einfachen und berührungslosen Bewegungsaufzeichnung des getesteten Segments wurde das optische Infrarot-3-D-Messsystem MacReflex® Motion Capture System der Firma Qualysis Inc. (Sävebalden, Schweden) eingesetzt. Dieses System besteht aus zwei Infrarotkameras mit Stativen, zwei dreieckigen Markern mit je drei reflektierenden Messpunkten, einem Echtzeit-Kontrollmonitor, einem Videoprozessor, sowie einem PC-System mit dazugehörigen Verbindungskabeln.

Die Infrarotkameras wurden in 140 cm Höhe auf den Stativen angebracht und mit einem Abstand von 160 cm von der Achse der im Prüfstand befindlichen HWS positioniert. Dabei standen sie in einem Winkel von 70° zueinander, in dessen Scheitelpunkt sich das Wirbelsäulensegment befand. Die den Prüfstand tragende Traverse der Zwick war auf den vertikalen Nullpunkt eingestellt.

Die Kameras sendeten Infrarotblitze aus, die von den an C3 und C4 angebrachten Markern reflektiert und vom System registriert wurden. Anhand der Größe und Position der Marker und durch Kombination der aus verschiedenen Blickwinkeln gemessenen zweidimensionalen Bilder der Kameraaufzeichnungen wurden die dreidimensionalen Koordinaten des Bewegungsablaufs berechnet.

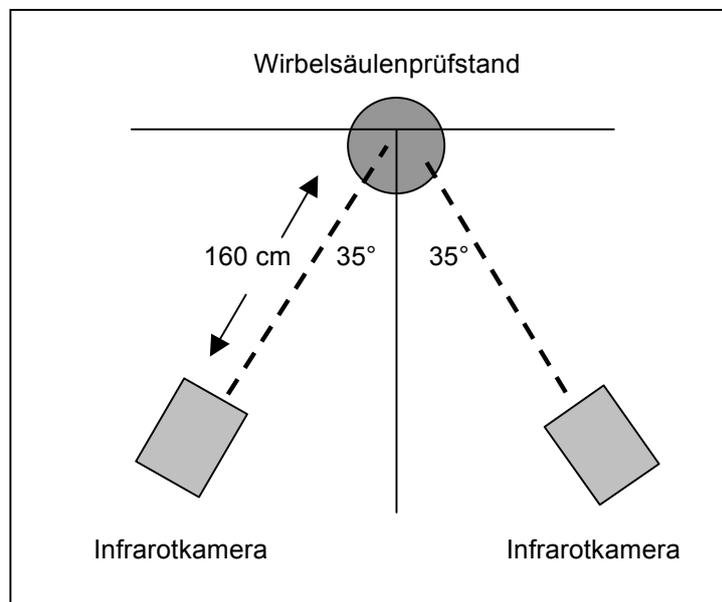


Abb. 2-16: Skizze der räumlichen Anordnung

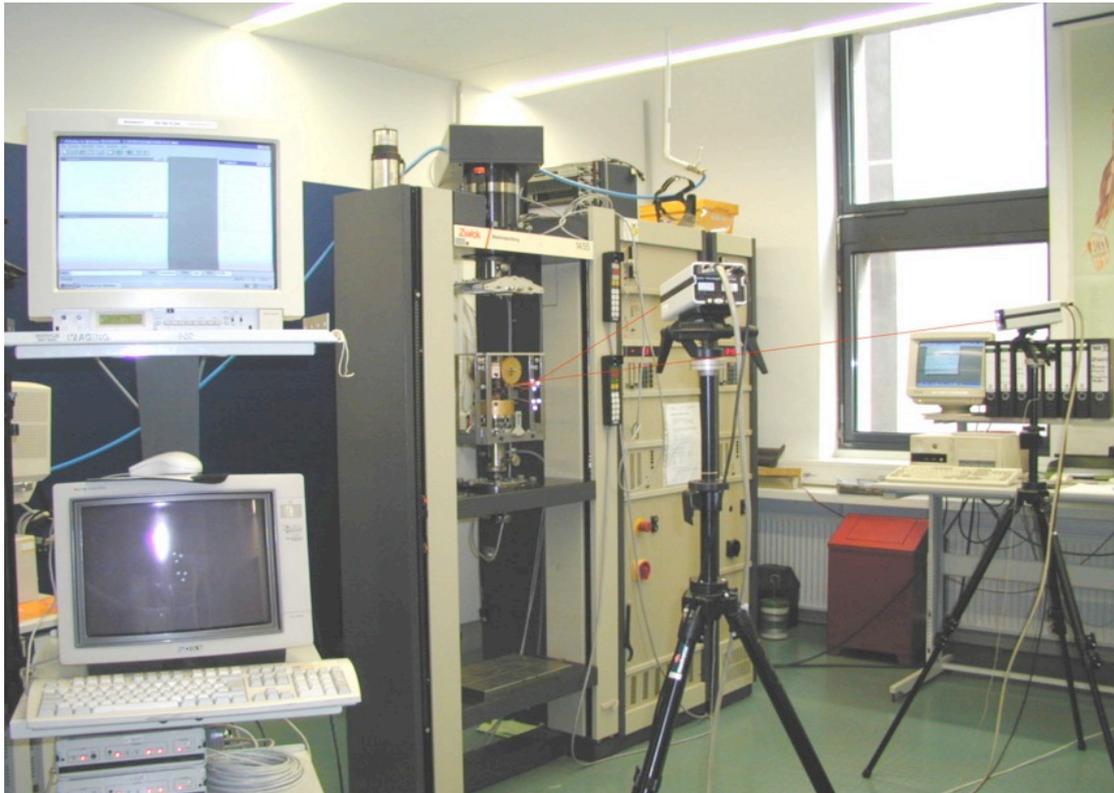


Abb. 2-17: Testaufbau mit Computersystem, Zwick und Infrarotkameras

2.3.3.4 Kalibrierung, Parameter und Genauigkeit

Die Berechnung der dreidimensionalen Koordinaten konnte nur erfolgen, wenn das System zuvor auf die Raumkoordinaten exakt definierter Punkte eingestellt wurde. Dazu wurde ein Kalibrierungsrahmen anstelle des Wirbelsäulenprüfstandes an der Zwicktraverse angebracht. Dieser Rahmen war ein stabiles Konstrukt mit sechs Markierungspunkten, deren exakten Positionen dem System bekannt waren. Mittels feinsten Änderungen der Kameraeinstellungen musste das System kalibriert werden, so dass die errechneten Raumkoordinaten der Markierungspunkte mit den bekannten Raumkoordinaten übereinstimmten.

Die Messgenauigkeit bei den durchgeführten Tests betrug maximal 5%. In Kontrolluntersuchungen wurde getestet inwieweit Marker-Wirbelsäulen-Abstand, Biegung der Markerbefestigung, unterschiedliche Auslenkwinkel und Bewegungsrichtungen Einfluss auf die Messergebnisse nahmen. Daraus ergab sich, dass diese Messgenauigkeit von 5% während der Wirbelsäulentestung erst erreicht wurde, wenn sich die Entfernung der tatsächlichen Messmarker an C3 und C4 zur Wirbelsäulenebene um mindestens 9 cm unterschied. Übrige Veränderungen nahmen keinen nennenswerten Einfluss. Während der weiteren Messungen wurde darauf geachtet, dass die Marker in einer gemeinsamen Ebene am zu testenden Segment angebracht wurden.

Befestigung	Abstand zur HWS		Auslenkung	Richtung	Ergebnisse	
	Marker 1	Marker 2			erwartet	tatsächlich
gerade	1cm	1cm	10°	rot-re	10°	10°
gerade	10cm	1cm	10°	rot-re	10°	9.41°
gerade	10cm	10cm	10°	rot-re	10°	9.87°
gerade	10cm	10cm	10°	rot-li	10°	9.89°
gerade	10cm	10cm	3°	rot-re	3°	2.99°
gebogen	10cm	10cm	10°	rot-re	10°	9.88°

2.3.4 Halswirbelsäulen-Testung

Das zu testende HWS-Segment wurde mit dem unteren Testtopf, in dem C4 fest verankert war, im Wirbelsäulenprüfstand fixiert, sodass die ventrale Seite in Richtung Kameras zeigte. Das Gewicht des oberen Fixationstopfes, in dem C3 verankert war, führte zu einer axialen Vorlast von 25 N, welche etwa dem Kopfgewicht eines Schafes entsprach.

Als nächstes wurden die beiden Marker mit zwei 10 cm langen Kirschner-Drähten median an der ventralen Seite des HWS-Segments angebracht, einer oberhalb des Kallus an C3, der andere unterhalb an C4. Um die Bewegungsrichtungen Flexion und Extension zu testen wurde die Wirbelsäule in den Testtöpfen um 90° gedreht und die Marker dann seitlich an C3 und C4 befestigt.

Die beiden Drahtlitze wurden je nach geforderter Bewegungsrichtung über die Umlenkrollen geleitet und am oberen Testtopf fixiert. Zur Ermöglichung der Seitneigung rechts und links, sowie der Flexion und Extension wurden zusätzliche Umlenkscheiben am oberen Testtopf angebracht.

Es folgte die Testung der verschiedenen Bewegungsrichtungen in jeweils vier Zyklen. Durch die Abwärtsbewegung der Zwicktraverse mit einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von 1,2 mm/s entstanden Zugkräfte, welche durch das Rollensystem in maximale Momente von 6 Nm umgewandelt wurden. Dadurch wurde C3 gegenüber dem feststehenden C4 bewegt und somit auch dessen Marker. Die Markerbewegungen wurden von den Kameras erfasst und vom PC-System aufgezeichnet. Die ersten drei Testzyklen dienen der viskoelastischen Relaxation der Präparate, die Messwerte des vierten Zyklus wurden zur Auswertung übernommen. Der durchschnittliche experimentelle Fehler assoziiert mit dieser Messung betrug +/- 0,17 Grad für Flexion/Extension, +/- 0,21 Grad für Axialrotation und +/- 0,18 Grad für Seitneigung (Kleemann, 1999)

Einer Austrocknung der Präparate während des Testablaufs wurde durch mehrfaches Besprühen mit physiologischer Natriumchlorid-Lösung entgegengewirkt.

2.4 Messparameter

Bezüglich der Beweglichkeit im operierten Bewegungssegment besitzen der Bewegungsumfang der Halswirbelsäule sowie deren Steifigkeit größtmögliche Aussagekraft.

2.4.1 Range of Motion, Neutrale Zone, Elastische Zone (Grad)

Die neutrale Zone (NZ) ist ein Maß für die Laxheit des getesteten Bewegungssegments und wird definiert durch die Auslenkung zwischen zwei gegensätzlichen Bewegungsrichtungen (Flexion/Extension, Rotation rechts/links, Neigung rechts/links), die ohne Kraftaufwand erreicht wird. Da im vorgegebenen Testaufbau nur jeweils eine Bewegungsrichtung je Belastungsdurchlauf getestet wurde, wurde je Messung nur die halbe neutrale Zone bestimmt. Diese erstreckte sich von der neutralen Ausgangsposition bei Testbeginn bis zur Ausgangsposition des letzten, vierten Testzyklus, bei dessen Beginn die viskoelastischen Rückstellkräfte des getesteten Bewegungssegments ausgeschaltet sein sollten.

Die elastische Zone (EZ) ist die Auslenkung der elastischen Verschiebung von Beginn der Krafteinwirkung, d.h. des Endes der neutralen Zone, bis zum Punkt der maximalen Auslenkbelastung.

Der Bewegungsumfang (Range of Motion, ROM) setzt sich zusammen aus der neutralen und der elastischen Zone in einer Bewegungsrichtung (z.B. Flexion oder Linksneigung).

2.4.2 Steifigkeit (Nm/Grad)

Die Steifigkeit ist ein Maß des mechanischen Widerstands, der Rigidität, eines Testpräparats. Dargestellt wird die Steifigkeit durch die Steigung der Kraft-Bewegungskurve (Abb. 2-18) und wird rechnerisch ermittelt als Quotient der aufgebrachten Momente (hier standardisiert 6 Nm) und der erreichten Auslenkung jedes Testpräparats während der jeweiligen Bewegungsrichtungen.

Da die Kraft-Bewegungskurve keinen linearen Verlauf hat, ist die Steigung und somit die Steifigkeit während verschiedener Phasen eines Testzyklus unterschiedlich groß. Betrachtet wurde die gesamte Steifigkeit während aller Phasen eines Testzyklus.

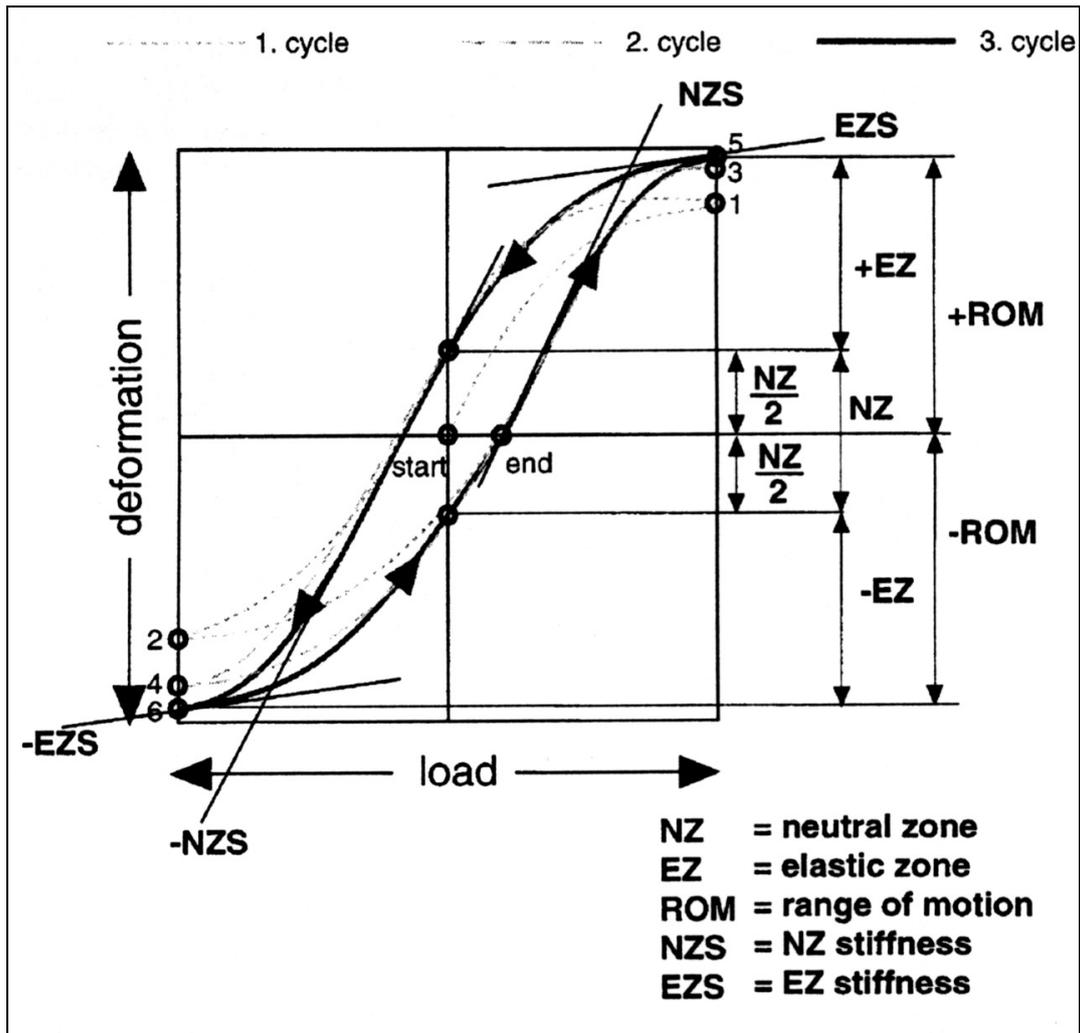


Abb. 2-18: Kraft-Bewegungskurve („Load-Displacement“)

2.5 Testauswertung

2.5.1 Arbeitsschritte

Die aufgezeichneten Rohdaten der beiden Kameras wurden durch das sogenannte „Tracking“ weiterbearbeitet. Mit Hilfe der MacReflex®-Software (Qualysis Inc, Sävebalden, Schweden) wurden aus den beiden separaten 2D-Aufnahmen die 3D-Raumkoordinaten der jeweiligen Bewegungsrichtungen berechnet. Daraufhin erfolgte die Konvertierung dieser Daten in eine Excel-kompatible Datei. Zur Darstellung und graphischen Umsetzung der Daten wurde das Excel-Programm „3D HWS-Bewegung“ des Ingenieurs Jean-Pierre Kassi verwendet. Dieses ermöglichte die graphische Darstellung der Daten der jeweiligen Bewegungsrichtungen als Auslenkung in Grad über den Zeitraum der vier Messzyklen (Abb. 2-19).

