

2. Stand des Wissens

2.1 Aufbau des Wirbelknochens

2.1.1 Aufbau des Knochengewebes

Das Knochengewebe ist der Hauptbestandteil des Körperskelettes. Dieses Gewebe übernimmt zwei wichtige Aufgaben: Erstens Stütz- und Schutzfunktionen für den Körper und für die Organe und zweitens metabolische Funktionen. So findet z. B. die Regulation des Calcium- und Phosphatblutspiegels aktiv über einen hormongesteuerten Knochenauf- und -abbau (dynamisches Gleichgewicht) statt. Zudem enthält das Knochengewebe in den Knochenmarksräumen Stammzellen der Hämatopoese. Makroskopisch kann man prinzipiell zwei unterschiedliche Bauweisen des Knochengewebes unterscheiden: Der spongiöse Knochen (Substantia spongiosa) stellt den inneren Anteil eines Knochens dar. Seine dreidimensionale Struktur besteht dabei aus einem Netzwerk von Knochenbälkchen (Trabekel), die die knochenmarkhaltigen Räume (hämoretikuläres Knochenmark und Fettmark) umschließen. Die meist vertikal und horizontal verlaufenden Trabekel richten sich in ihrer Anordnung und Dichte nach den Beanspruchungsvektoren von Druck- und Zugspannung (Liebich, 1999). Der kortikale Knochen (Substantia compacta) umgibt als äußere Schicht (Substantia corticalis) des Knochens die Substantia spongiosa. An den Wirbelkörpern ist sie bis auf die Areale an den Randleisten (Epiphysen) an den Endflächen sehr dünn und siebartig perforiert. Auf beiden Endflächen eines Wirbelkörpers liegt jeweils eine hyalinknorpelige Endplatte, die mit der kaudalen und kranialen Bandscheibe verbunden ist. Die Grenzschicht zwischen Wirbelkörper und Wirbelendplatte (Epiphyse) ist bei juvenilen Tieren eine Wachstumsfuge. Die Binnenräume des Knochens werden von Endost ausgekleidet, das die Substantia compacta auf ihrer inneren Oberfläche bedeckt und auch die blättchen- und bälkchenförmigen Trabekel der Substantia spongiosa überzieht. Das Endost grenzt somit das Knochengewebe insgesamt gegen die Räume ab, die Knochenmark enthalten. Es setzt sich ferner in die Auskleidung der Haverschen Kanäle sowie der Volkmannschen Knochenkanälchen fort. Nach außen wird der größte Teil des Knochens, mit Ausnahme der hyalinknorpeligen Gelenkflächen, durch das Periost, die Knochenhaut, bedeckt. Dieses Periost vermittelt die Gefäßversorgung des Knochens, die Befestigung von Sehnen und Bändern am Knochen und auch die Schmerzwahrnehmung. Es ist außerdem an Wachstums- und Regenerationsvorgängen im Knochen beteiligt und besteht aus zwei unterschiedlich aufgebauten Schichten. Das Stratum fibrosum, die äußere Schicht der Knochenhaut, ist ein geflechtartiges straffes kollagenfaseriges Bindegewebe und wird vornehmlich mechanisch beansprucht. Die Kollagenfaserbündel dieses Stratum fibrosum strahlen als Sharpeysche Fasern (Fibrae perforantes) in

die Substantia compacta des Knochens ein. Diese befestigen das Periost und die inserierenden Sehnen in der Knochenkompakta. Die zweite Schicht, das Kambium oder Stratum osteogenicum, liegt unter dem Stratum fibrosum dem Knochen direkt an und besteht aus lockerem Bindegewebe, in das nur wenig differenzierte, fibroblasten-ähnliche Osteoprogenitorzellen eingebettet sind. Diese sind mesenchymaler Herkunft und zudem sehr proliferationsfreudig. Aus diesen Vorläuferzellen gehen die Osteoblasten hervor. Die Osteoblasten synthetisieren die organischen Bestandteile der Knochengrundsubstanz, Kollagene, Proteoglykane und Glykoproteine. Im Knochen sind sie auf der Oberfläche von Trabekeln ähnlich eines einschichtigen Epithels nebeneinander angeordnet (Abb. 1). Im Verlaufe der Synthesephasen wechselt die Form der Osteoblasten von einer in der Inaktivität flachen zu einer in der aktiven Phase isoprismatischen Gestalt. Die dabei von den Zellen gebildete, zuerst noch nicht verkalkte Grundsubstanz wird als „Vorknochen“ oder Osteoid bezeichnet. Im weiteren Verlauf mauern sich die Osteoblasten durch die weitere Produktion von Osteoid vollständig ein. Eine vollständig von Knochengrundsubstanz umgebene Knochenzelle wird als Osteozyt bezeichnet. Die mineralisierte Knochengrundsubstanz ist schichtartig um die Knochenzellen angeordnet und bildet eine Knochenhöhle (Lakune) sowie Knochenkanälchen (Canaliculi ossei) für die Zellfortsätze der Knochenzellen. Außer den Zellen werden auch Blutgefäße bei der Ausscheidung des Osteoid mit eingeschlossen. Diese Strukturen treten später in den Haversschen Kanälen auf (Bucher u. Wartenberg, 1997). Osteozyten haben im Gegensatz zu Osteoblasten eine verminderte Stoffwechselaktivität und Syntheseleistung, was sich in ihren spindelförmigen Zelleibern und geringeren Gehalt an Zellorganellen widerspiegelt.

Die im engen Zusammenspiel mit den Osteoblasten stehenden Osteoklasten sind für die Knochenresorption zuständig. Sie werden als vielkernige, amöboid bewegliche, verzweigte Riesenzellen beschrieben (Abb. 2). Dort, wo Osteoklasten den Knochen abbauen, ragen sie meist über die Oberfläche der Knochenbälkchen hinaus. An ihrer Reaktionszone zum Knochen liegen die Zellausläufer der Osteoklasten in den sog. Howshipschen Lakunen, Einbuchtungen die durch den Abbau der interzellulären Knochensubstanz entstehen. Andererseits kann die Knochensubstanz auch entlang der Gefäße durch diese Riesenzellen abgebaut werden (perforierende Resorption) (Eitel *et al.*, 1980; Eitel *et al.*, 1981). Nach Willenegger und Mitarbeitern (1971) dringen Osteoklasten pro Tag bis zu 100 µm weit in die Knochenmatrix vor, dabei ist der Knochenabbau wesentlich effektiver als der Knochenaufbau. Ein Osteoklast ist in der Lage, pro Zeiteinheit die Knochenneubildung von 100 bis 150 Osteoblasten abzubauen (Junqueira u. Junqueira, 1991).

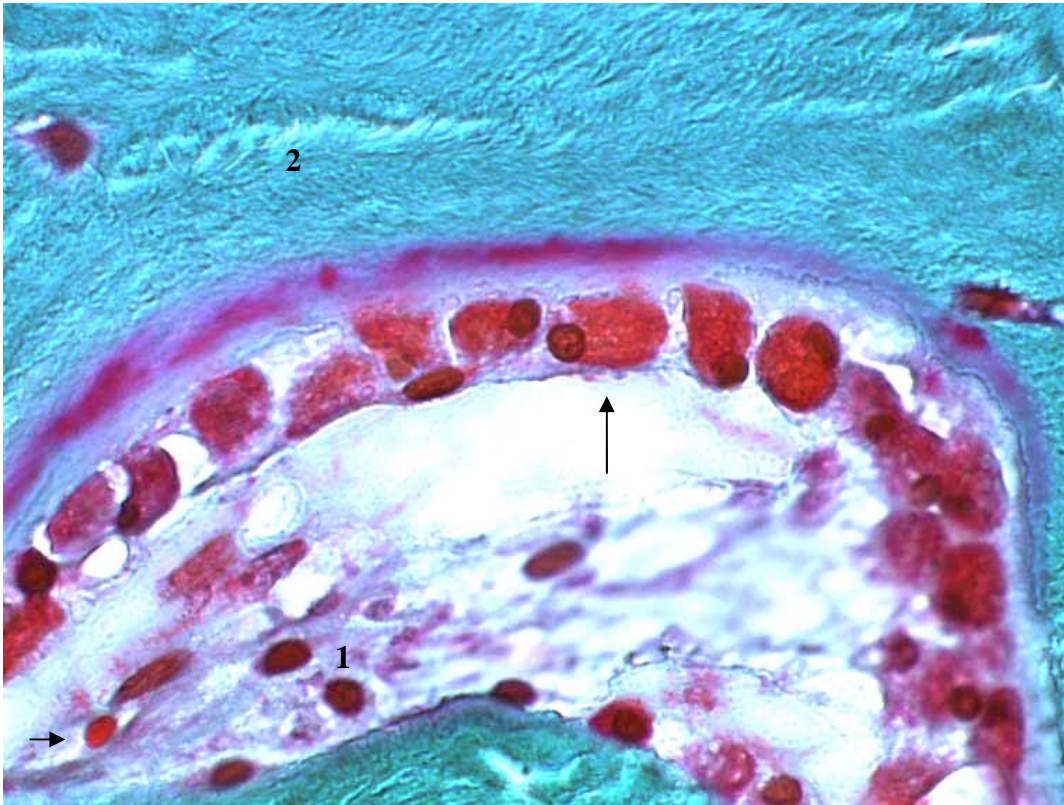


Abb. 1: Osteoidsynthetisierende Osteoblasten (Pfeil groß) und Blutgefäße (Pfeil klein), eingebettet in retikuläres Bindegewebe (1), im Geflechtknochen (2) in einem Halswirbelkörper eines Schafes, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 1000fache Vergrößerung

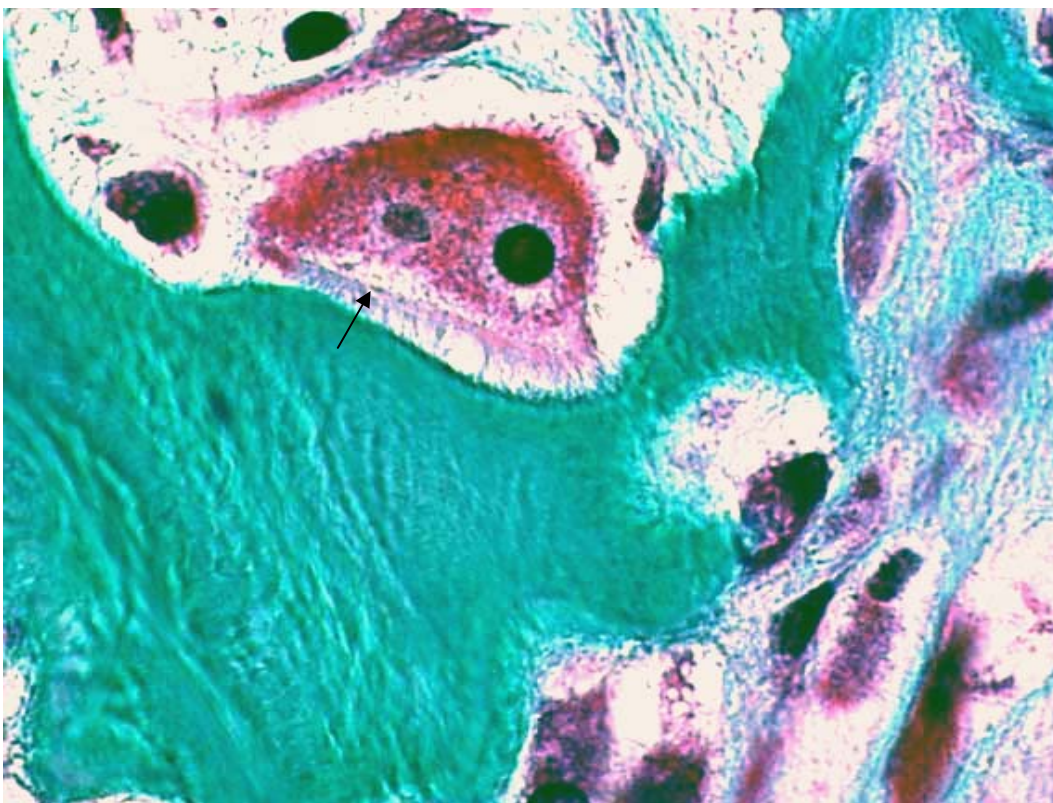


Abb. 2: Polynukleärer Osteoklast (Pfeil) in der Howshipschen Lakune im Geflechtknochen (grün angefärbt) in einem Halswirbelkörper eines Schafes, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 1000fache Vergrößerung

