

Universität Ulm

Zentrum für Chirurgie

Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik

Direktor: Prof. Dr. Lutz Claes

Biomechanische in-vitro Untersuchungen
mit einem Nukleusersatzimplantat
und zu
Anulusversiegelungsmethoden

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Dr. med.,

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

vorgelegt von

Sina Christin Ulrich, geb.Erlenmaier

Geboren in Nürtingen

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wilke

2. Berichterstatter: PD. Dr. Cakir

Tag der Promotion: 19.12.2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	6
2.1. Prüfgegenstände und Proben	6
2.1.1. Bovine Präparate	6
2.1.2. Nucleusersatz	6
2.2. Präparation und Vorbereitung der Proben	9
2.2.1. Präparation	9
2.2.2. Nukleotomie	10
2.2.3. Implantation	12
2.3. Versiegelungsmethoden	14
2.3.1. Kontrollgruppe	15
2.3.2. Inzision Vernähen	15
2.3.3. Inzision Verkleben mit Fibrinkleber	16
2.3.4. Inzision Verkleben mit Cyanoacrylatkleber	18
2.3.5. Inzision Vernähen und Verkleben mit Fibrinkleber	19
2.3.6. Inzision Vernähen und Verkleben mit Cyanoacrylatkleber	19
2.3.7. Einbringen des Implantats durch den Wirbelkörper	20
2.4. Biomechanische Untersuchungen	21
2.4.1. Vergleich zwischen nukleotomierter und implantierter Masse	21
2.4.2. Höhendifferenzmessung	21
Hydraulischer Lastrahmen (Instron 8871)	21
Versuchsdurchführung und Auswertung der Messdaten	22
2.4.3. Standardflexibilitätstest	23
Wirbelsäulenbelastungssimulator (WISI)	23
Versuchsdurchführung	24
Auswertung der Messdaten	25
2.4.4. Zyklischer Belastungstest	27
Versuchsdurchführung	27
Auswertung der Messdaten	30
2.4.5. Versuchsprotokoll	30
2.5. Radiographische Darstellung	31

2.6. Makroskopische Beurteilung	31
2.7. Statistik	31
3. Ergebnisse	33
3.1. Biomechanische Untersuchungen	33
3.1.1. Vergleich zwischen nukleotomierter und implantierter Masse	33
3.1.2. Höhendifferenzmessung	34
3.1.3. Standardflexibilitätstest	41
3.1.4. Zyklischer Belastungstest	57
3.2. Radiographische Darstellung	63
3.3. Makroskopische Beurteilung	66
4. Diskussion	70
4.1. Prüfgegenstände und Proben	70
4.1.1. Bovine Präparate	70
4.1.2. Nukleusimplantat	71
4.2. Präparation und Vorbereitung der Proben	72
4.2.1. Präparation	72
4.2.2. Nukleotomie	72
4.2.3. Implantation	75
4.3. Versiegelungsmethoden	76
4.4. Biomechanische Untersuchungen	77
4.4.1. Höhendifferenzmessung	77
4.4.2. Standardflexibilitätstest	79
4.4.3. Zyklischer Belastungstest	86
4.5. Wissenschaftlicher Kenntnisstand	88
4.6. Klinischer Ausblick	92
5. Zusammenfassung	96
6. Literaturverzeichnis	97
Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

a.p. :	anterior-posterior
BaSO ₄ :	Bariumsulfat
BMI:	Body Mass Index
CaReS :	Cartilage Replacement System
DR80 :	DirektRot 80
DR80hv:	DirektRot 80 hochverdichtet
EZ:	elastic zone
Mx, My, Mz:	Momente in x-, y-, und z-Richtung
NaCl:	Natriumchlorid
NZ :	Neutrale Zone
PMMA :	Polymethylmetacrylat
ROM :	Range of Motion

1. Einleitung

Gelenkersatz und damit Funktionserhalt eines Gelenkes ist heute der selbstverständliche und konsequente Schritt in der Behandlung schwerer irreversibler Gelenkpathologien, die nicht mehr auf eine konservative Therapie ansprechen. Bei schmerzhaft degenerativen Erkrankungen des intervertebralen Bewegungssegmentes [35] hingegen ist die chirurgische Therapie nach wie vor durch den sogenannten Goldstandard der segmentalen Fusion, also der Ausschaltung jeglicher Beweglichkeit repräsentiert. Damit wird jedoch ein pathologischer Zustand - die irreguläre schmerzhafte Beweglichkeit [48] durch einen anderen – kurz- und mittelfristig weniger symptomatischen – ersetzt [34].

Dass die Entwicklung eines Diskus- bzw. Nukleusersatzes nicht mit vergleichbaren Entwicklungen im Bereich anderer Gelenke Schritt halten konnte, liegt hauptsächlich an der anatomischen und funktionellen Besonderheit des vertebrale Bewegungssegmentes [35]. Es finden sich zwar dorsal sogenannte traditionelle Gelenke mit definierter anatomischer Struktur; die Stellung dieser Gelenke wird jedoch durch die anatomische und funktionelle Integrität des Diskus intervertebralis kontrolliert.

Bei diesem Diskus intervertebralis handelt es sich um eine komplexe Struktur, die aus den knorpeligen Endplatten der angrenzenden Wirbel, einem Faserring mit komplexer Lamellenstruktur und einem zellarmen, aus zähflüssiger, amorpher Grundsubstanz aufgebautem Kern besteht [15], der unter Entlastung Wasser aufnimmt und mit dieser Volumenvermehrung eine Art Polster aufbaut und damit alle ligamentären Strukturen des Bewegungssegments unter eine definierte Vorspannung setzt [1,54,55,68,78].

Ein wichtiger Unterschied im Vergleich zu den sogenannten traditionellen Gelenken ist die Tatsache, dass es kein fest definiertes Rotationszentrum für eine bestimmte Bewegung um die drei Hauptachsen der Bewegung gibt, sondern diese Rotationszentren in Form von Flächen sowohl für Flexion, Extension als auch für Rotation und Distraction/Kompression als sogenannte Helikale Achsen charakterisiert sind [68].

Ein intakter Nukleus erzeugt auf Grund seiner extrem hydrophilen Eigenschaften eine Vorspannung der Anulusfasern, wodurch sowohl die Torsionssteifigkeit des Bewegungssegmentes vergrößert wird als auch in Zusammenarbeit mit den Bandsystemen des Bewegungssegmentes die kleinen Wirbelgelenke kongruent gehalten werden. Dadurch kommt es zu einer effizienten Verteilung von Kompressionskräften [67,68].

Die Entwicklung eines Gelenkersatzes im Bereich des Diskus zur Erhaltung der

Kinematik des Bewegungssegmentes als auch der viskoelastischen Eigenschaften des Diskus sieht sich somit vor die Herausforderung gestellt, einerseits einen mechanischen Kompromiss zur Erhaltung der Kinematik zu finden, gleichzeitig aber auch soviel natürliche Strukturen wie möglich zu erhalten, um die originäre Physiologie und Biologie und damit die Möglichkeit des örtlichen Zellwachstums zu bewahren.

Allerdings handelt es sich bei dem Diskus intervertebralis um das größte avaskuläre System des menschlichen Organismus, das damit nicht nur in seiner Regenerationsfähigkeit signifikant limitiert, sondern auch ebenso von degenerativen Prozessen betroffen ist [10]. Degenerative Veränderungen werden eingeleitet durch einen Verlust des Wassergehaltes und der Proteoglykane des Nukleus, was zu einem Verlust der Bandscheibenhöhe führt. Dieser Verlust der Bandscheibenhöhe führt nicht nur zu einer messbaren Änderung der biomechanischen Kennwerte einer Bandscheibe sondern auch zu einer Inkongruenz der kleinen Gelenke, wodurch eine Arthrose dieser Gelenke induziert werden kann [45, 67, 78].

Sowohl klinisch als auch experimentell steht außer Frage, dass vor der Degeneration der kleinen Wirbelgelenke zunächst einmal die Degeneration bzw. der Höhenverlust der Bandscheibe steht [30,47]. Der häufigste Grund für den degenerativen Kollaps der Bandscheibe ist in unseren geographischen Breiten der sogenannte Bandscheibenvorfall [48]. Es handelt sich hierbei um einen durch eine Anulus fibrosus – Läsion herausgepressten Nukleusanteil, der seinerseits degenerativ so verändert ist, dass er seine physiologischen Aufgaben nicht mehr wahrnehmen kann.

Die natürliche Folge des Bandscheibenvorfalles ist, unabhängig von einer Operation zur eventuellen Wiederherstellung eines neurologischen Ausfalls, die Abnahme des intradiskalen Drucks und damit ein weiterer Höhenverlust der Bandscheibe.

Um die segmentale Beweglichkeit zu erhalten und auch einer möglichen frühzeitigen Überlastung der Nachbarsegmente mit potentieller Arthroseentwicklung vorzubeugen, die immer wieder postuliert aber nie schlüssig bewiesen werden konnte [34], liegt es nahe, einen solchen sequestrierten Nukleus zu ersetzen. Entscheidend für den Erfolg eines solchen Verfahrens ist jedoch, dass die beiden anderen Nukleusbestandteile, Anulus fibrosus und cartilaginäre Endplatten, den Nukleusersatz an Ort und Stelle halten können. Ein schwerwichtiges Argument für die Erhaltung der segmentalen Beweglichkeit wird durch klinische und experimentelle Ergebnisse unterstützt, die zeigen konnten, dass das pathologische Bewegungsmuster eines Bewegungssegmentes das gesamte System der Wirbelsäule beeinflussen kann [40].

Um die Funktion des Bewegungssegmentes zu erhalten sind grundsätzlich zwei verschiedene Wege möglich:

- Entweder der komplette Bandscheibenersatz als globaler Ersatz der kinematischen Eigenschaften und zur Vermeidung einer Inkongruenz der kleinen Wirbelgelenke [41,65] oder
- der Nukleusersatz bei Unversehrtheit des Anulus fibrosus und der cartilaginären Endplatte.

Beiden Wegen gemeinsam ist aber, dass die dorsalen Gelenke für eine erfolgreiche Implantation noch keine Arthrose aufweisen dürfen [21,38,40,60,62].

Erste Bemühungen, lediglich den Nukleus pulposus zu ersetzen sind schon Ende der 50er Jahre experimentell von Nachemson (zitiert nach[19]) vorgenommen worden, der in-situ aushärtende Polymere (Silikon, Polyurethan) nach Entfernung des Nukleus an seiner Stelle applizierte.

Erste Anwendungen eines Nukleusersatzes am Menschen wurden erstmals 1966 von Fernstrom [24] publiziert, der in einer kleinen Patientenserie eine Stahlkugel als Ersatz des Nukleus pulposus implantierte.

Während die ersten in-situ Polymere bisher ohne klinische Ergebnisse blieben, da ihre Polymerisation schwierig zu kontrollieren ist, führte die Metallkugel als Nukleus pulposus –Ersatz zu einem Einbruch des Implantates in die angrenzenden Wirbelkörperdeckplatten.

Zwischen diesen beiden Extremen haben sich durch die experimentellen Bemühungen in den letzten 20 Jahren Erkenntnisse ergeben, die zu einer klaren Formulierung der Anforderungen führten, die an ein Nukleus pulposus – Implantat zu stellen sind [7-9,19,31,38]:

- Biokompatibilität (keine toxischen oder karzinogenen Eigenschaften)
- Hohe Belastungstoleranz (mehr als 100 Mill. Zyklen im Verlauf von 40 Lebensjahren) [40]
- Geringer Abrieb
- Vergleichbare Steifigkeitskoeffizienten (biomechanische Kennwerte), um Stress und Shielding und in ihrem Gefolge Resorption und Knochenatrophie zu vermeiden, die auch zu Implantatversagen führen können.
- Das Elastizitätsmodul sollte an das der Endplatten angeglichen sein.
- Das Implantat sollte eine angemessene Größe haben, um den Diskus so auszufüllen, dass eine Implantatwanderung verhindert wird.

- Eine minimal – invasive Implantationstechnik sollte möglich sein.
- Das Implantat sollte die natürlichen viskoelastischen Eigenschaften eines Nukleus besitzen

Diese Anforderungen können nach gegenwärtigem Kenntnisstand am ehesten durch sich dreidimensional ausdehnende Polymere erfüllt werden, entweder in der Form von Hydrogelen oder Elastomeren, die nach experimentellen Prüfungen [5,33,43,59,64,66,73,74,79] auch schon seit 10 Jahren in klinischem Einsatz sind [12,19,22,39,60,62,74].

Parallel dazu wurden experimentelle Untersuchungen durchgeführt, mit den Methoden des Tissue-engineering biologisch aktive Materialien zur Wiederherstellung des Nukleus zu gewinnen [6,46,53,61].

Zwischen diesen beiden Ansätzen ist eine Substanz angesiedelt, die als ein Kompromiss zwischen den biologisch inaktiven Polymeren und dem biologisch aktiven Tissue-engineering angesehen werden kann.

Es handelt sich um eine Modifikation des Cartilage Repair Systems (CaReS), einer kondensierten Kollagenmatrix, die auch in der Lage ist, vitale Zellen aufzunehmen und klinisch als Trägersubstanz von in-vitro gezüchteten Knorpelzellen zur Reparatur von artikulären Knorpeldefekten verwendet wird.