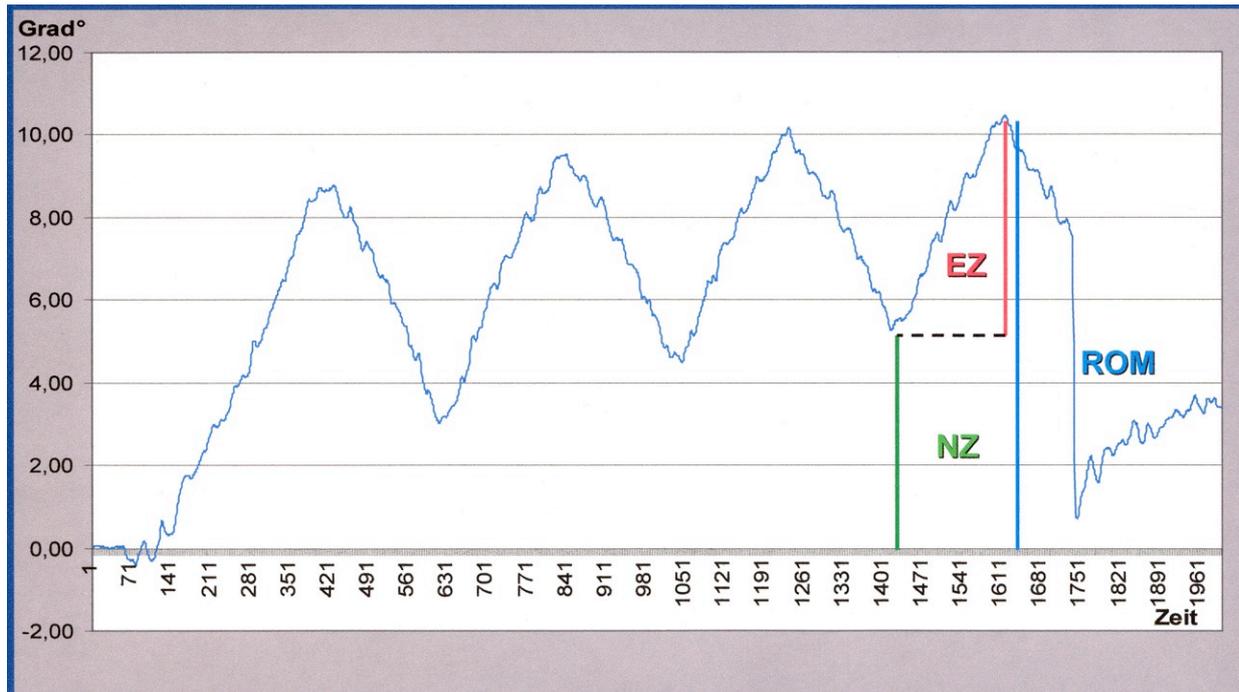


Abb. 2-19: Graphische Darstellung der Auslenkung über den Zeitraum der vier Messzyklen zur Bestimmung von NZ, EZ und ROM

2.5.2 Software

Im Zuge der gesamten biomechanischen Untersuchungen wurde folgende Software verwendet:

- MacReflex® - Software
- Microsoft Windows XP
- Microsoft Excel
- 3D-HWS-Bewegung von J.P.Kassi

2.5.3 Statistik

Zur graphischen Darstellung sowie statistischen Auswertung wurden die biomechanischen Daten in das Datenverarbeitungsprogramm SPSS für Windows 10.0 (SPSS Deutschland GmbH, München) übertragen.

Aufgrund der geringen Gruppengrößen wird davon ausgegangen, dass die Werte nicht normalverteilt seien, dies wurde durch Darstellung im Histogramm überprüft. Daher erfolgte die Darstellung der Ergebnisse mittels Median, graphisch präsentiert durch Boxplot-Diagramme. Insgesamt erhält man mit einer derartigen Darstellung einen unmittelbaren Eindruck über die wichtigsten Eigenschaften einer Verteilung wie Zentrum, Streuung und

Symmetrie. Die Boxplotdarstellung enthält folgende Parameter: den Median (auch 50-Prozentquartil genannt), das 25- und 75-Prozentquartil, den Minimum- und Maximumwert. Außerdem sind Ausreißer und Extremwerte dargestellt. Der Körper des Boxplots wird vom 25- und 75-Prozentquartil begrenzt und vereint 50 Prozent der Werte in sich. Die sich oben und unten anschließenden Whisker (T-förmige Markierung) umfassen jeweils die Werte unterhalb des 25-Prozentquartils bzw. oberhalb des 75-Prozentquartils. Die Whisker können maximal die 1,5-fache Länge der Box betragen. Gibt es Fälle außerhalb dieses Bereichs, werden sie als Ausreißer bzw. Extremwerte bezeichnet.

- X Extremwerte: Fälle mit Werten, die über 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind
- O Ausreißer: Fälle mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind

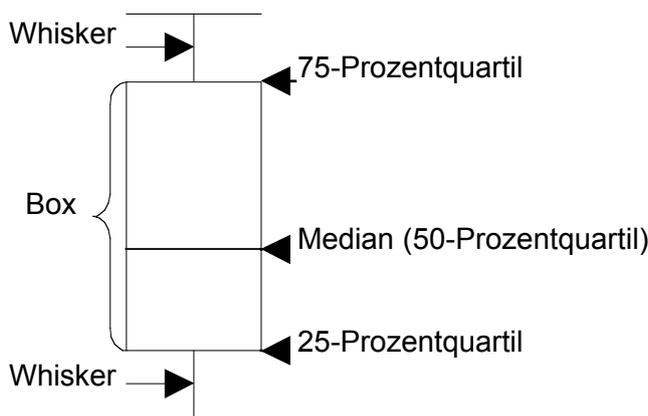


Abb. 2-20: Darstellung eines Boxplots und dessen Interpretation

Die statistische Auswertung erfolgt mittels nichtparametrischer Tests für zwei bzw. mehrere unverbundene Stichproben, dem U-Test nach Man-Whitney-Wilcoxon bzw. dem Kruskal-Wallis-Test. Beide setzen für die Messgröße keine Normalverteilung voraus und vergleichen, ob die beprobten Grundgesamtheiten die gleiche Verteilung besitzen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%) festgelegt. Als Nullhypothese wurde die Gleichverteilung der beprobten Grundgesamtheiten angenommen. Bei $p < 0,05$ wurde von einem signifikanten Ergebnis gesprochen, die Nullhypothese somit verworfen. Da bei geringen Gruppengrößen lediglich bei recht großen Unterschieden der betrachteten Stichproben von einem Auftreten von Signifikanzen auszugehen ist, erschien auch die Betrachtung von Tendenzen ($0,05 < p < 0,1$) sinnvoll.

Die festgestellten Unterschiede charakterisieren die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Proben und stellen keine allgemeingültigen Aussagen dar.

3 Ergebnisse

3.1 Operationsbefunde

Der Narkoseausleitung folgte bei allen Tieren eine komplikationsfreie Aufstehphase, nach kurzer Zeit erlangten die Tiere uneingeschränkte Bewegungsfreiheit und nahmen Heu und Wasser zu sich. Bei einem Schaf der Gruppe 2 entwickelte sich eine nicht-infizierte Wundheilungsstörung der Beckenkammentnahmestelle, welche bei ungestörtem Allgemeinbefinden des Schafes und täglicher Wundversorgung innerhalb weniger Tage abheilte. Zwei Wochen post operationem wurden die Tiere in eine Freilandhaltung verlegt. Im Rahmen der regelmäßigen tierärztlichen Überwachung bis zum jeweiligen Tötungszeitpunkt fiel ein Tier der Gruppe 6 (Schaf Nr. 37) in der 90. Woche nach der Operation mit hochgradiger Ataxie auf. Trotz intensiver Therapieversuche kam es binnen 2 Tagen zum Festliegen des Tieres, auch assistiertes Aufstellen schlug fehl. Zwar war die sensible Innervation der Gliedmaßen gegeben, jedoch waren die Stellreflexe komplett ausgefallen. Eine unter Narkose durchgeführte computertomographische Untersuchung der Halswirbelsäule des Tieres bestätigte den Verdacht einer erheblichen Rückenmarkskompression im Bereich Bewegungssegmentes C3 / C4 (Abb. 3-1)



Abb. 3-1: CT-Bild Schaf Nr. 37

Aufgrund des Befundes sowie der vorangegangenen erfolglosen Therapie wurde das Tier umgehend euthanasiert. Bei der anschließenden Obduktion zeigte sich makroskopisch ein noch deutlicheres Bild der den Spinalkanal hochgradig stenosierenden Veränderungen (Abb. 3-2), die mit einem Ausmaß von 9mm zu einer massiven Kompression des Myelons führten. Die übrigen Tiere waren klinisch unauffällig bis zum jeweiligen geplanten Tötungstermin.



Abb. 3-2: Längsschnitt C3 /C4 Schaf Nr. 37

Postmortal wurden jedoch bei drei weiteren Tieren der PCC-2-Jahresgruppe makroskopisch im Längsschnitt ähnlich prolabierende Implantatveränderungen festgestellt, welche den Spinalkanal um 3-8mm stenosierte. In zwei anderen Fällen derselben Gruppe fanden sich große, mit Implantatfragmenten, Detritus und Bindegewebe gefüllte ossäre Defektzonen im Zwischenwirbelraum C3/C4 (Schulz, Dissertation, 2008).

3.2 Biomechanische Ergebnisse

Für die biomechanische Auswertung standen 8 Präparate der Beckenkammspangruppen sowie 31 Präparate der PCC-Gruppen zur Verfügung. Das Wirbelsäulensegment des vorzeitig euthanasierten Schafes aus der 2-Jahres-Gruppe wurde nicht biomechanisch getestet.

Die Bestimmung der Neutralen und Elastischen Zone konnte in einigen Fällen, aufgrund undeutlicher graphischer Darstellung der Auslenkung während der vier Messzyklen, nicht eindeutig erfolgen. Dies traf insbesondere bei Testung von Wirbelsäulensegmenten mit einem Gesamtbewegungsumfang kleiner als 1° zu. Die Ermittlung des Gesamtbewegungsumfanges ROM hingegen war in allen Fällen eindeutig möglich.

Für die Darstellung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit muss daher auf die Angabe der Neutralen und der Elastischen Zone verzichtet werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Gesamtbewegungsumfanges ROM (Abb. 3-3 bis 3-8) sowie die dazugehörigen Steifigkeiten (Abb. 3-9 bis 3-14) für die einzelnen Bewegungsrichtungen Rechts-, Linksrotation, Rechts-, Linksneigung, Extension und Flexion als Boxplots mit Angabe von Ausreißern und Extremwerten sowie statistischer Signifikanzen bzw. Tendenzen graphisch dargestellt.

