

## **2. Stand des Wissens**

### **2.1 Makroskopische und mikroskopische Grundlagen**

#### **2.1.1 Der Begriff „Bewegungssegment“**

Der „Bewegungsraum“ zwischen zwei Wirbeln wird nach Junghanns (1951) auch als Bewegungssegment bezeichnet. Hierzu zählt man die Zwischenwirbelscheibe mit unterer und oberer hyaliner Knorpelplatte, die paarigen Wirbelgelenke und Zwischenwirbellöcher sowie den entsprechenden Abschnitt des Wirbelkanals mit seinem Inhalt. Die Wirbelkörper stehen durch Disci intervertebrales und die Wirbelbögen durch die Articulationes zygapophysiales miteinander in Verbindung. Des Weiteren dienen kurze und lange Bandzüge der Stabilisierung des Achsenskelettes. Die Bandscheiben beeinflussen den Bewegungsumfang der Wirbelsäule, die Facettengelenke bestimmen vor allem die Bewegungsrichtung. Die Anteile eines Bewegungssegmentes stehen sowohl topographisch als auch funktionell in enger Beziehung zueinander. Folglich wirkt sich die Schädigung einer Komponente stets auch auf die anderen Abschnitte aus (39-40).

#### **2.1.2 Die humane Bandscheibe und ihre angrenzenden Strukturen**

##### **2.1.2.1 Anatomie und Funktion der humanen Bandscheibe**

Die Bandscheibe (Discus intervertebralis) ist ein einmalig und komplex zusammengesetztes Gewebe, welches eine herausragende Rolle in der Druckübertragung und Flexibilität des Achsenskelettes spielt. Die Disci intervertebrales machen insgesamt ein Viertel der Gesamtlänge der Wirbelsäule aus. Die humane Columna vertebralis hat im allgemeinen 23 Zwischenwirbelscheiben, darunter 5 Hals-, 11 Brust- und 4 Lendenbandscheiben sowie je eine am zervikothorakalen, thorakolumbalen und lumbosakralen Übergang. Sie werden von kranial nach kaudal breiter und höher. Ihre durchschnittliche Höhe im Bereich der Lendenwirbelsäule beträgt beim Menschen 11-16 mm (41-43). Eine Zwischenwirbelscheibe besteht aus zwei Komponenten unterschiedlicher Entwicklung und Morphologie, dem peripheren Anulus fibrosus und dem zentralen Nukleus pulposus (39). Über die kollagenen Fibrillen des äußeren Faserrings steht die Bandscheibe mit den angrenzenden Wirbelkörperendplatten in Verbindung (44).

##### **2.1.2.2 Histologie der humanen Bandscheibe**

Die Bandscheibe setzt sich aus dem äußeren Anulus fibrosus und dem inneren Nukleus pulposus zusammen. Der Faserring besteht aus konzentrisch geschichteten Bindegewebslamellen, überwiegend vom Typ-I-Kollagen, und Faserknorpel (45). Die Außenzone des Anulus fibrosus ist durch eine hohe Faserdichte und eine geringe Zellzahl charakterisiert. Zwischen den Kollagenfaserbündeln dieser Zone sind wenige Fibrozyten eingelagert.

In der kontinuierlich übergehenden Innenzone nimmt die Zelldichte zu. Man findet Faserknorpelzellen mit geringer Menge Knorpelgrundsubstanz (40). Die Faserbündel werden durch ihre externen Anteile in der knorpeligen Endplatte sowie in der knöchernen Randleiste des angrenzenden Wirbelkörpers verankert (44). Die Ausrichtung der Fasern einer Lamelle ist im rechten Winkel zu den Kollagenfasern der folgenden, so dass sich im histologischen Tangentialschnitt ein typisches Fischgrätenmuster ergibt. In Bezug zur Spinalachse sind sie in einem Winkel von 65° angeordnet (46, 47).

Der gallertartige Nucleus pulposus ist im Vergleich zum Faserring zellärmer. Die im Wachstumsalter vorhandenen notochordalen Zellen sind Relikte der embryonalen, aus dem Entoderm hervorgehenden Chorda dorsalis (46, 48, 49). Der Gallertkern besteht vorrangig aus Typ-II-Kollagen, Proteoglykanen und zu mehr als 80 % aus Wasser (44, 50). Das hohe Wasserbindungsvermögen der Proteoglykane ist verantwortlich für die viskoelastischen Eigenschaften der Bandscheibe (51). Zwischen Faserring und Gallertkern zeigt sich ein Gefälle der Kollagentypen. Am äußeren Rand des Anulus fibrosus findet man mehr als 95 % Typ-I-Kollagen. Dieser Prozentsatz sinkt annähernd linear auf weniger als 5 % im Nucleus pulposus. Ein entgegengesetzter Gradient existiert für den Typ-II-Kollagen, welcher mehr als 95 % im Nucleus pulposus und weniger als 5 % in Anulus fibrosus ausmacht (52).

Bis etwa zum zweiten Lebensjahr ist die Zwischenwirbelscheibe vaskularisiert. In der späteren Entwicklung kommt es, außer in den äußersten Lamellen des Anulus fibrosus, zur Rückbildung des Kapillarbettes (48, 53). Die verbleibenden Gefäße werden in ihrem anatomischen Verlauf von polymodalen, nozizeptiven Nervenfasern begleitet (54). Der Metabolismus wird nun durch Diffusion, v.a. durch die hyalinen Knorpelendplatten der Wirbelkörper gewährleistet. Die Bandscheibe gehört somit zu den bradytrophen Geweben (55). Die Nährstoff- sowie Flüssigkeitszufuhr unterliegt einem Tagesrhythmus. Unter hoher axialer Belastung tagsüber verursacht der vertikale Druck das Austreten der Stoffwechselprodukte über die Endplatte in das Kapillarbett. Mit dem nächtlichen Minimum der skelettalen Belastung kommt es zur Umkehrung dieses Mechanismus.

