

4. Ergebnisse

4.1 Operationsbefunde

Unabhängig vom verwendeten Implantat erholten sich die Tiere von dem Eingriff ohne besondere Probleme. Innerhalb kurzer Zeit erfolgte die Futteraufnahme und es bestand uneingeschränkte Bewegungsfreiheit. Lediglich bei jeweils einem Tier aus den Beckenkammspangruppen entwickelte sich post operationem ein Wundhämatom an der Beckenkammspanentnahmestelle, das sich aber binnen sieben Tagen zurückbildete und keine weiteren Beeinträchtigungen für das Tier nach sich zog.

4.2 Histomorphologische semiquantitative Ergebnisse

Für die histologische Auswertung standen 32 Präparate zur Verfügung. Präparationsbedingte Schäden, wie z. B. Präparatrisse oder Überfärbungen, waren vereinzelt unvermeidbar, konnten aber eindeutig von pathologischen Veränderungen unterschieden werden. Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen werden hier zum besseren Verständnis in Prozent angegeben.

Die Darstellung der Ergebnisse aller bewerteten histomorphologischen Parameter für jedes untersuchte Präparat erfolgt auf den Seiten 73, 74 in tabellarischer Form (Tabelle 4).

1. Anzahl der relevanten Knochendefektzonen am Implantat-Knochen-Kontakt

Die mesoskopische Untersuchung ergab, dass 37,5 % (3 von 8) der PLDLLA-Cage-Präparate nach zwölf Wochen drei bis vier deutlich voneinander abgegrenzte Defektzonen am Implantat-Knochen-Kontakt zeigten. Die Lokalisation dieser Zonen befand sich dabei in unterschiedlicher Ausprägung an den dorsalen Kontaktstellen des Cages mit den Wirbelkörpern C 3 / C 4 (Abb. 31), auf Höhe der Cagepore und im ventralen Bereich des Bandscheibenfaches ebenfalls an der Kontaktstellen des Cages mit den Wirbelkörpern. Weitere 25 % (2 von 8) wiesen ein bis zwei Defektzonen an den Wirbelkörperendplatten von C 3 / C4 auf. Zwei von acht Präparaten zeigten auf der gesamten Länge der Deck- bzw. der Bodenplatte einen gleichmäßigen osteolytischen Saum, der sich bis über drei mm in den Wirbelkörperknochen erstreckte. Nur in einem Präparat waren die Wirbelknochen diesbezüglich intakt und der Cage-Knochen-Kontakt ungestört. Die Präparate der Vergleichsgruppe mit implantiertem Beckenkammspan zeigten zu 50 % (4 von 8) auf der gesamten Länge der Deck- bzw. Bodenplatte der Wirbelkörper einen unregelmäßigen, schmalen, sägezahnartigen Defektbereich, der die Tiefe von größer als drei mm besaß. Die übrigen vier Präparate zeigten keine relevanten Resorptionszonen. Zum Zeitpunkt 36 Wochen

post operationem war bei 75 % (6 von 8) der PLDLLA-Cage-Präparate die knöcherne Struktur der an den Cage grenzenden Deck- und Bodenplatte der Wirbelknochen auf ihrer gesamten Länge aufgehoben. Zwei von acht Präparaten zeigten keinerlei resorptive Bereiche im Wirbelknochen bzw. keine relevanten Knochendefekte (Abb. 33).

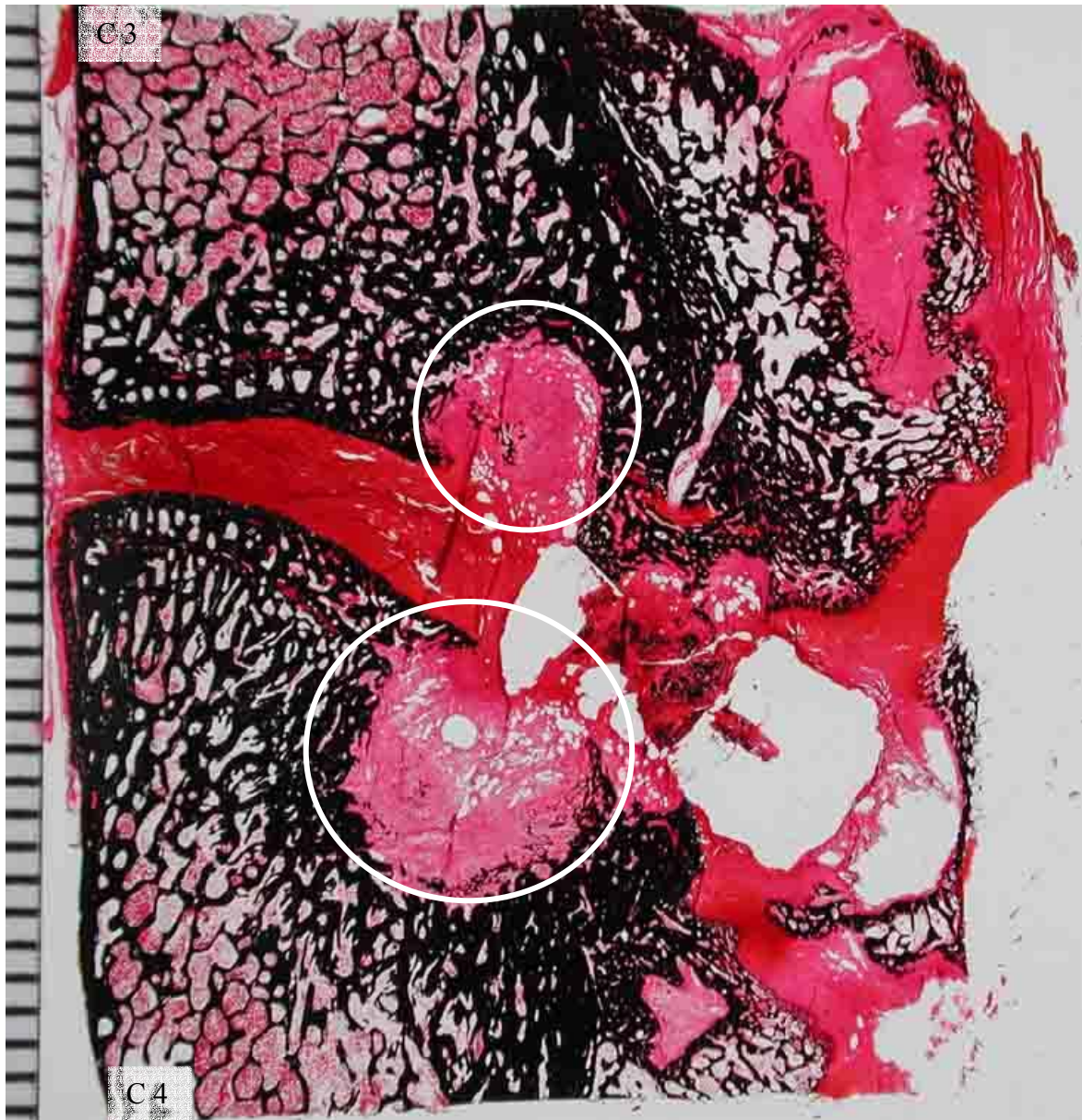


Abb. 31: Digitales Bild eines histologischen Präparates mit Markierung von zwei relevanten Knochendefektzonen (Kreise). PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Safranin-Orange / v. Kossa

Bei den Beckenkammspan-Präparaten konnten nach 36 Wochen 25 % (2 von 8) der Präparate mit zwei relevanten Defektzonen, jeweils eine in der Deckplatte von C 3 und eine in der Bodenplatte von C 4, ermittelt werden. Die übrigen sechs Präparate (75 %) zeigten keine Knochendefekte von größer als drei mm in den angrenzenden Endplatten der Wirbelkörper.

2. Ausdehnung der Knochendefektzonen am Implantat-Knochen-Kontakt

Bezüglich des Parameters „Ausdehnung der Defektzonen“ wiesen 87,5 % (7 von 8) der PLDLLA-Cage-Präparate nach zwölf Wochen Defektzonen am Cage-Knochen-Kontakt auf, die eine Ausdehnung von mehr als 3 mm besaßen; Eines (12,5 %) dieser Präparate zeigte Defektzonen von einem bis drei mm (Abb. 32). Die Vergleichspräparate mit der Beckenkammspanversorgung zeigten bei 50 % (4 von 8) Defektzonen von über drei mm und bei 50% (4/8) der Präparate konnten lediglich Defektzonen am Implantat-Knochen-Kontakt von einem bis drei mm gemessen werden. Die Auswertung der Gruppen mit Standzeiten von 36 Wochen erbrachte diesbezüglich folgendes Ergebnis: 75 % (6 von 8) der PLDLLA-Cage-Präparate wiesen Defektzonen von über drei mm und 25 % (2 von 8) von über einem mm bis drei mm auf. 25 % (2 von 8) der Beckenkammspan-Präparate zeigten im Vergleich dazu Resorptionszonen von über drei mm. Der Großteil dieser Präparate aber, das heißt 75 % (6 von 8), wiesen nur Defektzonen bis zu einem mm auf.