3.2.1 Bewegungsumfang, Range of Motion (ROM)

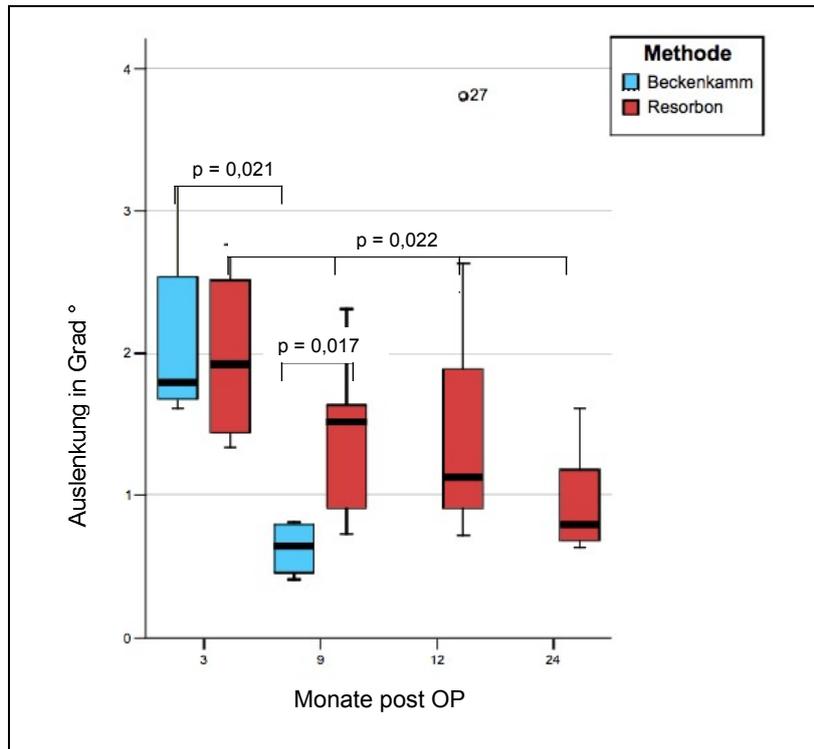


Abb. 3-3: Rechtsrotation, Range of Motion

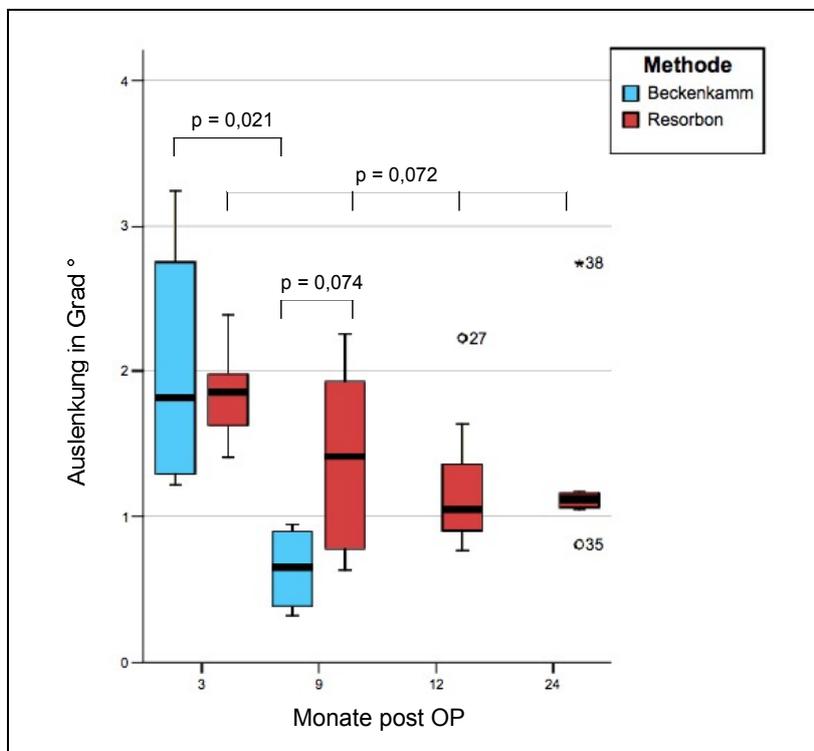


Abb. 3-4: Linksrotation, Range of Motion

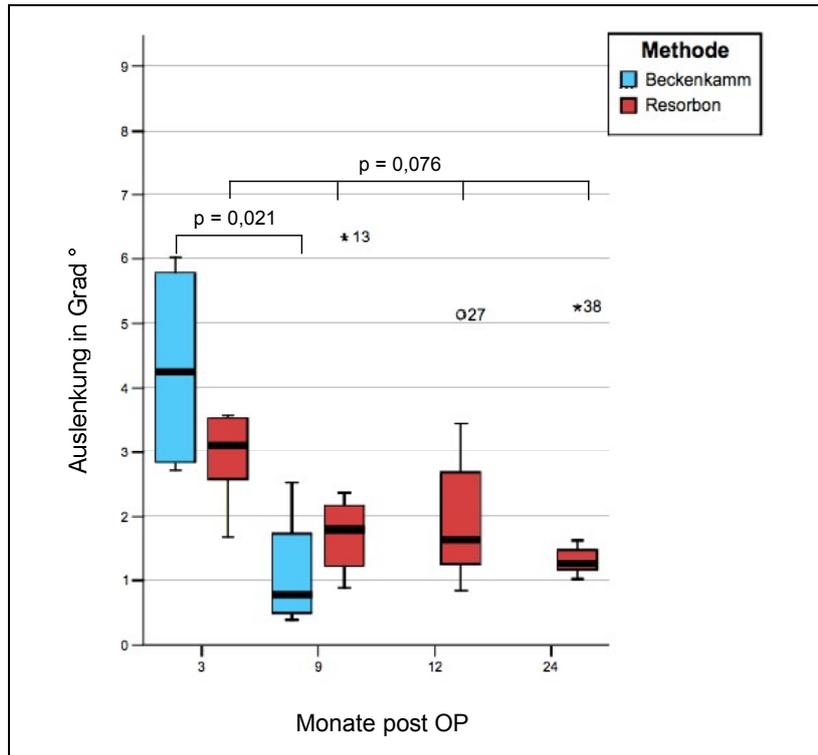


Abb. 3-5: **Rechtsneigung**, Range of Motion

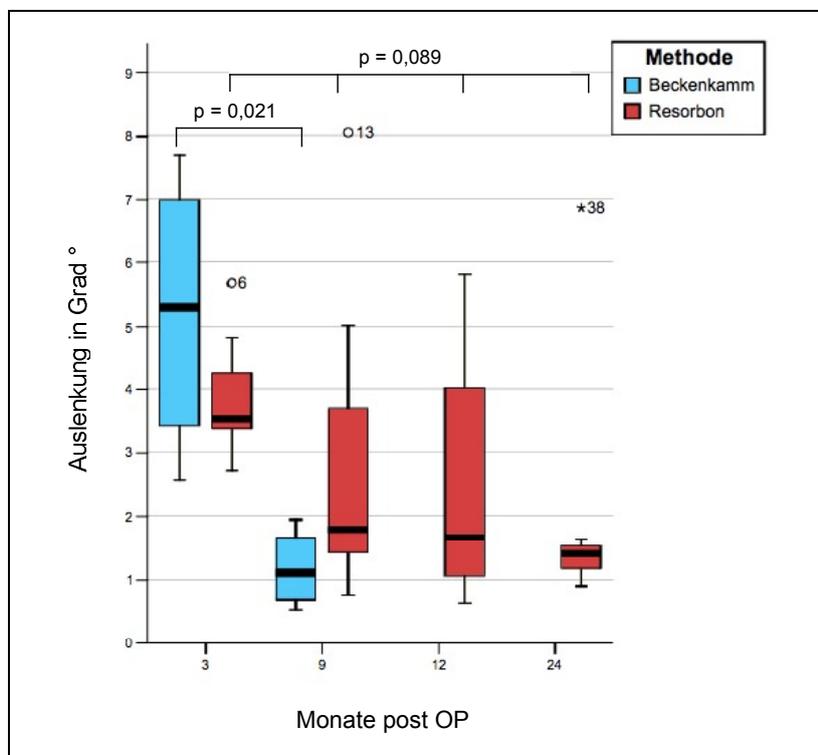


Abb. 3-6: **Linksneigung**, Range of Motion

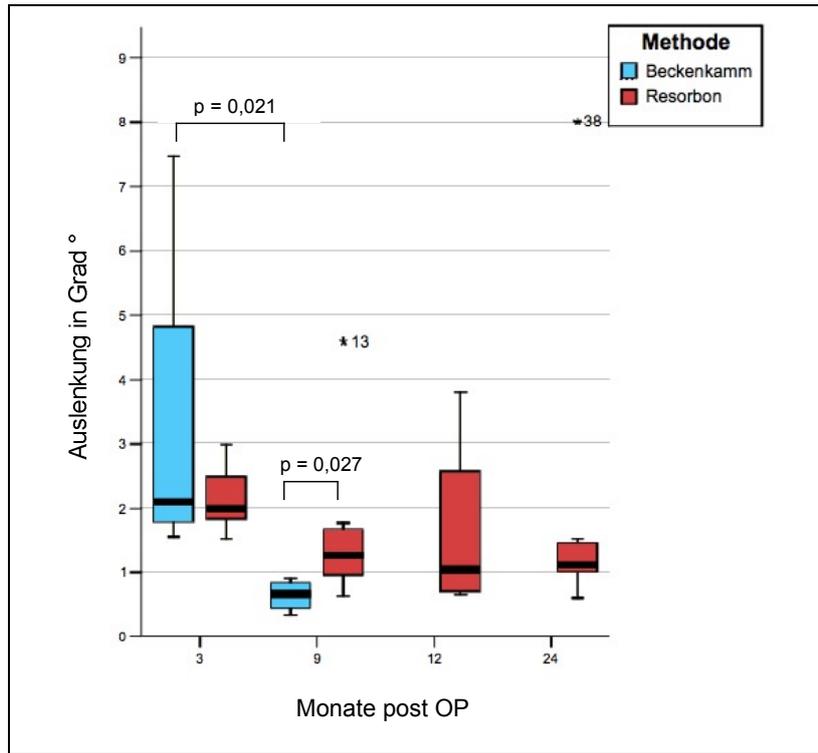


Abb. 3-7: **Extension**, Range of Motion

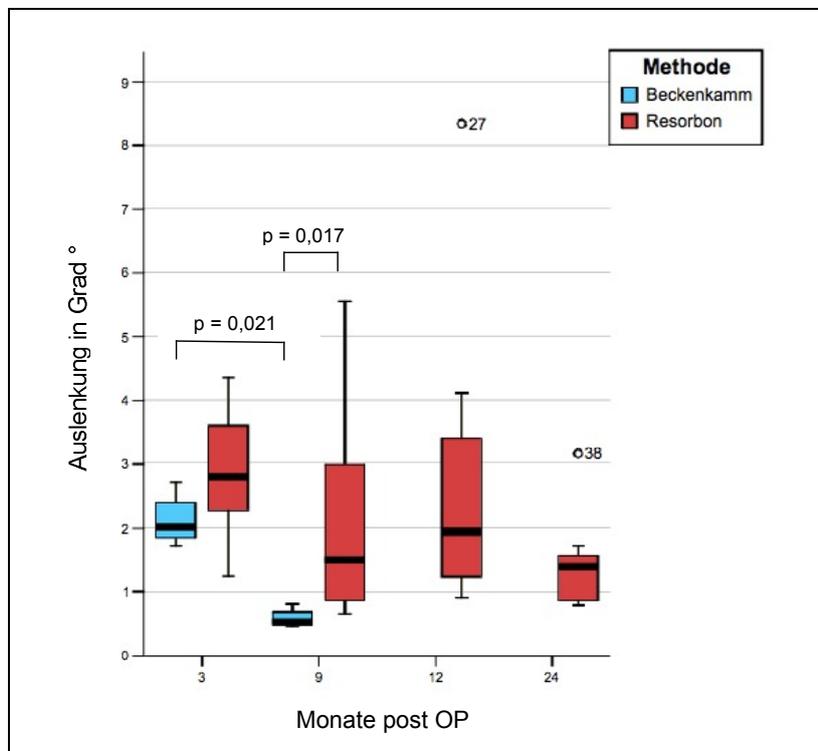


Abb. 3-8: **Flexion**, Range of Motion

3.2.1.1 Vergleich Beckenkammspan über die Zeit

In allen Bewegungsrichtungen nehmen sowohl der Median als auch die Streuung des Gesamtbewegungsumfanges der 9-Monatsergebnisse gegenüber den 3-Monatsergebnissen deutlich ab. Die Werte des 75%-Quartils neun Monate post OP sind geringer als die Werte des 25%-Quartils drei Monate post OP, sogar die Maximalwerte neun Monate post OP liegen unterhalb der Minimalwerte drei Monate post OP.

Bestätigt werden diese Beobachtungen durch die statistische Varianzanalyse mittels Mann-Whitney-U-Test, die in allen Bewegungsrichtungen eine signifikante Verminderung des Gesamtbewegungsumfanges ($p = 0,021$) ergibt.

3.2.1.2 Vergleich Cage über die Zeit

Bei Betrachtung der Boxplots der Cage-Gruppen im zeitlichen Verlauf zeigt sich, dass sowohl Streuung als auch Mediane des Bewegungsumfanges 24 Monate post OP in sämtlichen Bewegungsrichtungen geringer ausfallen als drei Monate post OP. Die Abnahme der Beweglichkeit verläuft jedoch nicht kontinuierlich und homogen.

In Rechtsrotation verringert sich die Streuung der Ergebnisse sowie der Wert des Medians im Vergleich der 3-Monatsgruppe mit der 9- und 24-Monatsgruppe. Die 12-Monatsgruppe hingegen weist noch mal eine zwischenzeitliche Zunahme der Streuung auf, sowie einen Ausreißer (Nr. 27). Die Beweglichkeit nimmt jedoch im Laufe der Zeit so ab, dass das 75%-Quartil der 24-Monatsgruppe unter dem Minimalwert der 3-Monatsgruppe liegt.

In Linksrotation nimmt die Streuung der Werte zunächst 9 Monate postoperativ im Vergleich zu 3 Monaten postoperativ zu, jedoch erreichen hier bereits Maximal- und Minimalwerte, Median, sowie 25%- und 75%-Quartil niedrigere Werte des Bewegungsausmaßes als die entsprechenden Werte 3 Monate postoperativ. Maximalwert und 75%-Quartil nehmen im zeitlichen Verlauf bis 24 Monate postoperativ weiterhin ab, auch die Streuung der Ergebnisse verringert sich. Zu diesem Zeitpunkt liegt der Maximalwert dann unterhalb dem Minimalwertes drei Monate postoperativ, mit Ausnahme eines Extremwertes (Nr.38) sowie eines Ausreißers (Nr.35) der 24-Monatsgruppe. Auch in der 12-Monatsgruppe fällt ein Ausreißer auf (Nr.27).

In Rechtsneigung nimmt das Bewegungsausmaß ebenso ab, gekennzeichnet durch den Maximalwert der 24-Monatsgruppe, welcher unterhalb des Minimalwertes drei Monate post OP liegt. Die kontinuierliche Abnahme der kennzeichnenden Werte wird in der 12-Monatsgruppe unterbrochen, da hier die Streuung sowie der Maximalwert zunehmen. Als Extremwert fällt wiederum Nr. 38 der 24-Monatsgruppe auf, sowie Nr.13 der 9-

Monatsgruppe, in der 12-Monatsgruppe gibt es einen Ausreißer (Nr.27).

Ähnlich verhält es sich bei Betrachtung der Ergebnisse für die Linksneigung. Die Streuung nimmt nach neun und zwölf Monaten zu, nach 24 Monaten liegen die Werte jedoch eng beieinander, mit Ausnahme eines Extremwertes (Nr.38). Der Median nimmt im zeitlichen Verlauf ab, der Maximalwert der 24-Monatsgruppe (ohne Beachtung des Extremwertes) liegt unterhalb des Minimalwertes der 3-Monatsgruppe. Ausreißer kommen in der 3-Monatsgruppe (Nr. 6) und in der 9-Monatsgruppe (Nr.13) vor.

Auch in Extension ist der Maximalwert der 24-Monatsgruppe geringer als der Minimalwert der 3-Monatsgruppe, wiederum mit Ausnahme des Extremwertes (Nr. 38). Daher ist auch hier von einer Abnahme der Beweglichkeit zu sprechen. Bei der 12-Monatsgruppe sind jedoch eine größere Streuung sowie ein höherer Maximalwert und größeres 75%-Quartil als bei den übrigen Gruppen zu verzeichnen. Zudem fällt in der 9-Monatsgruppe ein weiterer Extremwert (Nr.13) auf.

Die Abnahme des Bewegungsumfanges in Flexion ist dadurch gekennzeichnet, dass der Maximalwert der 24-Monatsgruppe unterhalb des 25%-Quartils der 3-Monatsgruppe liegt. Allerdings fällt auch hier wieder Nr. 38 als Ausreißer auf. Im zeitlichen Verlauf nimmt die Streuung neun bzw. zwölf Monate postoperativ zu, auch werden in der 9-Monatsgruppe eine Erhöhung des Maximalwertes sowie in der 12-Monatsgruppe ein Ausreißer (Nr.27) verzeichnet, dessen Wert noch oberhalb des zuvor angesprochenen Maximalwertes liegt.

3.2.1.3 Vergleich Beckenkammspan mit Cage

Beim Vergleich der Ergebnisse ist zu bedenken, dass sich in der BKS-Gruppe 4 Tiere befanden, im Gegensatz zu 8 Tieren der Cage-Gruppe.

3.2.1.3.1 Drei Monate postoperativ

In Linksrotation, Links- und Rechtsneigung, sowie Extension weisen die Cageergebnisse eine geringere Streuung als die BKS-Ergebnisse auf, auch liegt der Median in Links- und Rechtsneigung der Cageergebnisse unterhalb dessen der BKS-Ergebnisse, während der Median der Linksrotation und Extension beider Gruppen ungefähr ähnliche Werte aufweist. Sowohl 75%-Quartil als auch Maximalwerte der BKS-Ergebnisse liegen in den erwähnten Bewegungsrichtungen oberhalb derer der Cage-Ergebnisse. Zusätzlich fällt bei den Cageergebnissen lediglich ein Ausreißer in Linksneigung auf, dessen Wert jedoch unterhalb des 75%-Quartils der BKS-Gruppe liegt und dessen Auftreten durch die dichte Streuung der Cageergebnisse erklärt werden kann, und somit nicht weiter zu beachten ist, zumal der Ausreißer auch nur in einer Bewegungsrichtung auftritt.

In Flexion hingegen weisen die Cage-Ergebnisse eine größere Streuung auf, auch liegt deren Median oberhalb des Maximalwertes der BKS-Ergebnisse.

In Rechtsrotation sind die Ergebnisse der beiden Gruppen sowohl bei Betrachtung der Streuung als auch des Medians recht ähnlich.

Die beobachteten Unterschiede sind allerdings so gering, dass die statistische Varianzanalyse mittels Mann-Whitney-U-Test hier keine Signifikanzen aufweist.

3.2.1.3.2 Neun Monate postoperativ

In Rechts-, Linksrotation, Linksneigung, Extension und Flexion weisen die BKS-Ergebnisse eine deutlich geringere Streuung auf, sowie allgemein niedrigere Werte des Bewegungsumfanges. Die Maximalwerte der BKS-Gruppe für Rechtsrotation, Flexion und Extension liegen sogar unterhalb des 25%-Quartils der Cage-Gruppe, auch für Linksrotation und Linksneigung weisen Maxima, 75%-Quartil, Median, 25%-Quartil und Minima der BKS-Gruppe niedrigere Werte der Bewegungsauslenkung im Vergleich zur Cage-Gruppe auf.

Die Streuung der Ergebnisse in Rechtsneigung beider Gruppen ist ähnlich. Im Gegensatz zu den übrigen Bewegungsrichtungen liegt hier der Maximalwert der BKS-Gruppe sogar oberhalb dessen der Cage-Gruppe, hingegen 75%-Quartil, Median, 25%-Quartil und Minimalwert der BKS-Gruppe unterhalb der Werte der Cage-Gruppe und somit entsprechend den übrigen Bewegungsrichtungen.

Die Werte eines Tieres der Cage-Gruppe fielen mehrfach aus der Reihe, in Linksneigung als Ausreißer, in Rechtsneigung und Extension als Extremwerte.

Die statistische Varianzanalyse mittels Mann-Whitney-U-Test bestätigte signifikante Unterschiede der Ergebnisse der beiden Gruppen in Rechtsrotation ($p = 0,017$), Flexion ($p = 0,017$) und Extension ($p = 0,027$), bzw. für Linksrotation eine Tendenz ($p = 0,074$).