Die bisher mitgeteilten klinischen und experimentellen Ergebnisse sind zwar ermutigend [32,50,75], lassen aber noch bestimmte Fragen offen.

Es handelt sich um folgende:

- die Hauptkomplikation des Nukleus – Ersatzes in welcher Form auch immer, stellt die Implantatextrusion dar [5,12,19,38,75].
- Das Zeitfenster zur Erkennung einer optimalen Indikation (nach Bandscheibenkollaps, aber vor Entwicklung einer Arthrose der kleinen Wirbelgelenke) ist sehr klein.

Während letzteres klinisch evaluiert werden muss, lässt sich ersteres experimentell untersuchen:

Neben der Entwicklung eines idealen Implantats ist die Anulusversiegelung, bzw. Wiederherstellung der Ringintegrität des Anulus die größte experimentelle und klinische Herausforderung. Von der Lösung dieses Problems hängt es ab, ob sich der Nukleusersatz als ernsthafte Alternative zu den bisher praktizierten Behandlungsmethoden degenerativer Bandscheibenveränderungen, nämlich der Fusion des Bewegungssegmentes oder dem Ersatz der gesamten Bandscheibe etablieren kann,

zumal der Bandscheibenvorfall ja auch mit einer Beschädigung der Ringintegrität einhergeht.

Die oben erwähnte Kollagenmatrix CaReS schien ein vielversprechender Ansatz zu einem quasi vitalen Nukleusersatz zu sein [32,50]. Wir haben daher eine experimentelle Studie mit folgenden Fragestellungen entwickelt:

- Kann durch diesen Nukleusersatz die ursprüngliche Bandscheibenhöhe und biomechanische Funktionalität des Bewegungssegments wiederhergestellt werden?
- Kommt es unter zyklischen Belastung zur Extrusion des Nukleusersatzes?
- Wenn ja, mit welcher Methode zur Anulusversiegelung kann dies verhindert werden?

2. Material und Methoden

2.1. Prüfgegenstände/ Proben

2.1.1. Bovine Präparate

Alle biomechanischen Untersuchungen wurden an lumbalen Kalbswirbelsäulen der Rasse „Rotfleck“ durchgeführt, die von der Metzgerei „Zum Engel“ in 74989 Zainingen bezogen wurden. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Schlachtung 5-6 Monate alt.

Für die Versuche wurden nur lumbale monosegmentale Bewegungssegmente benutzt. Das lumbale Bewegungssegment der Kalbswirbelsäule stellt ein standardisiertes, international anerkanntes Prüfmodell für Wirbelsäulenimplantate dar, das von seinen biomechanischen Eigenschaften her dem humanen lumbalen Bewegungssegment ähnlich ist [18, 72].

2.1.2. Nukleusersatz

Bei dem Nukleusersatz handelt es sich um eine Modifikation des Cartilage Regeneration Systems (CaReS, ARS-Athro, Esslingen), einem definierten dreidimensionalen Kollagenmatrixverbund, in dem in parallel laufenden zellbiologischen Projekten Nukleuszellen angezüchtet werden sollen. Um den Sitz des Implantats im Bandscheibenhohlraum nach Implantation bzw. dessen Verbleib nach Extrusion auch röntgenologisch verfolgen zu können, wurden in den ersten Versuchen die Implantate mit BaSO₄ angereichert. Materialstudien der Kollagenmatrix konnten jedoch zeigen, dass sich deren Materialeigenschaften im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bereits bei geringen Bariumsulfatkonzentrationen ändern. Außerdem wurde vermutet, dass das Barium die interne Reibung im Implantat erhöht, wodurch die Kollagenmatrixstruktur frühzeitig zerstört werden könnte. Deshalb wurde in weiteren Versuchen auf BaSO₄ und auch weitere Röntgenaufnahmen verzichtet. Stattdessen wurden die Implantate mit einem roten Farbstoff angefärbt (DirektRot 80). Somit konnte im Falle einer Extrusion des Implantats diese visuell besser verfolgt werden und aufgrund der farblichen Abgrenzung vom umgebenden Bandscheibengewebe die Verteilung der Kollagenmatrix innerhalb des Bandscheibenhohlraums nach erfolgter Implantation und Abschluss der Versuche

beurteilt werden. Hierzu wurde ein Querschnitt in Höhe der Bandscheibenmitte durchgeführt.

Die Implantate, die für die letzte Versuchsreihe verwendet wurden, wurden während des Herstellungsprozesses stärker komprimiert. Durch die damit einhergehende höhere Verdichtung der Kollagenmatrix sollte die Eigenstabilität des Implantats und damit seine biomechanischen Eigenschaften verbessert werden.

Tabelle 1 liefert nochmals eine kurze Übersicht über die verwendeten Implantatmodifikationen.

Tabelle 1: *Übersicht über die verwendeten Implantatmodifikationen.*

Implantatmodifikation
1. Kollagenmatrix angereichert mit Bariumsulfat (BaSO ₄)
2. Kollagenmatrix angefärbt mit DirektRot80(DR80)
3. Kollagenmatrix höher verdichtet und angefärbt mit DirektRot80 (DR80hv)

Die einfach verdichteten Implantate wurden in Form eines 3-4 mm hohen Körpers von ca. 3 cm Durchmesser geliefert (Abbildung 1), während die höher verdichteten Implantate, mit denen die letzte Versuchsreihe durchgeführt wurde, in ihrer Form bereits der Applikationshülse angepasst waren, d.h. in Form eines Zylinders mit 6 mm Durchmesser geliefert wurden (Abbildung 2). Die Form des Nucleusimplantats war jedoch gleichgültig, da dieses vor Implantation in kleine Pellets portioniert wurde. Von Interesse war nur die implantierte Masse an Kollagenmatrix.

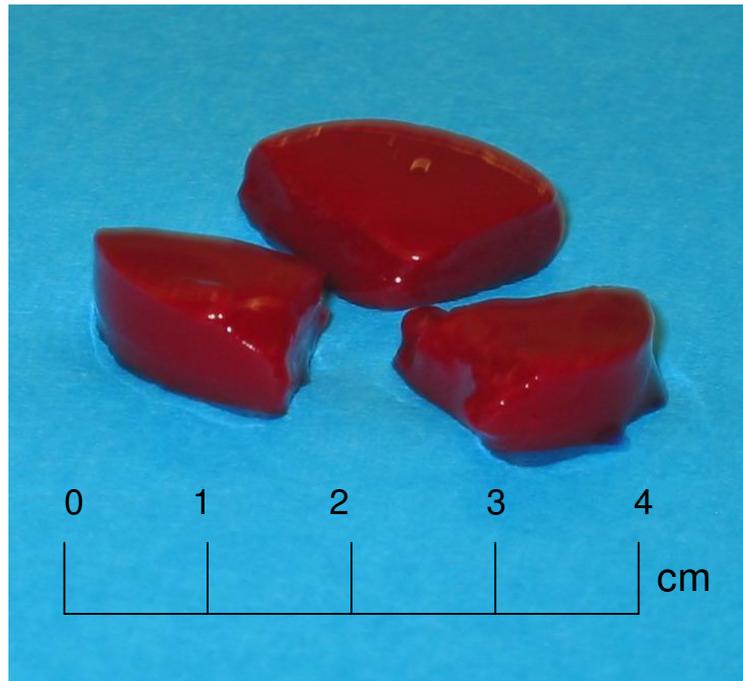


Abbildung 1: Für die Implantation in Pellets portioniertes einfach verdichtetes Nucleusersatzimplantat; angefärbt mit DirektRot80.

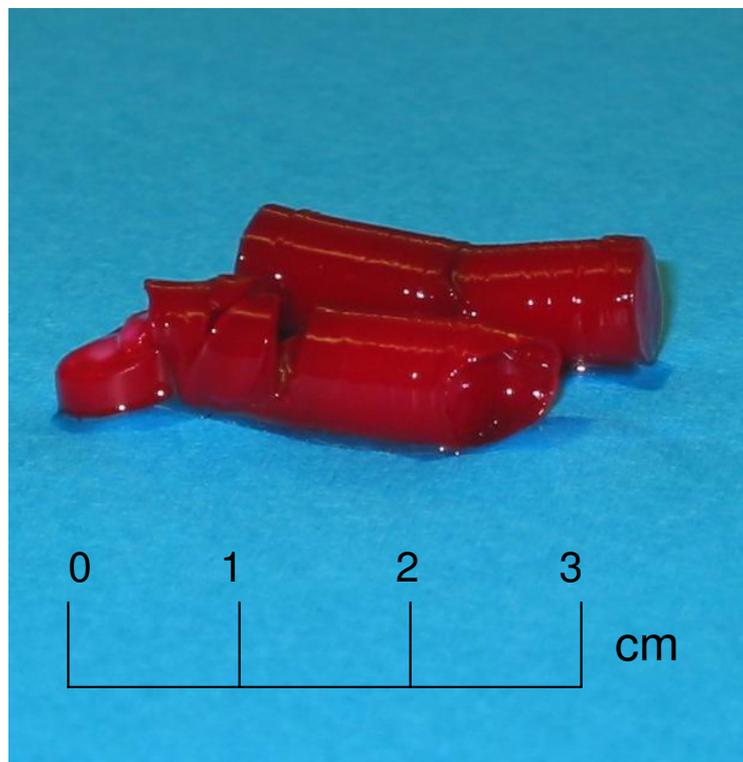


Abbildung 2: Hochverdichtetes und mit DirektRot80-angefärbtes (DR80hv) Nucleusersatzimplantat in Zylinderform (Durchmesser 6 mm).

2.2. Präparation und Vorbereitung der Proben

2.2.1. Präparation

Die Präparate wurden bei -20°C tiefgefroren und ca. 12h vor Präparation bei Zimmertemperatur aufgetaut. Aus einer Kalbswirbelsäule konnten max. 3 monosegmentale Bewegungssegmente herauspräpariert werden. Muskel- und Fettgewebe wurden entfernt, während Bänder, Gelenkkapsel und andere unterstützende Strukturen erhalten wurden.

Anschließend wurde das craniale Drittel des oberen, bzw. das caudale Drittel des unteren Wirbelkörpers des Bewegungssegments in Polymethylmetacrylat, kurz PMMA (Technovit 3040, Heraeus Kulzer, Werheim/Ts, Deutschland) eingegossen. Die Ausrichtung der Präparate erfolgte hierbei in horizontaler Richtung nach waagrecht Lage der Bandscheibe und in vertikaler Richtung nach Zentrierung der sagittalen Achse im Zentrum der Eingussform (Abbildung 3). Um die Verankerung der Präparate im Technovit zu unterstützen wurden jeweils 4 Schrauben (Spax 3,5 x 40 mm) in den cranialen und caudalen Wirbelkörper des Bewegungssegments eingeschraubt. Zur Montage der Präparate im Wirbelsäulenbelastungssimulator (siehe 2.5.1.1) und der Instron (siehe 2.5.2.1) wurden jeweils auf den cranialen und caudalen PMMA-Block Flanschstücke geschraubt.

Während der Präparation und den anschließenden Tests wurden die Präparate mit Kochsalzlösung (0,9% NaCl) feucht gehalten, um eine physiologisches Umgebung zu imitieren [70,72].



Abbildung 3: *Präpariertes und in Technovit eingegossenes lumbales Bewegungssegment.*

2.2.2. Nukleotomie

Um den Nukleusersatz implantieren zu können, musste an allen Präparaten zunächst eine Nukleotomie durchgeführt werden, bei der das Bandscheibeninnere möglichst vollständig von Nukleusgewebe befreit wurde.

Die Nukleotomie erfolgte entsprechend dem von Bertagnoli 2006 [11] empfohlenen chirurgischen Zugang zur lumbalen Bandscheibe, der durch die anatomischen Gegebenheiten definiert ist, von lateral rechts (Abbildung 4).

Hierfür wurde jeweils mit einem Skalpell (Klinge #11) eine 4-5 mm lange schräge Inzision entlang der äußeren Anulusfaserorientierung gesetzt, um möglichst wenige Anulusfasern quer zu durchtrennen, und somit die Ringintegrität des Anulus möglichst wenig zu kompromitieren.



Abbildung 4: *Anulusinzision von lateral rechts; Andeutung mit einem geraden Rongeur.*

Mit Hilfe eines geraden und eines um 60° abgewinkelten Rongeurs (Abbildung 5 und 6) konnte der Nukleus durch den Anulusspalt ausgeräumt werden. Das gewonnene Nukleusmaterial wurde anschließend mit einer Präzisionswaage (AC 120S, Sartorius) gewogen.



Abbildung 5: *Zugang zur Bandscheibe bei rechtslateraler Nukleotomie mit geradem Rongeur.*



Abbildung 6: *Ausräumung des Nukleus mit abgewinkeltem Rongeur.*

2.2.3. Implantation

Für die Implantation wurde eine Applikationshülse mit einem Durchmesser von 6mm mit Hilfe eines Trokars (Abbildung 7) durch die Inzision im Anulus in den durch die Nucleotomie entstandenen Bandscheibenhohlraum eingeführt (Abbildung 8).