Die Interzellulärsubstanz des Knochengewebes

Die Interzellulärsubstanz, die auch als Knochengrundsubstanz oder -matrix bezeichnet wird, beeinflusst die Materialeigenschaften, also die Festigkeit und Flexibilität, des Knochens maßgeblich. Diese Interzellulärsubstanz besteht zu etwa 50 % aus Mineralien (Liebich, 1999). Den anderen Anteil bilden organische Verbindungen und Hydratationswasser zu gleichen Teilen. Vorherrschend unter den anorganischen Bestandteilen der interzellulären Grundsubstanz sind anorganisches Phosphat (ca. 50 %) und Kalzium (ca. 35 %). Sie liegen im Knochen als Verbindung in Form von hexagonalen gitterartig angeordneten Kristallen, den sog. Apatitkristallen, vor. Dabei überwiegt das Kalzium-Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Der Rest verteilt sich auf Zitrat, Karbonat (6 - 7 %), Nitrat, Natrium, Magnesium, Fluor und andere Spurenstoffe (Remedios, 1999). Die Oberflächenladungen des Hydroxylapatits sind von einem Hydratmantel umgeben. Dieser ist die Voraussetzung für einen Ionenaustausch zwischen den Kristallen und der Umgebung (Zellen und Blutgefäße), was für die Einlagerung und Mobilisierung von Kalzium im Knochen eine wichtige Rolle spielt.

Den größten Anteil an den organischen Komponenten hat das Kollagen mit 90 - 95 %. Es liegt dabei in Form von Kollagenfasern, überwiegend vom Kollagentyp I, vor. Weiterhin sind noch verschiedene, amorphe bzw. nicht-filamentäre Proteine im Knochen enthalten. Einige dieser Substanzen haben Brückenfunktion und verbinden die Mineralien des Knochens mit den Kollagenen wie z. B. das Osteonektin, bzw. mit den Zellen, wie das Osteopontin (Romanowski, *et al.*, 1990).

Arten des Knochengewebes

Histologisch werden aufgrund ihres Aufbaus zwei Typen von Knochengewebe unterschieden, der Geflecht- und der Lamellenknochen. Beide Arten bestehen aus den gleichen Bausteinen, sie unterscheiden sich lediglich in deren dreidimensionaler Anordnung. Das entwicklungs-geschichtlich ältere Knochengewebe ist der Geflechtknochen. Er entsteht sowohl bei der embryonalen und postnatalen Knochenneubildung als auch in den meisten Fällen bei der Knochenbruchheilung zuerst. Charakteristisch für diesen Geflechtknochen ist, dass die Kollagenfasern in der Grundsubstanz keine einheitliche Verlaufsrichtung haben und unterschiedlich dicke Bündel bilden. Der Gehalt an Mineralien ist im Geflechtknochen niedriger als im Lamellenknochen, derjenige an Osteozyten ist aber höher. Der Geflechtknochen wird in der Regel während der Entwicklung durch Lamellenknochen ersetzt, der sich durch eine besondere Festigkeit gegenüber Zug- und Biegekräften auszeichnet. Am Skelett ausgewachsener Individuen tritt Geflechtknochen nur zu Reparationszwecken, z. B.

zur Überbrückung von Knochendefekten, auf. Den weitaus größten Anteil im adulten Skelett, welches durch seine tragende Funktion starken Druck- und Zugkräften ausgesetzt ist, nimmt der Lammellenknochen ein (Liebich, 1999). Dieser Lamellenknochen ist durch die typische, regelmäßige Anordnung von Kollagenfibrillen in unterschiedlich verlaufenden Lamellensystemen, z. B. in der kleinsten funktionellen Einheit, dem Osteon, charakterisiert. Mit Ausnahme der Spongiosa und der parallel verlaufenden äußeren und inneren Generallamelle der Substantia compacta, besteht die Grundeinheit des Lamellenknochens aus dem Osteon oder Haversschen System (Abb. 3). Ein solches Osteon besteht aus einem Blutgefäße führenden und Nerven enthaltenden retikulären Bindegewebe im Zentralkanal (Havers-Kanal) und den etwa 5 - 20 µm dicken, diesen Kanal konzentrisch oder auch exzentrisch umgebenden Speziallamellen (Havers-Lamellen). Als Querverbindungen zwischen benachbarten Zentralkanälen verlaufen die Volkmann-Kanäle, über die auch Gefäße aus dem Periost bzw. Endost in den Lamellenknochen eintreten. Die Verbindung zwischen den in Knochenhöhlen eingeschlossenen Osteozyten stellen Canaliculi ossei (Primitivkanälchen) her, in denen die untereinander verbundenen Zellfortsätze der Osteozyten liegen (Knoche *et al.*, 1980). Von funktioneller Bedeutung ist, dass die Kollagenfasern in jeder Lamelle einen zumeist schraubenförmigen Verlauf haben, wobei die Verlaufsrichtung und der Steigungswinkel von Lamelle zu Lamelle wechselt, woraus eine dem Sperrholz ähnliche Struktur resultiert. Durch ständig ablaufende Umbauvorgänge im Knochen kommt es zu einem Abbau vorhandener Osteone und gleichzeitig zu einem Aufbau neuer Osteone. Von früheren Osteonen bleiben schließlich nur noch Lamellenbruchstücke übrig, die als Schaltlamellen zwischen neugebildeten Osteonen liegen und mit ihnen ein lückenloses Gefüge bilden (Mosimann u. Kohler, 1990; Bucher *et al.*, 1997). Schaltlamellen und Osteone werden durch eine fibrillenarme Grundsubstanzschicht, die lichtmikroskopisch als lichtbrechende Kittlinie zu sehen ist, verbunden (Geyer, 1982). Eitel und Mitarbeiter (1981) unterscheiden primäre und sekundäre Osteone. Primäre Osteone, die als Appositionsosteone durch konzentrische Anlagerung von Knochengrundsubstanz um ein zentrales Gefäß herum entstehen, bilden sich nur an präformierten Knochenoberflächen. Bei höher entwickelten Spezies werden die nur foetal und unmittelbar postnatal vorhandenen Primärosteone während der anschließenden Wachstumsphase durch Sekundärosteone, die sog. Substitutionsosteone, ersetzt. Im Gegensatz zu Menschen und Hunden, bei denen eine Sekundärosteonenstruktur vorliegt, weist der Knochenbau von Schafen, Ratten und Kaninchen eine Primärosteonenstruktur auf (Eitel *et al.*, 1981).



Abb. 3: Aufbau von Lamellenknochen; Dargestellt sind zwei Haverssche Kanäle (1) mit innenliegendem osteoidsynthetisierendem Osteoblastensaum, Blutgefäßen und retikuläres Bindegewebe; um die Kanäle sind Speziallamellen konzentrisch angeordnet (Klammer), in denen Osteozyten (2) liegen; Schaf, Trichromärbung nach Masson und Goldner, 100fache Vergrößerung

Aufbau des Halswirbels und die Verbindung der Wirbel untereinander

Die Halswirbelsäule des Schafes besteht aus sieben Halswirbeln (Vertebrae cervicales) (Abb. 4, Abb. 5). Von ihnen werden, ihrer abweichenden Bauart wegen, der erste Atlas, der zweite Axis genannt und die übrigen einander weitgehend ähnlichen Wirbel werden nach ihrer Position benannt. Ein Wirbelsäulenbewegungssegment setzt sich aus der funktionellen Einheit zweier gelenkig miteinander verbundener Wirbel, der die Wirbelkörper verbindenden Zwischenwirbelscheibe, den echten Wirbelgelenken und dem dazugehörigen Bandapparat zusammen. Speziell der dritte und vierte Halswirbel des Schafes besitzen eine deutliche Crista ventralis, einen gut ausgeprägten, fast halbkugeligen Wirbelkopf und eine entsprechend geformte, tiefe Wirbelpfanne mit glatter Extremitas cranialis bzw. caudalis. Der Wirbelkörper trägt den Wirbelbogen, der mit ihm zusammen das Wirbelloch, Foramen vertebrale, begrenzt. Die Gesamtheit aller Foramina vertebralia stellt den Wirbelkanal, Canalis centralis, her, in dem das Rückenmark mit seinen Hüllen und austretenden Nerven, Blutgefäße, Fett und lockeres Bindegewebe eingebettet ist. Der Wirbelbogen trägt niedrige, oft nur leistenförmige Processus spinosi, die kaudalwärts höher werden, und stark ausgebildete Quer- und

Gelenkfortsätze. Jeder Querfortsatz, ausgenommen derjenige des siebten Halswirbels, ist an seiner Basis von einem Foramen transversarium durchbrochen, so dass ein Canalis transversarius entsteht. Die Wirbelkörper, die kaudal an Länge abnehmen, stehen durch die Zwischenwirbelscheiben (*Disci intervertebrales*), die Wirbelbögen durch Wirbelbogengelenke (*Articulationes intervertebrales*) miteinander in Verbindung. Ferner sind zwischen Wirbelkörpern und Wirbelbögen lange und kurze Bandzüge ausgebildet. Die Wirbelkörperverbindung ist ein unechtes, spaltloses Gelenk, während die Wirbelbogengelenke echte Gelenke mit Gelenkspalt und Gelenkkapsel darstellen. Der Bandapparat der Halswirbelsäule wird in kurze Bänder, die zwei benachbarte Wirbel miteinander verbinden, und lange Bänder, welche über mehrere Wirbel hinwegziehen, unterteilt. Zu den kurzen Bändern gehören die *Ligg. interspinalia*, - *intertransversaria* und - *interarcualia*, die zwischen den Dornfortsätzen bzw. den Querfortsätzen resp. den Wirbelbögen verlaufen (Abb. 6). Die langen Bänder der Halswirbelsäule sind das *Lig. longitudinale dorsale*, welches am Boden des Wirbelkanals liegt, und das *Lig. longitudinale ventrale*, das an der Ventralseite der Wirbelkörper verläuft. Des weiteren gehört noch das *Lig. nuchae*, das Nackenband, zu den Bändern der Halswirbelsäule (Abb. 6) Die arterielle Blutversorgung der Halswirbelsäule erfolgt durch die *Arteria vertebralis*. Sie zieht vom sechsten zum dritten Halswirbel kraniodorsal. Im Wirbelkanal sind die *Rami spinales* der *A. vertebralis* jeder Seite untereinander und zusätzlich mit der *A. spinalis ventralis*, dem unpaaren Gefäß in der *Fissura mediana* des Rückenmarkes, verbunden. Äste des periostalen Gefäßnetzes versorgen den Knochen. Hierbei sichern Anastomosennetze auf der Vorder- und Seitenfläche der Wirbelkörper sowie Längs- und Queranastomosen auf ihrer Hinterfläche und im Bogenbereich einen ausreichenden Kollateralkreislauf. Die durch die *Foramina nutritia* eintretenden Gefäße versorgen das Knochenmark im Wirbelkörper. Die Ernährung der gefäßlosen Zwischenwirbelscheiben erfolgt durch Diffusion aus dem Spongiosabereich der Wirbelkörper. Venöses Blut wird über die *Plexus venosi vertebrales externi* und *interni* abgeleitet und den *Venae vertebrales* zugeführt.