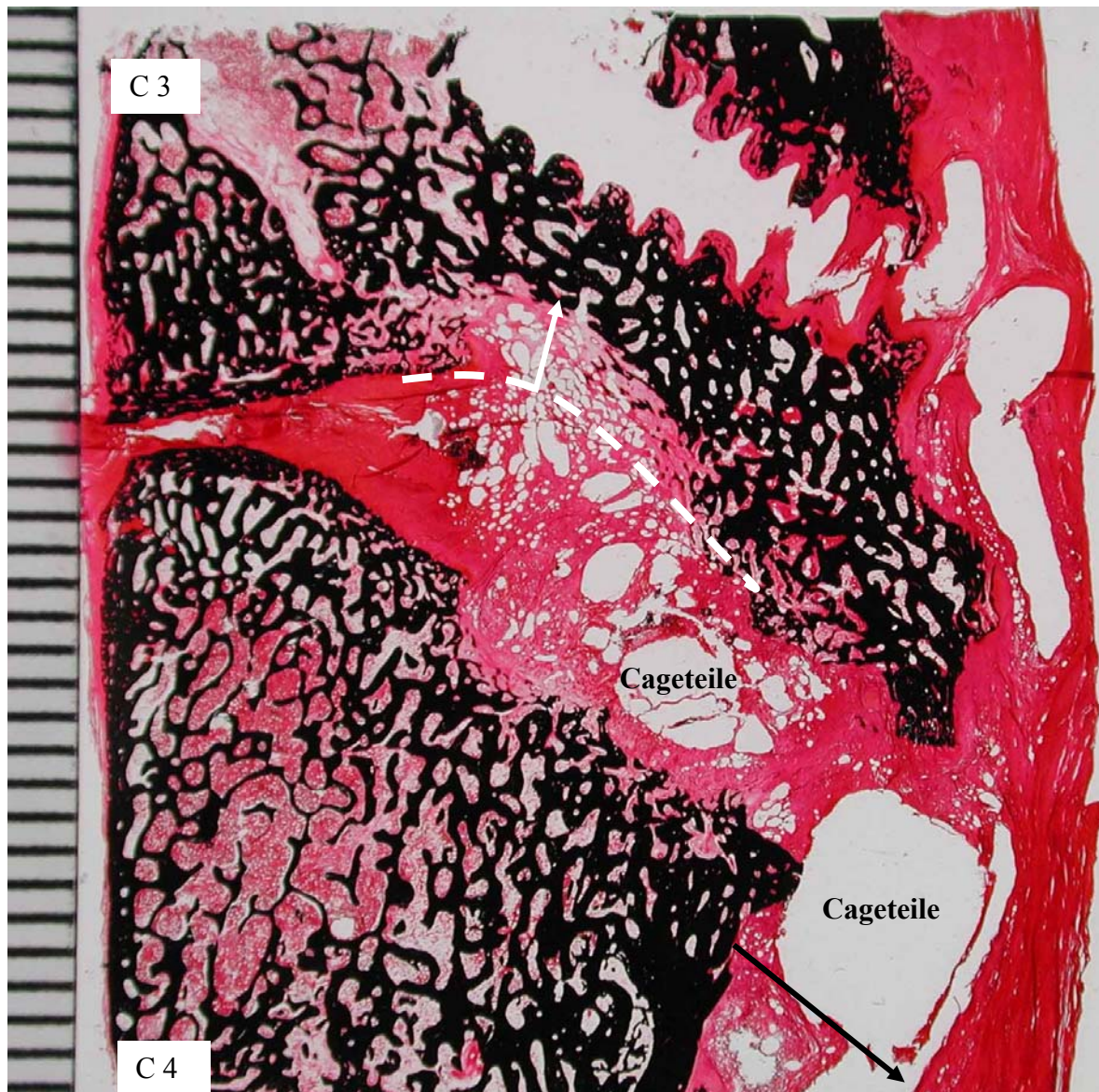


Abb. 32: Defektzonenvermessung und Implantatmigration im digitalen Bild eines histologischen Präparates. Die gestrichelte Linie stellt die Kontur der Deckplatte von C 3 dar. Die Migration des Implantates ist durch den Pfeil angedeutet. PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Safranin-Orange / v. Kossa

3. Art und relativer Anteil des Gewebes im Zwischenwirbelraum bzw. in der Cagepore

Die Bewertung dieser Parameter, nämlich die Qualität und der Anteil der unterschiedlichen Gewebe im Zwischenwirbelraum bzw. in der Cagepore, ergab bei den PLDLLA-Cage-Präparaten zum Zeitpunkt zwölf Wochen folgende Ergebnisse: Bei 62,5 % (5 von 8) befand sich im Bereich der ehemals mit Spongiosa gefüllten Cagepore nur lockeres, zellreiches Bindegewebe, 37,5 % (3 von 8) wiesen in diesem Bereich größtenteils Knochengewebe, begleitet von mengenmäßig zu vernachlässigenden Knorpel- und Bindegewebsarealen, auf. Zu einer vollständigen knöchernen Überbrückung des Intervertebralraums kam es jedoch nicht. In diesen Präparaten wurde vielmehr ein separierender Knorpelsaum zwischen dem Knochenzapfen und dem gegenüberliegenden Wirbelkörper identifiziert (Abb. 33 u. 34). Im Vergleich dazu konnte bei 25 % (2 von 8) der Beckenkammspan-Präparate nach zwölf Wochen nur zellreiches, lockeres Bindegewebe festgestellt werden. Bei 75 % (6 von 8) der Präparate dieser Versuchsgruppe überwog der Anteil des Knorpelgewebes im Gegensatz zum Binde- bzw. Knochengewebe im Zwischenwirbelraum. Nach 36 Wochen waren unter den PLDLLA-Cage-Präparaten 50 % (4 von 8), deren Zwischenwirbelraum gänzlich mit Bindegewebe ausgefüllt war (Abb. 37), die übrigen 50 % dieser Präparate wiesen in diesem Bereich Knochengewebe auf. Auch nach 36 Wochen konnte keine knöcherne Verbindung der Wirbelknochen beobachtet werden. Der in den Zwischenwirbelraum eingewachsene Knochen wurde jeweils von einer knorpeligen und bindegewebigen Gewebsschicht vom benachbarten Wirbelkörperknochen getrennt. In der Vergleichsgruppe wurde nach 36 Wochen bei 25 % der Präparate (2 von 8) Bindegewebe im Zwischenwirbelraum nachgewiesen (Abb. 38). In 75 % der Beckenkammspanpräparate (6 von 8) konnte im Zwischenwirbelraum überwiegend Knochengewebe nachgewiesen werden (Abb. 35), wobei bei zwei Präparaten eine durchgängige Knochenbrücke zwischen den Wirbelkörpern vorlag und somit das Wirbelsegment knöchern verbunden war.

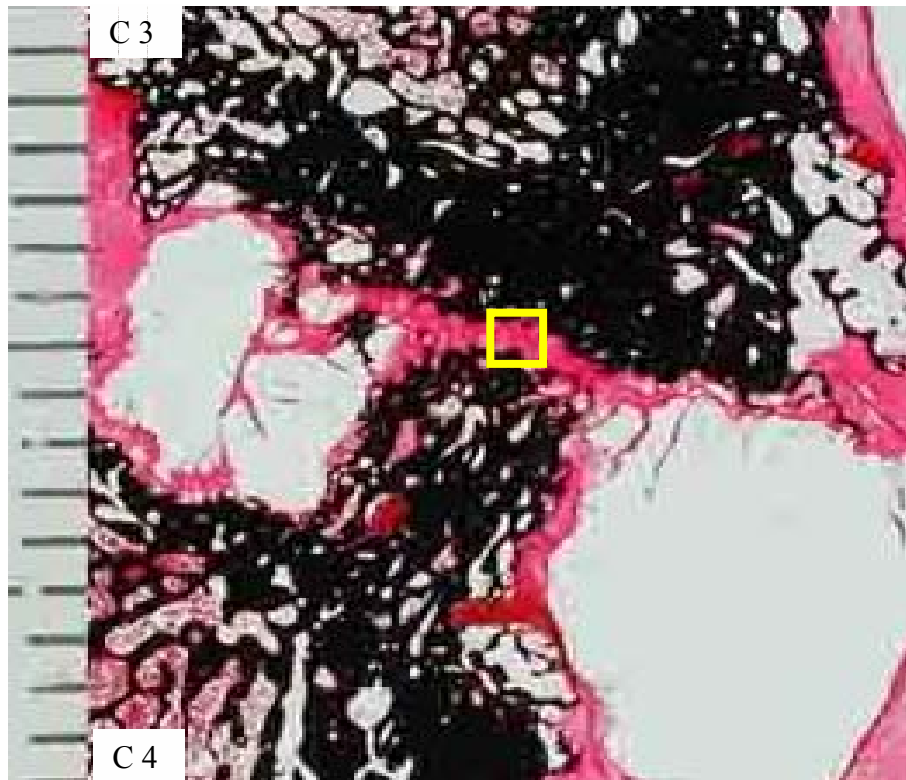


Abb. 33.: Ausschnitt aus einem histologischen Präparat der PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Safranin-Orange / v. Kossa; Pseudarthrose: Separation des Knochenzapfens in der Cagepore zu C 3 durch hyalines Knorpelgewebe (gelb umrandet)

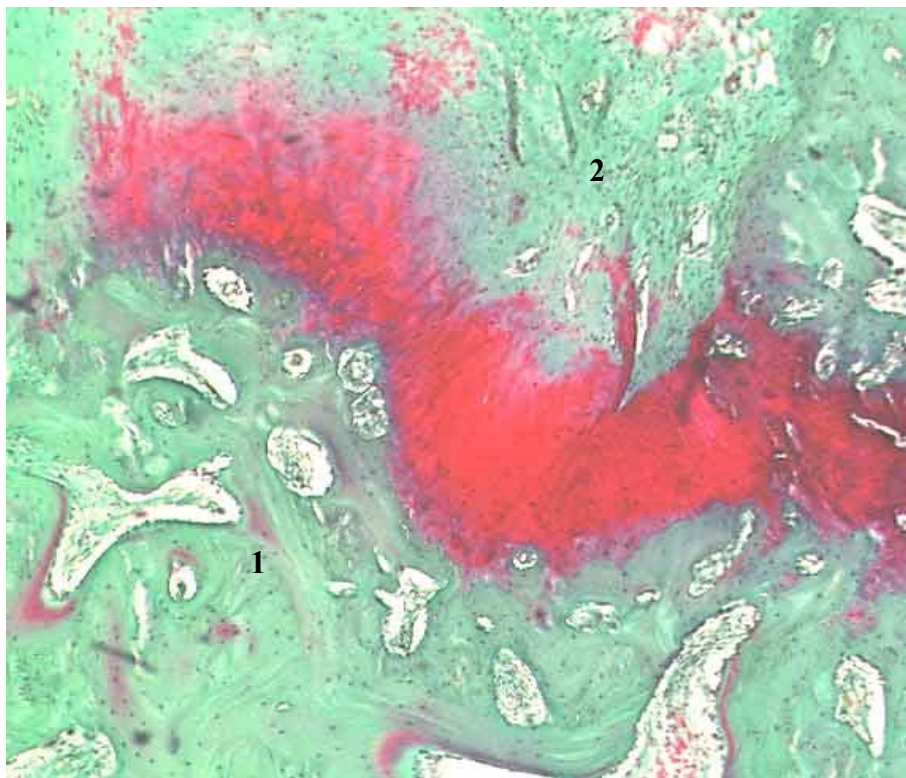


Abb. 34: Ausschnitt aus Abb. 33, PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Safranin-Orange / Lichtgrün, 50fache Vergrößerung; Pseudarthrose: Der Übergangsbereich des lamellären Knochens (1) zum Bindegewebe (2) ist durch einen rot angefärbten Knorpelsaum geprägt



Abb. 35: Ausschnitt aus einem histologischen Präparat der Beckenkammspangruppe, 36 Wochen, Safranin-Orange / v. Kossa; knöcherne Integration des autologen Beckenkammspans im Intervertebralraum, das gelbe Rechteck markiert den Übergang von Knochengewebe in Bindegewebe und Knorpelgewebe.