3.2.2 Steifigkeit

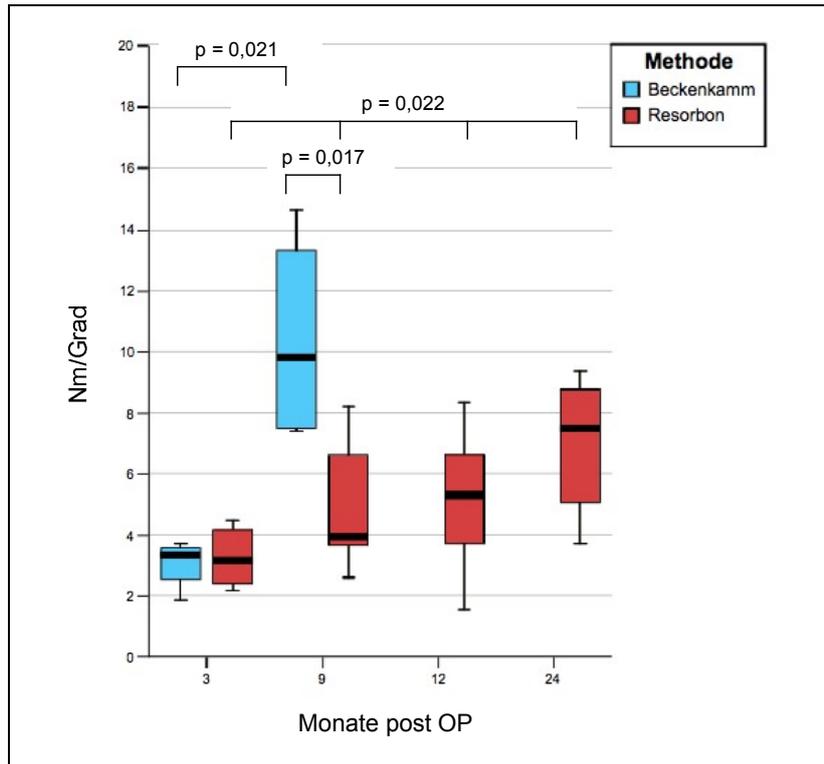


Abb. 3-9: Rechtsrotation, Steifigkeit

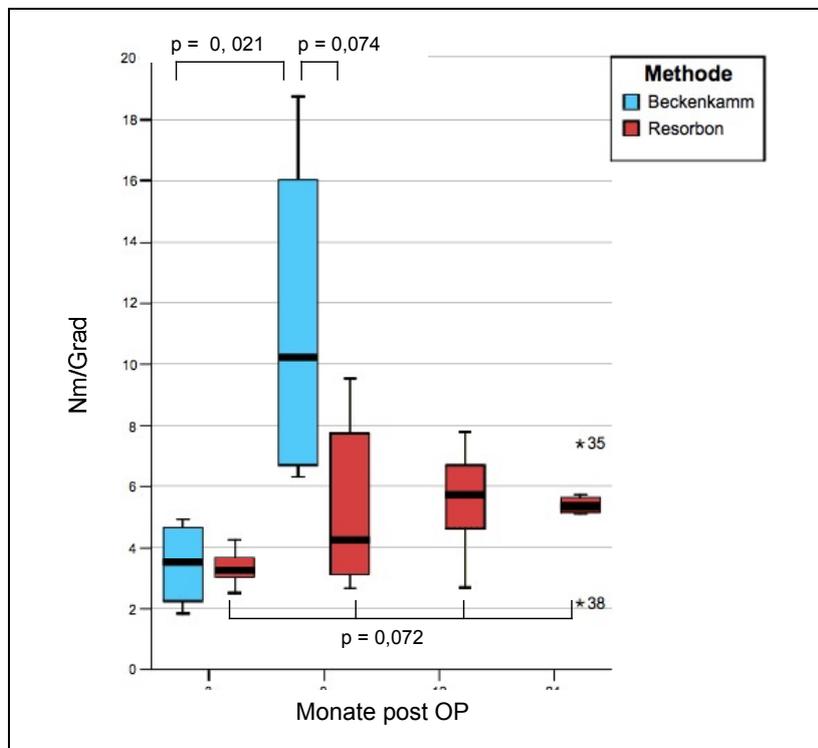


Abb. 3-10: Linksrotation, Steifigkeit

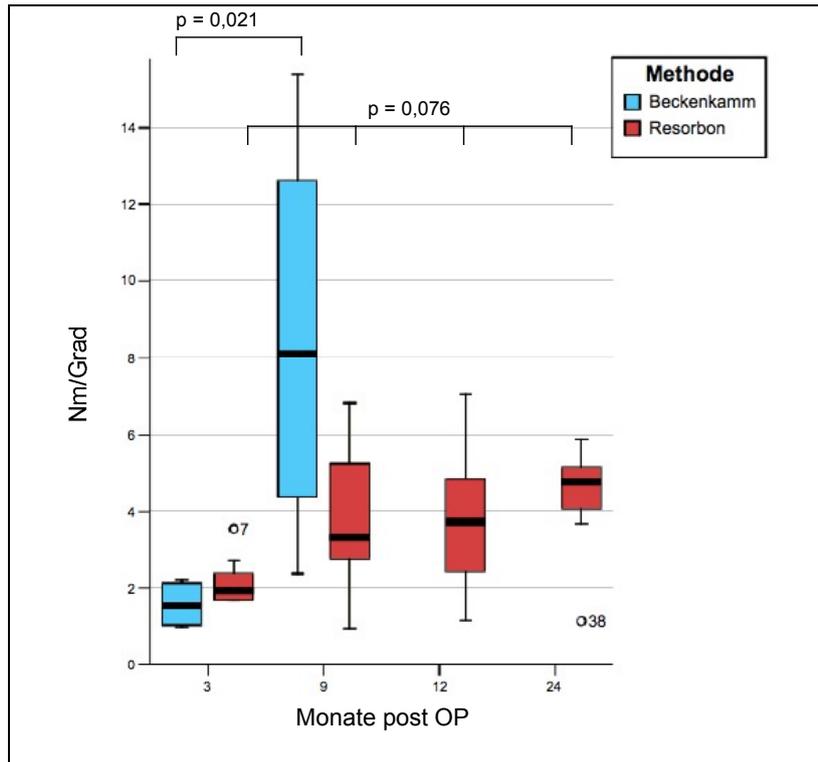


Abb. 3-11: **Rechtsneigung**, Steifigkeit

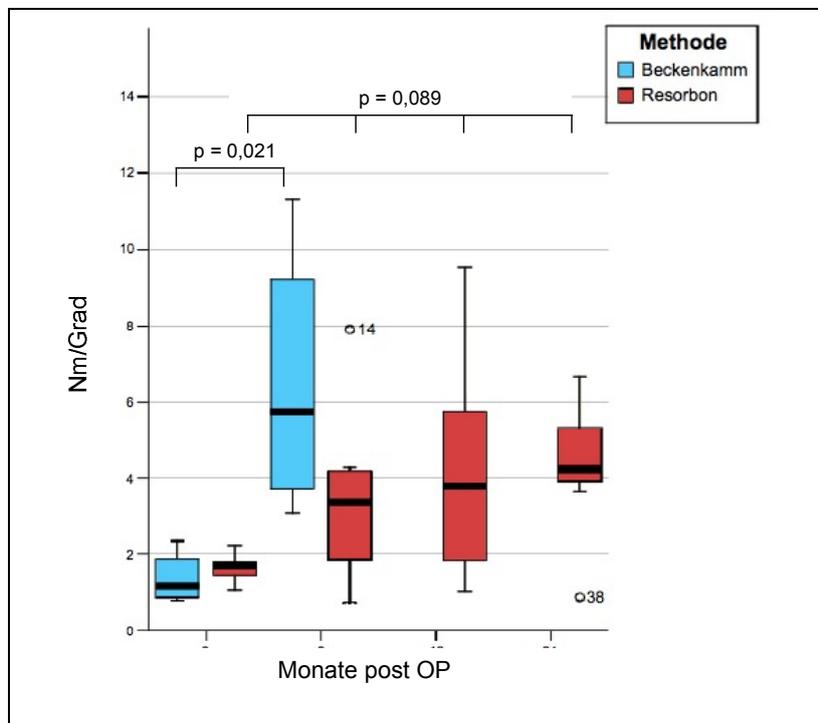


Abb. 3-12: **Linksneigung**, Steifigkeit

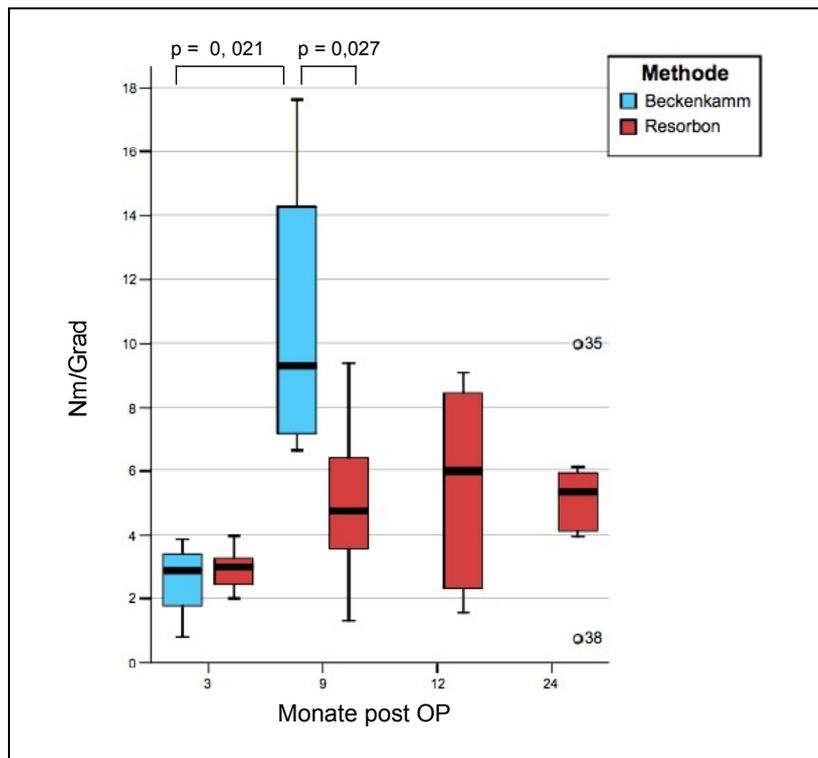


Abb. 3-13: **Extension**, Steifigkeit

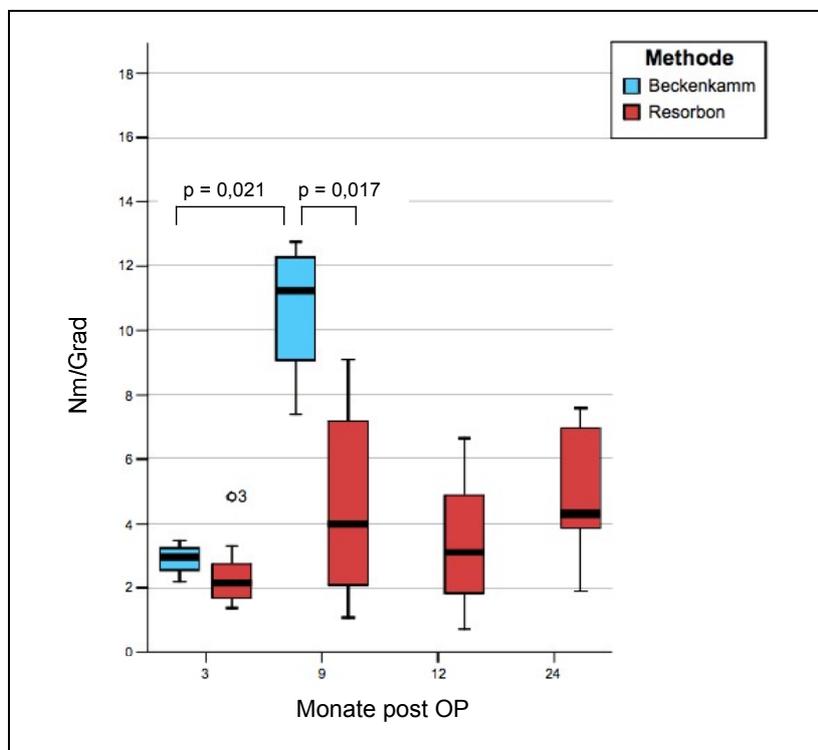


Abb. 3-14: **Flexion**, Steifigkeit

Die Steifigkeit wird rechnerisch ermittelt als Quotient der aufgebrauchten Momente (hier standardisiert 6 Nm) und der Range of Motion der jeweiligen Bewegungsrichtungen und stellt ein Maß für die Rigidität dar. Da diese also direkt mit den zuvor ausführlich beschriebenen Ergebnissen für die Range of Motion korreliert, wird die textliche Beschreibung der Boxplot-Darstellungen im Folgenden kurzgefasst und lediglich auf Signifikanzen und Tendenzen eingegangen.

3.2.2.1 Vergleich Beckenkammspan über die Zeit

In allen getesteten Bewegungsrichtungen erreicht die Steifigkeit nach neun Monaten gegenüber drei Monaten signifikant höhere Werte ($p=0,021$). Die Minimalwerte der 9-Monatsgruppe liegen stets oberhalb der Maximalwerte der 3-Monatsgruppe.

3.2.2.2 Vergleich Cage über die Zeit

In Rechtsrotation nimmt die Steifigkeit im Verlauf von 3 bis 24 Monaten signifikant zu ($p=0,022$), die Mediane der einzelnen Gruppen liegen jeweils oberhalb denen der zeitlich vorangegangenen, Maximalwerte und 75%-Quartile nehmen zu. Eine tendentielle Zunahme der Steifigkeit ist in den Bewegungsrichtungen Linksrotation ($p=0,072$), Rechts- ($p=0,76$) und Linksneigung ($p=0,89$) zu beobachten. Der Median nimmt im zeitlichen Verlauf stets etwas höhere Werte an als der vorausgegangene, außer in Linksrotation. Hier liegt dieser nach 24 Monaten bei sehr geringer Streuung der Ergebnisse leicht unterhalb des Wertes nach 12 Monaten. In Extension und Flexion lässt sich kein einheitlicher Verlauf über die Zeit erkennen, Median, Streuung, Minimal- bzw. Maximalwert variieren.

3.2.2.3 Vergleich Beckenkammspan mit Cage

3.2.2.3.1 Drei Monate postoperativ

Drei Monate postoperativ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Werte bezüglich Median, Streuung, 25%- bzw. 75%-Quartile, Minimal- oder Maximalwerte.

3.2.2.3.2 Neun Monate postoperativ

In Rechtsrotation ($p=0,017$), Extension ($p=0,027$) und Flexion ($p=0,017$) weisen die mittels der Beckenkammspan versorgten Bewegungssegmente neun Monate nach Implantation gegenüber dem PCC-Cage signifikant höhere Steifigkeiten auf, in Linksrotation erreicht die Steifigkeit tendentiell höhere Werte ($p=0,074$). In allen Bewegungsrichtungen ist der Median der BKS-Gruppe höher als der Maximalwert der PCC-Gruppe, in Rechtsrotation liegt

zusätzlich das 25%-Quartil des BKS oberhalb des 75%-Quartils des PCC-Cages.

In Extension und Flexion erreichen sogar die Minimalwerte des BKS eine höhere Steifigkeit als das 75%-Quartil des PCC-Cages.

3.2.3 Übersicht Statistik

Tab. 3-1: Übersicht Singifikanzen ($p < 0,05$) und Tendenzen ($0,05 < p < 0,1$) für ROM und Steifigkeit

		Bewegungsrichtung					
		Rotation		Neigung		Extension	Flexion
		Rechts	Links	Rechts	Links		
Vergleich	BKS vs PCC 3 Monate	-	-	-	-	-	-
	BKS vs PCC 9 Monate	0,017	<i>0,074</i>	-	-	0,027	0,017
	BKS Verlauf 3 - 9 Monate	0,021	0,021	0,021	0,021	0,021	0,021
	PCC Verlauf 3 - 24 Monate	0,022	<i>0,072</i>	<i>0,076</i>	<i>0,089</i>	-	-

4 Diskussion

4.1 Versuchstier Schaf

Der zu verwendende intervertebrale Cage ist von seiner Größenauslegung für den Einsatz am Menschen vorgesehen, daher bedarf es einer Tierart, deren Bandscheibenzwischenraum dem des Menschen größtmäßig in etwa entspricht (Kandziora et al., 2001).

Wilke beschreibt 1997 sowohl einen anatomischen als auch einen biomechanischen Vergleich der Wirbelsäule des Schafes mit der des Menschen. Den biomechanischen Ergebnissen der von ihm durchgeführten Testung von 14 Schafswirbelsäulen, jeweils für die einzelnen Bewegungssegmente C1-S1, setzt er die entsprechenden Werte der menschlichen Wirbelsäule aus der Literatur von White und Panjabi (1990) entgegen und vergleicht diese mit den Daten weiterer Autoren (Ahlgren et al., 1994; Panjabi et al., 1993 und 1994; Oxland et al., 1992; Wen et al., 1993; Wilke et al., 1995; Yamamoto et al., 1989). Dabei weist Wilke auf die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit der Daten aufgrund deren großer Variabilität hin. Die Untersuchungen der unterschiedlichen Autoren unterscheiden sich zum Beispiel erheblich in der zur biomechanischen Testung gewählten, applizierten Momente, welche je nach Forschungsgruppe und getesteten Bewegungssegmenten zwischen 1,4 und 10 Nm variieren. Dennoch lassen die anatomischen und biomechanischen Ähnlichkeiten der Schafswirbelsäule mit der des Menschen den Einsatz als alternatives Modell zur Evaluierung spinaler Implantate zu.

Ein umfassender direkter Vergleich oviner und humaner Wirbelsäulen wird 2001 von Kandziora veröffentlicht. Erstmals wurden anatomische, radiologische, computertomographische sowie biomechanische Untersuchungen von je 20 Wirbelsäulen von Menschen bzw. Schafen parallel unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Diese aussagekräftige Studie bestätigt trotz einiger Unterschiede der Wirbelsäulen beider Spezies eine gute Vergleichbarkeit und befürwortet ebenfalls den Einsatz der ovinen Schafswirbelsäule als Modell in der Halswirbelsäulenforschung. Das Bewegungssegment C3/C4 sei hierfür am besten geeignet.

Vorteil des Einsatzes landwirtschaftlicher Nutztiere in der Tierversuchsforschung ist zudem die Verwendung einer großen Zahl genetisch verwandter Individuen gleichen Alters, Gewichts und gleicher Größe, welche eine standardisierte Versuchsgrundlage mit homogenen, vergleichbaren Gruppen ermöglichen (Brill, 1992).

Als Kritikpunkt der Relevanz von Tiermodellen in der humanmedizinischen Wirbelsäulenforschung in vivo wird häufig die horizontale Position der Wirbelsäule der Quadrupeden im Gegensatz zur aufrechten Körperhaltung des Menschen, sowie damit verbundene qualitative und quantitative Unterschiede der einwirkenden Kräfte angeführt (McAfee et al., 1988). Smit (2002) entkräftet dieses zumindest hinsichtlich der Qualität der Krafteinwirkung und stellt fest, dass sowohl beim Bipeden als auch beim Quadrupeden die axiale Kompression die größte auf die Wirbelsäule wirkende Kraft darstellt, welche beim Vierbeiner sogar größer als beim Menschen ist. Dieses sowie die daraus abzuleitende höhere Knochendichte der Wirbelkörper kann jedoch zu größeren mechanischen Stimuli in der experimentellen Fusionszone zweier Wirbelkörper führen, auch ist die Gefahr des Einsinkens mechanisch stabiler, im Tierversuch erfolgreich getesteter Implantate in deren Endplatte vor letztendlichem Einsatz in der Humanmedizin kritisch zu bewerten.

Generell sind der Transferibilität von Ergebnissen aus der Forschung mit Tieren auf die Situation am Menschen Grenzen gesetzt (Selvig et al., 1994). Trotz aller Ähnlichkeiten oviner und humaner Wirbelsäulen limitieren unterschiedliche Belastungssituationen und Knochendichte bzw. -qualität (Aerssen et al., 1998; Smit et al., 2002), individuelle Heilungsmöglichkeiten sowie der Unterschied von Versuchsbedingungen zur klinischen Realität (Dean et al., 1995) die Übertragbarkeit von Tierversuchsergebnissen und erfordern größtmögliche Vorsicht bei deren Interpretation.

4.2 Operation und postoperativer Beobachtungszeitraum

Die angewandte Operationstechnik der Versteifung von Wirbelkörpern mittels Diskektomie und darauffolgendem Einbringen eines Bandscheibenersatzpräparates über einen ventralen Zugang zur Wirbelsäule ist ein etabliertes Verfahren zur Spondylodese (Robinson et al., 1955; Aronson et al., 1968; Cloward, 1968). Operations-assoziierte Komplikationen treten zwar nicht häufig auf (Fountas et al., 2007), können jedoch risikoreich sein (Tew et al., 1976; Flynn, 1982; Fielding, 1992; Taylor et al., 1999). Rechtzeitiges Erkennen dieser Komplikationen ermöglicht erfolgreiches Management selbiger (Fountas et al., 2007). Sinn und Zweck einer intervertebralen Spondylodese sind Verringerung der Beweglichkeit und Verbesserung der allgemeinen Funktion in Relation zur bestehenden Pathologie (Janssen et al., 2001). Eine spezifische Verbesserung der Funktionalität des operierten Bewegungssegmentes durch die Versteifung ist kaum zu erwarten, für Patienten steht hauptsächlich die Reduktion des Schmerzempfindens im Vordergrund, welche leider auch nicht immer erreicht wird (Peolsson, 2007).