Der vor Implantation in kleine Pellets portionierte Nukleusersatz konnte dann wiederum mit Hilfe des Trokars durch die Applikationshülse in das Bandscheibeninnere eingebracht werden (Abbildung 9 und 10).



Abbildung 7: Für die Implantation verwendete Applikationshülse mit Trokar.



Abbildung 8: Einführen der Applikationshülse mit Hilfe des Trokars.



Abbildung 9: Einbringen des in Pellets portionierten Nukleusersatzes durch die Applikationshülse.



Abbildung 10: *Lumbales Bewegungssegment mit durch die AnulusInzision eingeführter Applikationshülse.*

Es wurde versucht, jeweils so viel Kollagenmatrix wie möglich zu implantieren. Alles was nach Entfernung der Applikationshülse an Matrix aus dem Bandscheibeninneren herausquoll wurde vor der nachfolgenden Anulusversiegelung entfernt.

Die kondensierte Kollagenmatrix wurde vor und nach der Implantation mit einer Präzisionswaage gewogen. Aus der Differenz der beiden Werte konnte auf das implantierte Gewicht geschlossen werden.

2.3. Versiegelungsmethoden

In den ersten Versuchsreihen, in denen mit BaSO₄-haltigen Implantaten gearbeitet wurde, wurden zunächst die Versiegelungsmethoden Vernähen, Verkleben mit Fibrinkleber, sowie die Kombination aus Verkleben und Vernähen mit Fibrinkleber untersucht. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe mit n=6 Präparaten getestet, in der auf eine Anulusversiegelung verzichtet wurde.

Mit den DirektRot80-angefärbten Implantaten wurden ebenfalls Versuche zu den bereits genannten Versiegelungsmethoden durchgeführt. Zusätzlich wurde mit einem 2-Octyl Cyanoacrylatkleber ein zweiter Gewebekleber zur Anulusversiegelung erprobt.

Mit dem modifizierten, hochverdichteten Implantat wurde abschließend noch eine Versuchsreihe mit der bis dahin vielversprechendsten Versiegelungsmethode, nämlich der Kombination aus Vernähen und Verkleben mit Cyanoacrylatkleber, durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über die einzelnen Versuchsreihen. In Klammern Angabe der verwendeten Implantatmodifikation.

Versuchsreihe	Anzahl der getesteten Präparate
Keine Versiegelung (BaSO ₄)	n=6
Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO ₄)	n=6
Vernäht (BaSO ₄)	n=6
Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO ₄)	n=6
Verklebt mit Fibrinkleber (DR80)	n=2
Vernäht (DR80)	n=2
Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)	n=4
Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)	n=3
Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)	n=6

2.3.1. Kontrollgruppe

In einer Kontrollgruppe mit n=6 Präparaten wurde nach erfolgter Nukleotomie und Implantation auf eine Versiegelung der AnulusInzision komplett verzichtet. Damit sollte noch einmal die Problematik der Implantatextrusion und somit die Notwendigkeit einer Anulusversiegelung verdeutlicht werden. Die Ergebnisse, die mit dieser Kontrollgruppe erzielt wurden, ermöglichten eine qualitative Beurteilung der von uns experimentell erprobten unterschiedlichen Anulusversiegelungsmethoden

2.3.2. Inzision vernähen

Die Inzision im Anulus wurde nach erfolgter Implantation des Nucleusersatzes mit 4-5 Matratzennähten vernäht (Abbildung 11 und 12). Die Matratzennähte gewährleisteten sowohl eine oberflächliche als auch tiefe Adaptation der Schnittträger. Verwendet wurde ein nicht resorbierbarer Polyamidfaden der Stärke 3-0 (Resolon, 90475 Nürnberg).

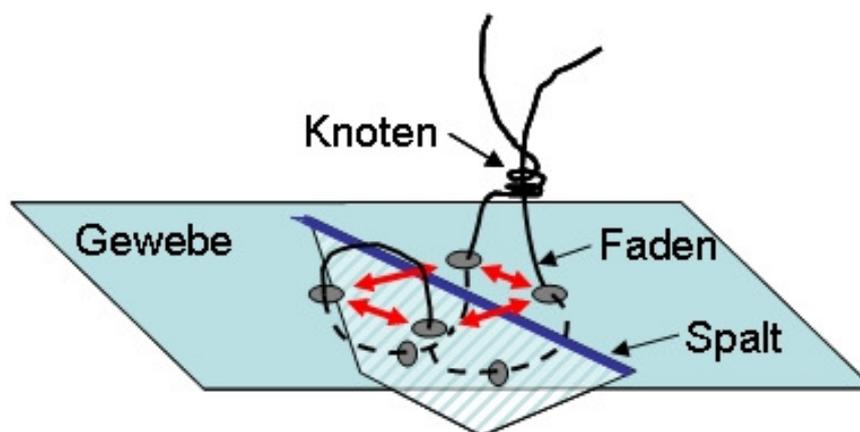


Abbildung 11: Prinzip der Matratzennaht. Die roten Pfeile kennzeichnen die Richtungen der erzielten Kompression.

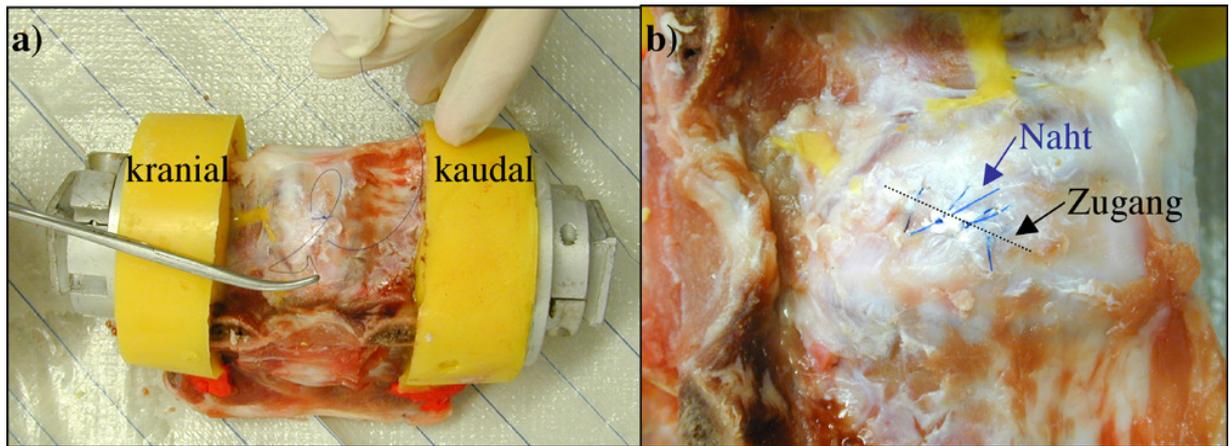


Abbildung 12: a) Vernähen der Anulus-Inzision mittels Matratzennaht; b) fertige Naht

2.3.3. Inzision verkleben mit Fibrinkleber

Bei dem verwendeten Präparat handelt es sich um einen biologischen Zweikomponentenkleber (TISSUCOL Duo S Immuno, Baxter, Unterschleißheim) bestehend aus folgenden zwei Lösungen:

1 Fertigspritze mit Kleberproteinlösung, bestehend aus

- Humanplasmafraktion mit Fibrinogen
- Blutgerinnungsfaktor XIII
- Plasmafibronektin
- Aprotinin

1 Fertigspritze mit Thrombinlösung, bestehend aus

- Thrombin [human]
- Calciumchlorid

Beide Klebekomponenten wurden bei -18°C gelagert und dann zusammen mit dem für den Versuch verwendeten Präparat 1-2h vor Anwendung im Brutschrank auf 37°C aufgewärmt. Bei Körpertemperatur ist das Mischen beider Lösungen und die Verfestigung des Gemischs optimal.

Das sogenannte DUOLOJECT-System erlaubte die simultane Applikation gleicher Volumina beider Lösungen.

Es setzt sich zusammen aus einem gemeinsamen Kolben für die beiden Halterungen der Fertigspritzen, die ihrerseits über ein gemeinsames Anschlußstück mit einer Applikationskanüle verbunden sind, in der die beiden Klebekomponenten vermischt werden (Abbildung 13 a). Aufgrund des hohen Fibringehalts setzt innerhalb von Sekunden nach Vermischen der Komponenten deren Verfestigung ein und es entsteht rasch eine weiße elastische Masse, das Fibrin (Abbildung 13 b).

Nach Auftragen des Zweikomponentenklebers auf die AnulusInzision wurden die Wundränder mit Hilfe einer chirurgischen Pinzette für mindestens 3min unter leichter Kompression adaptiert, um somit die Gewebehaftung des sich verfestigenden Klebers zu optimieren.

Der Wundverschluss mit TISSUCOL Duo S Immuno entspricht aufgrund der Bildung von aggregiertem Fibrin im Prinzip der letzten Phase der Blutgerinnung.

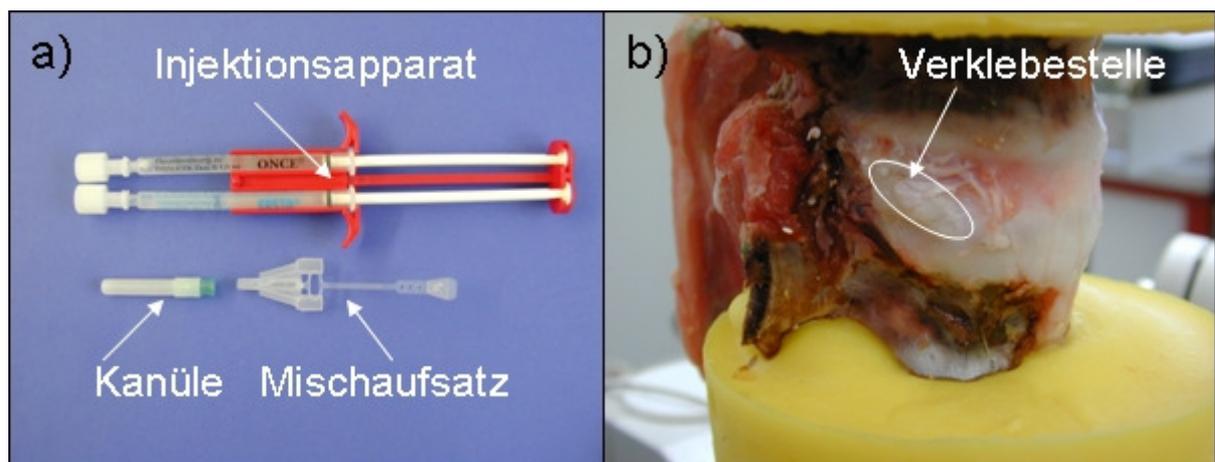


Abbildung 13: a) *DUOLOJEKT*-Applikationssystem. b) mit Fibrinkleber verklebte Inzision.

Tissucol Duo S Immuno wird zur Gewebeklebung empfohlen:

- „Bei insuffizienzgefährdeter chirurgischer Naht
- Zur gas- und flüssigkeitsdichten Absicherung einer chirurgischen Naht
- Zum Einsparen von Nähten in mechanisch wenig belasteten, bzw. Ersatz von Nähten in mechanisch nicht belasteten Bereichen, um eine Verkürzung der Operationszeit und eine ungestörte Wundheilung zu erzielen

- Bei aufgrund des Gewebezustandes, der topographischen Situation oder bei einem Implantat unsicherer oder undurchführbarer chirurgischer Naht
- Zur Abdichtung von Membrandefekten
- Zur Fixierung von Transplantaten und Implantaten“
(<http://www.baxter.de/fachinformation>)

Die bereits bestehenden klinischen Indikationen zur Anwendung von TISSUCOL Duo S Immuno ermutigten uns, den Einsatz von Fibrinkleber zur Anulusversiegelung experimentell zu erproben.

2.3.4. Inzision Verkleben mit Cyanoacrylatkleber

Bei dem 2-Octyl Cyanoacrylatkleber (Dermabond ProPen XL, ETHICON Products, D-22851 Norderstedt) handelt es sich um einen topischen, also lokal zu applizierenden Hautkleber, der unter leichter Wärmeentwicklung polymerisiert und klinisch bislang ausschließlich als epidermaler Wundverschluß eingesetzt wird.

Untersuchungen über den Einsatz an anderen Geweben liegen zwar bisher nicht vor, mangels Alternativen haben wir uns aber bei der Suche nach einem bereits verfügbaren Gewebekleber dafür entschieden, dieses Produkt am Anulus zu erproben.

Der Dermabond ProPen (Abbildung 14), in Form eines für den einmaligen Gebrauch bestimmten Applikators, gewährleistet eine hohe Kontrolle der Applikation und ermöglicht damit ein genaues Auftragen des Klebers auf die Wundränder. Durch manuellen Druck wird die im Inneren des Applikators befindliche Glasampulle zerdrückt und der darin enthaltene Kleber kann nun durch wiederholtes leichtes Drücken in die Applikationsspitze gepumpt und appliziert werden (<http://www.ethicon.de/dermabond>). Die Applikation sollte unmittelbar nach Zerdrücken der Glasampulle erfolgen, da der Kleber nur für wenige Minuten unbehindert in die Applikationsspitze fließt.