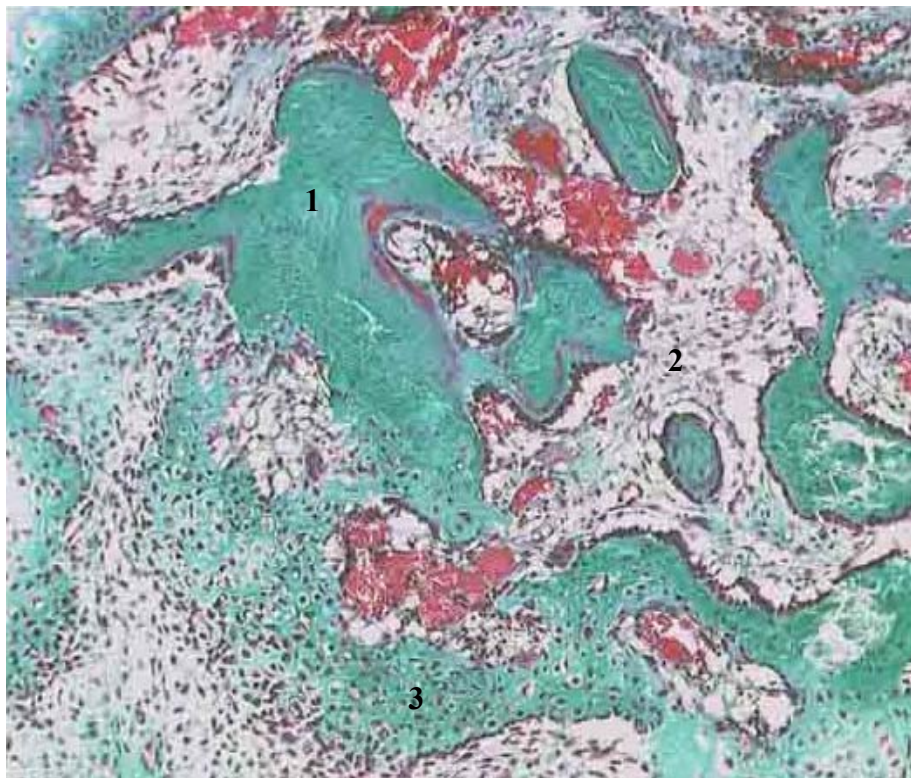


Abb. 36: Ausschnitt aus 35, Beckenkammspangruppe, 36 Wochen, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 50fache Vergrößerung; Transplantatintegration, die dunkelgrün angefärbten Knocheninseln (1) sind von lockerem Bindegewebe (2) umgeben und gehen in hellgrün gefärbte Knorpelgewebereiche (3) über

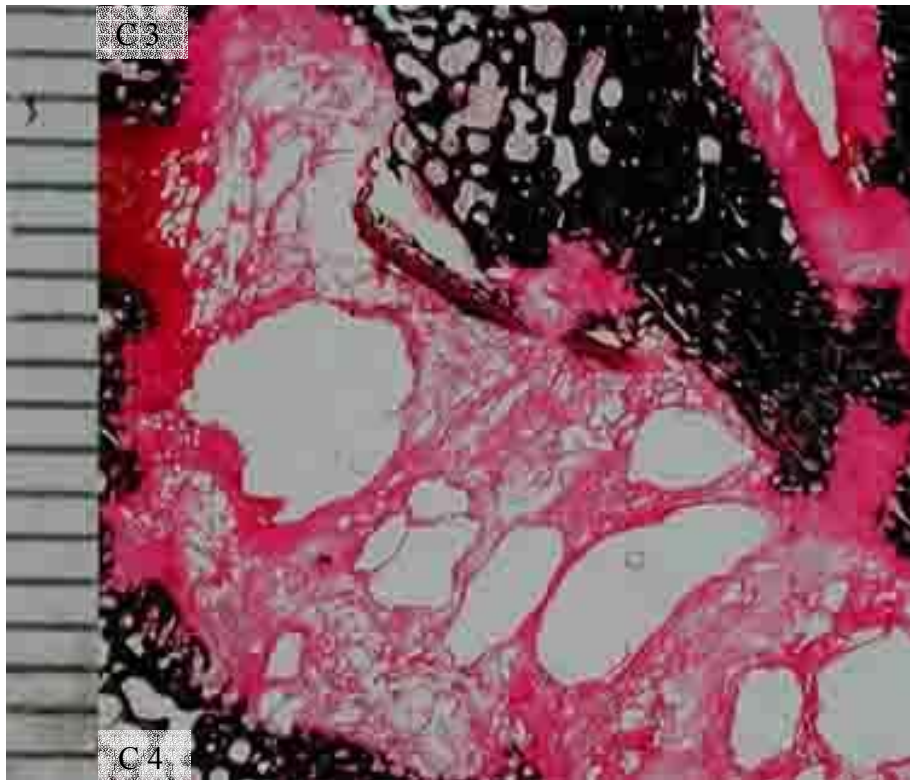


Abb. 37: Ausschnitt aus einem histologischen Präparat der PLDLLA-Cagegruppe, 36 Wochen, Safranin-Orange / v. Kossa; Pseudarthrose, der Cage ist stark degradiert (weiße Areale) und der Intervertebralraum ist mit rot angefärbtem retikulären Bindegewebe ausgefüllt.

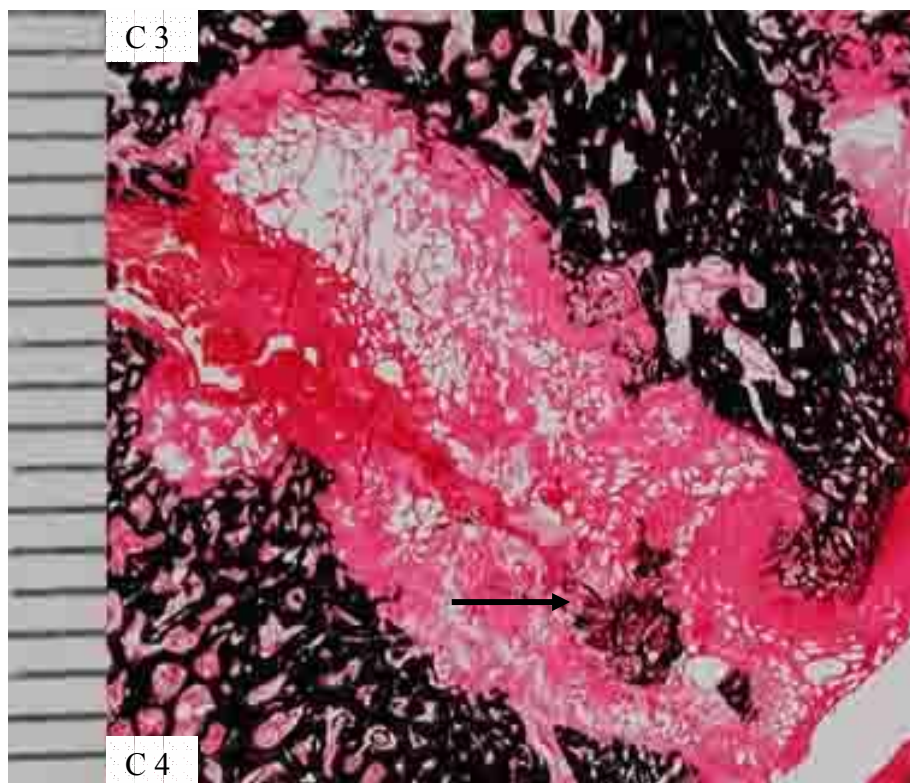


Abb. 38: Ausschnitt aus einem histologischen Präparat der Beckenkammspangruppe, 36 Wochen, Safranin-Orange / v. Kossa; Pseudarthrose, der Beckenkammspan (Pfeil) ist weitgehend resorbiert, und der Intervertebralraum ist mit rot angefärbtem retikulären Bindegewebe ausgefüllt

4. Implantatmigration über die ventrale Kante von C 4 hinaus

Trotzdem die implantierten PLDLLA-Cages während der histologischen Aufarbeitung aus den Schnitten gewaschen wurden, konnte doch aufgrund ihrer bindegewebigen Ummantelung auf die Implantatlage in vivo geschlossen werden. In der PLDLLA-Cagegruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt migrierten 75 % (6 von 8) der Implantate stark, also mehr als 2 mm, über die ventrale Kante von C 4 hinaus (Abb. 32). Weitere 25 % (2 / 8) veränderten ihre Lage, die sie direkt nach Implantation einnahmen nur wenig, d. h. zwischen 0 mm und 2 mm. In der Versuchsgruppe III mit einer Standzeit von 36 Wochen wiesen 25 % (2 / 8) der PLDLLA-Cages eine starke Migration auf, 62,5 % (5 von 8) wurden wenig ($0 \text{ mm} \leq 2 \text{ mm}$) verlagert und nur 12,5 % (1 von 8) wurde mit korrekter Lage von 2 mm (-2 mm) hinter der ventralen Kante von C 4 vorgefunden.