Durch den sinkenden intradiskalen Druck strömen Flüssigkeit und Nährstoffe durch die Endplatte in die Bandscheibe. Dieser bewegungsabhängige Austausch von Stoffwechselmetaboliten, Nährstoffen und Flüssigkeit ist von essentieller Bedeutung für den Erhalt des Gewebes (54, 56). „Die Bandscheibe als osmotisches System lebt von der Bewegung“ (7). Unter Belastung wirkt der Gallertkern als ein nicht komprimierbares Gelkissen. Auf diese Weise wird der durch Gewicht und Bewegung entstehende Druck nach allen Seiten gleichmäßig verteilt und die Fasern des Anulus fibrosus werden unter Spannung versetzt (55). Durch den Faserring wird somit eine zugfeste Hülle gebildet. Sie sichert die Wirbelkörperverbindung und bietet Widerstand gegen Zug und Rotation (40). Dank des funktionellen Zusammenspiels von Faserring und Gallertkern wird die axiale Druckkraft gleichmäßig auf die angrenzende Deckplatte des Wirbelkörpers verteilt. Die beiden Bandscheibenanteile bilden so betrachtet eine funktionelle Einheit.

### 2.1.2.3 Anatomie und Funktion des Wirbelknochens

Die Wirbel gehören zu den kurzen irregulär geformten Knochen. Ihre Grundform besteht aus dem kurzen, zylinderförmigen Wirbelkörper (*Corpus vertebrae*) und dem schlankeren Wirbelbogen (*Arcus vertebrae*). Jeder Wirbelkörper lässt im Sägeschnitt eine äußere *Substantia compacta* (*Corticalis*) und eine innere *Substantia spongiosa* (*Spongiosa*) erkennen. Die *Corticalis* ist mit Ausnahme der Epiphysen außerordentlich dünn und siebartig durchbrochen. Die *Spongiosa*, ein dreidimensionales Maschenwerk aus Knochenbälkchen (*Trabekel*), enthält in ihren Zwischenräumen Knochenmarkzellen oder Fett. Die Trabekel sind vorwiegend vertikal und horizontal ausgerichtet. Ihre Anordnung und Dichte richtet sich nach den Vektoren der Druck- und Zugbeanspruchung. Die innere Oberfläche des Knochengewebes wird von dem Endost ausgekleidet. Diese dünne Schicht Bindegewebszellen bildet somit die Grenze zur Knochenmarkhöhle. Das Knochengewebe wird, ausgenommen der hyalinen Gelenkflächen, von der Knochenhaut (*Periost*) umschlossen. Das *Periost* dient als Anheftungsfläche für Sehnen und Bänder und ist maßgeblich an der Gefäßversorgung und Schmerzwahrnehmung der Skelettelemente beteiligt (40, 55). Die kranialen und kaudalen Endflächen eines Wirbelkörpers werden von den Deckplatten gebildet. Zwei benachbarte Wirbel grenzen somit je eine Bandscheibe ein. Diese Endflächen sind außer der Randleiste von einer dünnen Lage aus hyalinem Knorpel mit parallel und horizontal verlaufenden Fasern bedeckt. Die Dicke der Schicht ist sehr variabel, der schmalste Bereich ist in der Nukleusregion. Die biochemischen Hauptbestandteile sind Proteoglykane, Kollagen und Wasser, die in der quantitativen Zusammensetzung dem Gelenkknorpel sehr ähnlich sind. Im Bereich des äußeren *Anulus fibrosus* findet man zwischen der Bandscheibe und dem subchondralen Knochen eine Zone aus kalzifiziertem Knorpel, welche nach zentral dünner oder kaum nachweisbar wird (39, 57).

Die Endplatte erfüllt die Funktion einer physikalischen Barriere und verhindert das Vordringen von Nukleusmaterial in die knöchernen *Spongiosa*. Ferner spielt sie eine entscheidende Rolle im Stoffwechsel- und Flüssigkeitsaustausch der Bandscheibe (54, 56, 58).

### 2.1.2.4 Anatomie und Funktion der Wirbelbogengelenke

Die paarig angelegten Facettengelenke sind *Diarthrosen* zwischen den Gelenkfortsätzen (*Procc. articulares*) benachbarter Wirbelkörper. Ihre Form, Stellung und folglich auch ihr Bewegungsausmaß sind in den einzelnen Regionen der Wirbelsäule verschieden. Die fibrösen Gelenkkapseln werden von kranial nach kaudal straffer und entspringen an den Rändern der Gelenkflächen (*Facies articulares*) der *Procc. articulares*. Im anteriomedialen Bereich werden sie zusätzlich durch längs verlaufende Bandzüge aus überwiegend elastischen Fasern (*Ligg. flava*) verstärkt. Hyaline Knorpelplatten überkleiden die *Facies articulares*.

Es sind meniskusartige, gering vaskularisierte Gewebeformationen zwischen den Gelenkflächen nachgewiesen, denen eine mechanische Bedeutung zur Erhöhung der Belastungsfähigkeit zugeschrieben wird. Die primäre Funktion der lumbalen Wirbelbogengelenke besteht in der Führung und Stabilisation von Extensions- und Flexionsbewegungen und geringfügiger Rotation. (40, 59, 60)

#### 2.1.2.5 Histologie des Knochengewebes

Das zum Binde- und Stützgewebe des Körpers zählende Knochengewebe besteht grundlegend aus Zellen, einer organischen, auch als Osteoid bezeichneten Grundsubstanz und verschiedenen Mineralsalzen. Die organischen Matrixanteile, wie Kollagene, Proteoglykane und Glykoproteine, sind für die Elastizität des Knochens verantwortlich und werden von den Osteoblasten synthetisiert. Diese knochenbildenden Zellen sind einschichtig auf der Oberfläche der Trabekel angeordnet. Durch die fortwährende Synthese werden sie von der Grundsubstanz eingemauert. Ist eine Zelle vollständig von Osteoid umgeben, wird sie als Osteozyt bezeichnet. Ihre Festigkeit erhält die Interzellulärsubstanz des Knochengewebes durch die Einlagerung anorganischer Mineralsalze. Calcium-Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), ein Calciumphosphatkomplex, stellt mit etwa 70 % den prozentual größten Anteil. Des Weiteren findet man Karbonate, Natrium, Magnesium und Fluorid (51).

Zeitlebens ist das Knochengewebe einem Umbau unterworfen. Dieser auch als Remodelling bezeichnete Prozess ist an wechselnde Beanspruchung und hormonelle Veränderungen adaptiert. Die für den Knochenabbau verantwortlichen Osteoklasten werden als vielkernige, amöboid bewegliche, verzweigte Riesenzellen beschrieben. Sie bilden entlang ihrer Reaktionszonen sogenannte Howshipsche Lakunen. Diese an den Knochenbälkchen befindlichen Reaktionsbuchten sind Ausdruck des Abbaus von interzellulärer Knochensubstanz.