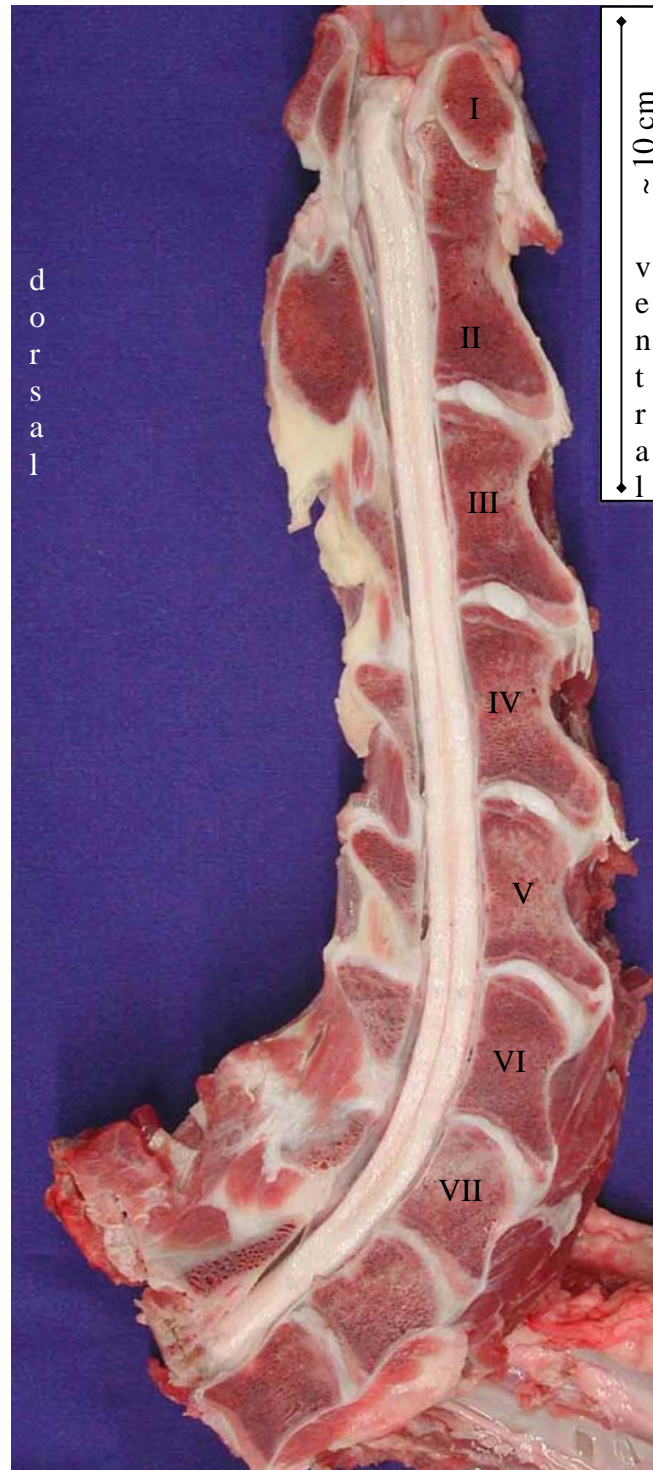


Abb. 4: Schafshalswirbelsäule; Medianschnitt durch ein Nativpräparat, I - VII: Halswirbel 1 - 7 (C 1 - 7)

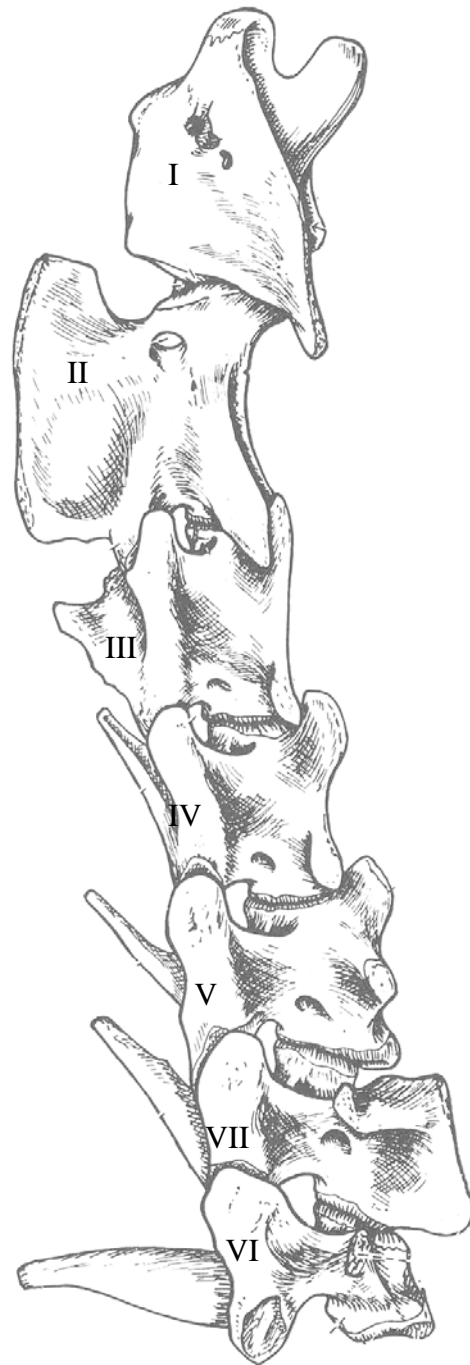


Abb. 5: Anatomische Zeichnung einer nativen Schafshalswirbelsäule, Zietzschmann, aus Nickel (1992), Band 1; I - VII: Halswirbel 1 - 7 (C 1 - 7)

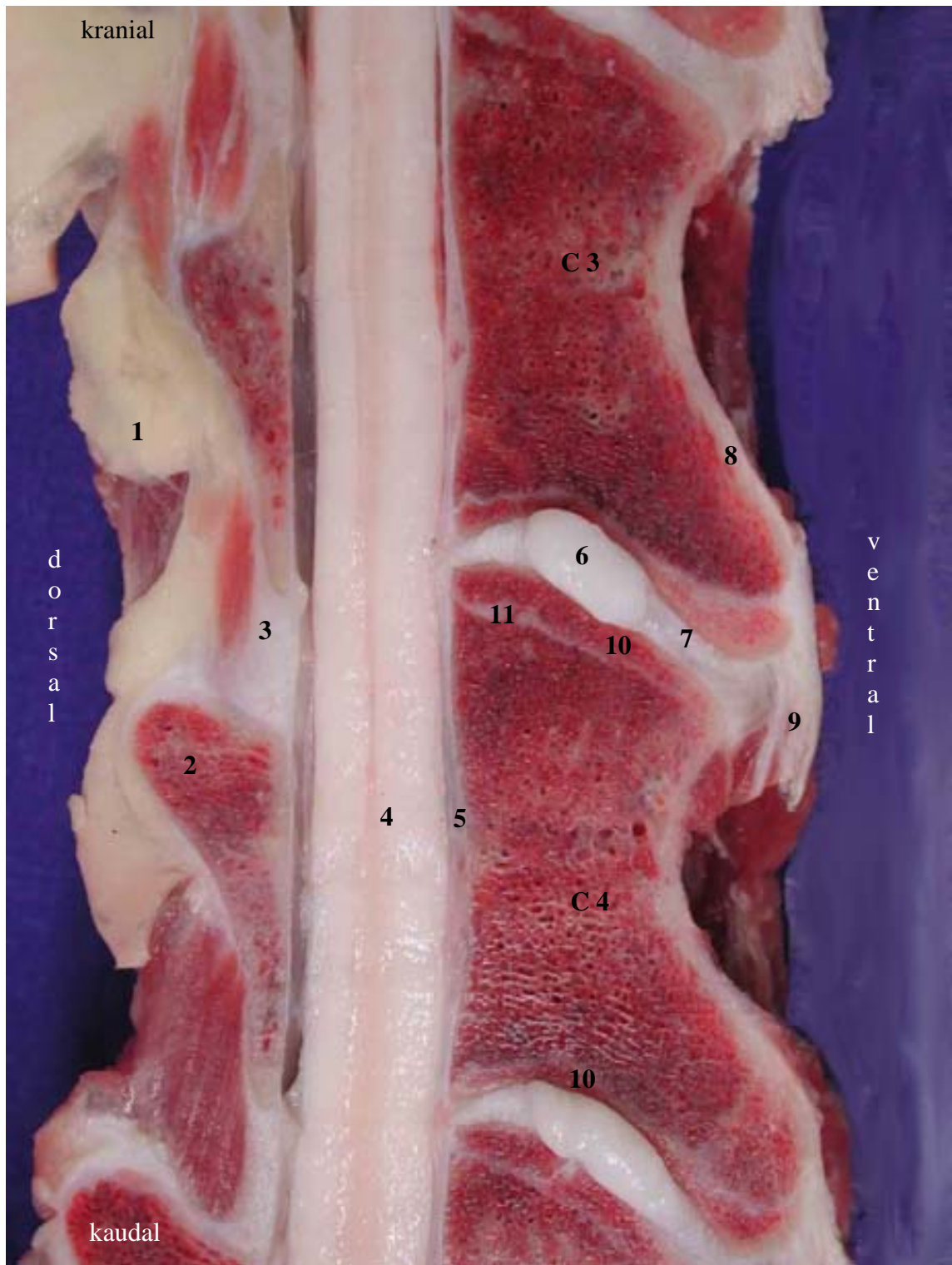


Abb. 6: Halswirbelsäulensegment C 3 / C 4. Ausschnitt aus Abb. 4, anatomische Strukturen: (1) Ligamentum nuchae (abgesetzt), (2) Processus spinosus, (3) Ligamentum interarcuale, (4) Rückenmark, (5) Ligamentum longitudinale dorsale, (6) Discus intervertebralis mit Nucleus pulposus und (7) Anulus fibrosus, (8) Crista ventralis, (9) Ligamentum longitudinale ventrale, (10) kraniale und kaudale Epiphyse = „Wirbelendplatte“, (11) hyalinknorpelige Wachstumsfuge

Aufbau der Zwischenwirbelscheibe

Die Zwischenwirbelscheiben (Disci intervertebrales) dienen der Abfederung von Stößen, die die gesamte Wirbelsäule betreffen, und schützen benachbarte Wirbelkörper vor Schäden bei Abscherung. Diese Zwischenwirbelscheiben (Abb. 6 und 7) bestehen aus einem äußeren faserigen Anulus fibrosus und einem inneren Nucleus pulposus, dessen Wassergehalt bei über 80 % liegt. Der Anulus fibrosus besitzt eine äußere dichte Faserschicht, die mit dem Periost des Wirbelkörpers in Verbindung steht, und einen inneren Faserknorpel. Hyaline Knorpelplatten grenzen den Anulus fibrosus und den Nucleus pulposus von den sich anschließenden Wirbelkörpern ab (Nickel *et al.*, 1992). Im histologischen Tangentialschnitt weisen die Zwischenwirbelscheiben ein typisches Fischgrätenmuster auf. Dieses lässt sich durch die rechtwinkelige Anordnung der Kollagenfaserbündel zueinander erklären. Der zentral gelegene Nucleus pulposus leitet sich von der Chorda dorsalis ab und besteht aus amorph-viskösen hyaluronsäurereichen Zellen.