5. Implantatdeformatität

Die Gruppen I und III, die den PLDLLA-Cage als Zwischenwirbelinterponat erhielten, wurden zusätzlich noch auf eine etwaige Implantatdeformation hin untersucht. Obwohl das Cagematerial während der histologischen Aufarbeitung aus dem Präparat gelöst wurde, konnte aber anhand der bindegewebigen Umschließung und der säumenden Fremdkörperriesenzellen auf die originale zweidimensionale Implantatform innerhalb der Schnittpräparate geschlossen werden. Material, welches durch Migration (siehe 4.) außerhalb des Bandscheibenfaches verweilte, konnte seine Form beibehalten (Abb. 30). Bereits nach zwölf Wochen wiesen 50 % der Präparate eine starke Deformation des Cages auf, die übrigen 50 % (4 von 8) waren mäßig verformt. Nach 36 Wochen wurden 62,5 % (5 von 8) der Implantate als stark deformiert (Abb. 37) und 37,5 % als mäßig bzw. gering formverändert gewertet. Für alle Präparate galt, dass insbesondere der Anteil des Cages, der in Kontakt zu den Wirbelkörpern stand, von der Deformation betroffen war. Dabei reichte der Grad der Formveränderung von einer leichten Höhenminderung des Cages bis hin zum kompletten Zerbersten in viele kleine Partikel.

6. Stärke der Fremdkörperreaktionen am Implantat-Knochen-Kontakt

Die Fremdkörperreaktionen waren in 87,5 % (7 von 8) der Präparate der PLDLLA-Cagegruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt stark (Abb. 39 u. 40), was sich wie folgt darstellte: Bei der Untersuchung der Kontaktstellen zwischen Implantat und Bandscheibenfach konnten im dorsalen Bereich des Bandscheibenfaches noch Reste von Bandscheibengewebe nachgewiesen werden. Zwischen diesen Geweberesten und dem Implantat hat sich durch die

Implantatmigration ein Raum gebildet, der nun von lockerem zellreichen Bindegewebe ausgefüllt ist (Abb. 40). Auffällig ist die reichliche Vaskularisation dieses Gebietes und das Auftreten von Entzündungszellen, die als kleine und große Lymphozyten anhand ihres dunkel gefärbten Zellkerns und ihres schmalen (kleine Lymphozyten) bzw. breiten (große Lymphozyten) Zytoplasmasaums identifiziert wurden. Auch kugelförmige Plasmazellen, die etwa dieselbe Größe aufwiesen wie die großen Lymphozyten, jedoch einen exzentrischen Kern mit inwändig abgelagerten Chromatinverdichtungen (sog. Radspeichenkern) enthalten, lagen im lockeren Bindegewebe verteilt (Abb. 42). Zudem waren eosinophile und neutrophile Granulozyten mit ihrem typischen gelappten Zellkern und dem groben bzw. fein granulierten Zytoplasma vorhanden. An dieses Gebiet schließt sich der Cage an, der mit der Deck- bzw. der Bodenplatte des Wirbelkörpers in Kontakt steht. Ausgehend vom Implantat und dem zellreichen Bindegewebe befinden sich dort im Knochen meist kreisförmige Zonen in denen die physiologische trabekuläre Knochenstruktur nicht mehr vorhanden ist. Diese Resorptionszonen sind mit lockerem gefäßreichem Bindegewebe angefüllt, welches in Cagenähe reich an Makrophagen und multinukleären Fremdkörperriesenzellen ist, die Implantatpartikel inkorporiert haben (Abb. 41). Dabei nimmt die Zahl dieser Zellen in Bereichen, in denen der Cage bereits stärker degradiert ist und in kleinen Bruchstücken im Gewebe liegt, zu. Ein weiteres Zeichen für eine starke Fremdkörperreaktion ist die große Anzahl von Lymphozyten. Je weiter das Bindegewebe vom Cage entfernt ist, umso ärmer wird es an Entzündungszellen und Gefäßen. Es dominieren nun Fibroblasten mit großem Zelleib und fortsatzreiche Fibrozyten mit ellipsoidem Kern. An den Grenzen der Resorptionszonen konnte der starke Abbau des trabekulären Knochens durch die in den sog. Howshipschen Lakunen liegenden Osteoklasten nachgewiesen werden (Abb. 43). Dazwischen konnten auch als Zeichen des Remodeling vereinzelt Knochenanbausäume mit perlschnurartig angeordneten Osteoid synthetisierenden Osteoblasten und Geflechtknochen gefunden werden (Abb. 44). Ein Präparat (= 12, 5 %) dieser Untersuchungsgruppe zeigte nur eine schwache Ausbildung der Fremdkörperreaktionen.



Abb. 39: Histologisches Präparat aus der PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Safranin-Orange / v. Kossa; starke Fremdkörperreaktionen am Cage-Knochen-Kontakt (gelb umrandet)

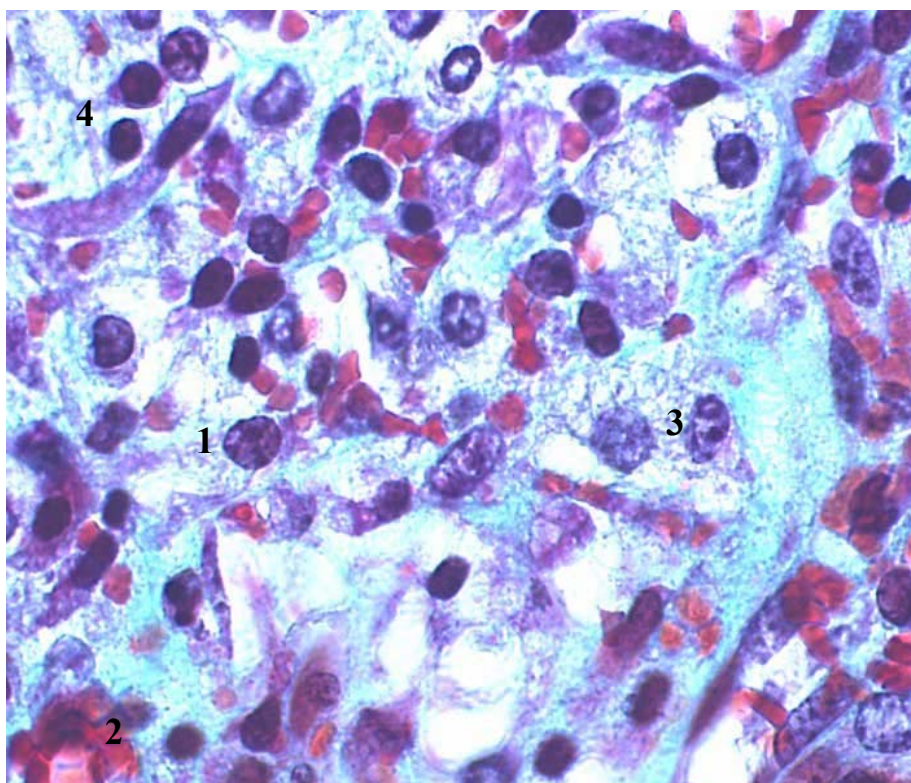


Abb. 40: Ausschnitt aus Abb. 39. PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 1000fache Vergrößerung; Dargestellt sind Plasmazellen (1), freie Erythrozyten (2), Fibroblasten, (3) und Lymphozyten (4), umgeben von retikulären Bindegewebe (grün angefärbt)

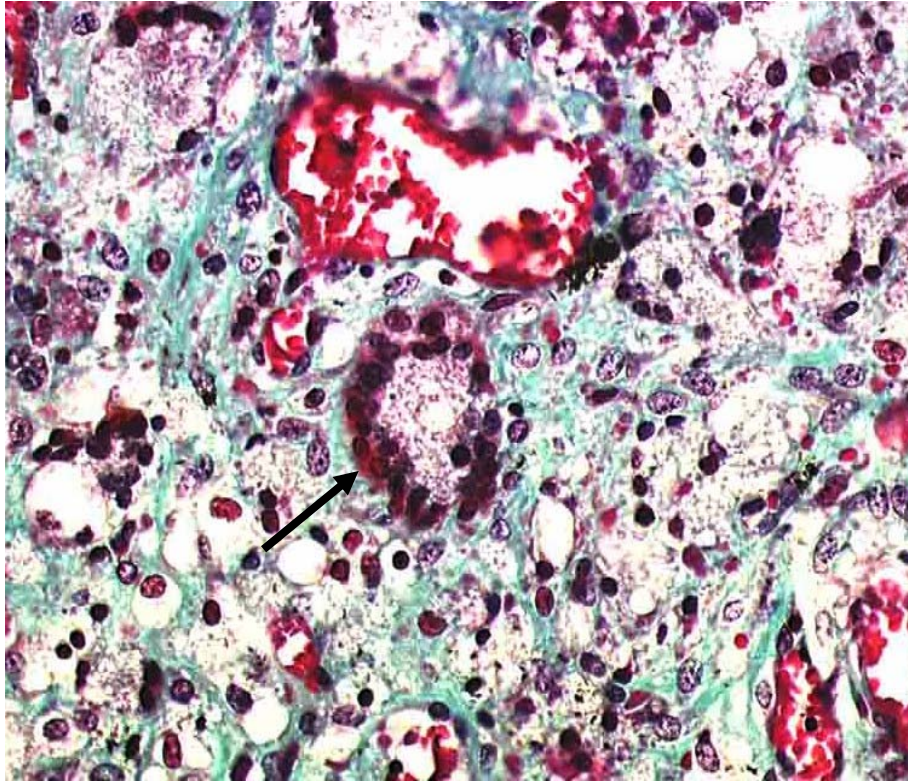


Abb. 41: Ausschnitt aus Abb. 39 PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 400fache Vergrößerung; dargestellt ist eine Fremdkörperriesenzelle (Pfeil) in stark vaskularisiertem Bindegewebe