Osteoblasten als knochenbildende Zellen stehen unter physiologischen Bedingungen in einem ausgewogenen Zusammenspiel mit den hier beschriebenen knochenabbauenden Osteoklasten.

Ihrem dreidimensionalen Aufbau nach unterscheidet man grundsätzlich zwei Knochenarten, den geflechtartigen und den Lamellenknochen. Im Verlauf der Entwicklung wird der aus einem Flechtwerk unregelmäßig angeordneter Knochenbälkchen bestehende Geflechtknochen in Folge von Umbauprozessen durch den mechanisch höherwertigen Lamellenknochen ersetzt. Während jeder physiologischen, aber auch pathologischen Knochenneubildung, wie beispielsweise Frakturheilung und Osteophytenbildung, findet dieser Vorgang statt. Der Lamellenknochen ist durch eine deutliche Schichtung, bedingt durch Lagen von parallel verlaufenden Kollagenfibrillen, die als Lamellen zusammengefasst sind, charakterisiert. Zwischen den Lamellen befinden sich Lagen von Osteozyten. Baueinheit des Lamellenknochens ist das Osteon (Havers-System). Ein Gefäßkanal (Canalis centralis, Havers-Kanal) mit seinen bis zu 20 Lamellen bildet ein solches Havers-System.

Die Havers-Kanäle stehen durch kleinere, sogenannte Volkmannsche Kanäle, mit den Gefäßen der äußeren und inneren Knochenhaut in Verbindung. Der Raum zwischen intakten, neu gebildeten Osteonen wird durch Lamellenbruchstücke ehemaliger Havers-Systeme, den Schaltlamellen, ausgefüllt. Dieses Gefüge wird gegen die Oberfläche und gegen die Markhöhle durch eine äußere und innere Generallamelle abgegrenzt (46, 60).

Das Knochengewebe übernimmt eine Vielzahl an Aufgaben. Es ist ein hochdifferenziertes Stützgewebe, welches an allen Bewegungen des menschlichen Körpers beteiligt ist. Darüber hinaus dient es dem Schutz wichtiger innerer Organe und ist an bedeutenden metabolischen Prozessen beteiligt. So dient der Knochen als Calcium- und Phosphatspeicher, der über eine komplexe endokrine Steuerung mit dem Extrazellulärraum im Gleichgewicht steht. Das in den Zwischenräumen der Spongiosa befindliche Knochenmark enthält Vorläuferzellen der Hämatopoese und ist damit maßgeblich an der Blutbildung beteiligt (40, 51).

#### 2.1.2.6 Histologie des hyalinen Knorpels

Der hyaline Knorpel ist die überwiegende Knorpelart des menschlichen Stütz- und Bewegungsapparates. Die Gelenkflächen (Facies articulares) des Skelettes besitzen einen Überzug aus hyalinem Knorpel, so auch die Deckplatten der Wirbelkörper und die Facies articulares der Wirbelbogengelenke. Der Gelenkknorpel (Cartilago articularis) ist je nach Topographie und oft auch innerhalb einer Gelenkfläche unterschiedlich dick. Generell besteht Knorpel aus Knorpelzellen und der Interzellulärschubstanz. Er ist ein relativ zellarmes Gewebe und ändert von der Oberfläche bis in die Tiefe seinen Aufbau. Die Hauptbestandteile der extrazellulären Matrix sind Wasser, Kollagen und Proteoglykane. In die amorphe Grundsubstanz eingebettet sind zu über 90 % aus Typ-II-Kollagen bestehende Fibrillen. Diese Kollagenfaserbündel streben aus der Tiefe vom subchondralen Knochen ausgehend senkrecht aufwärts, verlaufen dann bogenförmig, um unter der Knorpeloberfläche eine Faserverdichtung zu bilden. Die Strukturbesonderheiten und die glatte Oberfläche geben dem hyalinen Knorpel die charakteristischen Fähigkeiten, Druck- und Zugspannungen aufzufangen und die Reibung herabzusetzen. Für die Druckelastizität des Knorpels ist maßgeblich das hohe Wasserbindungsvermögen der Glykane verantwortlich (61). Zu den zellulären Bestandteilen des Knorpelgewebes zählt man die Chondroblasten und die Chondrozyten. Die aus mesenchymalen Vorläuferzellen entstehenden Chondroblasten zeichnen sich durch ein ribosomenreiches basophiles Zytoplasma aus. Sie synthetisieren die extrazelluläre Matrix und separieren sich dadurch voneinander. Die fortschreitende Differenzierung zu den ausgereiften Chondrozyten erfolgt innerhalb des Knorpelgewebes von innen nach außen, so dass beide Zellarten nebeneinander vorliegen können. Insbesondere im hyalinen Knorpel organisieren sich die Zellen, umschlossen von einem Knorpelhof mit Knorpelkapsel zu isogenen Gruppen, auch Chondrone oder Territorien genannt (46, 51).

Der Knorpel ist gefäßfrei. Die Nährstoffzufuhr dieses bradytrophen Gewebes erfolgt daher ausschließlich durch Diffusion aus der im Gelenkspalt vorhandenen Synovialflüssigkeit und dem gut durchbluteten subchondralen Knochen. Zum Erhalt des Gelenkknorpels ist somit die physiologische Bewegung von essentieller Bedeutung. Speziell der Gelenkknorpel hat ausgenommen im Kindesalter ein geringes Regenerationsvermögen. Als Gründe hierfür können das fehlende Perichondrium und die mangelnde Vaskularisierung gedeutet werden (40).