Für die Anulusversiegelung wurden mehrere, mindesten drei dünne Schichten des Cyanoacrylatklebers auf die Anulusinzision aufgetragen, wobei während der Applikation die Inzisionsränder mit einer Pinzette adaptiert wurden.

Zwischen jeder Lage wurde ca. 30s gewartet und die Inzisionsränder wurden nach der letzten Schicht Kleber noch für mindestens 60s mit der Pinzette adaptiert. Ca. 2,5min nach Auftragen der letzten Lage, kann mit einer vollen Appositionsstärke gerechnet werden (<http://www.ethicon.de/dermabond>).



Abbildung 14: *Dermabond ProPen XL* (2-Octyl Cyanoacrylatkleber).

2.3.5. Inzision Vernähen und Verkleben mit Fibrinkleber

Bei der kombinierten Versiegelungsmethode, bei der die Anulusinzision sowohl vernäht, als auch verklebt wurde, wurde jeweils mit der Naht in Form von 3-4 Matratzennähten begonnen. Die einzelnen Nähte wurden zunächst nur locker geknüpft, so dass der Fibrinkleber dann zwischen den Knoten in die Inzision appliziert werden konnte. Erst dann wurden die Nähte fest angezogen. Damit sollte die Gewebehaftung des Klebers und der Halt der einzelnen Matratzennähte optimiert werden.

2.3.6. Inzision Vernähen und Verkleben mit Cyanoacrylatkleber

Das Vorgehen bei dieser Versiegelung entspricht dem unter 2.3.5. geschilderten, außer dass anstelle des Fibrinklebers Cyanoacrylatkleber als Gewebekleber eingesetzt wurde.

Zusätzlich wurden nach Festziehen der Naht mit einer zeitlichen Verzögerung von jeweils ca. 30s 1-2 weitere dünne Lagen Cyanoacrylatkleber über der Inzision aufgetragen

2.3.7. Einbringen des Implantats über den Wirbelkörper

Exemplarisch wurde an einem Präparat der Nukleusersatz über einen Bohrkanal durch den oberen Wirbelkörper des entsprechenden Bewegungssegments in das Bandscheibeninnere eingebracht (Abbildung 15). Damit sollte ein Optimum an Bandscheibendichtigkeit simuliert werden, um somit die biomechanischen Eigenschaften des Nukleusersatzes unter optimalen Ausgangsbedingungen testen zu können.

Über den Kanal, der von Höhe der Wirbelkörpermitte rechts schräg durch den Wirbelkörper und durch die craniale Endplatte des Bewegungssegments in das Bandscheibeninnere reichte, wurde mit Hilfe eines geraden Rongeurs eine Nukleotomie durchgeführt.

Die entnommene Nukleusmasse wurde wiederum mit der Präzisionswaage gewogen.

Nach erfolgter Implantation durch den Bohrkanal mit Hilfe eines Trokars, wurde dieser mit PMMA abgedichtet.

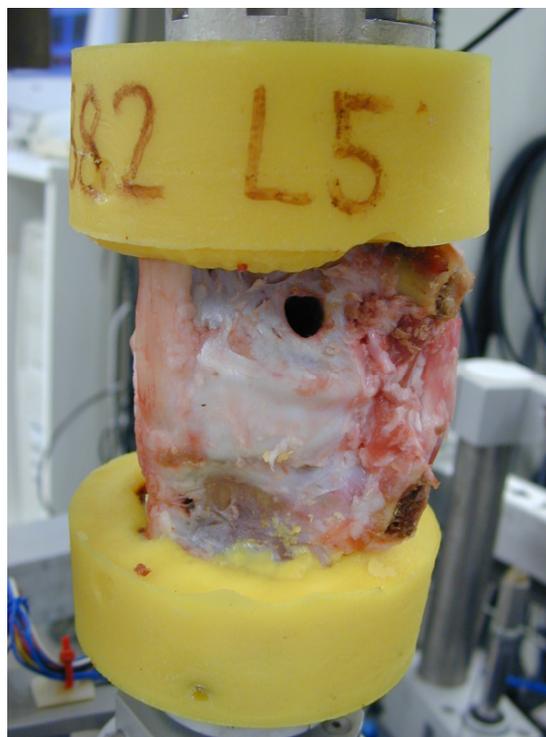


Abbildung 15: *Präparat mit Bohrkanal.*

2.4. Biomechanische Untersuchungen

2.4.1. Vergleich zwischen nukleotomierter und implantierter Masse

Die Implantate in Form der kondensierten Kollagenmatrix wurden vor und nach der Implantation ebenfalls mit der Präzisionswaage gewogen. Aus der Differenz der beiden Werte konnte auf die implantierte Masse geschlossen werden.

Die Daten wurden nur für die Versuchsreihen mit DirektRot 80-angefärbten Implantaten erhoben.

2.4.2. Höhendifferenzmessung

Hydraulischer Lastrahmen

Die zyklische Dauerbelastung und die Höhenmessung wurden in einer servohydraulischen Prüfmaschine, der Instron 8871 (Instron, Wolpert GmbH, Deutschland) durchgeführt, die sich für die mechanische Materialprüfung und Dauerbelastung einer Vielzahl von Materialien eignet. Die Maschine besteht aus einem Hydraulikaggregat, einem Hydraulikzylinder für die Prüfzwecke und dem Lastrahmen. Die hydraulische Leistung der Zylinder wird dabei durch den Betriebsdruck (103 bar) und die Pumpengröße begrenzt. Über einen an der Traverse des uniaxialen Prüfrahmens befestigten nach unten gerichteten monoaxialen Aktuator können dynamische Kräfte bis +/-10 kN aufgebracht werden, wobei für Bandscheibenuntersuchungen kleinere Kräfte eingesetzt werden. Die Kontrolle, der jeweils eingeleiteten Kräfte erfolgt über eine in den Aktuator integrierte Kraftmessdose, während gleichzeitig die vom Aktuator zurückgelegte Distanz von einem in den Antrieb integrierten Wegaufnehmer registriert wird.

Versuchdurchführung und Auswertung der Messdaten

Die Höhenmessungen, die wie auch die zyklische Dauerbelastung in der Instron 8871 durchgeführt wurden, dienen der Quantifizierung einer möglichen Bandscheibenhöhenänderung infolge von Nukleotomie, bzw. Implantation und anschließend erfolgter Dauerbelastung. Da die Wiederherstellung der ursprünglichen Bandscheibenhöhe durch Implantation eine der wesentlichen Anforderungen darstellt, die an einen Nukleusersatz gestellt werden müssen, erlaubt die Höhenmessung jedoch auch eine qualitative Beurteilung des Nukleusersatzimplantats.

Die Messungen fanden an allen Präparaten im zeitlichen Versuchsablauf jeweils vor dem Flexibilitätstest im WISI im intakten, nukleotomierten und implantierten Zustand statt.

Weitere Höhenmessungen waren nach jeweils 20 000, 40 000, 60 000...100 000 Zyklen vorgesehen, um einen eventuellen Höhenverlust infolge Dauerbelastung zu registrieren.

Für die Messung wurde das Präparat mittels seiner unteren Flansche auf dem horizontal ausgerichteten Prüftisch der Instron 8871 so fixiert, dass es sich genau mittig unter dem Auslöser befand, der für die Höhenmessung mit einem planen Druckstempel von 6cm Durchmesser versehen wurde. Über diesen Druckstempel wurde während der Messung eine Axiallast von 100 N auf die horizontal ausgerichtete Druckplatte eingeleitet, die an der oberen Flansche des Präparats fixiert wurde.

Innerhalb von 10 s erfolgte ein Kraftanstieg von 0 N auf 100 N und nach einer Plateauphase von 7 s innerhalb von 5 s wiederum eine Entlastung um 5 mm.

Durch den Versuchsaufbau bedingt, handelte es sich bei den Messungen jedoch nicht um absolute, sondern nur relative Höhenmessungen, d.h., gemessen wurde nicht die jeweilige Absoluthöhe des Präparats, sondern jeweils der Abstand von der, an das Präparat montierten Druckplatte, bis zu einem elektronisch festgelegten Fixpunkt, der dem Nullpunkt des Wegaufnehmers entspricht. Die vom Wegaufnehmer während der Messung registrierte Wegstrecke wurde hierfür während der 7 s langen Plateauphase bei 100 N alle 0.05 s aufgezeichnet.

Durch die Differenz zwischen den aufeinanderfolgenden Höhenmessungen (im intakten, nukleotomierten usw. Zustand) konnte dann auf einen Höhengewinn bzw. -verlust geschlossen werden.

2.4.3. Standardflexibilitätstest

Wirbelsäulenbelastungssimulator

Mit dem 1994 von Wilke et al. [69] entwickelten Wirbelsäulenbelastungssimulator können die Bewegungscharakteristika einzelner Wirbelsäulensegmente in Flexion/Extension, axialer Rotation und Seitneigung ermittelt werden. Weiterhin erlaubt der Wirbelsäulenbelastungssimulator eine experimentelle Nachahmung der für die Stabilisierung der Wirbelsäule verantwortlichen Muskelkräfte.

Ein in der Mitte des Grundrahmens des Geräts fixierter Portalaufbau, kann über Spindeln in seiner Höhe verstellt werden, so dass auch polysegmentale Präparate bis zu einer Länge von 800 mm getestet werden können.

Für die Testung werden die Präparate mittels der aufgeschraubten Flansche mit ihrem unteren Teil fest im Grundrahmen fixiert, während der kraniale Teil in ein Kardangelenk eingespannt wird.

Wichtig ist, dass das Präparat in allen sechs Freiheitsgraden frei beweglich ist:

Das Kardangelenk erlaubt eine Rotation um alle drei Raumachsen, eine Führungsstange sichert eine cranio-caudale Beweglichkeit (z-Richtung) und über zwei Schlitten sind transversale Bewegungen in anterior-posteriorer Richtung (x-Richtung) und medio-lateraler Richtung (y-Richtung) möglich (Abbildung 16).

Über drei Schrittmotoren, die ein- und ausgekoppelt werden, können separat die Momente M_x , M_y und M_z eingeleitet werden, d.h. einzelne Freiheitsgrade gezielt freigegeben, gesperrt oder angetrieben werden.

Die Schrittmotoren erlauben ein maximales Moment von 50 Nm bei einer Schrittauflösung von 1/19 Grad und variabel einstellbarer Schrittgeschwindigkeit.

Eine Sechs-Komponenten-Kraftmeßdose misst die eingeleiteten Momente und die dabei auftretenden Kräfte, während gleichzeitig stattfindende Rotations- und Translationsbewegungen von Winkel- und Wegaufnehmern registriert werden.

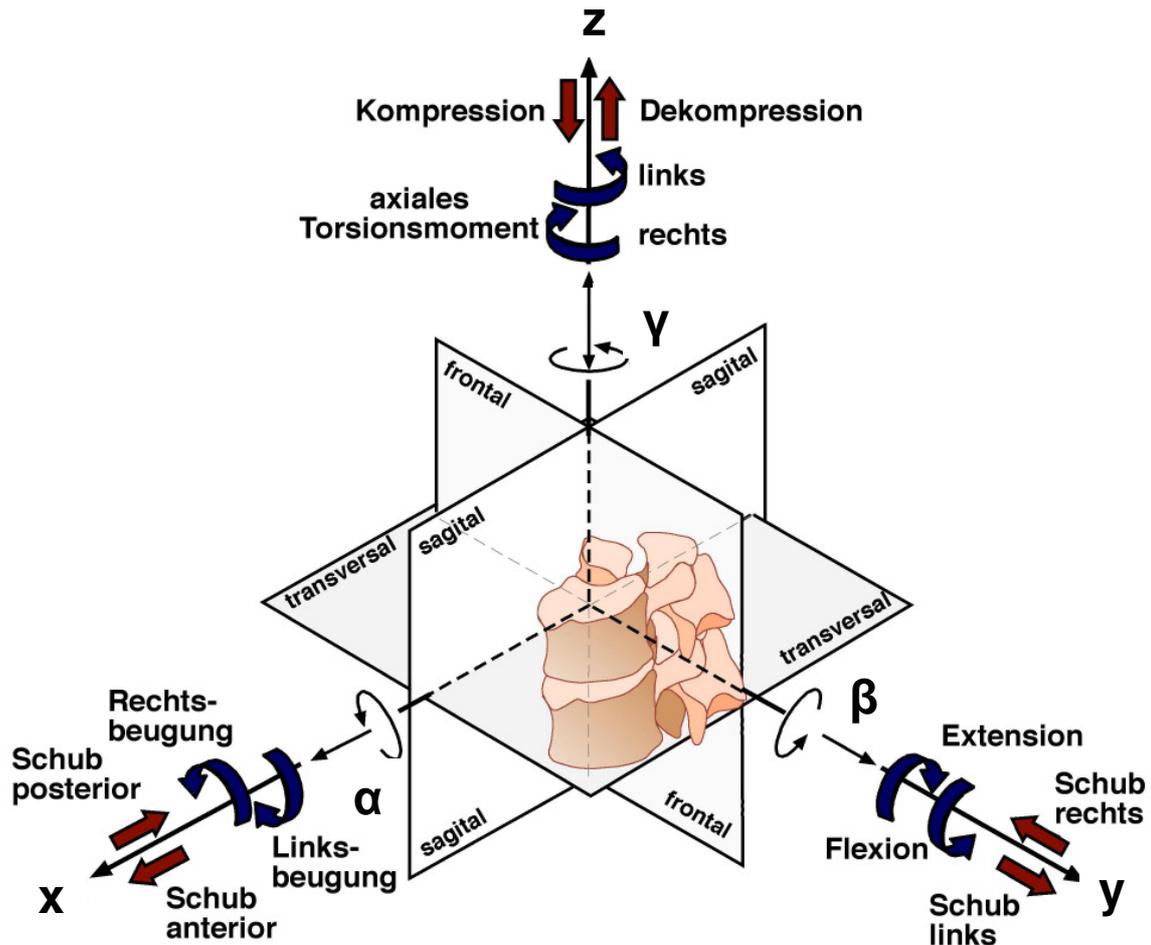


Abbildung 16: Schematische Darstellung der 6 Freiheitsgrade der segmentalen Beweglichkeit beim Standardflexibilitätstest im Wirbelsäulenbelastungssimulator (modifiziert nach White und Panjabi [68]).