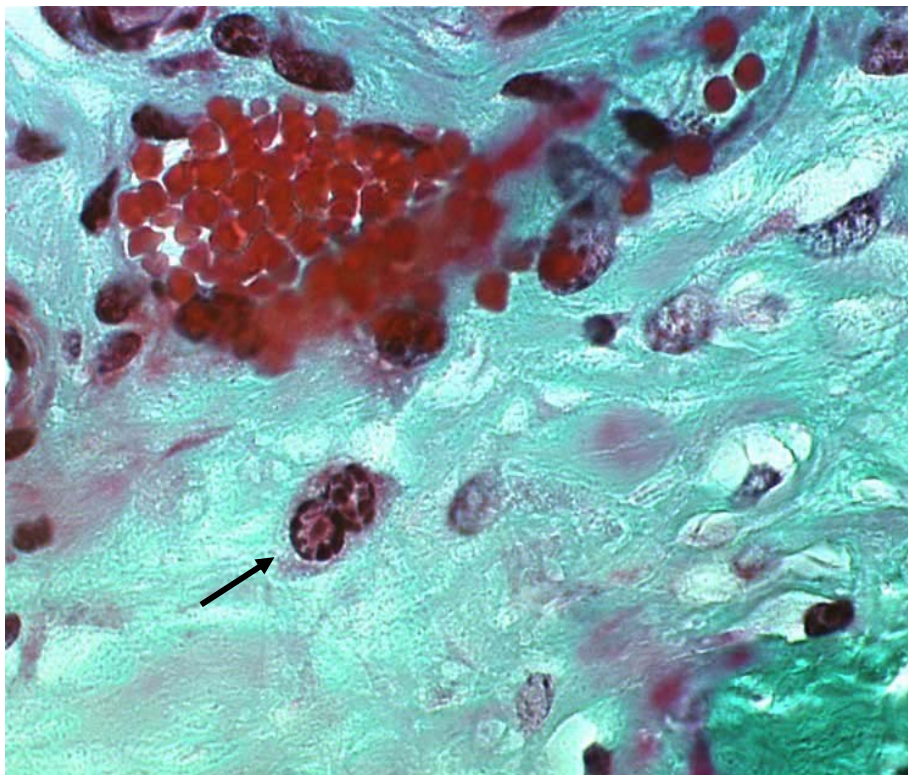


Abb. 42: Ausschnitt aus Abb. 39.; PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 1000fache Vergrößerung; dargestellt sind zwei Plasmazellen mit typischer Radspeichenstruktur des Zytoplasmas (Pfeil) im kollagenfaserigen, blutgefäßführenden Bindegewebe

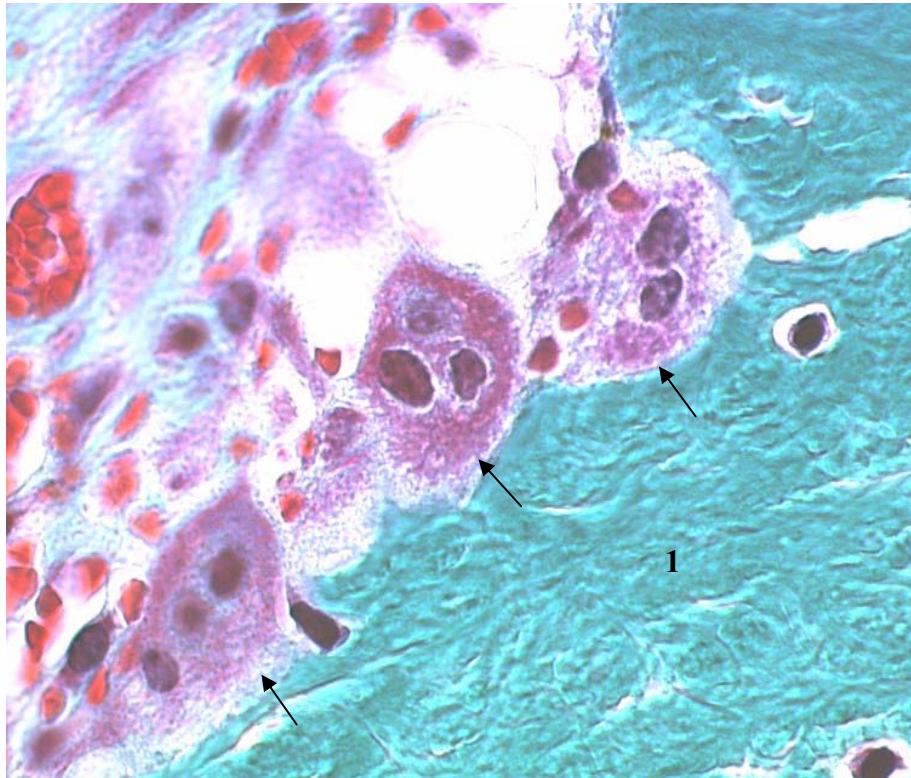


Abb. 43: Ausschnitt aus Abb. 39; PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 1000fache Vergrößerung; dargestellt sind drei Osteoklasten (Pfeile) in grün angefärbtem Knochengewebe (1)

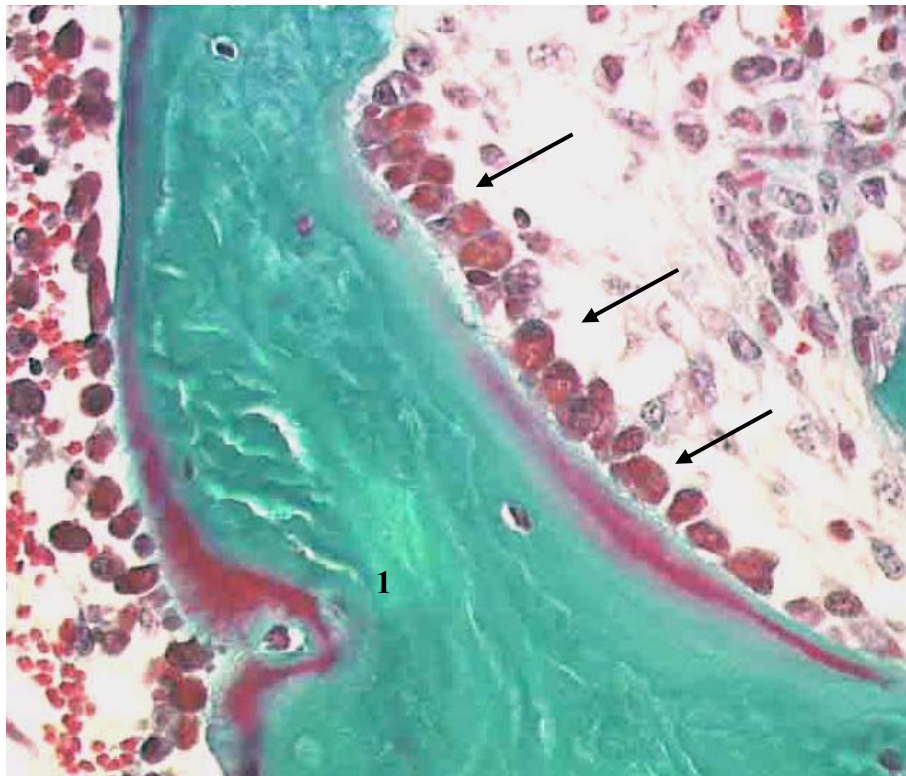


Abb. 44: Ausschnitt aus Abb. 39; PLDLLA-Cagegruppe, 12 Wochen, Trichromfärbung nach Masson und Goldner, 400fache Vergrößerung; abgebildet sind Osteoid synthetisierende Osteoblasten (Pfeile) an einem grün angefärbten Knochenbälkchen (1), umgeben von retikulärem Bindegewebe und Blutgefäßen

Die Präparate der Beckenkammspangruppe zum Zeitpunkt zwölf Wochen zeigen keine Fremdkörperreaktionen (8 von 8). Es überwiegen die den Span betreffenden Resorptionsprozesse. Der Zwischenwirbelraum ist hauptsächlich mit mäßig vaskularisiertem, lockerem Bindegewebe ausgefüllt. Darin dominieren Fibrozyten und Fibroblasten. Das Bindegewebe umschließt vereinzelte nur mikroskopisch erkenntliche lamelläre Knocheninseln, deren Grenzen von Osteoklasten besetzt sind, die in Howshipschen Lakunen liegen. Die knöcherne Struktur der Deck- bzw. der Bodenplatte der Segmente ist mitunter auf ihrer gesamten Länge unterbrochen und durch Bindegewebe ersetzt worden. Diese Knochendefekte reichen bis zu einigen Millimetern in den Wirbelkörper hinein. In dem Grenzgebiet zwischen Knochen und Bindegewebe treten wechselnd Zonen der enchondralen Verknöcherung und der knöchernen Resorption durch Osteoklasten auf. Erstere fällt durch den fließenden Übergang von Bindegewebe in blasige, hyaline Knorpelwolken und Geflechtknochen auf. Als Kennzeichen der Knochensynthese sind die Osteoid synthetisierenden Osteoblastenreihen anzusehen.

In der PLDLLA-Cagegruppe nach 36 Wochen stellt sich das Bindegewebe zwischen Bandscheibenresten und Implantat wesentlich zellärmer und im Faserverlauf gleichgerichteter dar als in der Cagegruppe nach 12 Wochen. Entzündungszellen sind nur noch vereinzelt anzutreffen, die starke Vaskularisation dieses Gebietes besteht aber weiterhin. Die Fremdkörperreaktionen in der Nähe zu den angrenzenden Wirbelknochen sind bei 87,5 % (7 von 8) der Präparate als stark zu beurteilen. Sie gehen mit einer erheblichen Degradation der Implantate in viele Einzelfragmente einher. Generell zeigen die Resorptionszonen im Vergleich zur Zwölfwochengruppe keine größeren Einzelausdehnungen, es fällt aber auf, dass sich die Bereiche der Knochenresorption auf die gesamte Fläche der Deck- bzw. Bodenplatte erstrecken. An der Grenze zum Knochengewebe überwiegen die Knochenanbausäume der Osteoblasten, Osteoklasten sind nur vereinzelt zu finden. In einem Präparat dieser Gruppe, das entspricht 12,5 %, ist das Implantat wenig von der Degradation betroffen und scheint in seiner Form erhalten zu sein. Außer von kleineren Resorptionszonen im dorsalen Bereich des Bandscheibenfaches sind die Implantate von einer dünnen zellarmen Bindegewebsschicht umgeben, die implantatfern teilweise in hyalines Knorpelgewebe und dann in osteozytenreichen Geflechtknochen bzw. lamellären Knochen übergeht. Die Versuchsgruppe IV mit implantiertem autologen Beckenkammspan und einer Standzeit von 36 Wochen wiesen in 100 % der Präparate (8 von 8) keinerlei Anzeichen einer Fremdkörperreaktion auf.