### **2.1.3 Die Bandscheibendegeneration und ihre Effekte auf angrenzende Strukturen**

#### **2.1.3.1 Degenerative Veränderungen der Bandscheibe**

Als ein Ergebnis des normalen Alterungsprozesses ändert sich bereits frühzeitig die Zusammensetzung der beiden Bandscheibenkomponenten. Schon ab dem jungen Erwachsenenalter können signifikante Veränderungen beobachtet werden (62-64). Der Grad dieser morphologischen und biochemischen Umstrukturierungen variiert jedoch stark. Nguyen-minh zeigte, dass eine beeinträchtigte Diffusion von Flüssigkeit in den Gallertkern ein Indikator für frühe degenerative Veränderungen ist (65). Weitere Arbeitsgruppen konnten die Rolle abnormer Stoffwechselprozesse bei der Entwicklung und dem Fortschreiten der Bandscheibendegeneration belegen (56, 65, 66). Es vermindert sich der kolloidosmotische Druck des Nukleus pulposus indem der Wasser- und Proteoglykangehalt sinkt (4, 67). Der Faseranteil nimmt zu, die runden Chondrozyten wandeln sich in ovale Fibrozyten und es kommt zu einem Verlust der mukoiden Konsistenz (53). Die Folge ist eine abnehmende Elastizität und Verformbarkeit sowie häufig der Verlust an Bandscheibenhöhe. Durch ein auf diese Weise entstehendes Ungleichgewicht der Druckverteilung steigert sich die Belastung des Anulus fibrosus, der folglich ebenfalls degenerativen Veränderungen unterliegt (54). Der Faserring verliert an Spannung und kann leichter einreißen. Die funktionelle Einheit aus beiden Diskusanteilen wird zunehmend instabil. Schreitet die Degeneration fort, kann es zu Änderungen in der Lamellenstruktur und zu bereits makroskopisch sichtbaren radiären und konzentrischen Rissen kommen (4, 10, 48, 67). Peng zeigte in seiner Arbeit, dass sich entlang dieser Läsionen eine Zone von vaskularisiertem, narbenähnlichem Granulationsgewebe bildet und immunhistologisch Nervenfasernwachstum nachweisbar ist. Anulus fibrosus und Nukleus pulposus sind dann häufig nicht mehr von einander abgrenzbar (53). Regelmäßig klinische Symptome hervorrufend, kommt es durch das nach außen Drängen des Faserrings zu einer Bandscheibenprotrusion. Aus solch einer Diskushernie kann sich durch vollständiges Zerreißen des Anulus fibrosus ein Bandscheibenprolaps entwickeln. Nukleusmaterial, begleitet von Faseranteilen, wird dann nach dorsal und lateral in den Wirbelkanal gepresst und gefährdet damit das Rückenmark oder einzelne Spinalnervenwurzeln (9, 68). Es können mono- oder oligoradikuläre Symptome bis hin zu einem Konus-Kauda-Syndrom auftreten(8).



### 2.1.3.2 Degenerative Veränderungen der Wirbelkörper

Die beschriebene Kaskade der Bandscheibendegeneration geht meist mit einem strukturellen Umbau der benachbarten Wirbelkörper einher. Eine intakte Bandscheibe überträgt die Last in den zentralen Anteil des Wirbelkörpers. Sind die Disci intervertebrales jedoch geschädigt, kommt es zu einer veränderten Druckübertragung auf den subchondralen Knochen, was zu einer gesteigerten Belastung der peripheren Randzone führt (69). Noch vor einer knöchernen Manifestation sind Zellproliferationen mit zunehmender Desorganisation und Gefäßeinsprossung der knorpeligen Endplatte zu beobachten. Neben Einrissen folgen meist Kalzifizierung und Substanzverlust des Knorpels (48, 62).

Roberts und Mitarbeiter zeigten in ihrer Arbeit eine positive Korrelation zwischen der subchondralen Knochendicke und dem Proteoglykangehalt der angrenzenden Zwischenwirbelscheibe. Die Abnahme der Knochendicke kann als eine Antwort auf altersabhängige Veränderungen der Bandscheibenzusammensetzung interpretiert werden (3). Des Weiteren wurde ein verminderter Knochenmineralgehalt der Wirbelkörper als ein Risikofaktor für Endplatteinbrüche im Zusammenhang mit Diskusdegeneration belegt (70). Sklerosezeichen mit Spondylophytenbildung und Mikrofrakturen werden gehäuft in der zweiten Lebenshälfte nachgewiesen (48, 56, 62). Als Reaktion auf die morphologischen Veränderungen kann ein Ungleichgewicht im Metabolismus der Bandscheibe entstehen. Aus der folglich gestörten Diffusion und Osmose resultiert ein verminderter Wasser- und Nährstoffzufluss, womit der Circulus vitiosus der Degeneration geschlossen ist (65).

### 2.1.3.3 Degenerative Veränderungen der Facettengelenke

Als definierte Bestandteile eines Bewegungssegmentes und damit im funktionellen Zusammenspiel mit den Zwischenwirbelscheiben stehend, sind auch die Wirbelbogengelenke dem Alterungsprozess unterworfen. So konnten bereits verschiedene Autoren eine verhältnismäßig früh einsetzende Zellhypertrophie, Fibrosierung der Interzellulärsubstanz und Kalzifizierung des hyalinen Gelenkknorpels nachweisen (62, 71). Daraus folgend sieht man im histologischen Bild eine Zunahme der Größe und des Volumens der Chondrozyten, die später zu Grunde gehen. Vorerst kommt es jedoch zu einer Erhöhung der Zelldichte, einhergehend mit einer vermehrten Chondronenbildung. Durch Demaskierung von Kollagenfaseraggregaten treten in der Interzellulärsubstanz so genannte Asbestfasern auf. Als Grund hierfür werden ein Wasserverlust und biochemische Veränderungen der Proteoglykane angenommen. Des Weiteren kann es zu Gefäßeinsprossungen in den Gelenkknorpel kommen (46, 72). An der Knorpeloberfläche werden vertikale Fissuren, die bis in den subchondralen Knochen reichen können, sichtbar. Der Gelenkknorpel wird insgesamt dünner; die Dicke der kalzifizierten Zone nimmt jedoch anteilig zu.

Lewin und Mitarbeiter zeigten in einer ausführlichen Studie den Zusammenhang zwischen Lebensalter und Degenerationsgrad. Sie beobachteten ein Nebeneinander von degenerativen und regenerativen Prozessen. Schreitet die Degeneration fort, kommt es zunehmend zu osteoarthritischen Veränderungen, wie Nekrosen die bis zum vollständigen Verlust der Knorpelsubstanz führen können. Spätere subchondrale Manifestationen sind Sklerosierung, Zystenbildung mit bindegewebiger Proliferation und Osteophytenformationen des Knochengewebes (59, 72). Die Wechselbeziehung zwischen Bandscheiben- und Facettengelenksdegeneration wurde von Swanepoel und Mitarbeitern untersucht. Sie stellten lediglich eine schwache Korrelation fest (71).