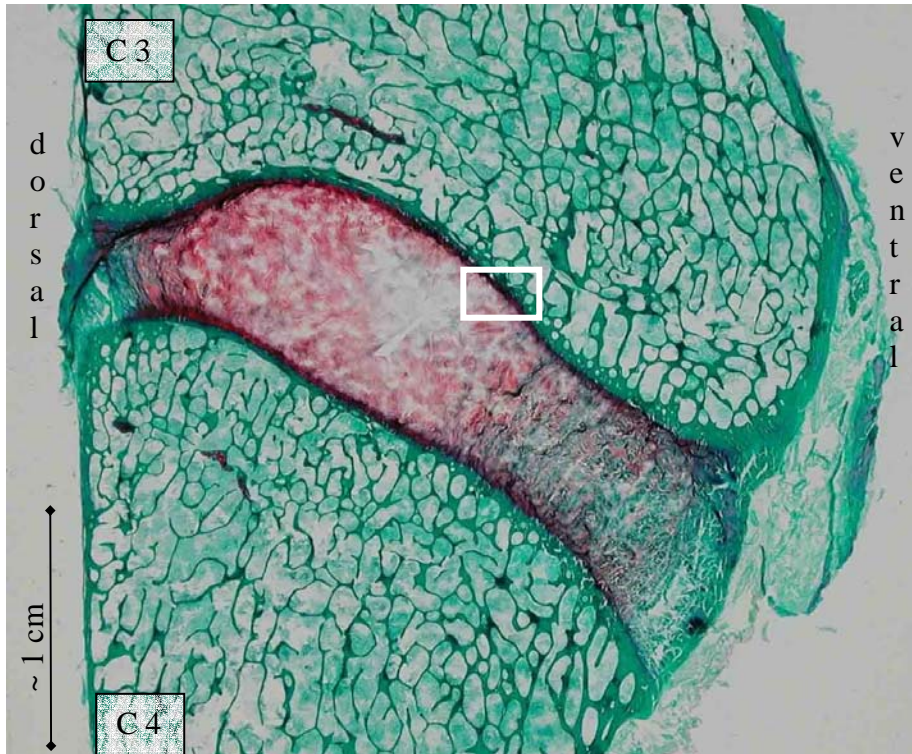


Abb. 7: Histologisches Präparat des Halswirbelsäulensegment C 3 / C 4 eines Schafes; Safranin - Orange / Lichtgrün, Knochengewebe grün, Nucleus pulposus rot gefärbt

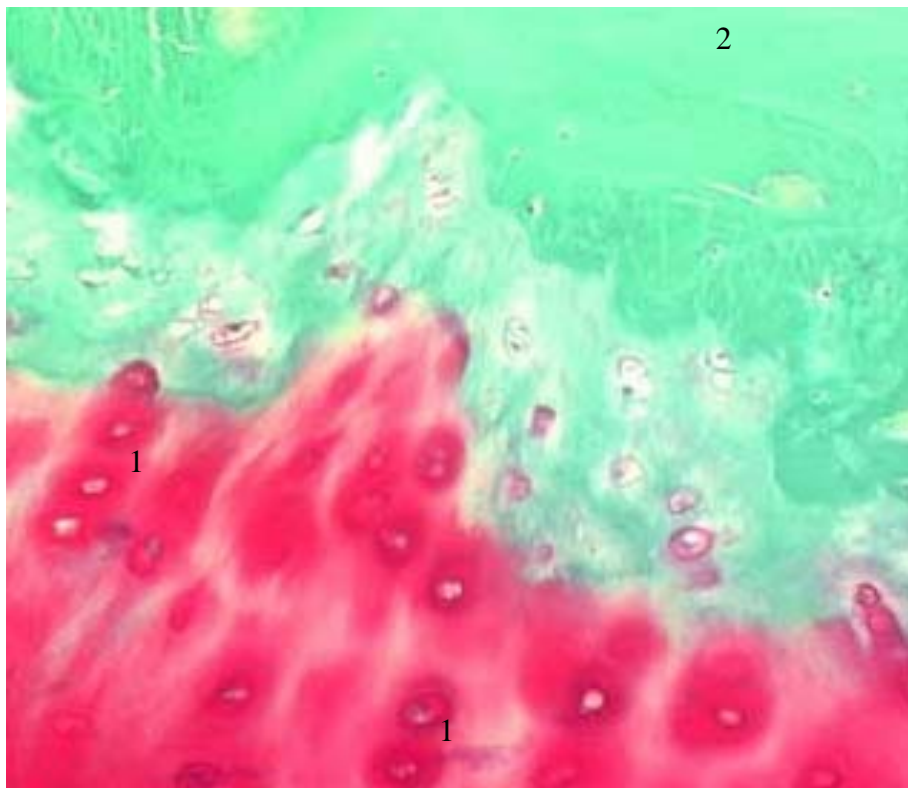


Abb. 8: Ausschnitt aus Abb. 7; Wirbelkörperendplatte: Hyaline, säulenförmig angeordnete dunkelrote Knorpelzellen (1) prägen diesen Übergangsbereich zwischen grün angefärbten Wirbelkörperknochen (2) und faserknorpeligem Bandscheibengewebe, Schaf, Safranin-Orange / Lichtgrün, 400fache Vergrößerung

Knochenbruchheilung, Umbau des Knochengewebes

Ein Charakteristikum des Knochengewebes ist seine Fähigkeit, sich ändernden Belastungen anzupassen. Dabei liefern das Periost und das Endost zunächst ein indifferentes Keimgewebe, aus dem die entstehenden Osteoblasten zur Knochenneubildung fähig sind (Kitt u. Schulz, 1990). Das Knochengewebe befindet sich in einem ständigen, lebenslangen Prozess von Ab-, Um- und Aufbauvorgängen. Diese Vorgänge, die als Remodeling bezeichnet werden, finden je nach Beanspruchung des Knochens statt und erhalten somit seine mechanische Stabilität (Binnington, 1990). In seinem „Gesetz der Transformation“ beschrieb Wolff bereits 1891 das Remodeling als funktionelle Anpassung der inneren Knochenstruktur an die einwirkenden Kräfte (Wolff, 1981).

Nach Willenegger und Mitarbeitern (1971) unterscheidet man die primäre (direkte) und die sekundäre (indirekte) Knochenbruchheilung. Bei der primären Knochenbruchheilung stehen die Frakturrenden in anatomisch korrekter Stellung fugenlos übereinander. Dieses ist nur bei unvollständigen Brüchen (Grünholzfraktur, Fissur) gegeben oder wenn die Fragmente durch eine stabile Osteosynthese ideal reponiert und ruhiggestellt sind. Dieser formschlüssige Kontakt der Frakturrenden mit Erneuerung der Osteone als alleinigen Träger des Heilungsvorganges wird mit dem Begriff „Kontaktheilung“ bezeichnet. Hierbei kommt es zu einem vermehrten Umbau der Haversschen Systeme, bei dem regenerierende Osteone den Frakturspalt durchwachsen (Schweiberer u. Schenk, 1977). Die Spaltheilung, die zweite Form der primären Knochenbruchheilung, stellt sich als zweiphasiges Geschehen dar. Zu Beginn wird der durch den Bruch entstandene Spalt mit Knochengewebe ausgefüllt und anschließend osteogen verzapft, ohne dass formverändernde Resorptionsvorgänge an den Kortikalisenden stattfinden. Die Distanzgrenze zweier Frakturrenden für eine primäre knöcherne Überbrückung liegt - mikroskopischen Untersuchungen und Biopsien aus Frakturen zufolge - bei maximal 0,5 mm (Schenk u. Willenegger, 1977).

Ist der Frakturspalt größer und stehen die Bruchenden nicht fugenlos übereinander, so wie es bei der Spondylodese zweier Wirbelkörper der Fall ist, wird eine sekundäre Knochenbruchheilung einsetzen. Dabei wird der Frakturspalt über eine endostale und periostale Kallusbildung aus appositionell angelagerten Geflechtknochen überbrückt und stabilisiert. Hierbei ist das Ausmaß der Kallusbildung von der Stärke der interfragmentären Bewegung abhängig (Binnington, 1990). Ein gewisses Ausmaß von Beweglichkeit in der Fraktur unterstützt die Heilung, wobei aber andererseits zuviel Instabilität den Heilungsverlauf verzögert (Goodship u. Kenwright, 1985). Im Laufe der Frakturheilung differenziert sich das zuerst gebildete Granulationsgewebe im Bereich des Frakturspalt zu faserigem Bindegewebe und Faser-

knorpel weiter, um dann schließlich durch Geflechtknochen ersetzt zu werden (Melcher u. Irving, 1962; Remedios, 1999). Entsprechend den mechanischen Belastungen, die in der Fraktur wirken, erfolgt in der letzten Phase der Heilung der stete Umbau von Geflecht- zu Lamellenknochen. Gleichzeitig kommt es zum Abbau der Kallusmassen, wobei sich dessen Struktur den physiologischen anatomischen Strukturen angleicht (Schenk *et al.*, 1977, Willenegger *et al.*, 1971).