Während der Nutzen anterior stabilisierender Plattensysteme im einsegmentalen Einsatz, z.B. in Anbetracht längerer Operationszeiten und erhöhtem intraoperativen Blutverlustes, häufig kontrovers diskutiert wird (Samartzis et al., 2004; Jagannathan et al., 2008), konnte durch deren Anwendung im mehrsegmentalen Einsatz höhere Fusionsraten belegt werden (Connolly et al., 1996; Wang et al., 2000; Kaiser et al., 2002). Da insbesondere im Umgang mit Versuchstieren eine Immobilisierung bzw. Ruhigstellung nicht im gleichen Rahmen wie in der Humanmedizin möglich ist, erfolgte zur ventralen Stabilisierung und zur Verhinderung exzessiver postoperativer Extension des operierten Bewegungssegmentes (Shimamoto et al., 2001; Pflugmacher et al., 2004) die Anbringung einer 3-Loch-Drittelrohrplatte bei allen Tieren am dritten und vierten Wirbelkörper zusätzlich zum jeweils zu testenden Implantat. Zwar sind eine gewisse Restbeweglichkeit sowie einwirkende mechanische Kräfte durchaus förderlich für die Einheilung eines Transplantates und die Knochenneubildung (Schell, 2003), jedoch erhöhen postoperative Halsbewegungen die Flexibilität des versorgten Bewegungssegmentes und vermindern den stabilisierenden Effekt eines alleinstehenden Implantats (Kettler et al., 2001). An der intakten Halswirbelsäule wird die Stabilisation vom Anulus fibrosus sowie vom anterioren longitudinalen Ligament als eine Art Spannungsband übernommen (Panjabi et al., 1975). Die stabilisierende Platte verblieb auch während der Durchführung der biomechanischen Testung in das jeweilige Bewegungssegment integriert, da ein vorheriges Entfernen aufgrund knöcherner Zubildungen nicht möglich war, bzw. zu artifizieller Instabilität aufgrund der zum Entfernen nötigen Kräfte geführt hätte. Einzuräumen ist, dass aufgrund dessen jedoch möglicherweise größere absolute Stabilitäten erreicht wurden als dies bei unabhängiger Testung der Fall gewesen wäre.

Die Tötungszeitpunkte wurden aufgrund von In-Vitro-Degradationsversuchen des verwendeten bioresorbierbaren Materials so ausgewählt, dass die biomechanische Testung sowohl in der frühen (12 Wochen), der späten Phase (36 und 52 Wochen) bzw. nach zu erwartendem Abschluß der Degradation des Implantats und erfolgter knöcherner Durchbauung des Zwischenwirbelraumes (2 Jahre) durchgeführt werden sollte. Parallel dazu erfolgte die Untersuchung zweier mittels Beckenkammspan operierten Tiergruppen nach 12 bzw. 36 Wochen. Da der klinische Einsatz autologer Knochenmaterialien zur Spondylodese seit langem gebräuchlich ist und die knöcherne Fusion innerhalb des gewählten Zeitraumes von bis zu 36 Wochen abgeschlossen sein sollte (Heidecke et al., 2003), wurde aus ethischen und tierschutzrelevanten Gründen darauf verzichtet, weitere Versuchstiere als Beckenkammspan-Kontrollgruppen im Langzeitmodell über einen Zeitraum von mehr als 36 Wochen zu beobachten.

4.3 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Die Gewinnung und Aufbereitung der Proben erfolgte nach den Vorgaben der Gesellschaft für Wirbelsäulen Chirurgie, welche sich unter anderem mit der Festlegung europäischer Standards zur Durchführung der Testung von Wirbelsäulenimplantaten beschäftigt (Wilke, 1998).

Diese beinhalten bezüglich der Testkomponenten folgende Empfehlungen:

- Testapparat: freie Beweglichkeit der Testexemplare in alle zu testenden Bewegungsrichtungen, separate Ausführung der Lastkomponenten ohne Kopplung dieser untereinander, kontinuierliches oder schrittweises Aufbringen der Last
- Exemplare: Eignung von Schafswirbelsäulen als Modell zur Beurteilung der Range of Motion als primären Parameter, direkte Entnahme nach Tötung, mögliche Aufbewahrung bei -20° bis 30°C (keinesfalls Fixierung in Formalin), Aufbereitung der Exemplare bei Raumtemperatur unmittelbar vor Testdurchführung (Befreien von Muskulatur unter Aufrechterhaltung der ligamentösen und knöchernen Strukturen)
- Testplanung: Verwendung eines „Gold Standards“ oder eines im allgemeinen klinischen Gebrauch üblichen Implantats (hier Beckenkammspan) zur Vergleichsmöglichkeit der Effektivität des neuen, zu testenden Implantats; Verwendung von je mindestens 6 Testexemplaren ähnlichen Alters und Knochendichte, um eine aussagekräftige Statistik und Vergleichbarkeit zu gewährleisten
- Versuchskonditionen: Durchführung innerhalb 20 Stunden bei Raumtemperatur zwischen 20° und 30°C , Schutz der Testexemplare vor Austrocknung (z.B. durch regelmäßiges Besprühen mit 0,9%-Salzlösung)

4.4 Analysemethoden

Die biomechanische Testung von Wirbelsäulenimplantaten bezieht sich auf drei grundlegende Eigenschaften: Belastbarkeit, Ermüdbarkeit sowie Stabilität (Panjabi, 1991). Die Tests für Belastbarkeit und Ermüdbarkeit gehen mit der Zerstörung des Implantats einher, der Stabilitätstest hingegen ist nicht-destruktiv und beschreibt die Fähigkeiten eines Implantats, multidirektionale Stabilität zu gewährleisten. Nach erfolgreichem Bestehen der vorangegangenen Tests von Belastbarkeit und Ermüdbarkeit eines Implantats, folgen Stabilitätstests unter in-vitro-Bedingungen mittels Versuche an menschlicher oder tierischer Kadaverpräparaten, welche mittels Computersimulation anhand „*Finite element model-based*

Analysen“ (Yoganandan, 1996) ergänzt werden können. Nachfolgende Studien im Tierversuch ermöglichen die Beurteilung von Struktur, Funktion, Histologie und biomechanische Eigenschaften eines Implantats in situ, bevor klinische Studien zum Einsatz eines Implantats am Menschen eingeleitet werden (Goel, 2006). Die Ausmessung von Wirbelsäulenmodellen zur biomechanischen Beurteilung eines Implantats im Tierversuch kann auf zwei unterschiedliche Messmethoden erfolgen, in achsendefinierten Systemen und flexiblen Systemen (Panjabi, 1991). Bei achsendefinierten Systemen wird das zu testende Wirbelsäulensegment an beiden Enden an der Messmaschine fixiert und Kräfte und Momente gemessen, dabei wird die Bewegung des an der Messapparatur fixierten Wirbels jedoch durch diese vorgegeben, der Wirbel bewegt sich gemeinsam mit dem Messkopf und daher nicht frei und physiologisch. In der flexiblen Messmethode hingegen ist das zu testende Wirbelsäulensegment lediglich an einem Ende fixiert, auf das freie Ende wirkt eine Kraft, während die Bewegung sämtlicher Wirbel gemessen werden kann. Hierbei ist die Bewegung nicht starr von der Messapparatur vorgegeben, es gelingt die physiologische Bewegung der Wirbelkörper zu imitieren (Panjabi, 1981).

Die biomechanische Testung der Wirbelsäulenpräparate der vorliegenden Studie erfolgte mittels nicht-destruktiver, flexibler Stabilitätsprüfung. Da die zu messende Bewegung zwischen zwei Wirbelkörpern stattfindet, ist die relative Bewegung von Interesse. Kraft-Bewegungskurven stellen eine effiziente Methode zur Dokumentation der Stabilität dar und ermöglichen die Ableitung der Bewegungsparameter Neutrale Zone, Elastische Zone und Range of Motion für alle 6 zu testenden Bewegungsrichtungen Seitneigung rechts und links, Rotation rechts und links, sowie Flexion und Extension (Panjabi, 1991).

4.5 Bioresorbierbare Cages

Um den Anforderungen eines orthopädischen Implantats bezüglich möglichst hoher Festigkeit zu genügen, werden häufig hochmolekulare, möglichst kristalline Polylactide und Polyglycolide eingesetzt (Hofmann, 1998). Polyglycolsäuren degradieren schneller als Polylactide und besitzen daher ein höheres Risiko Entzündungsreaktionen auszulösen. Im klinischen Einsatz bewiesen diese Implantate anfänglich eine gute Biokompatibilität und bewirkten eine komplikationsfreie Heilung. Jedoch wurden nach längerer Implantationszeit von 1-3 Jahren vermehrt Entzündungsreaktionen festgestellt (Bergsma et al., 1993). Durch bevorzugte Degradation amorpher Bereiche des teilkristallinen Polymers werden Kristallite herausgelöst, welche bis zu 6 Jahre im Körper verbleiben können und diese Entzündungsreaktionen auslösen können (Bergsma et al., 1995) Durch verschiedene Zusammensetzungen biodegradierbarer Implantate wird versucht deren

Abbaugeschwindigkeit und Festigkeit zu variieren (Robbins et al., 2004). Polylactide unterliegen einem besonderen autokatalytischen Abbauprozess, das Innere von Polylactid-Implantaten degradiert schneller als deren Randschichten (Wintermantel, 1999). Dies kann zu einer Akkumulation saurer Degradationsprodukte im Inneren führen, deren spätere Freisetzung in einer erhöhten Rate („burst release“) das lokale Puffervermögen des umliegenden Gewebes übersteigen und so das Auftreten ungewünschter Fremdkörperreaktionen hervorrufen könnte (Böstmann, 1990). Mit Zugabe von basisch sich lösenden Substanzen wie Calcium- oder Natriumphosphat wurde versucht eine pH-neutrale und somit homogenere und langsamere Degradation von Polylactid zu erreichen (Ruffieux, 1997; Heidemann et al., 1998). Häufig kommen Implantate zum Einsatz, welche aus einem intrinsisch amorphen Polymer (PDLLA) bestehen oder einen sehr geringen kristallinen Anteil aufweisen, wie z.B. Copolymere von PLLA mit PGA im Verhältnis von ca. 85:15 oder von PLLA mit minimalem Anteil von 30% PDLLA (Wintermantel, 1999).

Vom klinischen Einsatz biodegradierbarer Cages an der Halswirbelsäule mit frühen positiven Erfolgen wurde erstmalig 1989 berichtet. Verwendet wurden Implantate mit einer Zusammensetzung aus 40% Poly(N-vinylepyrrolidone-comethylmetacrylate), 50% Polyamidfasern und 10% Calciumgluconat. (Lozes et al., 1989).

Von derzeit guten klinischen Erfolgen bei lumbarem Einsatz eines bioabsorbierbaren PLDLLA-Cages berichten Couture et al. (2004)

4.5.1 Polylactid- und Polyglycolid-Cages im Tierversuch

Lippmann et al. (2004) führten 1998/99 bei 42 Ziegen zweisegmentale anteriore zervikale Diskektomie mit anschließender Fusion mit folgenden Implantaten durch: autologer Beckenkammspan (n=8), 70:30 Poly(L-Lactid-co-D,L-Lactid)/Polyglykolsäure (PLDLLA/PGA) (n=16) sowie 85:15 PLDLLA/PGA. Nach einem postoperativen Beobachtungszeitraum von 3-12 Monaten und erfolgter histologischer und röntgenologischer Evaluierung zeigte sich, dass der 85:15 PLDLLA/PGA-Cage zu früh absorbiert wurde, um funktionell nützlich zu sein. Die Ergebnisse des 70:30 PLDLLA/PGA-Cages entsprachen denen des Beckenkammspanes, bzw. übertrafen diese insofern die Cages mit rhBMP-2 gefüllt waren. Nach 6 Monaten wurden so gut wie keine Entzündungsreaktionen beobachtet beim Einsatz der Cages mit 70:30-Zusammensetzung. Biomechanische Tests wurden jedoch nicht durchgeführt, auch sollten folgende Studien über einen längeren postoperativen Zeitraum angelegt sein, da die Resorption des 70:30 PLDLLA/PGA-Cages nach 12 Monaten noch nicht begonnen hatte und somit Fragen zu Langzeitauswirkungen und -funktion, auch hinsichtlich etwaiger Entzündungsreaktionen, ungeklärt blieben.

Cahill et al. (2003) untersuchten ebenfalls die Effizienz eines biodegradierbaren Cages im zweisegmentalen Einsatz an der Halswirbelsäule und implantierten 8 Ziegen 85:15 PLA/PGA-Cages, sowie weiteren 4 Ziegen autologen Knochenspan. Lediglich 19% der mittels Cage versorgten Bewegungssegmente gegenüber 14% der mittels autologem Knochenspan versorgten Bewegungssegmente zeigten zum Zeitpunkt der Evaluierung 12 Wochen postoperativ eine stabile Fusion. Die biomechanische Testung beschränkte sich allerdings auf eine manuelle, subjektive Bewertung der Stabilität durch die Versuchsdurchführenden. Histologische Untersuchungen zeigten bei 50% der biodegradierbaren Implantate deutliche Fremdkörperreaktionen. Die Autoren räumten selbst ein, dass zum einen der Beobachtungszeitraum von 12 Wochen zu kurz gewählt, war um eine stabile Fusion im Ziegenmodell zu erreichen. Zum anderen seien mehrsegmentale Einsätze meist mit einer erhöhten Fehlerrate verbunden, insbesondere bei Tieren, die postoperativ nicht immobilisiert werden können, sei eine anteriore Platte zur zusätzlichen Fixierung angeraten. Desweiteren führte die kurze Degradationszeit des Polyglycolidanteils der verwendeten Cages womöglich zu ungenügender mechanischer Stabilität während der Einheilungsphase und rief die Fremdkörperreaktionen hervor.

Zur Beurteilung eines PLLA-Cages im caprinen Lumbarmodell führten van Dijk et al. (2002) röntgenologische, histologische und histomorphometrische Untersuchungen über einen Zeitraum von drei Jahren durch. Hierzu wurden 6 Ziegen Titancages und 30 Ziegen PLLA-Cages (teils in flexibler, teils in steifer Ausführung) gleichen Designs zwischen L3-L4 implantiert. Die Ergebnisse waren vielversprechend, zeigten doch 86% (19 von 22) der PLLA-Cages nach 6-36 Monaten gute Fusionserfolge in der radiologischen Beurteilung, gegenüber 33% (2 von 6) der Titanimplantate. Die histomorphometrischen Untersuchungen belegten, dass die flexiblen PLLA-Cages den steifen PLLA-Cages bezüglich der Qualität der knöchernen Fusion überlegen waren. Histologisch wurden nur milde Entzündungsreaktionen im Laufe des Degradationsvorganges des PLLA-Cages beobachtet, nach 36 Monaten fanden sich in keinem Präparat mehr Anzeichen einer Entzündung. Biomechanische Tests schlossen die Autoren von vorneherein aus, mit dem Hinweis, dass histologische und histomorphometrische Ergebnisse eine Voraussage der biomechanischen Qualitäten des Implantats zuließen (Carter et al., 1976) und diese selbst bei vorangehender Durchführung biomechanischer Tests beeinträchtigt würden (van Dijk et al., 2002). Bei der Hälfte der mittels PLLA-Cage versorgten Ziegen der 36-Monatsgruppe war dieser nach 3 Jahren vollständig abgebaut, bei der anderen Hälfte nur noch zu 1-10% im Intervertebralraum verblieben. In einer neueren Publikation veröffentlichte die Forschungsgruppe um van Dijk die Ergebnisse weiterer 7 mittels PLLA-Cage versorgter Ziegen. Nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren konnten bei 5 der 7 Tiere keine PLLA-Partikel mehr

festgestellt werden, bei den übrigen beiden Tieren belief sich der verbliebene Partikelanteil lediglich auf 1% (van Dijk et al., 2005).

Slivka et al. (2006) testeten PLLA-Cages im Vergleich zu carbonfaserverstärkten, nicht resorbierbaren Polymer-Cages im zweisegmentalen Einsatz an der Halswirbelsäule (C2-C3 und C4-C5) an 14 Schafen, teilweise mit zusätzlichem anterior an den Wirbelkörpern angebrachten absorbierbaren Tensionsband, bzw. einer Titanplatte. Nach einem Beobachtungszeitraum von drei bzw. sechs Monaten erfolgte die Evaluierung der Fusionsergebnisse röntgenologisch, micro-computertomographisch sowie biomechanisch. Biomechanisch wurde von einer erfolgreichen Fusion ausgegangen, wenn die Werte der ROM für die Bewegungsrichtungen Flexion-Extension, Seitneigung rechts und links, sowie Axialrotation rechts und links kleiner als 4° waren (Cunningham et al., 2005). Es stellte sich heraus, dass nach sechs Monaten bei jeweils 5 von 6 der zusätzlich anterior fixierten eine Fusion erreicht wurde. Die schlechtesten Fusionsergebnisse wurden bei Verwendung des alleinstehenden carbonfaserverstärkten Polymer-Cages erzielt (2 von 6 Bewegungssegmenten nach drei Monaten, 4 von 6 nach sechs Monaten). Jedoch konnte der absorbierbare Polylactid-Cage nicht durchweg den mechanischen Kräften über den Zeitraum von sechs Monaten standhalten, in 2 von 7 Fällen, bei denen keine zusätzliche anteriore Titanplatte verwendet wurde, wies der Cage Frakturen auf. Daraus schlussfolgerten die Autoren zum einen, dass eine zusätzliche anteriore Fixierung einen positiven Effekt auf die Fusionsergebnisse hat, zum anderen, dass der von ihnen getestete 100%-PLLA-Cage aufgrund ungenügender mechanischer Stabilität keinen entscheidenden Vorteil im Vergleich zu Implantaten aus Knochenmaterial bietet.