#### 2.1.4 Die Lendenwirbelsäule des Schafes

Die Wirbelsäule des Schafes besteht aus sieben Halswirbeln, zwölf bis vierzehn Brustwirbeln und sechs bis sieben Lendenwirbeln. Im Gegensatz zum Menschen sind die Wirbelkörper charakteristisch höher als breit. Jedoch sind sie bei beiden Spezies breiter als tief, so dass sich eine typische ovale Querschnittsform ergibt (73-74). Ein weiterer Unterschied besteht in der Krümmung der Lendenwirbelsäule, welche beim Schaf eher einer Kyphose entspricht. Die Höhe und Breite der lumbalen Facettengelenke sowie die Länge der Dornfortsätze (Processus spinosus) ist zwischen Schaf und Mensch vergleichbar. Die End-zu-End-Breite der Querfortsätze (Processus transversus) weicht geringfügig voneinander ab. Eine umfassende Arbeit von Wilke und Mitarbeitern beschreibt die durchschnittlichen anatomischen Dimensionen der ovinen Lendenwirbelsäule und macht damit die Parallelen zum Menschen deutlich (75).

Die Bandscheibenhöhe des Schafes ist im Vergleich zur humanen, insbesondere im lumbalen Bereich niedriger (43, 76; Tab. 1).

Spezies	Anterior (mm)	Posterior (mm)
Schaf	5,7	2,5
Mensch	12,5	4,5

Tab. 1: Durchschnittliche vordere und hintere Bandscheibenhöhe L3-L4 des Schafes und des Menschen (43, 76).

Trotz der anatomischen Unterschiede zum menschlichen Achsenskelett besteht eine gute Vergleichbarkeit im biomechanischen Verhalten, im Bewegungsausmaß und in der Steifigkeit zwischen beiden Spezies (75, 77).



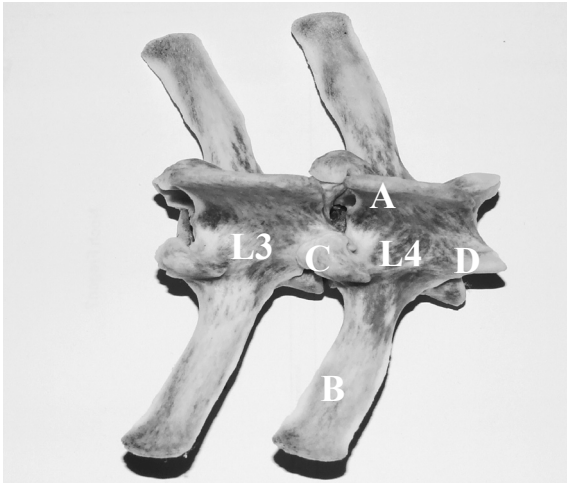


Abb. 1: Ovine Lendenwirbelkörper 3 und 4 (L3, L4), Processus spinosus (A), Processus transversus (B), Processus articularis superior (C), Processus articularis inferior (D)

### 2.1.5 Die Bandscheibe des Schafes

Die Hauptanforderung an die Zwischenwirbelscheiben des Schafes und des Menschen ist das Abfedern der auf das Achsen skelett einwirkenden Stoß- und Scherkräfte. Somit wird deutlich, dass bei weitgehend gleicher Funktion auch der Aufbau der Disci intervertebrales zwischen beiden Spezies ähnlich sein muss. Die ovine Bandscheibe besteht ebenfalls aus einem peripheren Anulus fibrosus und einem zentral liegenden Nukleus pulposus. Der äußere Faserring hat einen Kollagengehalt von 30 %, welcher in den inneren Schichten auf ca. 20 % sinkt. Im histologischen Tangentialschnitt wird, wie auch bei humanen Präparaten, das typische Fischgrätenmuster des Fasergewebes deutlich. Die Winkelausrichtung der Kollagenfasern ändert sich von  $59^\circ$  in der äußeren Region auf  $56^\circ$  in der inneren Region des Anulus fibrosus. Über seinen hohen Faseranteil ist der externe Anulus mit den Wirbelkörperendplatten verbunden (73, 78; Abb. 2).

Der zentrale Gallertkern als ein Relikt der embryonalen Chorda dorsalis hat ähnlich dem des Menschen einen Wassergehalt von über 80 %. Die wenigen diffus gruppierten Knorpelzellen des zellärmeren Nukleus pulposus sind in eine mukoiden Grundsubstanz eingebettet (49, 78; Abb. 3).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl im makroskopischen als auch mikroskopischen Aufbau der lumbalen Zwischenwirbelscheibe eine große Ähnlichkeit zwischen beiden Spezies besteht. Insbesondere der Wasser- und Kollagengehalt des Anulus fibrosus sowie die Winkelausrichtung der Kollagenfasern ist zwischen ovinen und humanen Präparaten vergleichbar (78).

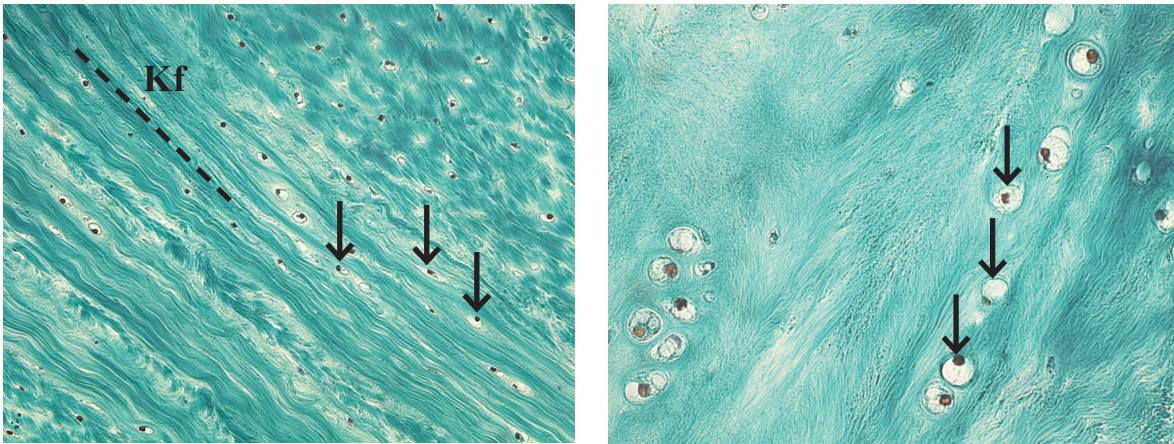


Abb. 2: Ausschnitt aus dem Anulus fibrosus: Kollagenfasern (Kf) im Längsschnitt (---) mit eingelagerten Faserknorpelzellen (Pfeile); Nativpräparat; Trichromfärbung nach Masson-Goldner; Vergr. 20fach