Störungen der Spondylodese

Als häufigste Störung der Spondylodese benachbarter Wirbelkörper tritt die verzögerte Heilung (delayed union) bzw. die Bildung einer Pseudarthrose auf (non-union). Bildet sich nach der Verletzung des Knochens keine knöcherne Überbrückung, so spricht man von einer Pseudarthrose, einer falschen Gelenkbildung (Roche, 2003). Hierbei ist die Umwandlung des bindegewebigen, faserknorpeligen in den knöchernen Kallus gestört. Ursachen für die Ausbildung von Pseudarthrosen sind allgemein Weichteilinterposition in den Frakturspalt, Dislokation bzw. Distraction der Bruchenden, mangelhafte Ruhigstellung sowie verzögerte Kallusbildung oder starker Gewebeabbau. Pseudarthrosen werden im Hinblick auf ihre Vitalität in hypertrophe und atrophe Pseudarthrosen unterteilt. Erstere weisen an den Knochenenden einen ausreichenden Stoffwechsel auf, die Gefäße werden aber aufgrund der Instabilität an der Überbrückung des Frakturspalts komprimiert und der Blutfluss dadurch behindert. Meist reicht eine zusätzliche Ruhigstellung der Fraktur zur Ausheilung aus. Bei atropen oder avitalen Pseudarthrosen entwickelt sich durch traumatische Schädigung, Infektionen oder Zirkulationsstörungen eine Knochennekrose (Nekrosepseudarthrose) an den Frakturrenden, die nur sehr langsam durch Ersatz des abgestorbenen Gewebes knöchern durchgebaut wird (Schenk *et al.*, 1977).

Die obigen Ausführungen beziehen sich auf Pseudarthrosen der Röhrenknochen, die recht umfangreich untersucht worden sind. Auf dem Gebiet der intervertebralen Pseudarthrosen nach Spondylodese, die aufgrund der Genese und Struktur unterschiedlich sind, gibt es dagegen kaum histologische Studien. Bislang wurden von Heggeness und Esses (1991) eine Klassifikation und histologische Untersuchungen lumbaler Pseudarthrosen der kleinen Wirbelgelenke veröffentlicht (Heggeness *et al.*, 1993). Klinische Studien belegen, dass Spondylodese-Operationen an der Halswirbelsäule mit einer Pseudarthrosenrate von bis zu 20 % einhergehen (DePalma *et al.*, 1972). Dabei wird bei der Beurteilung der Heilungsergebnisse weitgehend auf radiologische Befunde oder subjektive Patientenbefragungen zurückgegriffen. Diese Parameter können aber das Vorhandensein oder Fehlen einer soliden

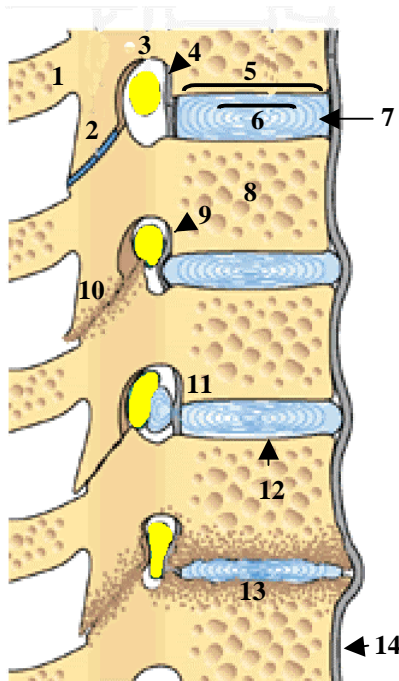
knöchernen Fusion der Wirbelkörper nicht zufriedenstellend beweisen (Sacks, 1965). Erst die histologische Untersuchung des Gewebes im Fusionsgebiet ermöglicht eine eindeutige Aussage über die Qualität der Verbindung zwischen den Wirbelkörpern.

2.2 Anteriore intervertebrale Spondylodese der Halswirbelsäule

2.2.1 Indikationen und Technik

Diskopathien des mittleren und unteren Abschnittes der Halswirbelsäule, seien sie nun traumatischer oder degenerativer Natur (Abb. 9), können einschneidende gesundheitliche Beeinträchtigungen und sozioökonomische Probleme für die betroffenen Patienten hervorrufen. Seit der Einführung des anterioren Zugangs zur Halswirbelsäule durch Robinson (1964) und der anterioren intervertebralen Spondylodese durch Smith-Robinson (Aronson *et al.*, 1968) und Cloward (Shimomura *et al.*, 1967) werden weltweit die nicht konservativ zu behandelnden zervikalen Diskopathien chirurgisch versorgt. Durch die anteriore zervikale Diskektomie ist die sichere Dekompression des Spinalkanals und der Foramina intervertebralia möglich. Gleichzeitig kommt es zu einer Linderung des Schmerzes und zu einer Abnahme der Radikulopathie und Myelopathie. Jedoch kann eine alleinige zervikale Diskektomie ohne anschließende Rekonstruktion des sagittalen Wirbelsäulenprofils durch eine intervertebrale Stabilisierung zu einem Kollaps des Bandscheibenraums mit kyphotischer Fehlstellung im betroffenen Segment und daraus resultierenden klinischen, insbesondere neurologischen Beschwerden, führen. Deshalb wird generell nach Diskektomie eine zusätzliche anteriore intervertebrale Spondylodese des betroffenen Segments unter Erhalt der Bandscheibenraumhöhe empfohlen (Brunon *et al.*, 1996; Cloward, 1988; Ebersold *et al.*, 1995; Ducker *et al.*, 1993; Smith u. Robinson, 1958). Diese Fusion der benachbarten Wirbelkörper kann mittlerweile durch diverse Behandlungsmethoden erreicht werden. Dabei haben unterschiedliche Faktoren entscheidenden Einfluss auf die Ausbildung einer knöchernen Verbindung zwischen den Wirbelkörpern. Generell ist der Allgemeinzustand des Patienten bedeutsam, insbesondere bestimmen die Art und Qualität des intervertebralen Implantates den Erfolg der Spondylodese. Folgende Eigenschaften zeichnen ein geeignetes Implantatmaterial für die zervikale Spondylodese aus:

- Das Implantat sollte zur Aufrechterhaltung der Intervertebralraumhöhe, besonders hinsichtlich axialer Kompression, mechanisch stabil sein.
- Es sollte osteokonduktiv sein, also dem einwachsenden Knochen eine Leitstruktur bieten.
- Das Implantatmaterial sollte eine möglichst geringe immunologische Aktivität aufweisen, um eine lokale Entzündungsreaktion mit Osteolyse und vermindertem Knochenwachstum zu verhindern.
- Gerade im Hinblick auf das bislang ungewisse Nebenwirkungsprofil und Schicksal von Dauerimplantaten sollte das geeignete Implantat bioresorbierbar sein und entsprechend der Geschwindigkeit der Knochenneubildung vom Organismus abgebaut werden.



1. Dornfortsatz
2. Intervertebralgelenk
3. Spinalnervenwurzel im Foramen intervertebrale
4. hinteres/dorsales Längsband
5. Bandscheibe
6. Nukleus pulposus
7. Anulus fibrosus
8. Wirbelkörper
9. Anulusschwäche
10. Degeneratives Intervertebralgelenk
11. Bandscheibenprolaps, Druck auf Nervenwurzel
12. Wirbelkörperendplatte
13. Degenerative Bandscheibe mit Bildung von Osteophyten
14. vorderes/ventrales Längsband

Abb. 9: Schematische Darstellung modifiziert nach Roche Lexikon Medizin-online (2003) einer Wirbelsäule im Längsschnitt mit verschiedenen pathologischen Veränderungen der Bandscheiben (Diskopathien), die als Indikation zur Spondylodese gewertet werden

2.2.2 Wirbelkörperinterponate

2.2.2.1 Beckenkammspan

Ein diesen oben genannten Kriterien entsprechendes Implantat ist der seit Jahrzehnten verwendete autologe trikortikale Beckenkammspan, bei dem die klinische Erfolgsrate der Spondylodese in Form einer soliden knöchernen Durchbauung bei 88 - 97 % liegt (DePalma *et al.*, 1972; Bohlman *et al.*, 1993; Brodke u. Zdeblick, 1992). Die osteokonduktiven und

osteoinduktiven Eigenschaften des Knochenspans, die sich durch die im Transplantat befindenden Osteozyten, Osteoblasten sowie mesenchymale Zellen begründen, führen zu einer vollständigen monosegmentalen osseären Fusion des Zwischenwirbelraumes nach drei bis sechs Monaten.

Dabei findet die knöcherne Inkorporation des Spans in fünf verschiedenen Phasen statt, wie sie Goldberg und Stevenson (1987) beschrieben haben.. Der Organismus reagiert auf den eingebrachten Knochenspan mit einer Entzündungsreaktion. Während der ersten postoperativen Woche kommt es zur Einwanderung von Entzündungszellen. Ab der zweiten Woche entsteht Granulationsgewebe und daran schließen sich die Phasen der Vaskularisation und Osteoinduktion an. Der Span wird allmählich mit Nährstoffen und Osteoprogenitorzellen aus dem umgebenen Gewebe versorgt. Die Osteoprogenitorzellen differenzieren sich schließlich zu Osteoblasten und beginnen, neue Knochensubstanz zu bilden. Es wird angenommen, dass bone morphogenetic proteins (BMPs) aus dem Spangewebe die Mediatoren für diese Osteoinduktion sind. Der nächste Schritt der Spaninkorporation ist die Osteokonduktion. Sie wird als dreidimensionaler Wachstumsprozess beschrieben, in dem Kapillaren, perivaskuläres Gewebe und Osteoprogenitorzellen in den Span einwachsen und dabei seine Knochenbälkchen als Leitschiene nutzen. Nach Monaten sind diese Vorgänge abgeschlossen, der Span unterliegt dem Remodeling und wird zu stabilem funktionstüchtigem Knochen, womit die knöcherne Verbindung benachbarter Wirbelkörper hergestellt ist. Ein weiterer Vorteil eines autologen Knochenspans ist, dass er im Gegensatz zu Fremdmaterialien keine immunologischen Reaktionen auslöst, die zu Osteolysen führen können.

Andererseits ist bei der Verwendung eines autologen Beckenkammspans als intervertebrales Implantat nicht in jedem Fall eine knöcherne Verbindung zwischen Wirbelkörpern zu erzielen und es kommt in 4 - 20 % zur Bildung von Pseudarthrosen. Des weiteren wurden auch Sinterung, Wanderung und Frakturen des Spans registriert, die zu kyphotischer Fehlstellung der Halswirbelsäule mit daraus resultierenden neurologischen Symptomen führen können (Brown *et al.*, 1976; Villas *et al.*, 1994). Ein weiterer limitierender Faktor bei der Anwendung des autologen Knochenmaterials ist seine begrenzte Verfügbarkeit, was speziell bei multi-segmentalen Spondylodesen von Bedeutung ist. Nicht zu unterschätzen sind ebenso die Nachteile für den Patienten, die sich aus der operativen Entnahme des Beckenkammspans ergeben. So tritt eine Entnahmemorbidität mit einer Häufigkeit von 10 - 39 % auf (Kurz *et al.*, 1989; Arrington *et al.*, 1996; Banwart *et al.*, 1995). Man kann dabei typische Frühkomplikationen, wie Wundhämatome (Sawin *et al.*, 1998; Savolainen *et al.*, 1994), Schmerzen an der Entnahmestelle und Wundinfektionen (Schnee *et al.*, 1997), den Langzeit-

komplifikationen, wie Narbenbildung (Banwart et al., 1995; Hill *et al.*, 1999), Gefäß- und Nervenläsionen, Muskelverletzung und -herniation sowie Dislokation des Kreuz-Darmbein-gelenkes und Beckenfrakturen mit Ausbildung von Pseudarthrosen gegenüberstellen.