Toth et al. (2002) evaluierten die Kombination von 70% L-Laktid und 30% D,L-Laktid Kopolymer als Implantat zur Spondylodese im ovinen Lumbarmodell, und verglichen diese mit in Kadavern implantierten Cages. Als Untersuchungszeitpunkte wurden 3, 6, 12, 18 und 24 Monate gewählt, neben radiologischer und histologischer Beurteilung erfolgten hier adäquate nicht-destruktive biomechanische Steifigkeitsmessungen. Histologisch konnte nach 3 Monaten bei einem von vier Schafen, nach 6 Monaten bei zwei von vier Schafen, sowie nach 12 Monaten bei vier von sechs Schafen eine Fusion bestätigt werden. Zum 18- und 24-Monatszeitpunkt zeigten alle Präparate eine knöcherne Fusion. Milde bis moderate Entzündungsreaktionen waren bei allen Tieren zum Tötungszeitpunkt nachzuweisen, vor allem zum Zeitpunkt der Hauptdegradation, jedoch kam es in keinem Fall zu unerwünschter Fremdkörperreaktion mit Osteolysen. Die biomechanische Steifigkeit nahm über den zeitlichen Versuchsverlauf zu, auch radiologisch wurden die erfolgreichen Fusionsergebnisse dokumentiert. Infolge hielten die Autoren das Implantat für eine vielversprechende Alternative zu metallischen Cages.

Einen in der Polymerzusammensetzung entsprechenden Cage untersuchten Kandziora et al. (2004) und kamen dabei zu ganz anderen Ergebnissen. Nach erfolgter C3/C4-Diskektomie wurden jeweils 8 Schafen autologer trikortikaler Beckenkammspan bzw. ein experimenteller bioabsorbierbarer Poly-(L, DL)-Lactid-Cage (70/30 PLDLLA) mit autologer Spongiosafüllung implantiert. Über einen Beobachtungszeitraum von 12 bzw 36 Wochen erfolgten begleitend radiologische Untersuchungen zur Bestimmung der Bandscheibenraumhöhe. Anschliessend wurden die Tiere euthanasiert und das operierte Bewegungssegment mittels funktioneller Röntgenanalyse in Extension und Flexion, sowie quantitativer Computertomographie zur Bestimmung von Knochenmineraldichte, -gehalt und Kallusvolumen untersucht. Biomechanische Tests wurden durchgeführt, deren Aufbau und Ablauf denen in der hier vorliegenden Arbeit beschriebenen entsprachen. Dann folgte die histomorphologische und –metrische Analyse zur Beurteilung der Fusionsergebnisse und Quantifizierung und Qualifizierung möglicher Fremdkörperreaktionen. Weder radiologisch noch biomechanisch konnten nach 12 Wochen signifikante Unterschiede zwischen den beiden getesteten Implantaten festgestellt werden, jedoch zeigten sich in der histologischen Evaluierung bereits zu diesem Zeitpunkt bei 7 von 8 erhebliche Fremdkörperreaktionen 3. Grades, welche mit Osteolysen einer Grösse von 3mm und mehr einhergingen. Im weiteren Beobachtungszeitraum von 36 Wochen zeigten 6 von 8 PLDLLA-Implantaten mit Fremdkörperreaktionen einhergehende Knochenresorptionszonen, welche sich auf die gesamte Fläche der Deck- bzw Bodenplatte erstreckten (Eindorf, 2005). Aufgrund dieses frühen und massiven Auftretens von Osteolysen äußerten die Autoren große Bedenken zur Eignung des verwendeten PDLLA-Cages im Bereich der Halswirbelsäule.

Thomas et al. (2008) testeten ebenfalls den Einsatz eines 70:30 PLDLLA-Implantats in Verbindung mit einer anterioren metallischen Platte zur einsegmentalen Spondylodese der Halswirbelsäule an 8 Schafen. Diese wurden dreimonatlich radiologisch untersucht, bzw. ab einem Jahr postoperativ jährlich. Die Fusionslevel wurden jedoch nicht einheitlich gewählt, C3-C4 (4 Tiere), C4-C5 (3 Tiere) und C5-C6 (1 Tier). Zur Tötung wurden die Tiere zufällig ausgewählt, diese erfolgte nach 6 Monaten (3 Tiere), 12 Monaten (3 Tiere) und letztlich 36 Monaten (2 Tiere). Anschließend wurden die Präparate histologisch analysiert und mittels nicht destruktiver biomechanischer Testung evaluiert. Bei alle Tieren waren radiologisch bereits nach 6 Monaten Anzeichen erfolgreicher Fusion, welche sich histologisch zu diesem Zeitpunkt als partiell erwiesen und nach 12 bzw. 36 Monaten als komplette Fusion darstellten. Die biomechanischen Ergebnisse entsprachen diesem, keine ROM war größer als $0,5^\circ$ bei applizierten 5Nm. Es wurden lediglich milde Entzündungsreaktionen auf das degradierende Polylaktid-Implantat nach 6 bzw. 12 Monaten beobachtet, nach 36 Monaten war das Implantat komplett resorbiert und es lagen keine Gewebsreaktionen vor. Thomas et

al. räumen selbst ein, dass die geringe Anzahl der Tiere sowie die Auswahl der histologischen Untersuchungszeitpunkte die Studie limitieren. Jedoch auch die nicht-standardisierte Auswahl unterschiedlicher Fusionslevel mindern die statistische Aussagekraft und Vergleichbarkeit.

Mögliche Ursachen der großen Unterschiedlichkeit von experimentellen Ergebnissen einander ähnlicher, sich teilweise von der Polymerzusammensetzung sogar entsprechender Implantate sind vielfältig. So können sich bereits geringe Unterschiede in Molekulargewicht oder Herstellungsverfahren ausschlaggebend auf Degradationszeit und mechanische Kompetenz auswirken (Gogolewski et al., 2000). Auch ist dem Implantatdesign eine entscheidende Rolle für das Degradationsverhalten und den Fuserfolg beizumessen (Kandziora et al., 2002). Von großer Relevanz sind die Implantationsmethode und vor allem der Implantationsort. Sowohl beim Menschen wie auch beim Quadrupeden ist die Beweglichkeit der Halswirbelsäule höher als die der Lendenwirbelsäule (Wilke et al., 1997). So gilt für Tierversuche, dass die Halswirbelsäule als Implantationsort ein mechanisch anspruchsvolleres Terrain als die Lendenwirbelsäule darstellt, da hier postoperativ nur eine vergleichsweise verminderte Ruhigstellung des in sich beweglicheren Abschnittes der Wirbelsäulen erreicht werden kann.

4.6 Polymer-Calciumphosphat-Composit-Cage

Der Polymer-Calciumphosphat-Composit-Cage bewies in In-Vitro-Tests unter Verwendung oviner Halswirbelsäulen biomechanische Qualitäten, die denen eines parallel getesteten Metallcages (Harms-Cage) entsprachen bzw. diese übertrafen (Pflugmacher et al., 2004). In der Frühphase der Wirbelkörperfusion ist dieses Implantat ebenfalls sehr vielversprechend. Zwar treten in der 12-Wochen-Untersuchungsgruppe bei sechs von acht PCC-Cages Brüche auf, diese beweisen jedoch trotzdem gute distraktive Eigenschaften sowie biomechanische Steifigkeit (Kandziora et al., 2004). Es wurden bei fünf von acht Implantaten stabile Fusionen erreicht, davon zwei komplette, mit lediglich schwach ausgeprägten Fremdkörperreaktionen und praktisch keinen Osteolysen (Schulz, 2008). Dies spricht für eine gute Biokompatibilität des Materials in dieser Phase, vermutlich aufgrund der geringen Menge amorpher Regionen innerhalb des PCC-Cages. Je geringer der Anteil amorpher Regionen eines bioabsorbierbaren Implantats jedoch, desto länger die Dauer der Degradation und umso bedeutender die Ergebnisse in der Langzeitstudie.

Die Inkorporation eines Implantats verläuft in fünf Stufen, einer initialen entzündliche Reaktion folgen Revaskularisation, Osteogenese, Remodellierung und letztendlich Erreichen mechanischer Stabilität (Goldberg et al., 1991). Bereits innerhalb weniger Stunden nach Implantation beginnt die Immunabwehr des Körpers mittels entzündlicher Zellen wie neutrophile Granulozyten und Fibroblasten das Implantat anzugreifen. Während der Revaskularisierung ist der Empfängerorganismus höchst sensitiv gegenüber den Antigenen des Implantats, Störungen der Integration wie nekrotische Veränderungen und Okklusion kleiner Blutgefäße können in dieser Phase auftreten. Proliferation mesenchymaler Zellen und deren Differenzierung zu Chondrozyten und Osteoblasten kennzeichnen das Stadium der Osteogenese, abhängig von der Osteokonduktion, der Knochenbildungskapazität, des Implantats, welche noch Monate nach erfolgter Operation bestehen kann. Remodellierung und mechanische Stabilität resultieren optimalerweise in einer dauerhaft funktionellen und effizienten Spondylodese (Glowacki, 1991).

Hinsichtlich der biomechanischen Beurteilung stellt die Veränderung der Beweglichkeit im Intervertebralraum im zeitlichen Versuchsverlauf ein wesentliches Maß für die Fusion dar, im Zuge der knöchernen Durchbauung sollte die intervertebrale Stabilität des Bewegungssegments zunehmen.

Bei alleiniger Betrachtung der biomechanischen Langzeitergebnisse ist der Eindruck zu gewinnen, dass es sich bei dem PCC-Cage durchaus um ein geeignetes Implantat zur Spondylodese im Bereich der Halswirbelsäule handelt. Die nach einer Beobachtungszeit von 24 Monaten erreichten Bewegungsumfänge in allen Bewegungsrichtungen sind geringen Ausmasses und durchweg vergleichbar mit den nach 9 Monaten abgeschlossener Spondylodese bei Verwendung autologen, trikortikalen Beckenkammspanes erzielten Bewegungsumfängen. Auch zeigt sich bei Betrachtung der biomechanischen PCC-Ergebnisse über die Zeit von 3 bis 24 Monaten für die Bewegungsrichtung der Rechtsrotation eine signifikante Minderung des Bewegungsumfanges, für Linksrotation, sowie Rechts- und Linksneigung doch immerhin eine Tendenz zur Signifikanz der Minderung der Restbeweglichkeit.

Aufgrund des Belassens der stabilisierenden ventralen Platten am zu testenden Bewegungssegment während der biomechanischen Evaluierung wurden eventuell höhere Stabilitätsergebnisse als bei unabhängiger Testung erreicht.

Die Bestimmung der Neutralen und Elastischen Zone konnte in einigen Fällen, aufgrund undeutlicher graphischer Darstellung der Auslenkung während der vier Messzyklen, nicht eindeutig erfolgen. Dies traf insbesondere bei Testung von Wirbelsäulensegmenten mit einem Gesamtbewegungsumfang kleiner als 1° zu. Die Ermittlung des Gesamt-

Bewegungsumfanges ROM hingegen war in allen Fällen eindeutig möglich. Die Neutralzone charakterisiert die Instabilität (Panjabi, 1991), es ist anzunehmen, dass bei Bewegungsumfängen kleiner als 1° die verbleibende, zu messende Instabilität minimal ist.

Ursächlich für diese Ungenauigkeit könnte eine zu geringe Sensitivität des angewandten Testverfahrens im Bereich geringer Auslenkungen sein. Der durchschnittliche experimentelle Fehler assoziiert mit dieser Messung betrug $\pm 0,17$ Grad für Flexion/Extension, $\pm 0,21$ Grad für Axialrotation und $\pm 0,18$ Grad für Seitneigung (Kleemann, 1999). Nicht auszuschließen ist auch eine während der zweijährigen Testphase vorangeschrittene mechanische Abnutzung der verwendeten Marker, was zu Störungen in der Datenaufnahme des optischen Messvorgangs geführt haben könnte. Der Testaufbau zur biomechanischen Messung erfolgte nach Protokoll, die Prüfmaschine wurde vor jedem Testzyklus geeicht, sowie die an den Wirbelsäulen angebrachten Marker optisch auf Unversehrtheit geprüft. Während des praktischen Vorganges der biomechanischen Messungen fielen keine Unstimmigkeiten auf, diese zeigten sich erst bei der späteren Bearbeitung der ermittelten Rohdaten. Die Ursache dieses Unvermögens der Bestimmung der Neutralen und Elastischen Zone innerhalb des Gesamtbewegungsumfanges einiger Testobjekte bleibt vor der Durchführung weiterer biomechanischer Tests mit beschriebenen Versuchsaufbau abzuklären.

Maßgeblich für die Beurteilung der vermeintlich erfolgsversprechenden biomechanischen Langzeitergebnisse in Bezug auf die Eignung des PCC-Cages als Implantat zur Spondylodese im Bereich der Halswirbelsäule ist jedoch der Zusammenhang mit den im Rahmen des Gesamtprojektes erlangten radiologischen (Pohlmann, 2010) sowie histomorphologischen bzw. histomorphometrischen Ergebnisse (Schulz, 2008).

Die vermeintliche biomechanische Stabilität basiert weniger auf gewünschter knöcherner Durchbauung als auf Vorhandensein unerwünschter Veränderungen im Zwischenwirbelraum. Deren Raumforderung führt zu mechanischen Bewegungseinschränkungen, und damit auch zur Uneinheitlichkeit beim Rechts-Links-Vergleich der Steifigkeiten der getesteten Bewegungsrichtungen.

Zeigen in anderen Versuchen Polylaktide und ihre Kopolymere nach 12 Monaten Fusionsraten von 75 bis 88% und lediglich milde Fremdkörperreaktionen (Toth et al., 2002; van Dijk et al., 2002; Wuisman et al., 2002), weist das PCC-Implantat nach 12 Monaten mit fünf von acht erfolgreichen Fusionen keine verbesserte Fusionsrate auf. Zudem treten nach dieser Zeit milde bis mäßige Fremdkörperreaktionen sowie mäßige Osteolysen auf (Schulz, 2008). Im weiteren Verlauf verändert sich die Implantatgeometrie deutlich, anstatt parallel zu gewünschter knöcherner Durchbauung zu degradieren quillt das Material enorm und führt so

zu einer teils erheblichen Rückenmarkskompression. Implantatdetritus, Fremdkörperreaktion und erhöhte osteoklastische Aktivität am angrenzenden Knochen prägen das histologische Bild nach zwei Jahren Beobachtungszeitraum (Schulz, 2008).

5 Schlussfolgerung

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse ist von einer weiteren Verwendung des PCC-Cages in der hier getesteten Form als Implantat zur ventralen Spondylodese an der Schafshalswirbelsäule abzuraten, ein klinischer Einsatz des getesteten Implantats steht somit außer Frage. Im frühen Versuchsablauf scheinen die materialeigene Degradationsdynamik und –kinetik zwar vielversprechend, diese können sich über den Langzeitverlauf jedoch nicht beweisen.

Dies verdeutlicht die unverzichtbare Notwendigkeit tierexperimenteller Langzeitstudien zur Einschätzung und Bewertung biodegradierbarer Implantate vor deren klinischer Anwendung. Erfolgsversprechende In-vitro Studien, sowie In-vivo Studien über kürzere Beobachtungszeiträume, erlauben weder direkte Rückschlüsse auf eine risikoarme Anwendung eines Implantats in humanen Situationen entsprechenden und operativem Management vergleichbaren tierexperimentellen Studien, noch sollte auf Grundlage dieser eine klinische Anwendung in Erwägung gezogen werden.

Die biomechanische Evaluation eines Implantats gibt Auskunft über dessen Fähigkeit Stabilität parallel zur erwünschten knöchernen Durchbauung zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten zu gewährleisten, zur umfassenden Beurteilung eines Fusionserfolges oder –mißerfolges allein ermächtigen diese nicht. Die Zusammenhänge der Ergebnisse der biomechanischen, radiologischen, computertomographischen und vor allem histologischen Untersuchungen sind unabdingbar miteinzubeziehen und liefern letztendlich die Aussagekraft.

6 Zusammenfassung

In einer experimentellen Studie sollte die biomechanische Stabilität eines neuen biodegradierbaren Implantates (PCC), bestehend aus einem resorbierbaren Polymer und Calciumphosphat als anorganischem Füllstoff (**P**olymer-**C**alciumphosphat-**C**omposit), im Einsatz bei interkorporeller Spondylodese am Modell der Schafshalswirbelsäule beurteilt werden, sowie mit den Ergebnissen der Spondylodese bei Verwendung eines autologen trikortikalen Beckenkammspanes (BKS) verglichen werden.

40 ausgewachsene Merinoschafe wurden randomisiert in sechs Gruppen aufgeteilt. Bei den jeweils vier Tieren der Gruppen 1 und 2 wurde eine Diskektomie im Bewegungssegment C3/C4 in modifizierter Robinson-Technik mit folgender Spondylodese mit autologem trikortikalen Beckenkammspan durchgeführt. Den jeweils acht Tieren der Gruppen 3, 4, 5 und 6 wurde nach erfolgter Diskektomie ein biodegradierbarer Cage aus PCC mit autologer Spongiosafüllung implantiert. Die Tiere der BKS-Gruppen wurden nach 12 bzw. 36 Wochen getötet, die Tötung der Tiere der Gruppen der Cage-Spondylodese erfolgte 12, 36, 52 bzw. 104 Wochen post operationem. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die nicht-destruktive, dreidimensionale, biomechanische Stabilitätsmessung des chirurgisch versorgten Wirbelsäulensegmentes C3/C4 in den einzelnen Bewegungsrichtungen Rotation links/rechts, Seitneigung links/rechts, Extension und Flexion.

Ein Tier der PCC-2-Jahresgruppe mußte aufgrund einer erheblichen Rückenmarkskompression im Bereich Bewegungssegmentes C3 / C4 mit hochgradiger Ataxie und dauerhaftem Festliegen vorzeitig euthanasiert werden. Bei drei weiteren Tieren der gleichen Langzeitbeobachtungsgruppe wurden postmortal ähnliche Implantatveränderungen festgestellt, welche den Spinalkanal stenosierten.