Versuchdurchführung

Der Standardflexibilitätstest im Wirbelsäulenbelastungssimulator wurde unter der Fragestellung durchgeführt, inwieweit durch die Implantation des Nukleusersatzes die biomechanische Funktionalität der Bandscheibe, d.h. die ursprüngliche dreidimensionale Bewegung des gesunden Bandscheibensegments wieder hergestellt werden kann. Ihm wurden alle Präparate jeweils im intakten, nukleotomierten und implantierten Zustand unterzogen (Abbildung 17).

Bei den Standardflexibilitätstests handelt es sich um international anerkannte Last- und Lastwechselbedingungen [28,55,72]. Diese entsprechen zwar nicht exakt der

physiologischen Belastung, sind jedoch gut definiert und reproduzierbar und erlauben damit einen quantitativen Vergleich zwischen einzelnen Präparaten, die mit unterschiedlichen Implantaten oder Methoden versorgt wurden.

Die Testung erfolgte jeweils mit reinen Momenten von 7,5 Nm ohne Vorlast.

Jedes Präparat wurde in jeweils drei aufeinander folgenden Zyklen den Momenten M_x für Flexion/Extension, M_y für Seitneigung und M_z für axiale Rotation ausgesetzt, ohne, dass seine Beweglichkeit in den übrigen fünf Freiheitsgraden eingeschränkt war.

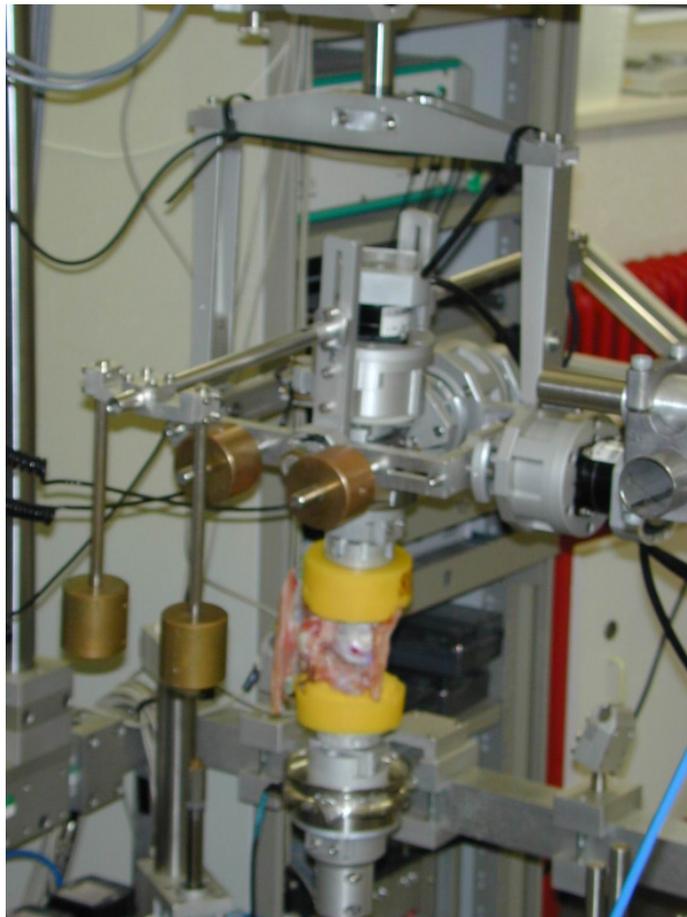


Abbildung 17: *Durchführung des Standardflexibilitätstest im Wirbelsäulenbelastungssimulator.*

Auswertung der Messdaten

Die ersten beiden Zyklen beim Flexibilitätstest im Wirbelsäulenbelastungssimulator dienen der Anpassung an die Bewegung, während sich ab dem dritten Zyklus die Bewegungscharakteristik nur noch minimal ändert [28, 72]. Deshalb wurde immer nur der dritte Lastzyklus ausgewertet, für den die Bewegung in Form einer typischen

Hysteresekurve aufgezeichnet wurde, in der das Deformationsverhalten der Präparate in Winkelgraden gegenüber der eingeleiteten Belastung in Nm dargestellt ist (Abbildung 18). Seitneigung rechts (+Mx), Flexion (+My) und Rotation links (Mz) entsprechen in der Hysteresekurve einer positiven Belastung, Seitneigung links [-Mx], Extension (-My) und Rotation rechts (-Mz) einer negativen Belastung. Aus dieser Hysteresekurve wurden dann die Parameter **Range of Motion (ROM)** und **Neutral Zone (NZ)** ermittelt:

Neutral Zone (NZ)

Die Hysteresekurve lässt erkennen, dass das Präparat nach Belastung nicht exakt wieder seinen Ausgangszustand einnimmt, sondern durch die Belastung eine Deformierung erfährt, die auch bei Entlastung bestehen bleibt. Dieser Deformationsbereich bei einer Belastung von 0 Nm entspricht der Neutralen Zone, die getrennt für jeweils beide Bewegungsrichtungen mit +NZ und -NZ angegeben wurde. Die Neutrale Zone spiegelt somit die viskoelastischen Eigenschaften der Bandscheibe wieder.

Range of Motion (ROM)

Der Range of Motion (Bewegungsumfang) setzt sich aus Neutraler Zone und Elastischer Zone zusammen. Er beschreibt den maximalen Bewegungsumfang des Präparats unter den gegebenen Versuchsbedingungen. Wie auch die Neutrale Zone wurde der Range of Motion mit +ROM und -ROM jeweils getrennt für beide Bewegungsrichtungen angegeben.

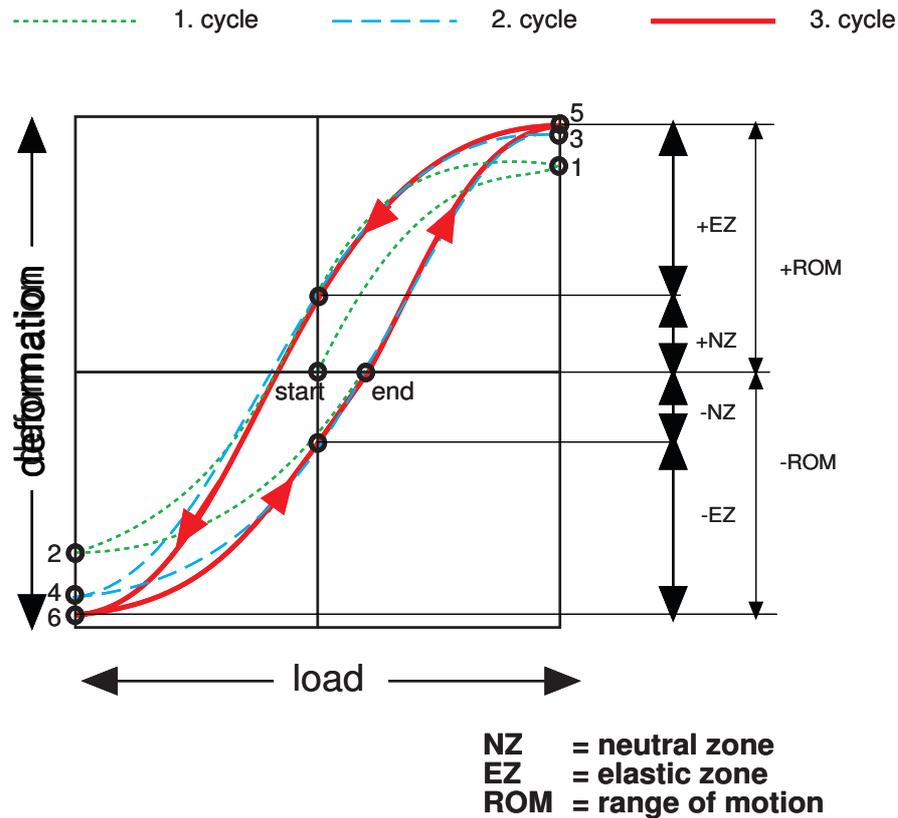


Abbildung 18: Typische Hysteresekurven der ersten drei Belastungszyklen eines Wirbelsäulenbewegungssegments (modifiziert nach Wilke [72]).

2.4.4. Zyklischer Belastungstest

2.4.4.1. Versuchsdurchführung:

Der Zyklische Belastungstest in der Instron MTS 8871 wurde im zeitlichen Versuchablauf jeweils nach dem Standardflexibilitätstest durchgeführt und zwar jeweils nur im implantierten Zustand der Präparate.

Mit dem Test sollte experimentell erprobt werden, inwieweit die jeweilige Anulusversiegelung einer Dauerbelastung von angestrebten 100 000 Zyklen standhält.

Für den Test wurde das Präparat mittels seiner unteren Flansche auf einem motorgetriebenen Drehteller fixiert, der sich mit einer Geschwindigkeit von 212°/min um seine eigene Längsachse drehte. Über eine Metallplatte, die an der oberen Flansche des Präparats fixiert wurde, wurde dann exzentrisch zur Drehachse des Präparats, mit einem Hebelarm von 40 mm, eine sinusförmige zyklische Kraft eingeleitet. Die Amplitude der Belastung betrug jeweils 250N (100 N –600 N) und wurde mit einer Frequenz von 5 Hz

über maximal 100 000 Zyklen eingeleitet (Abbildung 19). Um eine quasi physiologische Umgebung zu schaffen und das Präparat während der Dauerbelastung vor Austrocknung zu schützen, befand es sich während der Testung in einem Wasserbad (Abbildung 20). Während sich das Präparat auf diese Weise im Uhrzeigersinn drehte, wurde es einem kontinuierlichen wechselnden Biegemoment ausgesetzt (Flexion – Kombination von Flexion und Seitneigung links – Seitneigung links – Kombination aus Seitneigung links und Extension – Extension – Kombination aus Extension und Seitneigung rechts – Seitneigung rechts – Kombination aus Seitneigung rechts und Flexion – Flexion etc...].

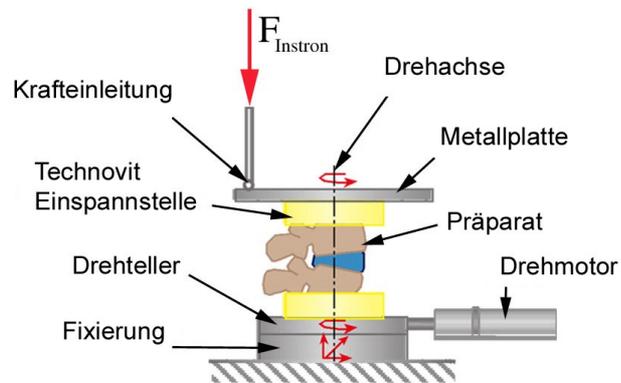


Abbildung 19: Schematische Skizze des Versuchsaufbaus im hydraulischen Lastrahmen.



Abbildung 20: *Zyklische Dauerbelastung eines Wirbelsäulenbewegungssegments in der Instron 8871 mit Wasserbad.*

Die gewählten Parameter wurden aufgrund von Erfahrungswerten aus früheren Experimenten gewählt. Der Hebelarm von 40 mm zur Einleitung der Kraft stellt einen Kompromiss dar, um sowohl eine Flexion als auch eine Extension zu erzeugen. Mit einem Hebelarm von 40 mm und der gewählten Maximalkraft von 600 N ergibt sich ein maximales Moment von 24 Nm. Dieses Moment ist im physiologischen Bereich und ergibt einen Bewegungsumfang der vergleichbar ist mit dem ROM in lumbalen Humanpräparaten bei reinen Momenten von 7,5 Nm [70]. In bisherigen Experimenten stellte sich der getestete Bewegungsumfang als nicht beschädigend und für sowohl mehrfache als auch zyklische Belastungstests geeignet heraus.

Auswertung der Messdaten

Bei dem zyklischen Belastungstest in der Instron wurde eine Dauerbelastung von jeweils bis zu 100 000 Zyklen angestrebt. Die Extrusion des Implantats wurde als Abbruchkriterium der Dauerbelastung definiert. Die zu diesem Zeitpunkt erreichte Zyklenzahl wurde schriftlich festgehalten.