2.2.2.2 Alternative Implantatmaterialien

Neben dem autologen trikortikalen Beckenkammspan kommen auch andere Fusionsmaterialien zum Einsatz. Dadurch ist es zwar möglich, die Entnahmemorbidität zu umgehen, doch wirken sich die unterschiedlichen Implantate auch negativ auf den Erfolg der Spondylodese aus. Allogene Implantate werden im Gegensatz zu autologen Materialien wesentlich langsamer knöchern integriert. Dieses ist hauptsächlich auf die Immunantwort des Empfängers auf die im Fremdmaterial enthaltenen Antigene zurückzuführen (Bos *et al.*, 1983; Goldberg *et al.*, 1987). Aufgrund dieser Reaktionen setzt die Osteoinduktion und -konduktion verzögert ein, was über einen Stabilitätsverlust des allogenen Implantates bis hin zu seinem Kollaps führen kann. Dabei ist die Stärke der Immunantwort von den im Implantat enthaltenen lebenden Spenderzellen abhängig. Frisch eingefrorenes Material erzeugt eine intensivere Immunantwort als gefriergetrocknete Implantate. In Studien am Tier konnte gezeigt werden, dass der allogene Beckenkammspan dem autologen unterlegen ist (Zdeblick *et al.*, 1992). Auch in klinischen Studien wurde mittels autologem Span eine 92 %ige Fusionsrate im Gegensatz zum Fusionserfolg von 78 % mit allogenem Material ermittelt (Zdeblick u. Ducker, 1991). Ebenso zeigte der Einsatz von allogener demineralisierter Knochenmatrix im Vergleich zum autologen Beckenkammspan eine um 10 % höhere Pseudarthrosenrate (An *et al.*, 1995). Die Verwendung von allogener Fibula als Alternative zum autologen Beckenkammspan weist nach Young und Rosenwasser (1993) ähnliche Probleme auf. Sicher muss der Nutzen allogener Implantate den Risiken der Krankheitsübertragung – speziell von HIV – und den Unterhaltskosten von Knochenbanken inklusive der strikten Qualitätssicherung gegenübergestellt werden. Bei xenogenen Implantaten, gewonnen aus Rinderknochen, konnte ein Fusionserfolg von 50 % ermittelt werden (Wigfield u. Nelson, 2001). Es kommt oft zu Entzündungsreaktionen im umgebenden Gewebe und zu mangelhafter Osseointegration des Implantats (Espersen *et al.*, 1987; Rawlinson, 1994). Für implantierte Kunststoffe, wie Polymethylmethacrylat (PMMA) und das biocompatible osteoconductive Polymer (BOP), konnten nur in ihre Fähigkeit als „Abstandshalter“ nachgewiesen werden. Sie besitzen weder ein osteoinduktives noch ein osteokonduktives Potential (van den Bent, *et al.*, 1996; Hafez u. Crockard, 1997).

2.2.2.3 Cages

Die hohen Komplikationsraten, die bei der Verwendung von autologen trikortikalen Beckenkammspänen auftreten, führten zur Entwicklung von sogenannten „Cages“ (Käfigen) als intervertebrale Abstandhalter und Stabilisatoren. Seit 1986 wird der Cage nach Harms (2000) verwendet (Abb. 10 a). Es handelt sich dabei um ein zylindrisches, drahtkorbähnliches, metallisches Implantat, den sog. „titanium-mesh-cage“, der, mit autologer Spongiosa gefüllt, zur interkorporellen Spondylodese verwendet wird. Bagby stellte 1988 erstmals einen Cage im Korbdesign zur lumbalen Wirbelkörperperfusion vor. Gemeinsam mit dem Veterinärmediziner Grant führte er seine Studien an Pferden durch, die an dem Wobbler-Syndrom, einer Form der spondylarthrotischen Myelopathie, litten. Nach Füllung des Bagby-Korbes mit autologer Spongiosa wurde dieser im teilweise diskektomierten Intervertebralraum positioniert, wobei seine formschlüssige Verankerung und die Cagepositionierung unter Distraction (principle of distraction and compression; Bagby, 1988) eine zusätzliche Sicherung mittels Spondylodeseplatte unnötig machte. Die Genesung der so operativ versorgten Pferde war derart erfolgreich, dass einige sogar wieder professionelle Rennen laufen konnten (DeBowes *et al.*, 1984). Aus diesen Studien ging letztlich der „Bagby and Kuslich (BAK)-Cage“ hervor, der mit großem Erfolg operativ eingesetzt wurde. Daraufhin erfolgte eine Entwicklung, in deren Verlauf eine Vielzahl von Implantaten unterschiedlichsten Designs (vertikale Ringe, horizontale Zylinder, offene Boxen u. a.; Abb. 10 b) und verschiedenster Materialien (Stahl, Titan, Karbon) entworfen wurden und zum Einsatz am Patienten kamen (Brantigan *et al.*, 1994; Kuslich *et al.*, 1998; Ray, 1997).

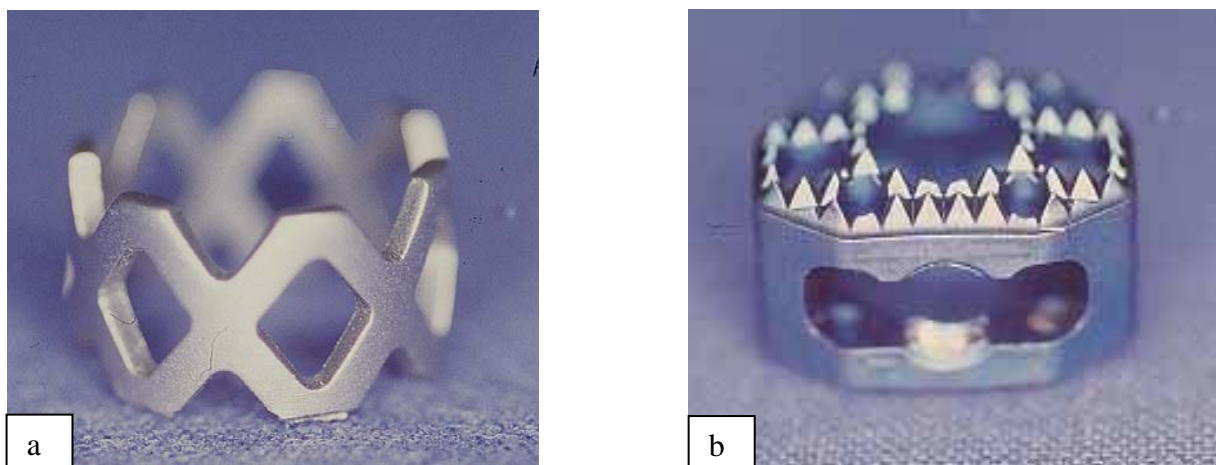


Abb. 10 a u. b: Beispiele für häufig verwendete metallische Cages: a) Cage im Zylinderdesign; Harms – Cage[®], b) Cage im Boxdesign; Syncage – C[®]

2.2.2.4 Autologe Spongiosa in Cages

Beim Einsatz von Cages zur Spondylodese werden diese u. a. mit autologer Spongiosa augmentiert, d. h. angereichert bzw. befüllt. Die Spongiosa wird dazu meist aus dem vorderen Beckenkamm entnommen, aber auch Entnahmeorte wie Tibiakopf und Trochanter major werden genutzt. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Beckenkammspongiosa histologisch die höchste Transplantatqualität aufweist (Milachowski, *et al.*, 1983). Des Weiteren ist die operative Entnahme von Spongiosa im Gegensatz zum trikortikalen Beckenkammspan mit einer geringeren Morbidität assoziiert, da die Schädigung des umliegenden Gewebes sowie der Gewebeverlust vermindert ist. Autologe Spongiosatransplantate besitzen im Gegensatz zu den verschiedenen Cagematerialien eine hervorragende osteogenetische Potenz und bieten aufgrund ihrer dreidimensionalen Struktur und zellulären Eigenschaften eine ideale Basis für die knöcherne Verbindung der benachbarten Wirbelkörper. Zudem werden durch die Verwendung von körpereigenem Material immunologische Reaktionen, wie sie beim Einsatz von Fremdmaterialien auftreten, verhindert. Bezüglich der Verwendung der Spongiosa ging man noch vor einigen Jahrzehnten davon aus, dass eine Komprimierung des Materials zu einer erhöhten Knochenneubildungsrate führe. Die osteoinduktive Potenz könne durch die größere Dichte und Menge des Transplantates verbessert werden. Dabei sei die Vaskularisation der Spongiosa nicht behindert (Burri u. Wolter, 1977). Nach Holz und Milachowski soll dagegen das autologe Material möglichst wenig traumatisiert werden, da so eine rasche Revaskularisation stattfindet, die die osseäre Integration beschleunigt (Holz *et al.*, 1982; Milachowski *et al.*, 1983). Nach Faensen und Mitarbeitern (1982) hängt es von der Lagerqualität ab, wie stark die Spongiosa komprimiert werden muss bzw. wie stark sie komprimiert werden darf. Folglich gibt es für jede Lagerqualität eine optimale Verdichtung. Im Falle der Spondylodese wird das Lager, nämlich die Deck- und Bodenplatte vom vierten bzw. dritten Halswirbel, mittels einer Hochgeschwindigkeitsfräse angefrischt, bis petechiale Blutungen entstehen. So wird ein ersatzstarkes Lager mit guter Vaskularisation geschaffen, welches in Kombination mit der leicht komprimierten Spongiosa bzw. dem Beckenkammspan ideale Voraussetzungen für die knöcherne Verbindung der Wirbelkörper schafft.