7. *Kallus*

Hinsichtlich der Kallusbildung ventral der Platte bestanden zwischen den Gruppen keine Unterschiede. In der PLDLLA-Cagegruppe ist nach zwölf Wochen in allen Präparaten ein deutlicher Kallus zu beobachten. Dieser besteht größtenteils aus Bindegewebe. In Plattennähe sind ebenfalls in allen Präparaten vereinzelte längs gerichtete lamellenknöcherne Areale vorhanden. Im kallösen Lamellenknochen finden sich große Lakunen, deren Ränder von Osteoblasten gesäumt werden, die Osteoid synthetisieren. In direktem Kontakt zu diesen Bereichen liegen vereinzelt Knorpelzellgruppen. Es handelt sich um hyalinen Knorpel, der anhand seiner großblasigen Knorpelzellen und den maskierten, d. h. lichtmikroskopisch nur mit speziellen Methoden sichtbaren, Kollagenfibrillen von Bindegewebsknorpel unterschieden werden konnte. Der Knorpel zeigte bei allen untersuchten Präparaten verschiedene Phasen der Mineralisation. Diese war in der Safranin-Orange/Lichtgrün-Färbung als zunehmende „Vergrünung“ des eigentlich rot angefärbten (unmineralisierten) Knorpels zu erkennen. Die Vergleichsgruppe mit dem implantierten Beckenkammspan entspricht in der Ausprägung und Qualität des Kallusgewebes ventral der Platte den Präparaten mit dem Biocage. Nach zwölf Wochen treten einzelne Lamellenknocheninseln im Kallusgewebe auf, die von Bindegewebe umgeben sind oder deren Grenzen in Knorpelgewebe übergehen. In der PLDLLA-Cagegruppe zum 36 Wochenzeitpunkt weist der Kallus eine im Vergleich zum zwölf Wochenzeitpunkt unveränderte Stärke auf. Der knöcherne Anteil ist im Vergleich zu dieser Gruppe wesentlich erhöht. Eine mitunter den gesamten Kallus durchziehende Knochenspanne war ausgebildet worden, die bei zwei Präparaten in direktem Kontakt zur Platte stand. Die ventrale Zone des Kallus besteht aus einem dichten, kompakten Bindegewebe, dessen Fasern mit den spindelförmigen Fibrozyten größtenteils in Richtung der Wirbellängsachse ausgerichtet sind. Gleiches gilt in Bezug auf die Kallusformation auch für die Beckenkammspangruppe zum Zeitpunkt 36 Wochen post operationem. Der Anteil des knöchernen Gewebes am gesamten Kallus ist deutlich erhöht und von Knorpelinseln gesäumt. Bei 75 % (6 von 8) der Präparate ist eine komplette Knochenspanne ausgebildet (Abb. 45). In drei Präparaten ist dabei die Platte ventral ohne separierende Bindegewebsschicht von Knochen umgeben.

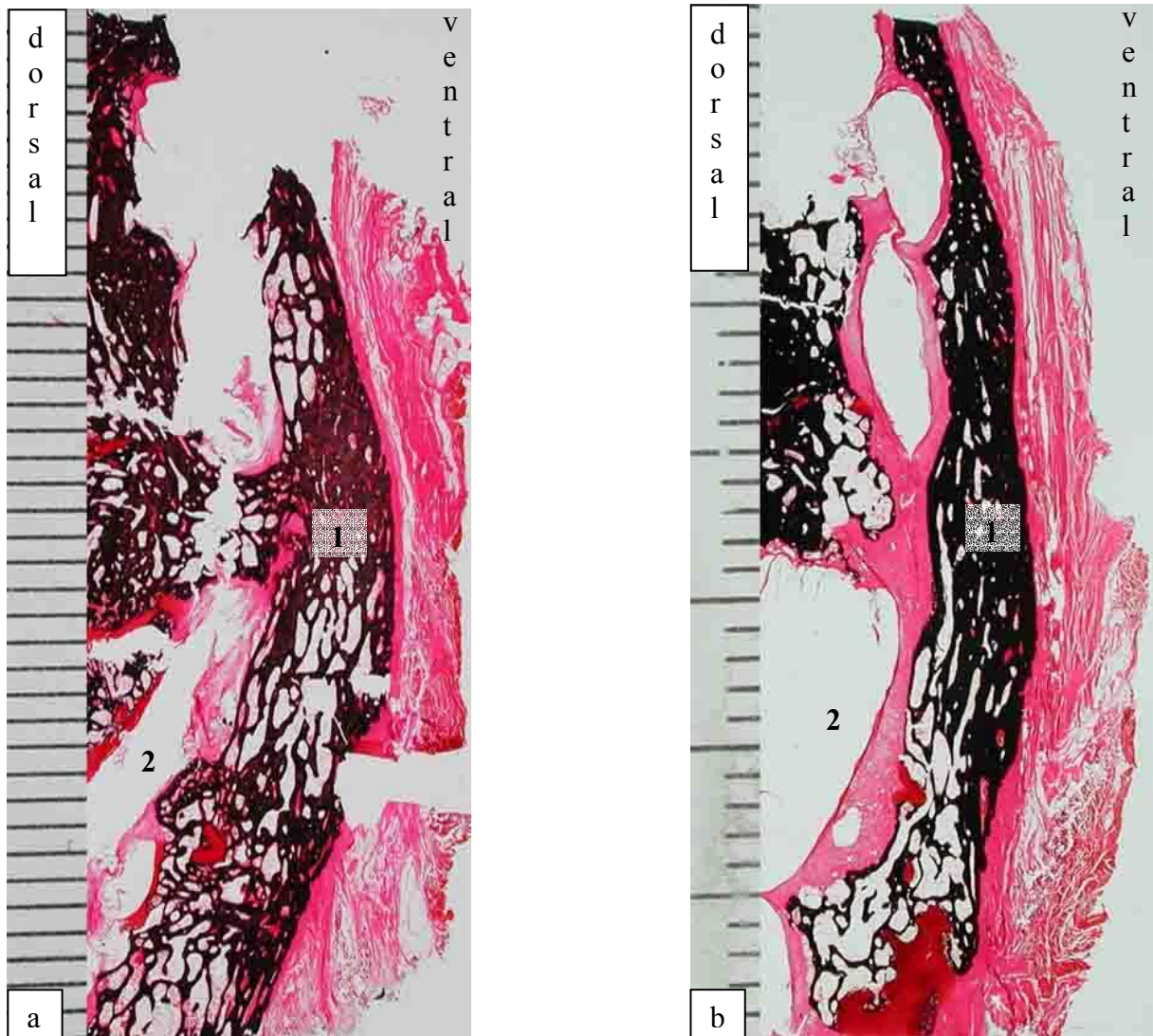


Abb. 45: a) PLDLLA-Cagegruppe, 36 Wochen, b) Beckenkammspanngruppe, 36 Wochen; Färbung mit Safranin-Orange / v. Kossa; ventraler Kallus; dargestellt ist jeweils eine durchgehende ventrale Knochenbrücke (1), die auf der entfernten ventralen Verplattung (2) anliegt

Tabelle 4: Ergebnisse der semiquantitativen histomorphologischen Untersuchung zu den Zeitpunkten 12 bzw. 36 Wochen in den Cage- bzw. Becken-Kammspangruppen. Erklärung der verwendeten Abkürzungen: ges. = gesamte Länge der Wirbelkörperendplatten; BG = Bindegewebe

Gruppe	Tier	Parameter																						
		Knochendefektzonen							Gewebe			Implantatmigration			Implantatdeformation			Fremdkörperreaktion						
		Zahl der Relevanten				Grad			im Intervertebralraum			[mm]												
		ges.	3-4	1-2	0	I	II	III	BG	Knorpel	Knochen	>2	0 ≤ 2	-2 < 0	stark	mäßig	gering	stark	mäßig	schwach	keine			
PLDLLA-Cage 12 Wochen	35		X							X	X				X			X						
	36			X						X	X				X			X						
	37	X						X			X			X			X							
	51			X				X		X	X			X			X							
	62		X					X		X		X		X			X							
	75	X						X		X	X				X		X							
	77		X					X		X		X			X		X							
	79				X		X			X	X			X					X					
Beckenkamm 12 Wochen	89	X						X			NICHT ZU BEWERTEN			NICHT ZU BEWERTEN						X				
	90			X		X		X																X
	91			X		X			X															X
	92	X						X		X														X
	2			X		X			X															X
	3			X		X		X																X
	4	X							X															X
	5	X							X															X

Gruppe	Tier	Parameter																			
		Knochendefektzonen							Gewebe			Implantatmigration			Implantatdeformation			Fremdkörperreaktion			
		Zahl der Relevanten				Grad			im Intervertebralraum			[mm]									
		ges.	3-4	1-2	0	I	II	III	BG.	Knorpel	Knochen	> 2	0 ≤ 2	-2 < 0	stark	mäßig	gering	stark	mäßig	schwach	keine
PLDLLA-Cage 36 Wochen	56	X								X			X				X				
	57	X						X					X				X				
	60				X		X			X	X					X	X				
	63	X						X					X				X				
	64	X								X			X		X		X				
	65	X								X	X			X			X				
	67	X								X	X			X			X				
	80				X		X				X	X			X					X	
Beckenkamm 36 Wochen	93			X				X												X	
	95				X	X				X										X	
	96				X	X				X										X	
	97				X	X				X										X	
	98			X				X												X	
	99				X	X				X										X	
	100				X	X				X										X	
	101				X	X				X										X	

NICHT ZU
BEWERTEN

NICHT ZU
BEWERTEN

4.3 Histomorphometrische Ergebnisse

In den vier verschiedenen Gruppen konnten folgende Präparate hinsichtlich spezieller Parameter histomorphometrisch ausgewertet werden:

Tabelle 5: Anzahl der Präparate pro Gruppe, die histomorphometrisch untersucht wurden

Gruppe	Präparate	Parameter
I PLDLLA-Cage 12 Wochen	8	Knochenfläche / Fläche der ROI [%] Knorpelfläche ges. / Fläche d. ROI [%] mineralisierte Knorpelfläche / Knorpelfläche ges. [%]
II Beckenkammspan 12 Wochen	8	
III PLDLLA-Cage 36 Wochen	8	
IV Beckenkammspan 36 Wochen	8	

1. *Knochenfläche / Fläche der ROI [%]*

Die bildanalytische Auswertung des Parameters Verhältnis der Knochenfläche zur Fläche der ROI ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0.015$) zwischen der PLDLLA-Cagegruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt und der Beckenkammspangruppe zum 36 Wochenzeitpunkt. Die Mediane des Anteils der Knochenfläche innerhalb der Fläche der ROI lagen für die vier untersuchten Gruppen im Bereich von 24,2 bis 30,07 %. Tendenziell nahm der Anteil der berechneten Knochenfläche an der ROI in beiden Implantatgruppen im zeitlichen Verlauf zu (Abb. 46 u. Tabelle 6).