2.4.5. Versuchsprotokoll

Im Folgenden ist eine kurze Übersicht über den zeitlichen Versuchablauf der einzelnen biomechanischen Untersuchungen zusammengestellt:

I. Höhenmessung im intakten Zustand

Flexibilitätstest im intakten Zustand

II. Höhenmessung im nukleotomierten Zustand

Flexibilitätstest im nukleotomierten Zustand

III. Höhenmessung im implantierten Zustand

Flexibilitätstest im implantierten Zustand

IV. 0 –20000 Zyklen zyklische Dauerbelastung

Höhenmessung

V. 20000 –40000 Zyklen zyklische Dauerbelastung

Höhenmessung

VI. 40000 –60000 Zyklen zyklische Dauerbelastung

Höhenmessung

VII. 60000-100000 Zyklen zyklische Dauerbelastung

Höhenmessung

2.5. Radiographische Darstellung

In den Versuchsreihen, in denen BaSO₄-haltige Implantate verwendet wurden (Tabelle 2), wurden die Präparate jeweils im intakten, nukleotomierten und implantierten Zustand, sowie nach Abschluss der zyklischen Belastung im anterior-posterioren (a.p.) und lateralen Strahlengang geröntgt.

Durch die Anreicherung mit BaSO₄ konnten die Implantate radiologisch dargestellt werden, so dass die einzelnen Zustände der Präparate, bzw. die chirurgischen Eingriffe der Nukleotomie und Implantation auch radiologisch beurteilt werden konnten. Bei den weiteren Versuchsreihen mit DirektRot 80-gefärbten Implantaten, die sich im Röntgenbild nicht vom umgebenden Bandscheibengewebe abgrenzen lassen, wurde auf eine radiographische Darstellung verzichtet.

Zur Standardisierung der Röntgenbilder wurden die Präparate im Röntgengerät (Faxitron 43805N, HP) mittels einer Standardhalterung in neutraler Position ausgerichtet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass das craniale Ende der Präparate jeweils nach links ausgerichtet war, die Bandscheibe sich genau in der Mitte der Vorrichtung befand und die Dornfortsätze bei lateralem Strahlengang nach hinten, bzw. bei a.p. Strahlengang nach oben ausgerichtet wurden.

2.6. Makroskopische Beurteilung

Zur besseren Beurteilung der Vollständigkeit der Nukleotomie und der Verteilung der kondensierten Kollagenmatrix im Bandscheibenhohlraum, sowie einer eventuellen Konsistenzveränderung, erfolgte nach Abschluss der biomechanischen Machbarkeitstests an einigen Präparaten exemplarisch eine makroskopische Beurteilung. Dazu wurde mit einem Skalpell (Klinge #11) in Höhe der Bandscheibenmitte eine transversale Durchtrennung der Präparate durchgeführt. Die Aufsicht auf die Schnittflächen wurde mit einer Digitalkamera (Coolpix 950, Nikon) photographisch festgehalten.

2.7. Statistik

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Versuchsgruppen erfolgte die statistische Auswertung der biomechanischen Untersuchungen rein deskriptiv.

Die Ergebnisse der Höhendifferenzmessung und des Standard-Flexibilitätstests wurden graphisch als Balkengrafiken dargestellt mit Angabe von Median, Minimum und Maximum; die Ergebnisse der zyklischen Dauerbelastung wurden lediglich numerisch festgehalten.

3. Ergebnisse

3.1. Biomechanische Untersuchungen

3.1.1. Vergleich zwischen nukleotomierter und implantierter Masse

Im Median konnte in der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ mit 1,44g bei der Nukleotomie am meisten Nukleusgewebe entnommen werden und bei der nachfolgenden Implantation dann auch mit einem medianen Gewicht von 2,05g am meisten Nukleusersatz in das Bandscheibeninnere eingebracht werden (Tabelle3). Auch die Maxima mit 1,81g nukleotomiertem Gewebe und 2,31g implantiertem Nukleusersatz finden sich in dieser Gruppe.

Am wenigsten Nukleusgewicht wurde mit 1,1g und 1,21g an den beiden Präparaten der Gruppe „Vernäht (DR80)“ entnommen. In dieser Gruppe findet sich auch mit 0,8g das Minimalgewicht an implantiertem Nukleusersatz.

Es zeigt sich damit ein Zusammenhang zwischen entferntem Nukleusgewicht und Nukleusersatzgewicht, das implantiert werden konnte.

Im Median wurde mit 1,42g genauso viel Nukleusmaterial entfernt, wie später Implantatvolumen eingebracht werden konnte. Die einzelnen Versiegelungsgruppen unterscheiden sich dabei aber erheblich voneinander.

In der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ konnte beispielsweise an allen Präparaten durchschnittlich 0,54g mehr Implantatgewicht eingebracht werden, als an Nukleusgewicht entfernt wurde, während bei den beiden Präparaten der Gruppe „Verklebt mit Fibrinkleber (DR80)“ 0,21g, bzw. 0,33g weniger Nukleusersatz implantiert werden konnte, als zuvor an Nukleusgewebe entfernt worden war.

Bei allen Präparaten der untersuchten Gruppen handelte sich entweder um ein Kalbswirbelsäulensegment L3/4 oder L5/6 (mit Ausnahme von einem Präparat der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“, bei dem es sich um ein Segment L1/2 handelte). Im Median konnte an den Segmenten L5/6 mehr Nukleusgewicht entnommen werden, als an den Segmenten L3/4. Auch bei der anschließenden Implantation konnte dann an den Segmenten L5/6 im Median mehr Nukleusersatzgewebe implantiert werden, als bei den Segmenten L3/4 (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich von Nukleusgewicht und Implantatgewicht zwischen den Segmenten L3/ 4 und L5/ 6.

Vergleich zwischen den Segmenten L3/ 4 und L5/ 6				
	L3/ 4 (n=6)		L5/ 6 (n=12)	
	Nukleus- Gewicht in g	Implantat- Gewicht in g	Nukleus- Gewicht in g	Implantat- Gewicht in g
Median	1,27	1,30	1,41	1,74
Min	1,1	0,80	1,26	1,03
Max	1,6	1,93	1,81	3,02

3.1.2. Höhendifferenzmessung

Bei den Höhenmessungen, die nach Nukleotomie an allen Präparaten durchgeführt wurden, kam es im Median zu einem Höhenverlust von 0,70mm, der durch einen medianen Höhengewinn von 0,71mm nach Implantation des Nukleusersatzes kompensiert werden konnte. Damit ist eine wesentliche Anforderung an den Nukleusersatz, nämlich die Wiederherstellung der ursprünglichen Bandscheibenhöhe erfüllt.

Der Übersicht halber wurde bei den nachfolgenden Abbildungen die Gruppeneinteilung in die einzelnen Versiegelungsgruppen beibehalten, wobei davon ausgegangen wird, dass die differierenden Ergebnisse in den einzelnen Gruppen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der durchgeführten Versiegelung stehen. Bei Betrachtung der unterschiedlichen Ergebnisse in den einzelnen Gruppen ist jedoch zu bedenken, dass jeweils unterschiedlich viel Nukleusgewebe bei der Nukleotomie entnommen, bzw. Implantatmasse implantiert werden konnte. In den Versiegelungsgruppen, in denen Daten über die nukleotomierte, bzw. implantierte Masse vorliegen (s.3.1.1.) zeichnet sich mit Ausnahme der Versiegelungsgruppe „Vernäht +Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“, eine solche Korrelation ab: in den Gruppen „Vernäht (DR80)“ und „Verklebt mit Fibrinkleber (DR80)“, bei denen es nicht gelang den durch Nukleotomie verursachten Höhenverlust durch Implantation des Nukleusersatzes zu kompensieren (Abbildung 35 a und b) wurde im Rahmen der Nukleotomie mehr Nukleusgewebe entnommen (1,56g,

bzw. 1,48g), als anschließend an Nukleusersatzmasse implantiert werden konnte. In der Gruppe „Vernäht +Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“, in der die implantierte Masse mit 1,56g etwas größer war als die nukleotomierte Masse mit 1,47g (Abbildung 37 a) konnte hingegen durch Implantation die Bandscheibenhöhe des intakten Zustandes wieder hergestellt werden (Höhengewinn um 0,04mm gegenüber dem Ausgangszustand). In den Versiegelungsgruppen, in denen nach Extrusion des Implantats eine weitere Höhenmessung durchgeführt wurde (Abbildung 33 und 34), zeigte sich, dass der Höhenverlust nach Extrusion gegenüber dem intakten Zustand mit -0,84mm im Median größer war, als nach Nukleotomie (Median -0,73mm). Eine direkte Korrelation zwischen Höhenverlust nach Extrusion des Implantats und Anzahl der zyklischen Dauerbelastung zum Zeitpunkt der Extrusion, die auf eine zusätzliche Kompression des Bandscheibengewebes infolge Dauerbelastung hätte schließen lassen, konnte jedoch nicht aufgezeigt werden: in der Gruppe, in der auf eine Versiegelung verzichtet wurde („Keine Versiegelung“) und das Nukleusersatzgewebe im Median erwartungsgemäß noch vor zyklischer Dauerbelastung extrudierte, war der gemessene Höhenverlust nach Extrusion trotzdem größer als nach Nukleotomie, während in der Gruppe „Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ der registrierte Höhenverlust nach Extrusion nach im Median 10 000 Zyklen Dauerbelastung geringer war, als nach Nukleotomie. Unberücksichtigt bleibt hier jedoch, wie vollständig das Implantat extrudierte.

Die Abbildungen 33-37 liefern nochmals eine Übersicht über die erzielten Ergebnisse der Höhendifferenzmessungen in den einzelnen Versuchsgruppen.

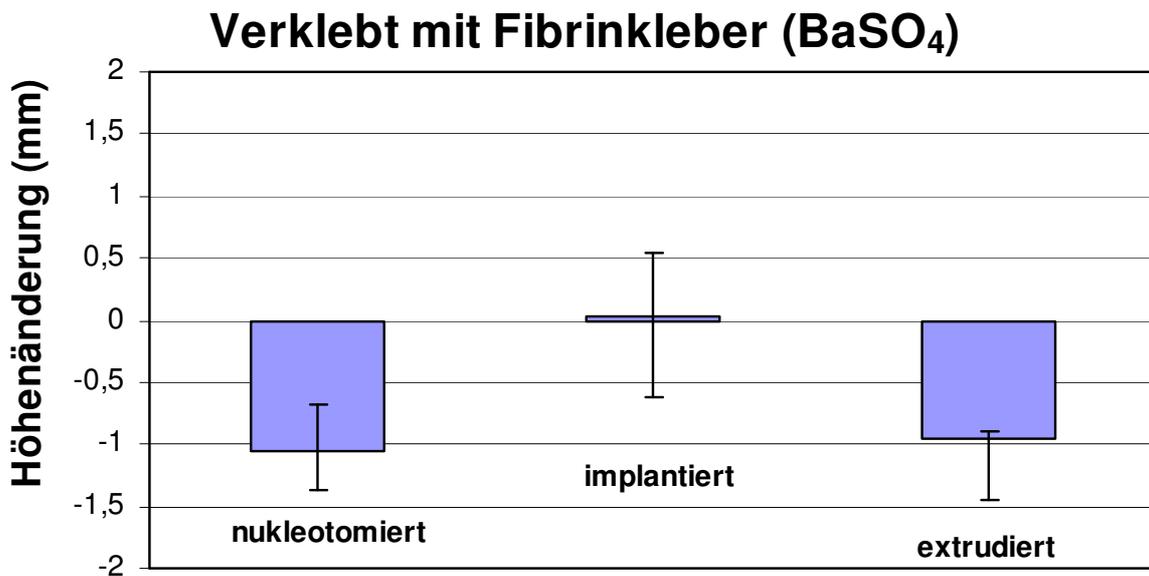
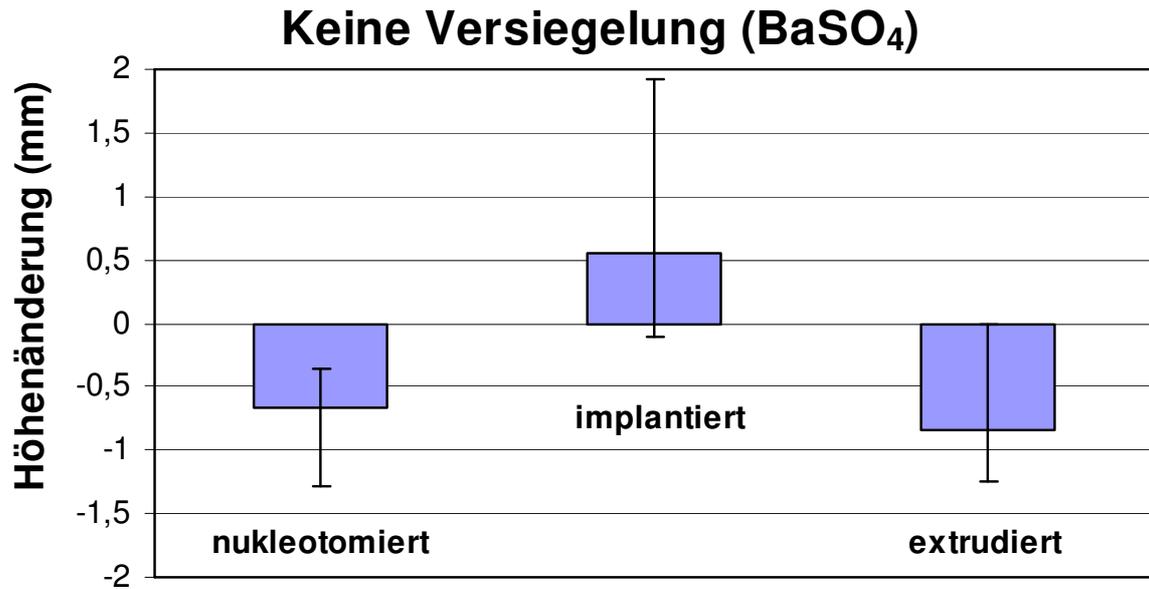


Abbildung 33: Höhenänderung in mm (blauer Balken) bezogen auf den intakten Zustand (=0 mm) nach Nukleotomie, Implantation und Extrusion in den Versiegelungsgruppen

a) "Keine Versiegelung", **b)** "Verklebt mit Fibrinkleber".