2.3 Biodegradierbare Materialien

2.3.1 Allgemein

Der Einsatz metallischer Cages zur Spondylodese der Halswirbelsäule birgt einige Nachteile. So beeinflussen metallische Implantate bei der Anwendung bildgebender Verfahren wie z. B. in der Kernspintomographie die Bildgebung und behindern durch Überlagerungen die Befunderhebung (Cizek *et al.*, 2000; Shellock *et al.*, 1992; Pihlajamaki *et al.*, 1997). Des Weiteren führt ihre Implantation zu einer beträchtlichen Erhöhung der Steifigkeit im Bewegungssegment (Kandziora *et al.*, 2002) was über ein stress-shielding der Spongiosa-augmentation, nämlich die weitgehende Abschirmung vor mechanischer Belastung durch Lage im Zentrum des Cages, den Fusionsprozess verzögern und sogar die Entstehung einer Pseudarthrose fördern kann (van Dijk *et al.*, 2002). Zudem ist über die eventuell auftretenden Langzeitnebenwirkungen metallischer Dauerimplantate wenig bekannt. Es treten immer wieder Entzündungsreaktionen im umgebenen Gewebe auf und es kommt zu allergischen Reaktionen, die von Korrosionsprodukten der metallischen Cages hervorgerufen werden (Gogolewski, 1992). Aus diesen Gründen beschäftigt sich die medizinische Forschung bereits seit Jahrzehnten mit synthetisch hergestellten Materialien, die nach Implantation in lebendes Gewebe teilweise oder gänzlich absorbiert werden. So beschrieben Kulkarni und Mitarbeiter (1966 u. 1971) erstmals ein biodegradierbares Polymer, welches zur Frakturfixation verwendet wurde. Heute kennt man ca. 40 verschiedene biodegradierbare Polymere, die in der Chirurgie von dem Einsatz als Nahtmaterial bis hin zur Frakturfixation unterschiedlichste Anwendungen erfahren (Daniels *et al.*, 1990; Claes, 1992). Zu den klinisch am häufigsten verwendeten absorbierbaren Materialien gehören die Polyglycolide (PGA), die Polylactide (PLA) und die PGA-PLA-Copolymere. Besonderes Merkmal dieser Polymere ist ihre geringe Löslichkeit in wässrigen Medien, die sich erst durch den Polymerkettenabbau, d. h. durch die Hydrolyse zu niedermolekularen Oligomeren oder Monomeren, verbessert und damit zur Erosion dieser Materialien führt. Zahlreiche andere Materialien sind in der Entwicklung und wurden bereits experimentell eingesetzt. Oberstes Ziel ist es dabei, biodegradierbare Werkstoffe zu entwickeln, die neben ihrer Biokompatibilität auch die für den speziellen Einsatz am Patienten nötigen mechanischen Eigenschaften wie z. B. unterschiedliche Festigkeit und Degradationsverhalten aufweisen. Der Begriff „biodegradierbar“ charakterisiert dabei die Fähigkeit eines Stoffes, sich nach Implantation mit der Zeit aufzulösen bzw. aufgelöst zu werden und anschließend vom Organismus komplett ausgeschieden zu werden (Weiler *et al.*, 2000). Der Zeitraum, in dem dieser Vorgang abläuft, wird von diversen Faktoren bestimmt. So hängt er von der Größe der Oberfläche bzw. dem Volumen des Implantats, dem Material

selbst und seinem Molekulargewicht sowie der Materialphase (kristallin oder amorph) und dem Herstellungsprozess ab. Eine weitere Möglichkeit, die Degradation zu steuern, ist die Behandlung mit ionisierenden Strahlen. Durch die Bestrahlung werden die Molekülketten verkürzt und damit die Degradation beschleunigt. Des Weiteren spielen u. a. der Ort der Implantation sowie das Alter des Empfängers eine Rolle (Daniels, A. U. et al., 1990; Mainil-Varlet, P. et al., 1997; David, A. et al., 1994; David, A. et al., 1994; Gerlach, K. L. et al., 1987; Gogolewski, S. 1999; Pistner, H. et al., 1994). Bis zum Beginn der Degradation der Polymere besitzen die Implantate eine ausgezeichnete Gewebeverträglichkeit. Es bildet sich meist eine bindegewebige oder sogar knöcherne Manschette um die Implantate. In Abhängigkeit vom Materialtyp und der Gestaltung der Implantate kommt es mit zunehmender Implantationszeit zur Degradation, wobei die Implantate partikulär zerfallen können. Durch den hydrolytischen Abbau können saure Abbauprodukte in das Gewebe freigesetzt werden (Ignatius u. Claes, 1996). In dieser Phase kann es im umliegenden Gewebe zu entzündlichen zellulären Reaktionen mit der Beteiligung von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen kommen. Mit fortschreitendem Abbau der Polymere gehen diese Zellreaktionen allmählich zurück und der vom Implantat zuvor eingenommene Raum wird durch Bindegewebe oder Knochen langsam ersetzt (An et al., 2000; Helling u. Helling, 1998). In Einzelfällen können aber auch nach Applikation solcher biodegradierbaren Materialien Komplikationen auftreten (Evers et al., 2002). Es kann zur Bildung aseptischer Fisteln kommen, aus denen sich Abbauprodukte nach außen entleeren, und bei Verwendung in Knochengewebe können Osteolysen entstehen, die sogar im Röntgenbild sichtbar sind, klinisch aber meist keine Relevanz haben (Hoffmann et al., 1997).

Diese Vorgänge scheinen umso häufiger aufzutreten, je schneller das Material degradiert, je größer die Materialoberfläche und je höher der kristalline Anteil des Polymers ist. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen einer verminderten lokalen Durchblutung und den Entzündungsreaktionen. Implantate aus amorphen Polymeren mit einer langsamen und kontinuierlichen Degradation, einer kleinen Oberfläche und einem begrenzten Volumen sind deshalb vorzuziehen.

2.3.2 Polylaktid

Laktid ist das zyklische Dimer der Milchsäure (Abb. 11). Aufgrund zweier asymmetrischer Kohlenstoffatomen kommt es in drei stereomeren Formen vor: dem L-Laktid, D-Laktid und der meso-Form D,L-Laktid.

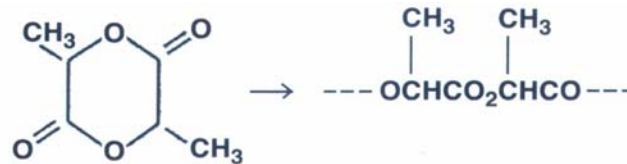


Abb. 11: Polylaktid; chemische Strukturformel der zyklische Form von Laktid und der Kettenbildung zu Polylaktid

Hergestellt werden die Laktide durch Kondensation der Milchsäure bei 240°C im Vakuum, wobei die Milchsäure durch bakterielle Fermentation (Lactobacillen) aus nahezu jeder nachwachsenden Ressource wie Stärke, Zucker oder pflanzlichen Roh- und Abfallstoffen gewonnen werden kann.

Polylaktid (PLA) gehört zu der Familie der biokompatiblen und resorbierbaren Polyester. Dabei variieren die Resorptionszeiten von einigen Wochen bis hin zu mehreren Jahren. Schon seit einigen Jahrzehnten wird PLA mit Erfolg für chirurgische Nahtfäden, als knocheninterne Implantate sowie für die verzögerte Freisetzung von Medikamenten verwendet. Nach der Implantation in den Körper wird das PLA-Polymer durch chemische Hydrolyse progressiv zum Milchsäuremonomer abgebaut, ein im Organismus vorkommender, ungiftiger und nicht immunogener Metabolit. Die Milchsäuremonomere werden dann durch die Makrophagen des Organismus phagozytiert, bevor sie als CO₂ über den Weg der Laktate oder Pyruvate (z. B. im Zitronensäurezyklus) eliminiert werden (Hollinger *et al.*, 1986; Lam *et al.*, 1993; Tabata u. Ikada, 1988). Dabei ist von Vorteil, dass keinerlei für den Organismus toxische Stoffe entstehen. Produkte auf der Basis von PLA finden sich in Form von thermogeformten Implantaten verschiedenster Formen (flexible Platten, Neomembranen für Weichgewebe, Platten, Schrauben, Klammern für Knochengewebe), Nanokapseln und Mikrokügelchen als injizierbaren Formen. Die Stereochemie des eingesetzten Laktids bestimmt dabei auch die Eigenschaften des Polylaktids. Poly-(L)-laktid (PLLA) ist mit einem Kristallinitätsanteil von circa 35 - 40 % semikristallin, hat eine Glasübergangstemperatur von 55 - 59 °C und einen Schmelzpunkt von 175 - 185 °C. PLLA wird in 18 - 24 Monaten vollständig abgebaut. Das Poly-(D,L)-laktid PDLLA dagegen ist amorph und hat eine Glasübergangstemperatur im Bereich von 50 - 60 °C und wird binnen 12 - 16 Monaten vom Organismus resorbiert. Das Gemisch aus Poly-(L)-laktid und Poly-(D)-laktid wiederum ist teilkristallin und hat einen

Schmelzpunkt um 230 °C. Für orthopädische Implantate wurde zur Erreichung einer möglichst hohen Festigkeit hochmolekulares, kristallines Poly-(L)-laktid (PLLA) eingesetzt (Hofmann, 1998). Daraus gefertigte und klinisch eingesetzte Implantate wiesen anfänglich eine gute Biokompatibilität auf und bewirkten eine komplikationsfreie Heilung der Knochenfrakturen. Nach einer längeren Implantationszeit von ein bis drei Jahren wurden jedoch vermehrt Entzündungsreaktionen festgestellt (Bergsma *et al.*, 1993). Diese werden mit den bis zu sechs Jahren im Körper verbleibenden Kristalliten in Verbindung gebracht (Bergsma *et al.*, 1995). Die Kristallite können durch die bevorzugte Degradation der amorphen Bereiche des teilkristallinen Polymers aus dem Verband herausgelöst werden. Die meisten der am Markt erhältlichen oder kurz vor der Einführung stehenden Systeme bestehen heute aus einem Polymer, welches intrinsisch amorph ist, ein racemisches Poly-(D,L)-laktid, (PDLLA) ist oder einen sehr geringen kristallinen Anteil aufweist. Dies gilt z. B. für die Copolymere von PLLA mit PGA in einem Verhältnis von ca. 85/15 oder von PLLA mit PDLLA mit einem minimalen Anteil von 30 % D, L. Eine Besonderheit von Polylaktiden ist deren autokatalytischer Abbauprozess, durch welche das Innere von Implantaten schneller degradiert als deren Randschicht. So können in dickwandigen Implantaten saure Degradationsprodukte im Innern der Implantate akkumulieren und später in einem erhöhten Maße freigesetzt werden. Dieser Vorgang wird als sogenannter „burst release“ bezeichnet. Dabei kann der vermehrte Anfall dieser aziden Degradationsprodukte das lokale Puffervermögen des umliegenden Gewebes übersteigen (Bostman *et al.*, 1990).

2.3.3 Biodegradierbare Cages

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene biodegradierbare Cages entwickelt. Wuisman und Mitarbeiter (2002) sowie van Dijk und Mitarbeiter (2002 a u. b; 2003) untersuchten Poly-L-laktid Cages (PLLA) in einem Tiermodell für die intervertebrale Spondylodese der Lendenwirbelsäule. Sie konnten in ihren biomechanischen In vitro-Untersuchungen belegen, dass der PLLA-Cage im Gegensatz zu einem Titan-Cage gleichen Designs die Kompressionssteifigkeit des Wirbelsegmentes nicht herabsetzt. Ferner konnten sie beim In vivo-Einsatz des Cages an der caprinen Lendenwirbelsäule in einer Langzeituntersuchung über drei Jahre eine solide knöcherne Fusion und komplette Degradation der Implantate ohne wesentliche Fremdkörperreaktionen nachweisen. Toth und Mitarbeiter (2002) untersuchten einen 70/30 Poly-(L, DL)-laktid-Cage für die lumbale intervertebrale Spondylodese am Schafsmodell. Die Autoren operierten zwei Versuchsgruppen, wobei der Cage nativ oder mit einem darin enthaltenen BMP-2 getränkten Kollagenschwamm

implantiert wurde. Dabei zeigten die Wirbelsegmente, die mit dem Kollagen augmentierten Cages versorgt wurden, in einem Nachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten eine höhere intervertebrale Steifigkeit sowie eine durch radiologische und histologische Befunde festgestellte höhere Fusionsrate. Die Implantatdegradation ging während dieses Zeitraums mit einer moderaten chronischen inflammatorischen Reaktion einher.