Abb. 3: Ausschnitt aus dem Nukleus pulposus: diffus gruppierte Knorpelzellen (Pfeile) umgeben von mukoider Grundsubstanz; Nativpräparat; Trichromfärbung nach Masson-Goldner; Vergr. 40fach

## 2.2 Aktuelle operative Behandlungsansätze

### 2.2.1 Operationsindikation

Die Entscheidung für einen operativen Eingriff an der Bandscheibe sollte sorgfältig überdacht werden. Die Art der Intervention ist stets von der Indikationsstellung abhängig (19, 79). Das Kauda-Syndrom oder motorische Ausfälle wichtiger funktioneller Muskeln gelten als absolute Indikation zur Operation (OP). Zudem stellen ein chronisch-rezidivierendes Wurzelsyndrom oder anhaltend starke radikuläre Beschwerden trotz konsequenter konservativer Behandlung eine relative OP-Indikation dar (80). Hier spielen durch persistierende Schmerzen bedingte Einschränkungen der Lebensqualität, sozialer Rückzug und Arbeitsunfähigkeit des Patienten eine entscheidende Rolle bei der Indikationsstellung. Um die richtige Therapie auszuwählen, sollte man auch die Kontraindikationen beachten. Hierzu zählt man anhaltende Rückenschmerzen ohne radikuläre Symptomatik, eine Diskrepanz zwischen klinischem Befund und MRT-/CT-Befund, und natürlich die mangelnde Bereitschaft des Patienten zu einer Operation und den perioperativen Verhaltensmaßnahmen. Der therapeutische Aufwand sollte stets an die klinischen Beschwerden des Patienten und nicht ausschließlich an dem Ausmaß der im CT oder MRT sichtbaren anatomisch-pathologischen Deformitäten angepasst werden. Eine kausale Therapie degenerativer Bandscheibenerkrankungen ist jedoch bisher nicht möglich. Der menschliche Organismus ist nicht in der Lage, die altersbedingten Veränderungen der Strukturelemente zu erneuern, so dass derzeit jeglicher Behandlungsansatz symptomatisch ist (18, 80).

## 2.2.2 Perkutane und offene Operationsverfahren

Wie bereits beschrieben, unterteilt man die chirurgischen Therapiemöglichkeiten in perkutane und offene Operationsverfahren (Tab. 2). Die Auswahl der richtigen Methode sollte in erster Linie von der Indikationsstellung und der Erfahrung des Operateurs abhängig gemacht werden. Im Rahmen dieser Arbeit soll hier nur auf einige Vertreter der beiden Gruppen näher eingegangen werden.

perkutane Verfahren	offene Verfahren
Nukleotomie · Perkutane endoskopische Nukleotomie (PEN) · Perkutane manuelle Nukleotomie (PN) · Perkutane Lasernukleotomie (PLN)	- Mikrochirurgisch · Mikrodiskektomie und –Nukleotomie
Diskektomie · Perkutane Laserdiskektomie (PLD) · Perkutane Endoskopische Laserdiskektomie (PELD) · Automatisierte Perkutane Lumbale Diskektomie (APLD) · Perkutane Transforaminale Endoskopische Diskektomie	- Makrochirurgisch Konventionelle Diskektomie Bandscheibenprothesen · Vollprothesen · Nukleusprothesen Interkorporelle Spondylodese · mit spongiosaaugmentierten Cages · mit autologen oder homologen Knochenspan; mit/ohne Fixateur interne
Chemonukleolyse	Interspinöse Spacer
Intradiskale Elektrotherapie (IDET)	Dynamische Stabilisation
Nukleoplastie	
Chondrozytentransplantation	

Tab. 2: Operative Verfahren bei degenerativen Bandscheibenerkrankungen in Anlehnung an Staudinger (81)

### 2.2.2.1 Nukleotomie bzw. Diskektomie

Nukleotomie bzw. Diskektomie heißt die Entfernung des prolabierten Bandscheibenmaterials mit dem Ziel der Dekompression betroffener neuraler Strukturen. Diese Methode stellt bei nicht erfolgreicher konservativer Behandlung den bisherigen Goldstandard der operativen Behandlung dar. Hier kommen aktuell verschiedene perkutane und offene Praktiken zur klinischen Anwendung (Tab. 2). Zahlreiche Arbeiten zu dem Auskommen von Patienten nach Nukleotomie zeigen jedoch ein Fortschreiten der Degenerationskaskade des nun komplex geschädigten Bewegungssegmentes (82, 83).

Das Ausmaß der iatrogenen Schädigung, d.h. die Menge des entfernten Diskusmaterials und der dorsalen knöchernen Strukturen ist mitentscheidend für den späteren Verlauf, da mit dem Nukleus auch die Pufferfunktion verloren geht (84-86). Höhenminderung, Instabilität, Spondylophytenbildung und Spondylarthrose sind zu beobachten (87-91). Mehr als ein Viertel der nukleotomierten Patienten geben noch signifikante Schmerzen an (82, 92-94).

Die Häufigkeit von Folgeeingriffen variiert in der Literatur in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer zwischen 5-18 %. Diese Zahlen machen die Grenzen der Nukleotomie deutlich. Regelmäßig sind im weiteren Verlauf Implantationen von Bandscheibenprothesen und Fusionen indiziert (95-98).