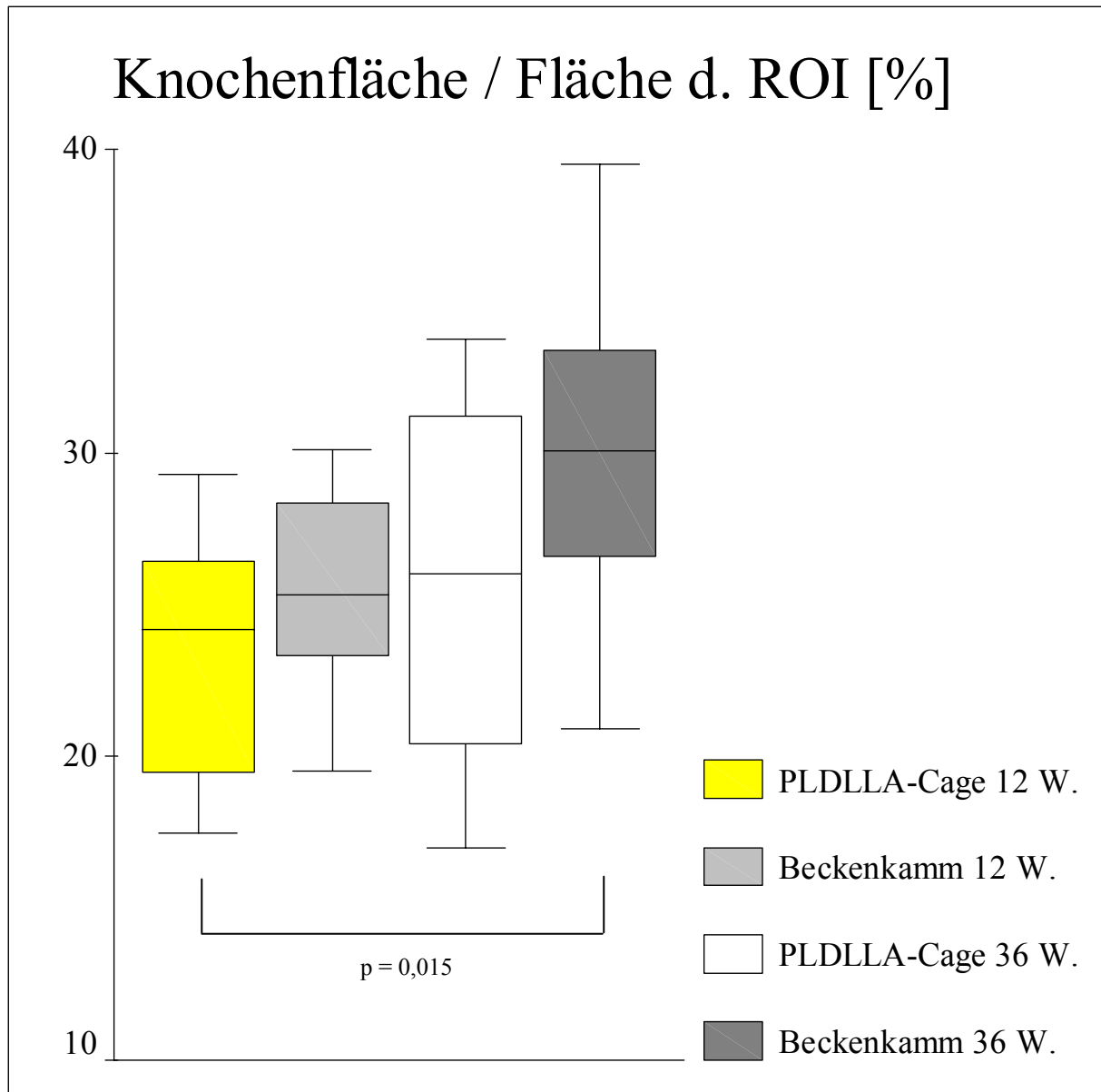


Abb. 46: Prozentualer Anteil der Knochenfläche an der Fläche der ROI

Tabelle 6: Ergebnisse der histomorphometrischen Untersuchung bezüglich des Parameters „Knochenfläche / Fläche der ROI [%]“

	Knochenfläche / Fläche der ROI [%]		
	Maximum	Median	Minimum
PLDLLA-Cage 12 W. n = 8	29,29	24,20	17,48
Beckenkammspan 12 W. n = 8	30,12	25,31	19,52
PLDLLA – Cage 36 W. n = 8	33,73	26,02	16,99
Beckenkamm 36 W. n = 8	39,52	30,07	20,09

2. Knorpelfläche gesamt / Fläche d. ROI [%]

In der grafischen Darstellung des Parameters „Knorpelfläche gesamt / Fläche der ROI“ lagen die Gruppen I - IV dicht beieinander und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen (Abb. 47). Die Messergebnisse in der Beckenkammspann-Gruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt fielen durch ihre breite Streuung auf (Tab. 7). Die Mediane dieses Untersuchungskriteriums rangierten zwischen 1,76 % für die PLDLLA-Cagegruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt und 3,37 % für die Vergleichsgruppe mit transplantierten Beckenkammspan.

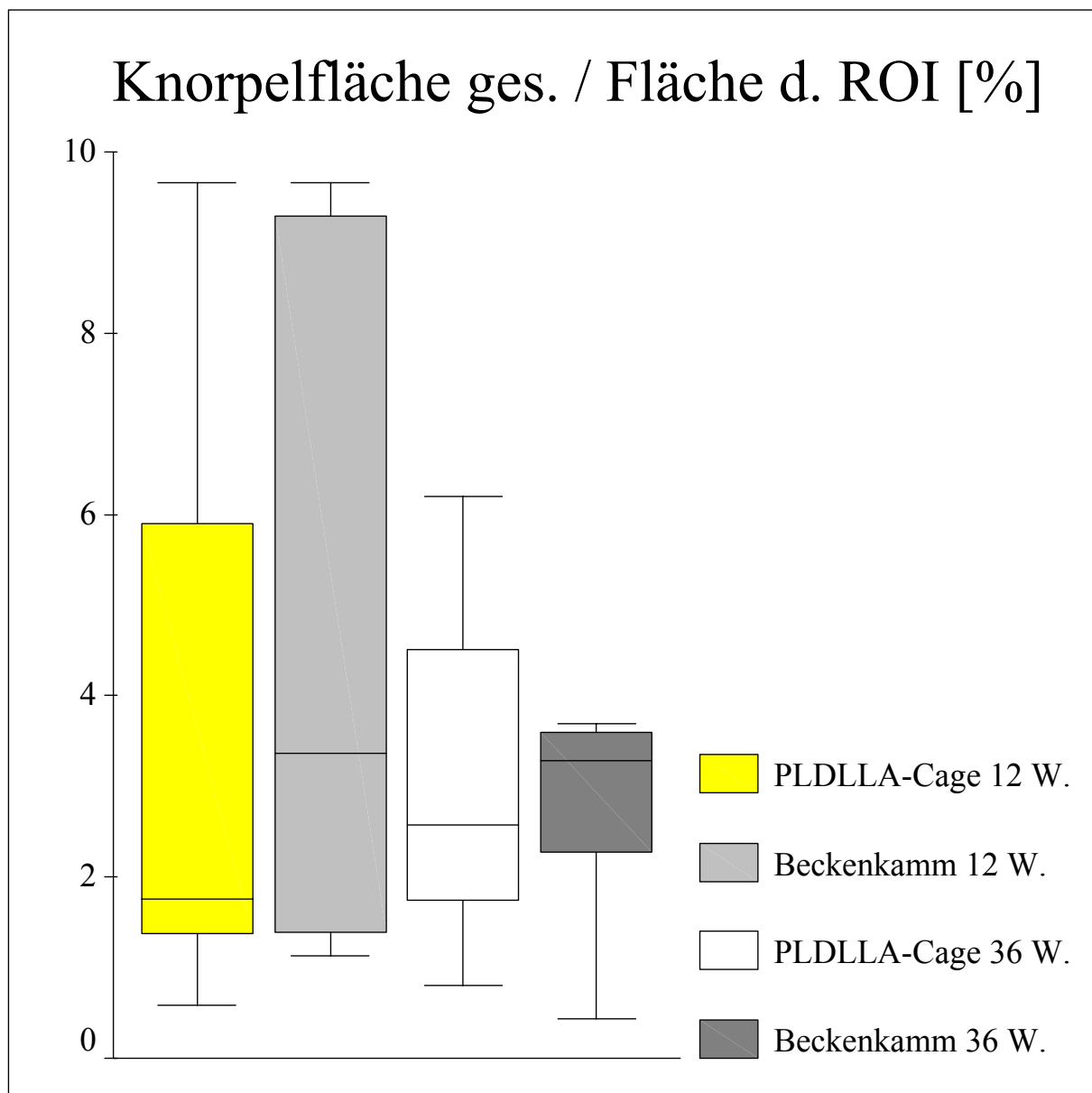


Abb. 47: Prozentualer Anteil der gesamten Knorpelfläche an der Fläche der ROI

Tabelle 7: Ergebnisse der histomorphometrischen Untersuchung des Parameters „Knorpelfläche gesamt / Fläche der ROI [%]“

	Knorpelfläche ges. / Fläche der ROI [%]		
	Maximum	Median	Minimum
PLDLLA-Cage 12 W. n = 8	9,66	1,76	0,59
Beckenkammspan 12 W. n = 8	9,66	3,37	1,13
PLDLLA-Cage 36 W. n = 8	13,03	2,58	0,81
Beckenkammspan 36 W. n = 8	7,49	3,28	0,44

3. *mineralisierte Knorpelfläche / Knorpelfläche gesamt [%]*

Die Ergebnisse der Untersuchung in Bezug auf den Parameter „mineralisierte Knorpelfläche / Knorpelfläche gesamt [%]“ ergaben statistisch signifikante Unterschiede zwischen der PLDLLA-Cagegruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt und der Beckenkammspangruppe zum 36 Wochenzeitpunkt sowie zwischen beiden Beckenkammspangruppen (Abb. 48 u. Tabelle 8). Tendenziell war diese Entwicklung, d. h. die Zunahme des Anteils des mineralisierten Knorpels im zeitlichen Verlauf, auch bei den PLDLLA-Cagegruppen zu beobachten. Der Anteil des mineralisierten Knorpels unterschied sich bei den Zwölfwochengruppen mit implantiertem Cage bzw. Beckenkammspan nicht signifikant.