Im zeitlichen Verlauf zeigten die BKS-versorgten Segmente im Vergleich nach 36 Wochen gegenüber 12 Wochen in allen getesteten Bewegungsrichtungen signifikant höhere Steifigkeitswerte.

Die Steifigkeit der PCC-Segmente nahm im Verlauf von 12 bis 104 Wochen in Rechtsrotation signifikant zu, in Linksrotation sowie Rechts-/Linksneigung tendenziell zu. In Extension und Flexion liess sich kein einheitlicher Verlauf über die Zeit erkennen

Im direkten Vergleich der Implantate zeigten sich drei Monate postoperativ keine signifikanten Unterschiede der Steifigkeitswerte. Neun Monate postoperativ wiesen die mittels Beckenkammspan versorgten Bewegungssegmente gegenüber dem PCC-Cage signifikant höhere Steifigkeiten in Rechtsrotation, Extension und Flexion auf, sowie

tendenziell höhere Werte in Linksrotation.

Von einer weiteren Verwendung des PCC-Cages in der hier getesteten Form als Implantat zur ventralen Spondylodese an der Schafshalswirbelsäule ist abzuraten.

7 Summary

Biomechanic study of a biodegradable implant for spondylodesis of the cervical spine (an experimental study in a sheep model)

The biomechanical stability of a new biodegradable implant (PCC), consisting of a resorbable polymer with calciumphosphat-filling (**P**olymer-**C**alciumphosphat-**C**omposit), was evaluated in an experimental study using a sheep cervical spine interbody fusion model and compared to results of an autologous tricortical iliac crest.

40 mature female merino sheep were randomized divided into 6 groups. Each four animals of group 1 and 2 underwent discectomy of the motion unit C3/C4 in modified Robinson-Technique followed by a spondylodesis using an autologous tricortical iliac crest and thereafter were killed 12 respectively 36 weeks. Each eight animals of group 3, 4, 5 and 6 underwent the surgical procedure using a biodegradable implant of a polymer-calciumphosphat-composit filled with autologous spongiosa. These animals were killed 12, 36, 52 respectively 104 weeks post operationem. Immediately afterwards a non-destructive, three-dimensional, biomechanical testing of the surgically treated vertebral motion unit C3/C4 followed for each single motion direction rotation left/right, lateral bending left/right, extension and flexion.

One animal of the PCC-2-year-group had to be euthanized ahead of schedule due to severe compression of the spinal cord at the level of C3/C4 accompanied by high-grade ataxia and inability to stand up without assistance. Three more animals of the same long-term-group showed postmortal macroscopic similar alterations of the cage-implant-site, which lead to stenosis of the spinal canal.

Tricortical crest showed significantly higher stiffness in all tested directions of motion after 36 weeks compared to 12 weeks.

Stiffness of the PCC-implant increased significantly in rotation right over 12 to 104 weeks, and showed tendency of higher stiffness in rotation left and lateral bending left/right.

In direct comparison of both implants three months post-op no significant differences of stiffness were noticed. Nine months post-op the tricortical crest featured significantly higher stiffness values for rotation right, extension and flexion, and a tendency of higher stiffness in rotation left compared to the PCC-cage.

Therefore the PCC-cage, as tested in this study, is not a suitable implant for application in spondylodesis of the cervical spine.

8 Literaturverzeichnis

Aerssens J, Boonen S et al. (1998). "Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research." *Endocrinology* 139(2): 663-70.

Ahlgren BD, Vasavada MS et al. (1994). "Anular incision technique on the strength and multidirectional flexibility of the healing intervertebral disc." *Spine* 19: 948-54.

Albrektsson T, Johansson C (2001). "Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration." *Eur Spine J* 10 Suppl 2: S96-101.

Aronson N, Filtzer DL et al. (1968). "Anterior cervical fusion by the smith-robinson approach." *J Neurosurg.* 29(4): 396-404.

Arrington ED, Smith WJ et al. (1996). "Complications of iliac crest bone graft harvesting" *Clin Orthop*(329): 300-9.

Bagby GW (1988). "Arthrodesis by the distraction-compression method using a stainless steel implant." *Orthopedics* 11(6): 931-4.

Bailey RW, Badgley C (1960). "Stabilization of the cervical spine by anterior fusion." *J Bone Joint Surg Am* 42-A: 565-94.

Bergsma JE, de Bruijn WC et al. (1993). "Foreign body reaction to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures." *J Oral Maxillofac Surg* 51: 66.

Bergsma JE, de Bruijn WC et al. (1995). "Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws." *Biomaterials* 16: 25.

Böstmann O (1990). "Foreign-body reactions to fractures fixation implants of biodegradable synthetic polymers." *J Bone Joint Surg Br* 72: 592.

Böstmann O (1991). "Absorbable implants for the fixation of fractures." *J Bone Joint Surg Am* 73: 148-53.

Boden SD, Schimandle JH (1995). "Biologic enhancement of spinal fusion." Spine 20: 113S-123S.

Brill T (1992). "Prä- und postoperative klinische Untersuchungen am Versuchstier." Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin, Ludwig Maximilian Universität München.

Brown MD, Malinin TI et al. (1976). "A roentgenographic evaluation of frozen allografts versus autografts in anterior cervical spine fusions." Clin Orthop (119): 231-236.

Cahill DW, Martin GJ Jr. et al. (2003). "Suitability of bioresorbable cages for anterior cervical fusion." J Neurosurg 98(2 Suppl): 195-201.

Chang-Jung C, Yi-Jie K et al. (2008). "Anterior cervical fusion using a polyetheretherketone cage containing a bovine xenograft – Three to five-year follow-up." Spine 33(23): 2524-28.

Cizek GR, Boyd LM (2000). "Imaging pitfalls of interbody spinal implants." Spine 25(20): 2633-2636.

Claes L, Ignatius A (2002). "Entwicklung neuer biodegradabler Implantate." Chirurg 73(10): 990-6.

Cloward RB (1958). "The anterior approach for removal of ruptured cervical disks." J Neurosurg 15(6): 602-17.

Cloward RB (1971). "Complications of anterior cervical disc operation and their treatment." Surgery 69(2): 175-82.

Connolly PJ, Esses SI et al. (1996). "Anterior cervical fusion: outcome analysis of patients fused with and without anterior cervical plates." J Spinal Disord 9: 202-06.

Cook SD, Wolfe MW et al. (1995). "Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates." J Bone Joint Surg Am 77(5): 734-50.

Cook SD, Patron LP et al. (2004). "Comparison of methods for determining the presence and extent of anterior lumbar interbody fusion." Spine 29(10): 1118-23.

Couture DE, Branch CL (2004). "Posterior lumbar interbody fusion with bioabsorbable spacers and local autograft in a series of 27 patients." *Neurosurg Focus* 16: E8.

Cunningham BW, Kanayama M et al. (1999). "Osteogenic protein versus autologous interbody arthrodesis in the sheep thoracic spine. A comparative endoscopic study using the Bagby and Kuslich interbody fusion device." *Spine* 24(6): 509-18.

Cunningham BW, Slivka M et al. (2005) "A synthetic absorbable anterior tension band improves interbody spine fusion outcome in an in vivo caprine animal model." *Spine J* 4(suppl1):128.

Dean JC, Tisdell CL et al. (1995). "Effects of hydroxyapatite tricalcium phosphate coating and intracancellous placement on bone ingrowth in titanium fibermetal implants." *J Arthroplasty* 10(6): 830-8.

DeBowes RM, Grant BD et al. (1984). "Cervical vertebral interbody fusion in the horse: a comparative study of bovine xenografts and autografts supported by stainless steel baskets." *Am J Vet Res* 45(1): 191-9.

Eindorf T (2005). "Histologische Evaluation eines biodegradierbaren Implantats zur Spondylodese der Halswirbelsäule." Dissertation, Veterinärmedizin, FU Berlin

Emery SE, Bolesta MJ et al. (1994). "Robinson anterior cervical fusion comparison of the standard and modified techniques." *Spine* 19(6): 660-3.

Epari DR, Kandziora F et al. (2005). "Stress shielding in box and cylinder cervical interbody fusion cage designs." *Spine* 30(8): 908-14.

Ernstberger T, Heidrich G et al. (2007). "Implant detectability of intervertebral disc spacers in post fusion MRI: evaluation of the MRI scan quality by using a scoring system – an in vitro study." *Neuroradiology* 49: 103-109.

Fielding JW (1992). "Complications of anterior cervical disc removal and fusion." *Clin Orthop* 284: 10-3.

Flynn TB (1982). "Neurologic complications of anterior cervical interbody fusion." *Spine* 7: 536-9.

Fountas KN, Kapsalaki EZ et al. (2007). "Anterior cervical discectomy and fusion associated complications." *Spine* 32(21):2310-17.

Fujibayashi S, Neo M et al. (2008). "Stand-alone interbody cage versus anterior cervical plate for treatment of cervical disc herniation: Sequential changes in cage subsidence." *J Clin Neuroscience* 15:1017-22.

Furderer S, Schollhuber F et al. (2002). "Effect of design and implantation technique on risk of progressive sintering of various cervical vertebrae cages." *Orthopade* 31(5): 466-71.

Goel VK, Panjabi MM et al. (2006). "Test protocols for evaluation of spinal implants." *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 2: 103-109.

Gogolewski S (1992). "Resorbable polymers for internal fixation." *Clin Mater* 10 (1-2): 13-20.

Gogolewski S. (2000). "Bioresorbable polymer in trauma and bone surgery." *Injury, Int J Care Injured*; 31: S-D28-32.

Goh JCH, Wong HK et al. (2000). "Influence of PLIF cage size on lumbar spine stability." *Spine* 25: 35-9.

Goldberg VM, Stevenson S et al. (1991). "Biology of autografts and allografts. Bone and cartilage allografts: biology and clinical applications." Presented at American Academy of Orthopedic Surgeons, pp3-12.

Goulet JA, Senunas LE et al. (1997). "Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment." *Clin Orthop*(339): 76-81.

Grant BD, Hoskinson JJ et al. (1985). "Ventral stabilization for decompression of caudal cervical spine cord compression in the horse" Read at the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Toronto, Ontario, Canada, Nov 30, 1985.

Greenwald AS, Boden SD et al. (2001). "Bone graft substitutes: facts, fictions, and applications." *J Bone and Joint Surgery* 83A (Supplement 2, Part 2):98-103.

Guo E (2001). "Mechanical properties of cortical bone and cancellous bone tissue." In: Cowin SC, eds. *Bone Mechanics Handbook*. Boca Raton, FL : CRC Press LLC, 2001: 17.

Heary RF, Schlenk RP et al. (2002). "Persistent iliac crest donor site pain: independent outcome assessment." *Neurosurgery* 50: 510-6; discussion 6-7.

Heidecke V, Rainov NG et al. (2003). "Results and outcome of neurosurgical treatment for extradural metastases in the cervical spine." *Acta Neurochir (Wien)* 145 (10): 873-880.

Heidemann W, Gerlach KL et al. (1998). "pH-stabilisierter Abbau von Poly(D,L)Laktid-Implantaten mit und ohne Vordegradation durch den Zusatz von Natriumhydrogenphosphat." 48. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Osnabrück.

Heidemann W, Jeschkeit S et al. (2001). "Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo." *Biomaterials* 22(17): 2371-81.

Heth JA, Hitchon PW et al. (2001). "A biomechanical comparison between anterior and transverse interbody fusion cages." *Spine* 26: E261-7.

Hoffmann R, Weller A et al. (1997) "Lokale Fremdkörperreaktionen auf biodegradierbare Implantate." *Unfallchirurg* 100(8): 658-66.

Hofman GO (1992). "Biodegradable implants in orthopaedic surgery – A review on the state-of-the-art." *Clin Mater* 10: 75-80.

Hofmann GO (1998). "Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes biodegradierbarer Osteosyntheseimplantate – State of the Art." In: Claes L, Ignatius A (Hrsg) Hefte zu „Der Unfallchirurg“, Bd 265, Springer, Berlin Heidelberg New York, S 11.

Hollinger JO, Battistone JC (1986). "Biodegradable bone repair materials: Synthetic polymers and ceramics." *Clin Orthop* 1986; 207:290.

Ignatius AA, Claes LE (1996). "In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(L, DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide)." *Biomaterials* 17(8): 831-9.

Jagannathan J, Shaffrey CI et al. (2008). "Radiographic and clinical outcomes following single-level anterior cervical discectomy and allograft fusion without plate placement or cervical collar." *J Neurosurg Spine* 8: 420-8.

Janssen ME, Lam C et al. (2001). "Outcomes of allogenic cages in anterior and posterior lumbar interbody fusion." *Eur Spine J* 10: 158-168.

Jost B, Cripton PA et al. (1998). "Compressive strength of interbody cages in the lumbar spine: the effect of cage shape, posterior instrumentation and bone density." *Eur Spine J* 7(2): 132-41.

Kaiser MG, Haid RWJ et al. (2002). "Anterior cervical plating enhances arthrodesis after discectomy and fusion with cortical allograft." *Neurosurgery* 50: 229-36.

Kanayama M, Cunningham BW et al. (2000). "In vitro biomechanical investigation of the stability and stress-shielding effect of lumbar interbody fusion devices." *J Neurosurg* 93(2 Suppl): 259-65.

Kandziora F, Pflugmacher R et al. (2001). "Comparison between sheep and human cervical spines: an anatomic, radiographic, bone mineral density and biomechanical study." *Spine* 26(9): 1028-37.

Kandziora F, Schollmeier G et al. (2002). "Influence of cage design on interbody fusion in a sheep cervical spine model." *J Neurosurg Spine* 96(3): 321-32.

Kandziora F, Pflugmacher R et al. (2002). "Experimentelle Spondylodese der Schafshalswirbelsäule – Teil 1: Der Effekt des Cage-Designs auf die intervertebrale Fusion" *Chirurg* 73(9): 909-17.

Kandziora F, Pflugmacher R et al. (2004). "Bioabsorbable interbody cages in a sheep cervical spine fusion model." *Spine* 29(17): 1845-55; discussion 1856.

Kettler A, Wilke HJ et al. (2001). "Effects of neck movements on stability and subsidence in cervical interbody fusion: an in vitro study." *J Neurosurg (Spine1)* 94: 97-107.

Kleemann R (1999). "Entwicklung eines Wirbelsäulenprüfstands zur Testung von Implantaten an der Halswirbelsäule: Semesterarbeit." Fakultät für Maschinenbau. Berlin, Germany: Technische Universität Berlin.

Khodadadyan-Klostermann C, Kandziora F et al (2001). "Mechanischer Vergleich biodegradierbarer intervertebraler lumbaler Cages." *Chirurg* 72: 1431-8.

Kulkarni RK, Pani KC et al. (1966). "Polylactic acid for surgical implants." Arch Surg 93(5): 839-43.

Kuslich SD, Danielson G et al. (2000). "Four-year follow-up results of lumbar spine arthrodesis using the Bagby and Kuslich lumbar fusion cage." Spine 25(20): 2656-62.

Kuslich SD, Ulstrom CL et al. (1998). "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 23(11): 1267-78; discussion 1279.

Kurz LT, Garfin SR et al. (1989). "Harvesting autogenous iliac bone grafts. A review of complications and techniques." Spine 14(12): 1324-31.

Laing RJ, Ng I et al. (2001). "Prospective study of clinical and radiological outcome after anterior cervical discectomy." Br J Neurosurg 15(4): 319-23.

Lim TH, Kwon H et al. (2001). "Effect of endplate conditions and bone mineral density on the compressive strength of the graft-endplate interface in anterior cervical spine fusion." Spine 26(8): 951-6.

Lippmann CR, Hajjar M et al. (2004). "Cervical spine fusion with absorbable cages." Neurosurg Focus 16(3): E4.

Marchesi DG (2000). "Spinal fusions: bone and bone substitutes." Eur Spine J 9(5): 372-8.

Matge G (2002). "Cervical cage fusion with 5 different implants: 250 cases." Acta Neurochir (Wien) 144(6): 539-49; discussion 550.

Panjabi MM, White AA et al. (1975). "Cervical spine mechanics as a function of transection of components." J Biomech 8: 36.

Panjabi MM, Krag MH et al. (1981) "A technique for measurement and description of 3-dimensional six degrees of freedom motion of a bone joint with an application to the human spine." J Biomech 14: 447-460.

Panjabi MM (1991). "Dreidimensionale Testung der Stabilität von Wirbelsäulenimplantaten." Orthopäde 20(2): 106-11.

Panjabi MM, Oda T et al. (1993). "Posture affects motion coupling patterns of the upper cervical spine." Spine 11: 525-36.

Panjabi MM, Oxland TR et al. (1994). "Mechanical behavior of the human lumbar and lumbosacral spine as shown by three-dimensional load-displacement curves." J Bone Joint Surg Am 76: 413-24.

Panjabi MM, Crisco JJ et al. (2001). "Mechanical properties of the human cervical spine as shown by three-dimensional load-displacement curves." Spine 26(24): 2692-700.

Parthiban JK, Singhanian BK et al. (2002). "A radiological evaluation of allografts (ethylene oxide sterilized cadaver bone) and autografts in anterior cervical fusion." Neurol India 50(1): 17-22.

Peolsson A (2007). "Investigation of clinically important benefit of anterior cervical decompression and fusion." Eur Spine 16: 507-14.

Pflugmacher R, Schleicher P et al. (2004). "Biomechanical comparison of bioabsorbable cervical spine interbody fusion cages." Spine 29(16): 1717-22.