Als weiteres biodegradierbares Cagematerial wurde ein 85/15 Polylaktid/Polyglycolid-Copolymer (PLA-PGA) an der caprinen zervikalen Wirbelsäule getestet (Cahill *et al.*, 2003). In einem Nachuntersuchungszeitraum von zwölf Wochen konnten die Autoren im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit einem autologen Span versorgt wurde, eine stabile fibröse Fusion des Wirbelsegmentes nachweisen. Der PLA-PLG-Cage degradierte in dieser Zeit weitgehend, in den post mortem entnommenen Präparaten zeigten sich Granulome als Zeichen einer Fremdkörperreaktion. Lowe und Coe (2002) waren die Erstbeschreiber der Anwendung von biodegradierbaren Cages in der humanen Wirbelsäule. Sie untersuchten einen 70/30 Poly-(L-DL)-laktid-Cage (PLDLLA) (Hydrosorb®). In der Studie wurden bei 60 Patienten eine thorakolumbale Spondylodese vorgenommen, eine Kontrollgruppe fehlte in diesem Versuch. Im Nachuntersuchungszeitraum von ein bis neun Monaten wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit der Verwendung des biodegradierbaren Implantates festgestellt. Eine eindeutige histologische Analyse des Fusionsergebnisses sowie der Gewebereaktionen auf das Implantat konnte verständlicherweise nicht durchgeführt werden.

Die Vielzahl der beschriebenen Implantate zeigt, dass bislang das ideale Material zur Herstellung eines biodegradierbaren Cages für die Spondylodese der Halswirbelsäule noch nicht gefunden wurde. Deshalb war es das Ziel der vorgelegten Arbeit, die intervertebrale Spondylodese der Halswirbelsäule mittels autologen trikortikalen Beckenkammspan mit der Spondylodese mittels experimentellen biodegradierbaren PLDLLA-Cage im Schafsmodell zu vergleichen. In vitro-Untersuchungen ergaben, dass dieser Cage bezüglich seiner verminderten Kompressionssteifigkeit im Vergleich zu metallischen Implantaten einerseits den Einfluss des „stress shielding“ auf die inkorporierte Spongiosa vermindert und somit die Spondylodese beschleunigen kann, andererseits aber auch die Distraction des Bandscheibenfaches nach Implantation und im weiteren Verlauf gewährleistet. Die Degradation des Cages in vitro in „artificial bone fluid“ in Anlehnung an DIN ISO 10993-9, S. 32; Table C.4: Composition of artificial bone fluid (1994) führte über einen Zeitraum von zwei Jahren zu einer kompletten Degradation des Cages. Durch die Verwendung des Cages im Schafsmodell soll insbesondere die Biokompatibilität geklärt werden. Dabei ist es von besonderem Interesse, wie der Organismus auf den implantierten Fremdkörper reagiert und von welcher Qualität und

Quantität die angestrebte knöcherne Verbindung der Wirbelkörper zu unterschiedlichen Zeitpunkten ist.

2.4 Beurteilung der Spondylodese

2.4.1 Histologie

Für die Evaluierung der Spondylodese und die Beschreibung der Reaktionen des Knochen- und Weichteilgewebes auf die Implantate bietet die histologische Färbung im Anschluss an die Aufarbeitung und Weiterverarbeitung von Proben dem Betrachter die Möglichkeit, unterschiedliche Makromoleküle, Zellen, Strukturen und Gewebearten färberisch selektiv sichtbar zu machen. Dadurch kann eine Differenzierung gewisser Teilstrukturen in dem einzelnen histologischen Präparat erfolgen. Durch das Einbetten der Proben in Kunststoff lassen sich sehr dünne Schnitte des Untersuchungsmaterials herstellen und morphologische Details können mikroskopisch gut beurteilt werden. An den so hergestellten histologischen Präparaten kann des Weiteren eine exakte histomorphometrische Auswertung erfolgen. Von besonderer Bedeutung ist die Kunststoffeinfettung für Knochenproben. Hierbei werden die knöchernen Strukturen unentkalkt verarbeitet und es ist dadurch eine Differenzierung von mineralisiertem und unmineralisiertem Gewebe möglich. Mit Hilfe von Übersichtsfärbungen (z. B. modifizierte Safranin-Orange / von Kossa oder Trichrom nach Masson-Goldner) kann neu gebildeter Knochen, der den Zwischenwirbelraum zwischen Boden- und Deckplatte ausfüllt, im histologischen Präparat spezifisch dargestellt werden. Im Bereich der Knochen-Implantat-Kontaktfläche können außerdem Reaktionen im Knochengewebe und die gelegentliche Bildung einer bindegewebigen Zwischenschicht beurteilt werden. Das Ausmaß von Fremdkörperreaktionen kann histologisch durch den Nachweis von Entzündungszellen, von Fremdkörperriesenzellen und einer umfangreichen Neubildung von Kapillaren (Hypervascularisierung) definiert werden.

2.4.2 Histomorphometrie

Die Integrität der Kontaktfläche zwischen Cage und Knochen kann anhand semiquantitativer Bewertungsmethoden (Scoring) postmortal mesoskopisch oder mikroskopisch beurteilt und anschließend mit einer computergestützten automatisierten Auswertmethode verglichen werden. So können Flächen, Zellen oder Veränderungen in histologischen Präparaten, die mit verschiedenen Färbungen (Safranin-Orange / von Kossa, Masson-Goldner-Trichrom, Safranin-Orange-Lichtgrün oder Astrablau) markiert und übersichtlich identifiziert werden. In einer dreimonatigen Studie an Hunden, in der die ventrale (ventr.) Dekompression der

Thorakalwirbel mittels partieller Korpektomie und Einbringen von autologen Beckenkammspan simuliert wurde, wurde bei der anschließenden histologischen Auswertung ein sogenannter Grading Score angewendet. Dabei wurde die Qualität des neugebildeten Gewebes und damit das Stadium der Heilung im Bereich des Implantat-Wirbelkörperkontaktes in sieben Kategorien unterteilt. Es wurden maximal sieben Punkte für einen mit Knochen ausgefüllten Spalt und null Punkte für einen leeren Spalt vergeben. (Emery *et al.*, 1994). Blattert und Mitarbeiter verwendeten zur histologischen Evaluierung der transpedikulären lumbalen Fusion mittels Hydroxylapatit bzw. autologen Beckenkammspan am Schafsmodell ebenfalls eine Bewertung mittels Grading Score, die das Vorhandensein von Knochengewebe, Knorpelgewebe und Entzündungsreaktionen wichtete (Blattert *et al.*, 2002). Die Aussagekraft eines solchen Bewertungssystems kann nur durch die Reproduzierbarkeit der Untersuchung und die Repräsentanz der Ergebnisse gewährleistet werden und sollte deshalb von mehreren Untersuchern durchgeführt werden. Generell wird die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit semiquantitativer Auswertmethoden durch interindividuelle Unterschiede eingeschränkt. Eine weitere Möglichkeit, histologische Präparate direkt miteinander zu vergleichen und zu beurteilen ist der Einsatz computergestützter quantitativer Auswertmethoden, mit denen eine hohe Reproduzierbarkeit erreicht wird. Aber auch diese Methoden bedürfen z. B. im Falle von Färbemängeln oder herstellungsbedingten Schäden der Präparate der Überprüfung und gegebenenfalls der Korrektur seitens des Anwenders (Hunt u. Williams, 1995).

Die Anwendung der computergestützten, bildanalytischen Auswertung kann für die unterschiedlichsten Fragestellungen genutzt werden. So verwendeten Alkan und Mitarbeiter (2002) ein Programm (Zeiss Vision image analysis program KS 400, Kontron Elektron GmbH, Eching, Germany) zur Quantifizierung der Knochenneubildung in Tibiadeфекten an der Ratte. In ähnlicher Weise bestimmten Thomsen und Mitarbeiter (2002) mit einem computergestützten Analysesystem an anilinblaugefärbten histologischen Präparaten von Wirbel- und Beckenknochen u. a. die Fläche trabekulären Knochens und die des Knochenmarks innerhalb des histologischen Schnittes. Die computergestützte, bildanalytische Auswertung (Zeiss KS 400, s. o.) der zervikalen Spondylodese mittels unterschiedlicher Cages am Schafsmodell wurde von Kandziora und Mitarbeiter (2002) zur Berechnung der Knochenfläche, der Knorpelfläche und der Fläche mineralisierten Knorpels innerhalb einer vorher definierten „region of interest“ (ROI) an unentkalkten histologischen Präparaten angewendet.

2.5 Zusammenfassung des Wissenstandes und Ziele der Untersuchung

Seit Jahrzehnten werden diverse Materialien zur Spondylodese der Halswirbelsäule bei Diskopathien eingesetzt. Eine wichtige Grundvoraussetzung für das Gelingen einer unkomplizierten und raschen Spondylodese eines Wirbelsäulensegmentes ist ein Zwischenwirbelimplantat, welches aufgrund seiner mechanischen Eigenschaften die Bandscheibenraumhöhe und damit das sagittale Wirbelsäulenprofil erhalten kann und von Seiten seiner stofflichen Zusammensetzung die knöcherne Verbindung der Wirbelkörper nicht behindert. Die Verwendung autologer Materialien, wie z. B. des Beckenkammspan, geht mit einer nicht unerheblichen Entnahmemorbidity einher. Allogene und xenogene Implantate bergen die Gefahren der Krankheitsübertragung und verminderter osteoinduktiver Potenz, was die Fusionierung verzögern oder gar verhindern kann. Auch der Einsatz von Cages verschiedenster Zusammensetzung, birgt z. B. im Hinblick auf ihr unbekanntes Langzeitnebenwirkungsprofil diverse Probleme. Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich aus diesen Gründen mit dem Einsatz eines biodegradierbaren 70/30 Poly-(L,DL)-laktid-Cages zur Spondylodese der Halswirbelsäule am Schafsmodell. Biodegradierbare Cages gleichen Materials haben bereits schon an der ovinen lumbalen Wirbelsäule positive Effekte auf die Fusionierung der Wirbelkörper gezeigt.

Diese Arbeit baut auf der Hypothese auf, dass der verwendete Cage als Implantat für die Spondylodese der Halswirbelsäule am Schafsmodell geeignet ist, also bezüglich seiner Eigenschaften dem autologen trikortikalen Beckenkammspan zumindest entspricht. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand von histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen, die biologischen Reaktionen am Cage-Knochen-Kontakt zu beschreiben und diese Ergebnisse mit Ergebnissen einer Kontrollgruppe, versorgt mit jeweils einem autologen Beckenkammspan, zu vergleichen. Im Detail soll analysiert werden, ob die erwartete knöcherne Fusion der benachbarten Wirbelkörper, durch die Implantation des Cages in ihrer strukturellen Qualität positiv beeinflusst wird und somit der Cage als adäquate Alternative zu bisherigen Implantaten verwendet werden kann.