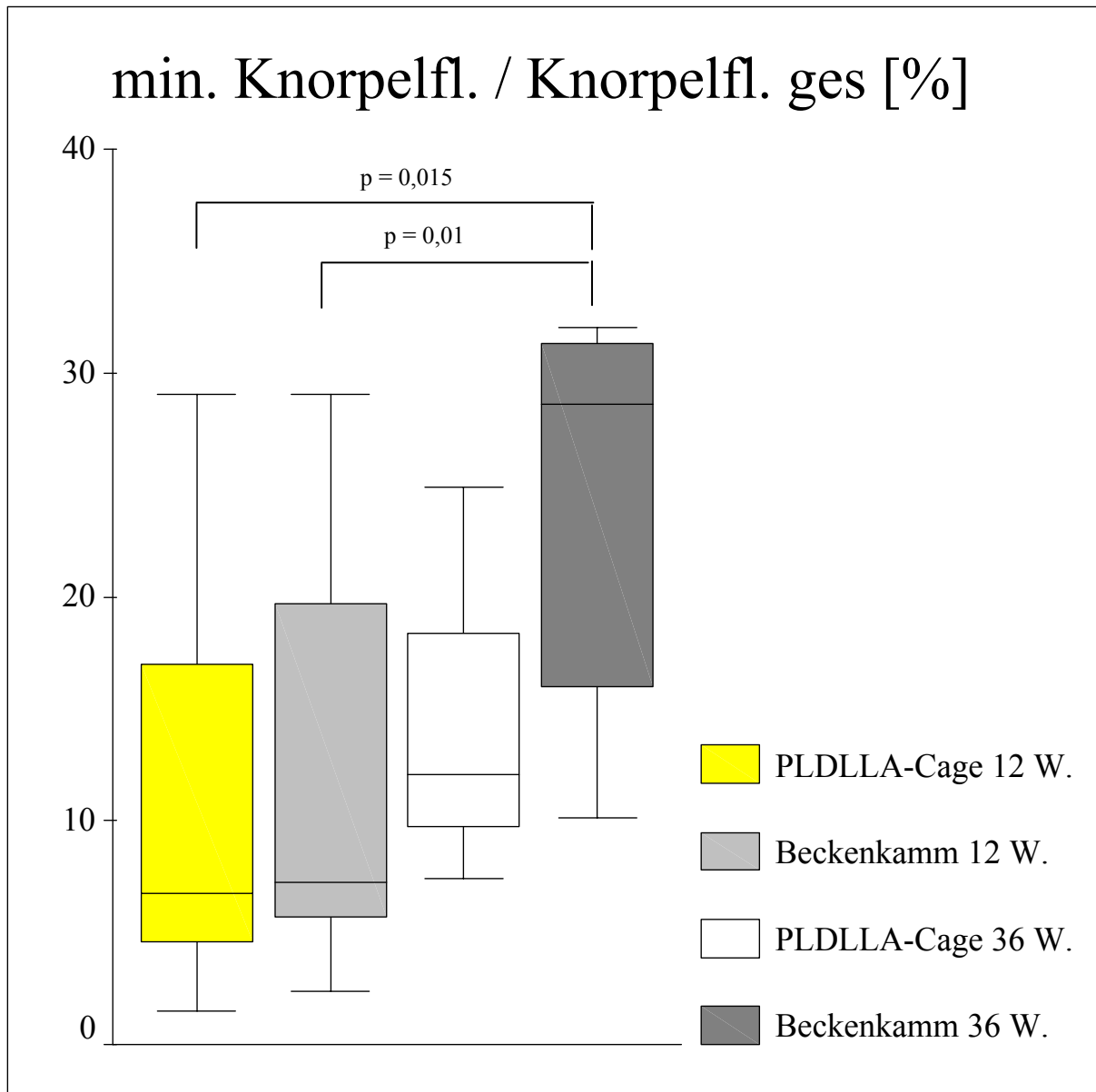


Abb. 48: Prozentualer Anteil der mineralisierten Knorpelfläche an der gesamten Knorpelfläche

Tabelle 8: Ergebnisse der histomorphometrischen Untersuchung bezüglich des Parameters „mineralisierte Knorpelfläche / Knorpelfläche gesamt [%]“

	min. Knorpelfläche / Knorpelfläche gesamt [%]		
	Maximum	Median	Minimum
PLDLLA-Cage 12 W. n = 8	29,07	6,75	1,52
Beckenkammspan 12 W. n = 8	29,07	7,27	2,36
PLDLLA-Cage 36 W. n = 8	57,69	12,08	7,44
Beckenkammspan 36 W. n = 8	77,61	28,59	10,15

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Resultate dieser Studie haben gezeigt, dass der PLDLLA-Cage zur ventralen intervertebralen Spondylodese der Halswirbelsäule nicht geeignet ist. In der In-vivo-Untersuchungszeit von maximal 36 Wochen konnte dieses anhand der einzelnen histomorphologischen und histomorphometrischen Parameter nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Analysen zur angestrebten knöchernen Durchbauung des Bandscheibenfaches, sowie die Reaktionen des Knochengewebes auf den implantierten Cage im Vergleich zur Spondylodese mittels autologen trikortikalen Beckenkammspan lassen sich wie folgt zusammenfassen: 87,5 % aller PLDLLA-Cagepräparate wiesen zum Zwölfwochenzeitpunkt schwere Knochendefektzonen dritten Grades auf, die sich teilweise auf die gesamte Länge der Wirbelkörperendplatten erstreckten. Der Intervertebralraum war bei 62,5 % der Präparate mit lockerem Bindegewebe angefüllt. In den übrigen 37,5 % überwog Knochengewebe in diesem Bereich. Ein Großteil der Implantate (75 %) war zu diesem Untersuchungszeitpunkt bereits bis zu 6 mm über die ventrale Kante von C 4 migriert. Des Weiteren waren jeweils 50 % der Cages stark bzw. mäßig deformiert. Wiederum bestand in fast allen Präparaten (87,5 %) am Cage-Knochen-Kontakt eine starke Fremdkörperreaktion. Deutliche biologische Zusammenhänge bestanden in der unterschiedlichen Ausprägung der sechs ausgewerteten histomorphologischen Parameter insofern, als dass die starken Fremdkörperreaktionen mit einer hohen Bindegewebsbildung und Knochendefektzonen dritten Grades, sowie einer ebenfalls starken Implantatdeformation einhergingen. Die Vergleichsgruppe mit implantiertem Beckenkammspan zeigte nach zwölf Wochen nur in 50 % der Präparate relevante Knochendefektzonen, die sich aber im Gegensatz zur PLDLLA-Cagegruppe bei allen Präparaten auf die gesamte Boden- bzw. Deckplatte der Wirbelkörper ausdehnten. Der Intervertebralraum war größtenteils mit Knorpelgewebe ausgefüllt. Fremdkörperreaktionen konnten nicht nachgewiesen werden.

Die histomorphometrische Untersuchung beider Zwölfwochengruppen ergab bezüglich des Parameters „Knochenfläche / Fläche der ROI [%]“ keine signifikanten Unterschiede. Auch für die histomorphometrischen Parameter „Knorpelfläche gesamt / Fläche der ROI [%]“ und „mineralisierte Knorpelfläche / Knorpelfläche gesamt [%]“ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Implantatgruppen nachgewiesen werden.

Nach 36 Wochen zeigten 75 % der PLDLLA-Cagepräparate schwere Knochendefektzonen dritten Grades, die sich alle auf die gesamte Länge der Deck- bzw. Bodenplatte des Wirbelkörpers erstreckten. Der Intervertebralraum war größtenteils entweder mit Knochen-

gewebe (50 %) oder Bindegewebe (50 %) ausgefüllt. 87,5 % der Cages sind post operationem bis über zwei mm über die ventrale Kante von C 4 gewandert. Der Grad der mäßigen bzw. starken Implantatdeformation lag bei 87,5 %. Ein Implantat (12,5 %) war nur wenig deformiert. Am Cage-Knochen-Kontakt konnte bei den meisten Präparaten (87,5 %) eine starke Fremdkörperreaktion nachgewiesen werden. Auch zu diesem Untersuchungszeitpunkt ging das Ausmaß der Knochendefektzonen (Grad III) und ihr Konfluieren mit einer schweren FKR in Nachbarschaft zum PLDLLA-Cage einher. Die Vergleichsgruppe mit implantiertem Beckenkammspan zeigte nach 36 Wochen lediglich geringgradige Defekte in den Wirbelknochen (75 %). Der Intervertebralraum war größtenteils mit Knochengewebe ausgefüllt. Nur in zwei Präparaten überwogen letztlich die den Beckenkammspan betreffenden Resorptionsvorgänge. Es traten keinerlei Fremdkörperreaktionen auf.

Die histomorphometrische Auswertung beider Implantatgruppen nach 36 Wochen erbrachte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Parameter „Knochenfläche / Fläche der ROI [%]“. Es bestand aber ein signifikanter Unterschied zwischen der Beckenkammspangruppe nach 36 Wochen und der PLDLLA-Cagegruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt, hier wies erstere signifikant mehr Knochen innerhalb der ROI auf.

Hinsichtlich der Parameter „Knorpelfläche gesamt / Fläche der ROI [%]“ und „mineralisierte Knorpelfläche / Knorpelfläche gesamt [%]“ bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen gleicher Standzeit. Bei Betrachtung der Ergebnisse innerhalb der Beckenkammspangruppen nimmt alleine der prozentuale Anteil der mineralisierten Knorpelfläche an der gesamten Knorpelfläche im zeitlichen Verlauf signifikant zu. Ebenso ist der Anteil des mineralisierten Knorpels an der gesamten Knorpelfläche bei der Beckenkammspangruppe zum 36 Wochenzeitpunkt signifikant höher als bei der PLDLLA-Cagegruppe zum Zwölfwochenzeitpunkt.