Pohlmann J (2010). "Radiologische Evaluation eines biodegradierbaren Implantats zur Spondylodese der Halswirbelsäule - eine experimentelle Studie am Schaf." Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Oxland TR, Lin RM et al. "Three-dimensional mechanical properties of the thoracolumbar junction." J Orthop Res 10: 573-80.

Robbins MM, Vaccaro AR et al. (2004). "The use of bioabsorbable implants in spine surgery." Neurosurg Focus 16(3): E1.

Rokkanen P, Bostman O et al. (1985). "Biodegradable implants in fracture fixation: early results of treatment of fractures of the ankle." Lancet 1(8443): 1422-4.

Ruffieux K (1997). "Degradables Osteosynthesesystem aus Polylactid für die maxillofaciale Chirurgie." Beitrag zur Werkstoff- und Prozessentwicklung, Hartung-Gorre, Konstanz, S 145.

Samartzis D, Shen FH et al. (2004). "Does rigid instrumentation increase the fusion rate in one-level anterior cervical discectomy and fusion?" *The Spine Journal* 4: 636-643.

Sasso RC, LeHuec JC et al. (2005). "Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar interbody fusion: A prospective patient satisfaction outcome assessment." *J Spinal Disorders* 18 (Suppl 1): 77-81.

Savolainen S, Usenius JP et al. (1994). "Iliac crest versus artificial bone grafts in 250 cervical fusions." *Acta Neurochir (Wien)* 129(1-2): 54-7.

Sawin PD, Traynelis VC et al. (1998). "A comparative analysis of fusion rates and donor-site morbidity for autogenic rib and iliac crest bone grafts in posterior cervical fusions." *J Neurosurg* 88(2): 255-65.

Schell H (2003). "Einfluss des Osteosynthese-Implantats auf die Frakturheilung im Tibia-Defektmodell – Vergleich eines medial montierten Fixateur externe mit einem kraniomedial montierten Fixateur externe und einer aufgebohrten Marknagelung – Eine biomechanische, radiologische und histologische Studie im Schafsmodell." Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin.

Schimandle JH, Boden SD (1994). "Spine update. The use of animal models to study spinal fusion." *Spine* 19(17): 1998-2006.

Schulz A (2008). "Osteointegration eines biodegradierbaren Implantats zur Spondylodese: eine histologische und histomorphometrische Analyse im Tiermodell." Dissertation, Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Selvig KA (1994). "Discussion: animal models in reconstructive therapy." *J Periodontol* 65(12): 1169-72.

Shellock FG, Mink JH et al. (1992). "MR imaging and metallic implants for anterior cruciate ligament reconstruction: assessment of ferromagnetism and artifact." *J Magn Reson Imaging* 2 (2): 225-228.

Shimamoto N, Cunningham BW et al. (2001). "Biomechanical evaluation of stand-alone interbody fusion cages in the cervical spine." *Spine* 26(19): E432-6.

Slivka MA, Spenciner DB et al. (2006). "High rate of fusion in sheep cervical spines following anterior interbody surgery with absorbable and nonabsorbable implant devices." *Spine* 31(24): 2772-2777.

Smit TH (2002). "The use of a quadruped as an in vivo model for the study of the spine – biomechanical considerations." *Eur Spine J* (2002) 11: 137-144.

Smit TH, Müller R et al. (2003). "Changes in bone architecture during spinal fusion: Three years follow-up and the role of cage stiffness." *Spine* 28 (16):1802-1809.

Steffen T, Tsantrizos A et al. (2000). "Cages: designs and concepts." *Eur Spine J* 9 Suppl 1: S89-94.

Summers BN, Eisenstein SM (1989). "Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion." *J Bone Joint Surg Br* 71(4): 677-80.

Tan JS, Bailey CS et al. (2005). "Interbody device shape and size are important to strengthen the vertebra-implant interface." *Spine* 30(6): 638-44.

Taylor BA, Vaccaro AR et al. (1999). "Complications of anterior and posterior surgical approaches in the treatment of cervical degenerative disc disease." *Semin Spine Surg* 11: 337-46.

Tencer AF, Hampton D et al. (1995) "Biomechanical properties of threaded inserts for lumbar interbody spinal fusion." *Spine* 20: 2408-14.

Tew JM, Mayfield FH (1976). "Complications of surgery of the anterior cervical spine." *Clin Neurosurg* 23: 424-34

Thomas KA, Toth JM et al. (2008). "Bioresorbable polylactide interbody implants in an ovine anterior cervical discectomy and fusion model." *Spine* 33(7): 734-742

Toth, J. M., B. T. Estes, et al. (2002). "Evaluation of 70/30 poly (L-lactide-co-D,L-lactide) for use as a resorbable interbody fusion cage." *J Neurosurg* 97(4 Suppl): 423-32.

Tsantrizos A, Andreou A et al. (2000). "Biomechanical stability of five stand-alone anterior lumbar interbody fusion constructs" *Eur Spine J* 9: 14-22.

van Dijk M, Smit TH et al. (2002). "Bioabsorbable poly-L-lactic acid cages for lumbar interbody fusion: three-year follow-up radiographic, histologic, and histomorphometric analysis in goats." *Spine* 27(23): 2706-14.

van Dijk M, Smit TH et al. (2002). "The effect of cage stiffness on the rate of lumbar interbody fusion: an in vivo model using poly(L-lactic Acid) and titanium cages." *Spine* 27(7): 682-8.

van Dijk M, van Dieën PJ et al. (2005). "Four-year follow-up of poly-L-lactic acid cages for lumbar interbody fusion in goats." *J Long Term Eff Med Implants* 15: 125-38.

Vande Berg B, Malghem J et al. (2006) "Multi-detector CT imaging in the postoperative orthopedic patient with metal hardware." *Eur J Radiology* 60: 470-479.

Wagner PC, Grant BD et al. (1987). "Cervical vertebral malformations." *Vet Clin North Am Equine Pract* 3(2): 385-96.

Wang JC, McDonough PW et al. (2000). "Increased fusion rates with cervical plating for two-level anterior cervical discectomy and fusion." *Spine* 20(25): 41-5

Weiler A, Helling HJ et al. (1996). "Foreign-body reaction and the course of osteolysis after polyglycolide implants for fracture fixation: experimental study in sheep." *J Bone Joint Surg Br* 78(3): 369-76.

Weiner BK, Fraser RD (1998). "Spine update lumbar interbody cages." *Spine* 23(5): 634-40.

Wen N, Lavaste F et al. (1993). "Three-dimensional biomechanical properties of the human cervical spine in vitro." *Eur Spine J* 2: 2-47.

White AA, Panjabi MM (1990). "Clinical Biomechanics of the Spine." 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott.

Wilke HJ, Wolf S et al. (1995). "Stability increase of the lumbar spine with different muscle groups." *Spine* 20: 192-8.

Wilke HJ, Kettler A et al. (1997). "Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines?" *Spine* 22(20): 2365-74.

Wilke HJ, Kettler A et al. (1997). "Anatomy of the sheep spine and its comparison to the human spine." *Anat Rec* 247(4): 542-55.

Wilke HJ, Wenger K et al. (1998). "Testing criteria for spinal implants: recommendations for the standardization of in vitro stability testing of spinal implants." *Eur Spine J* 7(2): 148-54.

Wintermantel E, Mayer J et al. (1999). "Biomaterialien - humane Toleranz und Integration." *Chirurg* 70(8): 847-57.

Wissing H, Stürmer K et al. (1990). "Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspecies für experimentelle Untersuchungen am Knochen." *Unfallheilkunde* 212: 479-488.

Wuisman PI, van Dijk M et al. (2002). "Resorbable cages for spinal fusion: an experimental goat model." *J Neurosurg* 97(4 Suppl): 433-9.

Yamamoto I, Panjabi MM et al. (1998). "Three-dimensional movements of the whole lumbar spine and lumbosacral joint." *Spine* 14: 1256-60.

Yoganandan N, Kumaresan S et al. (1996). "Finite Element Applications in Human Cervical Spine Modeling." *Spine* 21(15) 1824-1834.

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

%	Prozent	Min	Minimum
2D/3D	Zweidimensional/Dreidimensional	mm	Millimeter
A.	Arteria	MRT	Magnetresonanztomographie
Abb.	Abbildung	MTW	Mittelwert
BMP	Bone morphogenetic protein	N.	Nervus
Bzw.	beziehungsweise	N	Newton
C2/C3/C4/C5	2./3./4./5. Halswirbel	Nm	Newtonmeter
cm	Zentimeter	NZ	Neutrale Zone
CVM	Cervical Vertebral Malformation	n=	Anzahl
CT	Computertomographie	PCC	Polymer-Calciumphosphat-Composit
EKG	Elektrokardiogramm	PEEK	Poly-Ethyl-Ether-Keton
et al.	Und andere	PGA	Polyglykolid
EZ	Elastische Zone	PLA	Polylaktid
g	Gramm	PLDLLA	Poly-(L-Laktid-co-D,L)-Laktid
GPa		PLLA	Poly-(L)-Laktid
HWS	Halswirbelsäule	ROM	Range of Motion
i.v.	intravenös	SD	Standardabweichung
i.m.	intramuskulär	SSB	Stainless Steel Basket
kg	Kilogramm	s.o.	Siehe oben
M.	Musculus	Tab.	Tabelle
Max	Maximum	TGF	Transforming growth factor
mg	Milligramm	V.	Vena
min	Minute	z.B.	zum Beispiel

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1: Autologer trikortikaler Beckenkammspan	14
Abb. 2-2: PCC-Cage	15
Abb. 2-3: Darstellung M.sternocleidomastoideus und äußere Haut.....	17
Abb. 2-4: Darstellung prävertebrale Muskulatur und Ösophagus	17
Abb. 2-5: Markierung des Intervertebralraumes mit Kirschner-Draht.....	18
Abb. 2-6: Inzision der prävertebralen Muskulatur	18
Abb. 2-7: Anfräsen der Grund- und Deckplatte	19
Abb. 2-8: Darstellung Zwischenwirbelraum.....	19
Abb. 2-9: Implantierung des PCC-Cages	20
Abb. 2-10: Ventrale 3-Loch-Drittelrohrplatte	20
Abb. 2-11: Kontrolldurchleuchtung der PCC-Implantation	21
Abb. 2-12: zugeschnittenes und präpariertes Halswirbelsäulen-Segment C2-C5 mit Blick auf die ventrale Kallus-Region.....	22
Abb. 2-13: Positionierung des Halswirbelsäulen-Segments im unteren Testtopf	23
Abb. 2-14: Wirbelsäulen-Prüfstand installiert in der Zwick.....	25
Abb. 2-15: Dreidimensionales Koordinatensystem der Bewegung eines Wirbelkörpers	26
Abb. 2-16: Skizze der räumlichen Anordnung.....	27
Abb. 2-17: Testaufbau mit Computersystem, Zwick und Infrarotkamas	28
Abb. 2-18: Kraft-Bewegungskurve („Load-Displacement“)	31
Abb. 2-19: Graphische Darstellung der Auslenkung über den Zeitraum der vier Messzyklen zur Bestimmung von NZ, EZ und ROM	32
Abb. 2-20: Darstellung eines Boxplots und dessen Interpretation	33
Abb. 3-1: CT-Bild Schaf Nr. 37.....	35
Abb. 3-2: Längsschnitt C3 /C4 Schaf Nr. 37	36
Abb. 3-3: Rechtsrotation, Range of Motion	38
Abb. 3-4: Linksrotation, Range of Motion.....	38
Abb. 3-5: Rechtsneigung, Range of Motion	39
Abb. 3-6: Linksneigung, Range of Motion	39
Abb. 3-7: Extension, Range of Motion	40
Abb. 3-8: Flexion, Range of Motion.....	40
Abb. 3-9: Rechtsrotation, Steifigkeit.....	44
Abb. 3-10: Linksrotation, Steifigkeit.....	44
Abb. 3-11: Rechtsneigung, Steifigkeit	45
Abb. 3-12: Linksneigung, Steifigkeit.....	45
Abb. 3-13: Extension, Steifigkeit	46
Abb. 3-14: Flexion, Steifigkeit	46

9.3 Sonstiges

Tab. 9-1: Bewegungsumfang 3, 9, 12 und 24 Monate postoperativ als Median mit 25%- und 75% Quartil sowie Mittelwert \pm Standardabweichung für Rotation rechts und links, Neigung rechts und links, Extension und Flexion.

		Rotation		Neigung		Extension	Flexion	
		rechts	links	rechts	rechts			
3 Monate	PCC	Min	1,34	1,41	1,69	2,72	1,51	1,24
		25%Quartil	1,4	1,63	2,39	3,37	1,79	2,05
		Median	1,93	1,90	3,11	3,54	2,00	2,81
		75%Quartil	2,58	2,01	3,56	4,54	2,62	3,8
		Max	2,76	2,39	3,58	5,68	2,99	4,36
		MTW \pm SD	1,98 \pm 0,58	1,84 \pm 0,3	2,97 \pm 0,69	3,85 \pm 0,94	2,15 \pm 0,5	2,87 \pm 1,03
	BKS	Min	1,61	1,22	2,72	2,57	1,55	1,72
		25%Quartil	1,64	1,26	2,78	3,01	1,67	1,79
		Median	1,80	1,82	4,25	5,30	2,11	2,03
		75%Quartil	2,88	3,00	5,90	7,35	6,15	2,56
		Max	3,22	3,24	6,02	7,70	7,47	2,72
		MTW \pm SD	2,11 \pm 0,75	2,02 \pm 0,93	4,31 \pm 1,71	5,22 \pm 2,25	3,31 \pm 2,79	2,12 \pm 0,43
9 Monate	PCC	Min	0,73	0,63	0,88	0,76	0,64	0,66
		25%Quartil	0,89	0,75	0,91	1,42	0,88	0,78
		Median	1,52	1,42	1,80	1,79	1,27	1,50
		75%Quartil	1,68	2,01	2,37	4,37	1,73	3,29
		Max	2,31	2,26	6,33	8,06	4,58	5,55
		MTW \pm SD	1,4 \pm 0,52	1,39 \pm 0,62	2,26 \pm 1,88	2,84 \pm 2,47	1,63 \pm 1,25	2,12 \pm 1,69
	BKS	Min	0,41	0,32	0,39	0,53	0,34	0,47
		25%Quartil	0,43	0,35	0,45	0,61	0,39	0,48
		Median	0,65	0,65	0,78	1,11	0,67	0,54
		75%Quartil	0,65	0,65	0,78	1,11	0,67	0,54
		Max	0,81	0,95	2,53	1,95	0,90	0,81
		MTW \pm SD	0,63 \pm 0,2	0,64 \pm 0,3	1,12 \pm 0,97	1,18 \pm 0,62	0,64 \pm 0,25	0,59 \pm 0,15
12 Monate	PCC	Min	0,72	0,77	0,85	0,63	0,66	0,90
		25%Quartil	0,8800	0,8625	1,1825	0,9900	0,6975	1,2000
		Median	1,1300	1,0500	1,6400	1,6600	1,0450	1,9450
		75%Quartil	2,2600	1,5000	3,0675	4,8850	2,8875	3,7600
		Max	3,81	2,23	5,14	5,81	3,81	8,35
		MTW \pm SD	1,55 \pm 1,09	1,2 \pm 0,49	2,14 \pm 1,45	2,49 \pm 2,1	1,64 \pm 1,28	2,8 \pm 2,47
24 Monate	PCC	Min	0,64	0,81	1,02	0,90	0,60	0,79
		25%Quartil	0,66	1,05	1,11	0,94	0,98	0,85
		Median	0,80	1,12	1,26	1,42	1,12	1,39
		75%Quartil	1,23	1,17	1,63	1,64	1,52	1,72
		Max	1,61	2,74	5,25	6,87	8,00	3,16
		MTW \pm SD	0,97 \pm 0,37	1,3 \pm 0,64	1,83 \pm 1,52	2,09 \pm 2,13	2,09 \pm 2,62	1,45 \pm 0,83

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. vet. C. Lischer danke ich herzlich für die Übernahme der Betreuung und die zügige Durchsicht dieser Arbeit anstelle des verstorbenen Herrn Prof. Dr. med. vet. B. Hertsch.

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. B. Hertsch für die Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit, das Ermöglichen der externen Durchführung und Anfertigung.

Ebenso danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. med. C. Klostermann für die freundliche Überlassung des Themas und wissenschaftliche Betreuung, seinen fachlichen Rat und konstruktive Kritik.

Dr. med. vet. Tanja Eindorf danke ich für die Koordination der gesamten Studie und ihre Späße, Dr. med. Robert Pflugmache für die Durchführung der Operationen, Dr. med. Phillip Schleicher für seinen Einsatz und Hilfe im Biomechanik-Labor.

Bei Dr. med. Sarah Gumnior bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Auswertung der Rohdaten, die gute Verpflegung und den freundschaftlichen Antrieb.

Dr. med. vet. Julia Pohlmann danke ich für den Spaß nächtlicher Röntgenaktionen im Akkord (wann ist die Preisverleihung?), das geteilte Leid langer Tage und Nächte gemeinsam vorm Computer, die allumfassende Unterstützung und Motivation in allen Projektphasen und Lebenslagen.

Meiner Schwester Inga Lösing danke ich für die ständige gegenseitige Anregung und den fachlichen Austausch während des gemeinsamen Aus- und Fortbildungsweges.

Meinen Freunden danke ich für ihre Hilfe und Ermunterung.

Mein grösster Dank gilt meinen Eltern für ihre ausnahmslose, ermutigende Unterstützung und ihr anhaltendes Vertrauen.

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen Anspruch genommen habe.

Hamburg, den 13.5.2011

Kathrin Lösing