#### 2.2.2.2 Chemonukleolyse

Bei dem Verfahren der Chemonukleolyse wird durch Injektion der pflanzlichen Proteinase Chymopapain eine Proteoglykanzerstörung im Nukleus- und Anulusbereich bewirkt. Auf diese Weise kommt es zur Reduktion des intradiskalen Druckes (21). In der Klinik jedoch ist diese Behandlungsmethode durch neuere Verfahren, wie z.B. Laser-Diskusektomie und -Nukleotomie weitestgehend verdrängt worden (18).

#### 2.2.2.3 Intradiskale Elektrotherapie

Die Intradiskale Elektrotherapie als ein minimal-invasives Verfahren beinhaltet das Erwärmen der Bandscheibe zur Denervierung von schmerzleitenden Nervenfasern, welche für chronische Rückenschmerzen verantwortlich gemacht werden (81). Der Mechanismus und die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes sind jedoch nicht ausreichend nachgewiesen und gesichert (22, 23, 99).

#### 2.2.2.4 Transplantation von autologen Chondrozyten

Ein anderer, noch in Forschung befindlicher Therapieansatz ist die Transplantation von autologen Chondrozyten aus der Bandscheibe. Die chirurgisch entnommenen Zellen werden in Zellkulturen vermehrt und zu einem späteren Zeitpunkt durch einen minimal-invasiven Eingriff implantiert. Man hofft durch die Reproduktion der Matrix die mechanische Balance der Bandscheibe zurückzugewinnen (39, 100-102).

#### 2.2.2.5 Bandscheibenprothetik

Die Entwicklungen in der Bandscheibenprothetik haben in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen. Hierbei unterscheidet man zwei Hauptgruppen: der Ersatz der gesamten Bandscheibe (Total Disc Replacement) oder des Nukleus allein (54, 103-107). Das Ziel der Forschung auf diesem Gebiet ist es, durch eine Vollprothese oder durch einen Teilersatz die Gelenkelastizität und –mobilität zu erhalten. Insbesondere bei Nukleusprothesen, jedoch auch bei den Vollprothesen sind Materialdislokationen und Wirbelkörperfusionen als Komplikationen zu nennen. In klinischen Studien sind Thromboembolien, neurologische Defizite und knöchernen Veränderungen als postoperative Probleme aufgetreten (108-114). Mono- oder bisegmentale Bandscheibendegeneration stellt nach kritischer Patientenselektion eine Operationsindikation dar. Spondylolisthesen, Rotationsinstabilitäten und Facettengelenksarthrosen sind jedoch Kontraindikationen, welche zu deutlich eingeschränkter Anwendung der Bandscheibenprothesen führen (115).

#### 2.2.2.6 Spondylodese

Die verschiedenen Formen erworbener oder iatrogenen lumbaler Instabilität erfordern eine chirurgische Stabilisation. Derzeit stellt die offene chirurgische Fusion, d.h. die völlige Versteifung des entsprechenden Bewegungssegmentes den Goldstandard dar. Mitunter ist sogar eine multisegmentale Arthrodesis indiziert. Hierfür sind verschiedene Techniken entwickelt worden. Der Ersatz des Bandscheibenmaterials durch einen Knochenspan (116) oder die Spondylodese mittels spongiosaaugmentierten Cages mit oder ohne zusätzlichen Fixateur interne sind inzwischen weit verbreitete Methoden (117-120). Dem Ziel der Wiederherstellung der Anatomie und dem Erhalt der mechanischen Funktion werden die unterschiedlichen Verfahren der Spondylodese nicht gerecht. Studien haben vielfach die aus dem Funktionsverlust resultierenden biomechanischen und klinischen Nachteile belegt. Beispiele für in vielen Fällen auftretende postoperative Risiken sind die Ausbildung einer Pseudarthrose sowie die Morbidität seitens der Knochenspanentnahme (121, 122). Es sind persistierende Schmerzen bis ein Jahr nach der Operation bei 55 % der Patienten beschrieben (123, 124). Wundheilungsprobleme, neurovaskuläre Restschäden, Infektionen, Beckenfrakturen und Blutungen sind andere mögliche Komplikationen (125). Auch hier ist die Zahl der Folgeoperationen mit bis zu 14,7 % beträchtlich (126). Ferner besteht langfristig in Folge der nun unphysiologischen Druckbelastung eine hohe Inzidenz degenerativer Veränderungen der Anschlusssegmente (127-133). Ebenso wird das Indikationsspektrum für derartige segmentfusionierende Eingriffe nach wie vor kontrovers diskutiert (134, 135).



### 2.2.3 Die dorsale dynamische Stabilisation als mögliche Alternative

Als eine Alternative zu den genannten Verfahren zählt die bisher noch unzureichend wissenschaftlich untersuchte dorsale dynamische Stabilisation. Die Idee hierbei ist der Erhalt einer größeren physiologischen Funktionalität und die Reduktion bekannter Nachteile der rigiden Instrumentation und Fusion. Die Graftsche Ligamentoplastie (31-35, 136), das FASS-System (Fulcrum-assisted Soft Stabilization) (24), das DYNESYS™-System und die Leeds-Keio Ligamentoplastie (137) sind bereits in wissenschaftliche und klinische Diskussion geratene Implantate (Abb. 4 und 5).

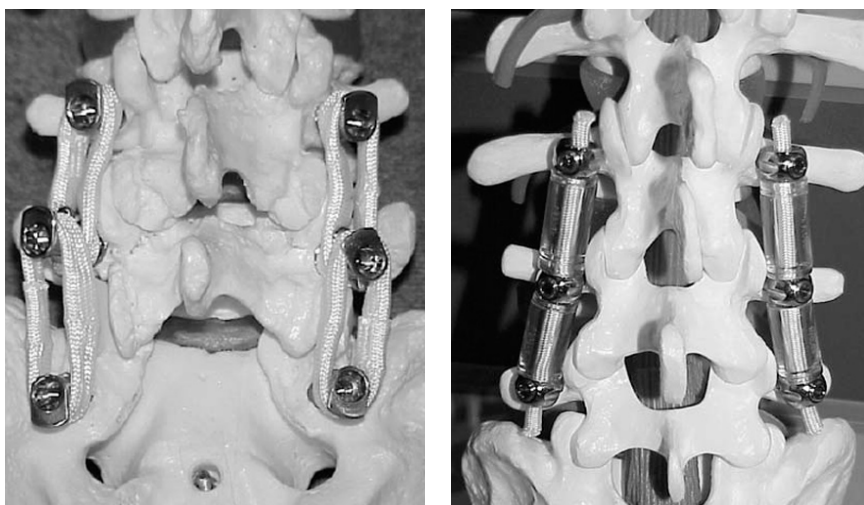


Abb. 4: Graftsche Ligamentoplastie (30)