Angabe von Median mit Minimum und Maximum.

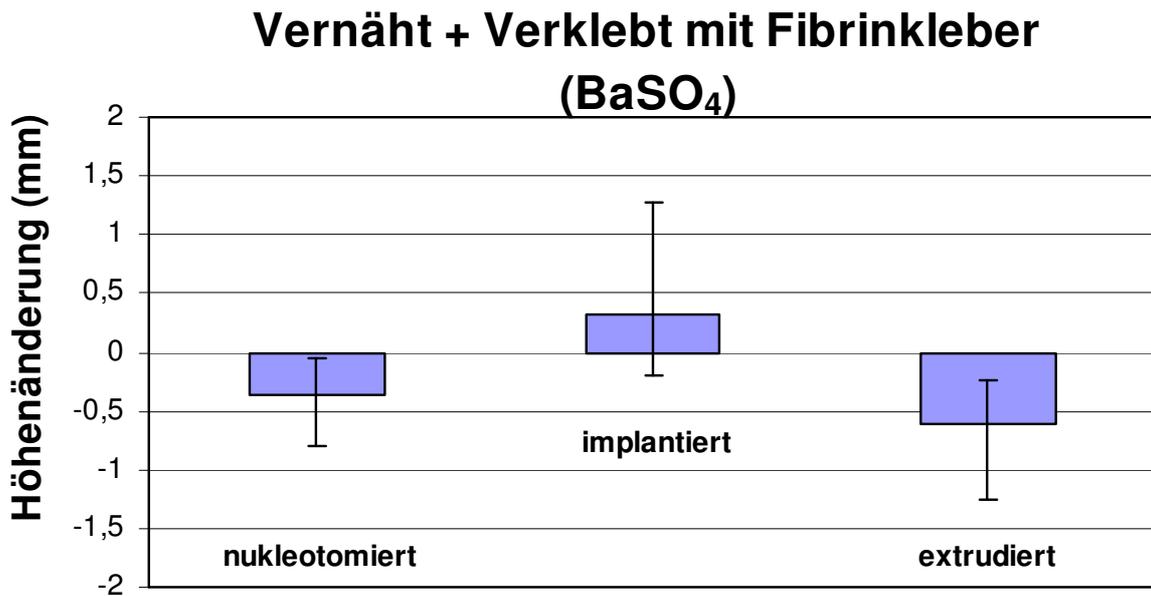
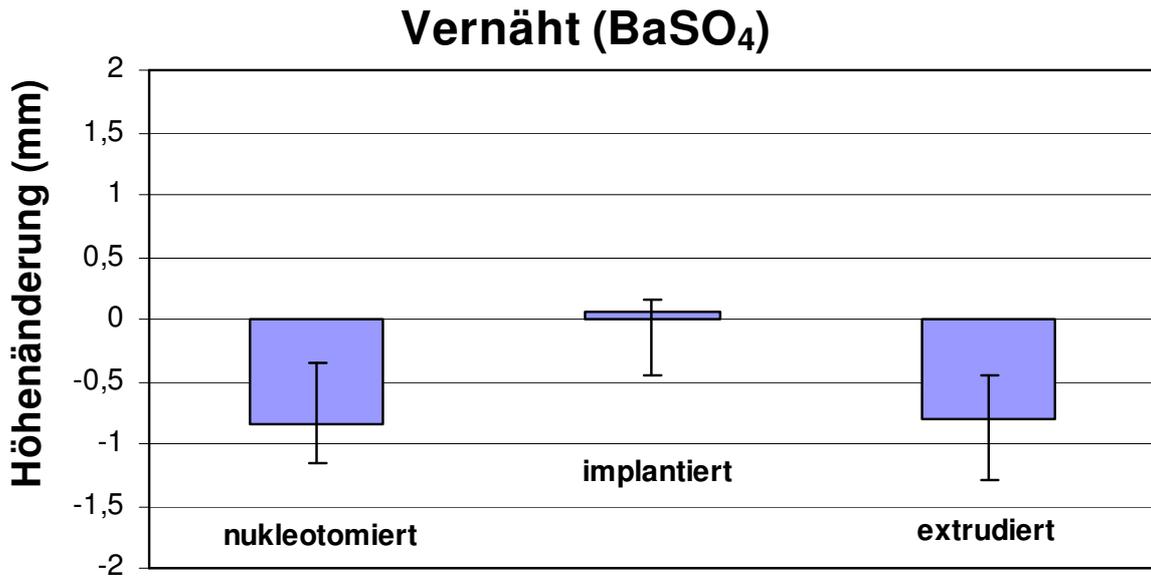


Abbildung 34: Höhenänderung in mm (blauer Balken) bezogen auf den intakten Zustand (=0 mm) nach Nukleotomie, Implantation und Extrusion in den Versiegelungsgruppen

a) "Vernäht", b) "Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber".

Angabe von Median mit Minimum und Maximum.

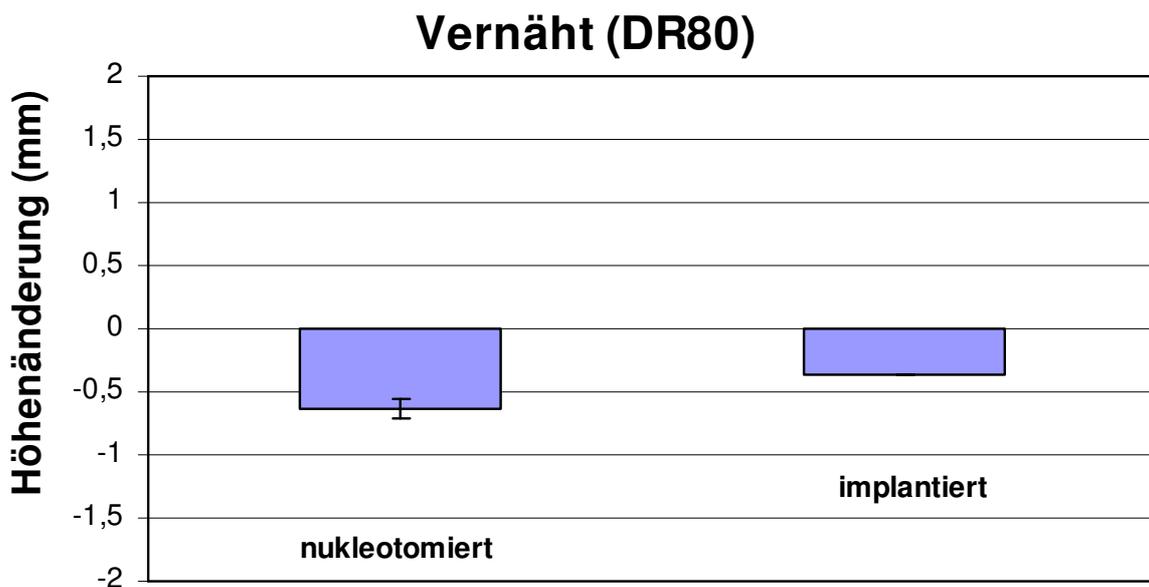
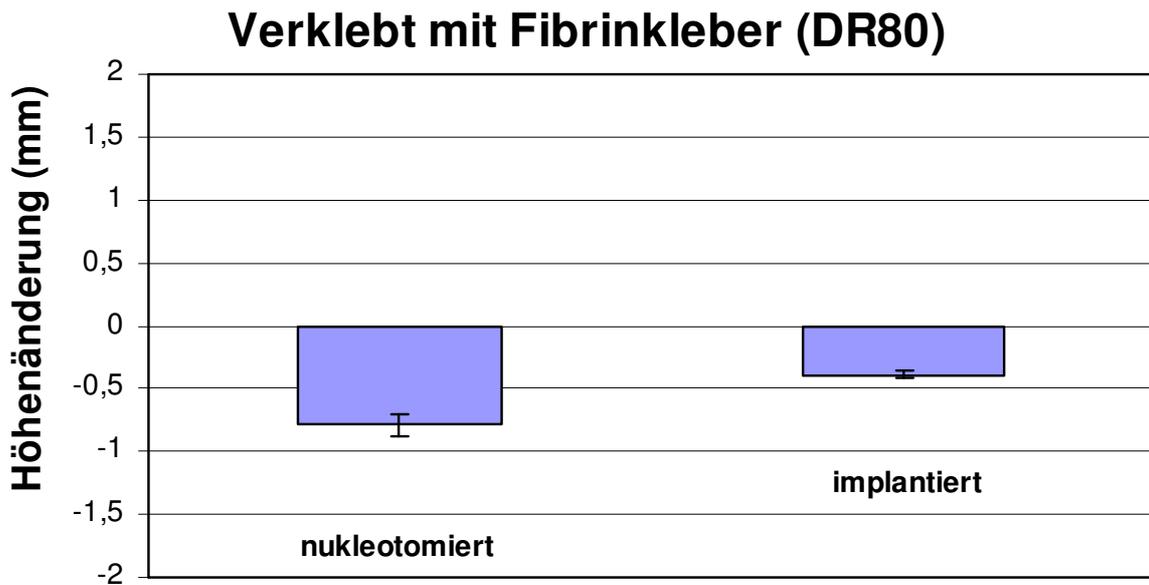


Abbildung 35: Höhenänderung in mm (blauer Balken) bezogen auf den intakten Zustand (=0 mm) nach Nukleotomie und Implantation und in den Versiegelungsgruppen **a)** "Verklebt mit Fibrinkleber", **b)** "Vernäht".

Angabe von Median mit Minimum und Maximum.