Abb. 5: DYNESYS™-System (30)

Aus den vorliegenden Arbeiten gehen u.a. Rückenschmerzen, verursacht durch Instabilität (138), Diskushernien (27), Spinalstenosen (139, 140) und andere Formen der degenerativen Bandscheibenerkrankungen (37, 141) als mögliche Indikationen für eine posteriore dynamische Stabilisation hervor. Insbesondere das 1994 von Dubois und Mitarbeitern erstmals implantierte Dynamische Neutralisationssystem für die Lendenwirbelsäule (DYNESYS™) bietet sich bei degenerativen Veränderungen in frühen Stadien mit geringer Instabilität und Bandscheibenprolapsen an (27, 29, 142). Das non-fusion Pedikelschraubensystem erlaubt eine mobile Lastenverteilung und kontrolliert Bewegungen des Segmentes in allen Ebenen, während es die erforderliche Stabilität gewährleistet. Biomechanische in vitro Testungen anhand von menschlichen Lendenwirbelsäulen konnten nachweisen, dass bei Präparaten mit DYNESYS™-Versorgung im Vergleich zum Fixateur interne ein Bewegungsausmaß ähnlich dem einer intakten Wirbelsäule hergestellt werden konnte (143, 144). Uni- und multisegmentale Anwendungen sind möglich.



Es existieren bereits einige Studien, die das Auskommen von Patienten nach dynamischer Stabilisation untersucht haben (27, 29, 36-38, 140). Putzier und Mitarbeiter stellten fest, dass das System in der Lage ist, ein Fortschreiten des Degenerationsprozesses, insbesondere bei beginnenden pathologischen Veränderungen, sowohl im vorderen als auch im hinteren Wirbelsäulenabschnitt, d.h. in den Facettengelenken zu verhindern (27). Ein Vergleich von zwei Patientengruppen nach Nukleotomie mit DYNESYS™ versus Nukleotomie allein zeigte in einer Beobachtungszeit von 34 Monaten bei zusätzlicher Stabilisation signifikant weniger radiologische Degenerationszeichen. Weder ein Fortschreiten an Höhenminderung des Bandscheibenraumes noch Knochensklerosierungen und Anbauten als Zeichen der progressiven Degeneration konnten im MRT beobachtet werden. Eine signifikante Verbesserung der subjektiven Beschwerden war drei Monate postoperativ in beiden Gruppen zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf kam es jedoch bei den Patienten nach alleiniger Nukleotomie wiederum zu einer Zunahme der Beeinträchtigungen (36). Eine andere prospektive Studie berichtet über ein verbessertes klinisches Auskommen von Patienten mit lumbaler Spinalstenose und degenerativer Spondylolisthesis nach interlaminärer Dekompression und dynamischer Stabilisation mit dem DYNESYS™-System. Zudem konnte radiologisch keine signifikante postoperative Progression der Spondylolisthesis beobachtet werden. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens zwei Jahre (37).

Ähnlich aussichtsreiche Ergebnisse bezüglich der Verminderung von Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen unter dem Einsatz des Dynamischen Neutralisationssystems bei unterschiedlichen Indikationen beschreiben auch andere Arbeitsgruppen (29, 38, 140). Ein Einzelfallbericht, der in der MRT die Rehydrierung der Bandscheibe aufzeigen konnte, unterstützt die Hypothese der Bandscheibenregeneration unter der Anwendung von dynamischen Stabilisationssystemen (145).

Derzeitig sind neben der hier vorliegenden Arbeit keine Literaturquellen zu dem Einsatz bekannter dynamischer Stabilisationssysteme am Großtiermodell zu finden. Die Arbeitsgruppe um Guehring, Kroeber und Unglaub untersuchte jedoch die Wirkung einer Distraction mittels Fixateur auf ein degeneriertes Bandscheibensegment am Kaninchenmodell. Sie konnte in ihren Studien eine erhöhte Genexpression der Bandscheibe sowie die Reduktion intradiskaler Drücke nach dynamischer Distraction des Bandscheibenfaches nachweisen (146-149).

Zusammenfassend kann anhand dieser Resultate festgestellt werden, dass die dynamische Stabilisation eine Alternative zur Spondylodese sein kann (27, 29, 36, 38).

Die bisherigen Erfahrungen zur dorsalen dynamischen Stabilisation sind ausschließlich im Rahmen von in vitro Arbeiten an menschlichen Wirbelsäulen sowie an Hand von klinischen Studien gewonnen worden. Ein tierexperimenteller Beleg dieser Daten in Form von umfassenden biomechanischen, radiologischen und histologischen Untersuchungen am Großtiermodell steht allerdings noch aus.

In Anbetracht der beschriebenen Studienergebnisse ist die Hypothese erlaubt, dass die Implantation eines experimentellen posterioren dynamischen Stabilisationssystems (SYNTHES<sup>®</sup>, Stratec Medical, Schweiz) beim nukleotomierten Schaf die Degeneration der Bandscheibe, der angrenzenden Wirbelkörper sowie der Facettengelenke im Vergleich zur alleinigen Nukleotomie verzögert. Das aus Titan (TiA16Nb7 und CpTi) und Polycarbonat-Urethan (PCU) bestehende dynamische Element der Firma SYNTHES<sup>®</sup> bietet im Vergleich zu bekannten dynamischen Stabilisationssystemen praktische Vorteile im klinischen Gebrauch. Die Applizierbarkeit des Implantates auf bereits standardmäßig angewandte Pedikelschraubensysteme, z. B. das Click`X-System, ermöglicht nicht nur eine isolierte dynamische Stabilisation, sondern es können auch Anschlussstabilisationen an eine vorangegangene Fusion vorgenommen werden.

In der vorliegenden Arbeit gilt es, am Großtiermodell Schaf die oben genannte Hypothese und die bereits vorhandenen Erkenntnisse aus histologischer Sicht zu bestätigen und zu untermauern.