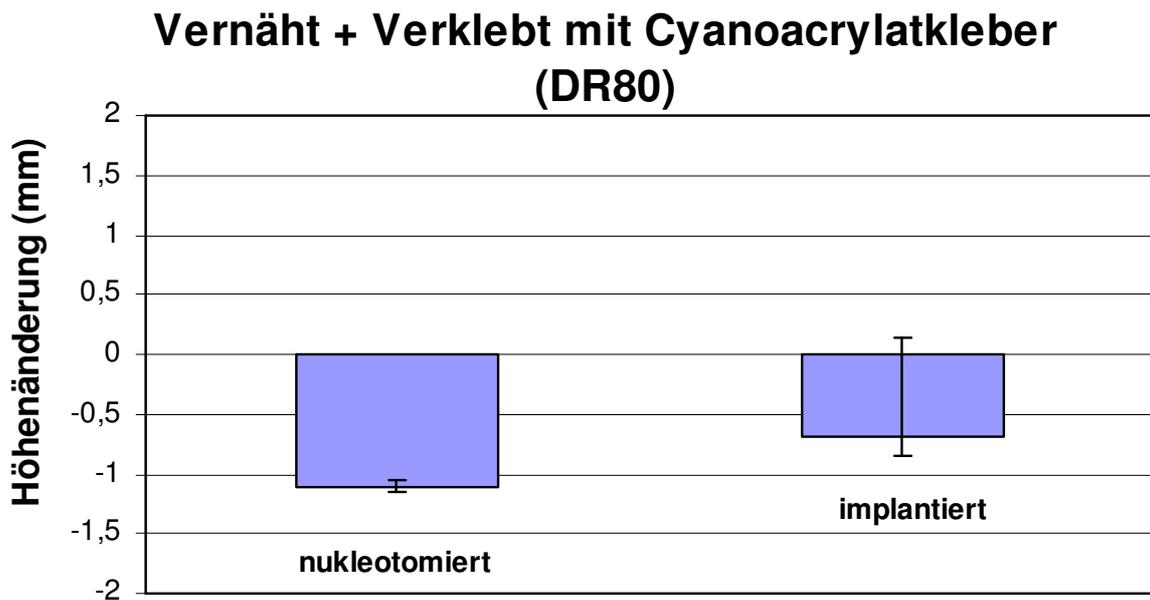
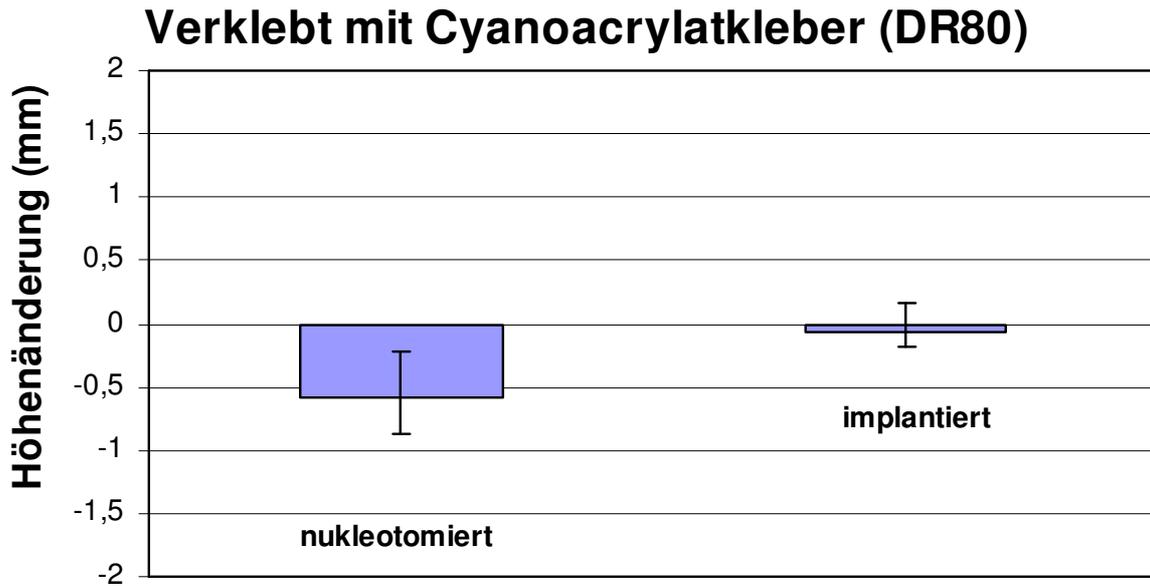
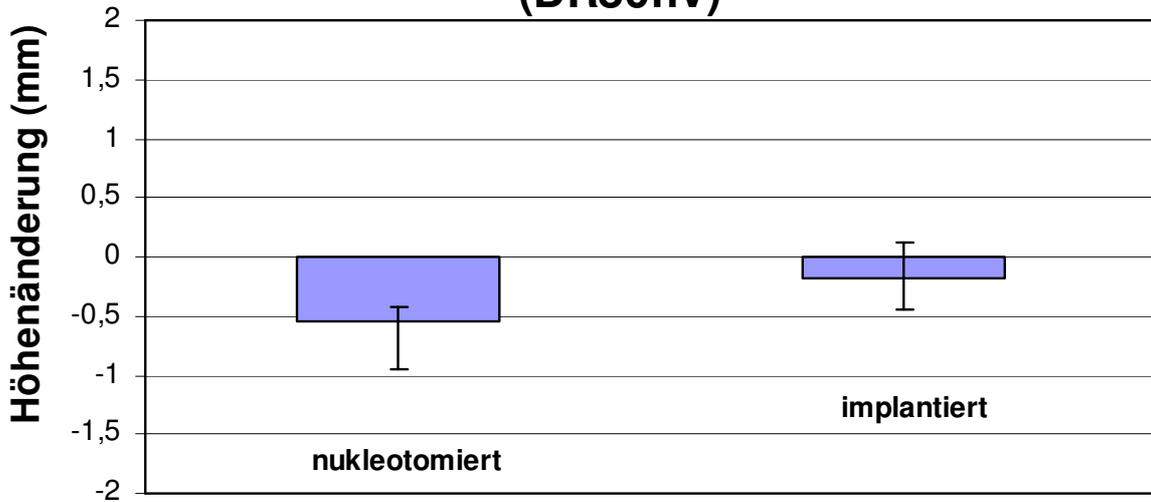


Abbildung 36: Höhenänderung in mm (blauer Balken) bezogen auf den intakten Zustand (=0 mm) nach Nukleotomie und Implantation und in den Versiegelungsgruppen **a)** "Verklebt mit Cyanoacrylatkleber", **b)** "Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber".

Angabe von Median mit Minimum und Maximum.

Vernäht + Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)



Einbringen über Wirbelkörper (BaSO₄)



Abbildung 37: Höhenänderung in mm (blauer Balken) bezogen auf den intakten Zustand (=0 mm) nach Nukleotomie, Implantation und in **b)** nach 10 000 Zyklen Dauerbaelstung in den Versiegelungsgruppen

a) "Vernäht und verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DRhv80)", **b)** "Einbringen über den Wirbelkörper (BaSO₄)".

Angabe von Median mit Minimum und Maximum.

3.1.3. Standardflexibilitätstest

- **Flexion/ Extension**

Der mediane Bewegungsumfang der intakten Präparate betrug sowohl für Flexion als auch Extension $3,85^\circ$. Beide Maxima mit $7,1^\circ$ in Flexion und $5,7^\circ$ in Extension fanden sich an dem Präparat, an dem später das Implantat über den Wirbelkörper eingebracht wurde. Das Minimum im intakten Zustand betrug in Flexion 3° , bzw. in Extension $2,2^\circ$.

Der Median für die Neutrale Zone (NZ) der intakten Präparate war bei Flexion und Extension mit $1,15^\circ$, bzw. $1,1^\circ$ vergleichbar. Die Maxima fanden sich wie beim ROM mit 3° in Flexion, bzw. $3,1^\circ$ in Extension an dem Präparat der Gruppe „Einbringen über den Wirbelkörper“.

Nach der Nukleotomie stieg der mediane Bewegungsumfang im Vergleich zum intakten Präparat in Flexion um $0,85^\circ$ und in Extension um $1,25^\circ$ an. Das Maximum der Bewegungsumfangszunahme und damit der maximale Stabilitätsverlust bei Flexion mit einer Zunahme des ROM um $1,9^\circ$ wurde an dem Präparat gemessen, bei dem die Nukleotomie nicht wie bei allen anderen Präparaten über den Standardzugang von lateral rechts, sondern über den Wirbelkörper durchgeführt wurde. Es kam nach Nukleotomie jedoch bei allen Präparaten sowohl in Flexion, als auch Extension zu einem Stabilitätsverlust. Auffallend war, dass hierbei das Ausmaß der Bewegungsumfangszunahme bei dem einzelnen Präparat für Flexion und Extension teilweise erheblich differierte. Bei der späteren Versiegelungsgruppe „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ nahm beispielsweise nach Nukleotomie der ROM für Flexion um $0,5^\circ$, für Extension jedoch um $1,7^\circ$ zu.

Die Neutrale Zone nahm nach Nukleotomie im Median ebenfalls zu, um $0,45^\circ$ in Flexion und $0,6^\circ$ in Extension. Nur bei der späteren Versiegelungsgruppe „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ konnte im Vergleich zum intakten Zustand keine Änderung der Neutralen Zone festgestellt werden.

Die Zunahme des Bewegungsumfangs nach Nukleotomie konnte durch die nachfolgende Implantation des Nukleusersatzes reduziert werden, was einem Stabilitätsgewinn entspricht.

Der beste stabilisierende Effekt zeigte sich für Flexion bei der Versiegelungsgruppe „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“, bei der der ROM im Vergleich zum intakten Zustand sogar um $1,4^\circ$ reduziert werden konnte. Bei der Gruppe „Verklebt mit

Fibrinkleber (DR80)“ konnten durch Implantation sowohl für Flexion als auch Extension annähernd die Werte des intakten Präparats wiederhergestellt werden.

Im Median ist der ROM nach Implantation im Vergleich zum intakten Zustand jedoch in Flexion um 0,65, bzw. in Extension um 0,35° größer. D.h., der durch Nukleotomie hervorgerufene Stabilitätsverlust konnte durch Implantation des Nukleusersatzes nur teilweise wieder aufgehoben werden. Am schlechtesten schnitt die Versiegelungsgruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“ ab, bei der nach Implantation im Vergleich zum intakten Präparat in Flexion eine Zunahme des ROM um 2,6°, bzw. in Extension um 2,3° gemessen wurde.

Der Median für die Neutrale Zone entsprach nach Implantation für Flexion exakt, und für Extension annähernd (Abnahme der NZ um 0,05°) wieder dem der intakten Präparate. Eine deutliche Zunahme der Neutralen Zone in Flexion um 1,4°, bzw. in Extension um 1,6° im Vergleich zum intakten Zustand wurde jedoch bei der Versiegelungsgruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“ gemessen.

Diese Gruppe wies damit nach Implantation sowohl den größten Stabilitätsverlust, als auch die stärksten Änderungen ihrer viskoelastischen Eigenschaften im Sinne einer Änderung ihrer Neutralen Zone auf.

Bei den Versiegelungsgruppen „Vernäht (BaSO₄)“, „Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ und „Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ wurde nach Abbruch der zyklischen Dauerbelastung in der Instron infolge Extrusion des Implantats nochmals ein Standardflexibilitätstest durchgeführt. Die Ergebnisse nach Extrusion des Implantats entsprachen annähernd denen nach Nukleotomie. Lediglich der ROM in Flexion nahm im Vergleich zu den Werten nach Nukleotomie im Median um 0,35° zu, was einem zusätzlichen Stabilitätsverlust entspricht. Es konnte hierbei jedoch kein Zusammenhang zwischen zurückgelegter Zyklenzahl bei Extrusion und Ausmaß des Stabilitätsverlustes festgestellt werden.

Anders hingegen bei den Präparaten der Versiegelungsgruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80), bei denen jeweils nach 20 000 und nach 40 000 Zyklen Dauerbelastung nochmals ein Standardflexibilitätstest durchgeführt wurde. Ausgehend vom implantierten Zustand des Präparats mit einem medianen Bewegungsumfang von 4,0° in Flexion, bzw. 4,7° in Extension kam es hier infolge der zyklischen Dauerbelastung zu einem zunehmenden Stabilitätsverlust. So stieg der ROM nach 20 000 Zyklen Dauerbelastung in Flexion auf 6,8°, bzw. in Extension auf 6,3° an und nach 40

000 Zyklen noch weiter auf $7,4^\circ$ in Flexion, bzw. $6,5^\circ$ in Extension. Im Vergleich zum intakten Zustand nahm damit der ROM in Flexion um $4,2^\circ$ und in Extension um $2,0^\circ$ zu. Auch die Neutrale Zone nahm in Flexion und Extension mit zunehmender Zyklenzahl zu.

- **Seitneigung rechts/ links**

Der mediane Bewegungsumfang der intakten Präparaten betrug in Seitneigung rechts und links $5,3^\circ$ (Minima $3,9^\circ$, bzw. $4,1^\circ$, Maxima $5,9^\circ$, bzw. $6,5^\circ$). Bei der Neutralen Zone lag der Median bei Seitneigung rechts bei $2,3^\circ$ und bei Seitneigung links bei $2,2^\circ$.

Nach Nukleotomie kam es verglichen mit den intakten Präparaten zu einer Zunahme des medianen Bewegungsumfanges auf $6,4^\circ$ in Seitneigung rechts und $5,8^\circ$ in Seitneigung links. Das Ausmaß des Stabilitätsverlustes variierte dabei sowohl zwischen den einzelnen Versiegelungsgruppen, als auch innerhalb einer Versiegelungsgruppe erheblich. In Extension kam es beispielsweise bei der Gruppe „Vernäht (DR80)“ durch Nukleotomie im Median zu keiner Änderung des ROM, während es in der Gruppe „Vernäht (BaSO_4)“ zu einem Stabilitätsverlust mit einem medianen Anstieg des ROM um $2,3^\circ$ kam. Gleichzeitig stieg der mediane ROM in Flexion in dieser Gruppe jedoch nur um $0,5^\circ$ an. Die Neutrale Zone nahm nach Nukleotomie im Vergleich zum intakten Zustand ebenfalls zu, um $0,45^\circ$ in Seitneigung rechts und $0,6^\circ$ in Seitneigung links. Die größte Zunahme um jeweils $1,2^\circ$ in Seitneigung rechts und links wurde bei der späteren Versiegelungsgruppe „Vernäht (DR80)“ gemessen. Bei der späteren Gruppe „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ blieb die Neutrale Zone nach Nukleotomie unverändert. Durch Implantation des Nukleusersatzes wurde in Seitneigung rechts der mediane Bewegungsumfang von $6,4^\circ$ nach Nukleotomie auf $5,95^\circ$ reduziert, d.h., durch die Implantation konnte ein gewisser Stabilitätsgewinn erzielt werden. Die Ausgangsstabilität des intakten Präparats konnte jedoch in keiner Versiegelungsgruppe wieder hergestellt werden.

Der mediane Bewegungsumfang in Seitneigung rechts war nach Implantation um $0,65^\circ$ größer als im intakten Zustand.

In Seitneigung links nahm der mediane Bewegungsumfang nach Implantation des Nukleusersatzes im Vergleich zu den Werten nach Nukleotomie von $5,8^\circ$ auf $6,1^\circ$ sogar zu. Das bedeutet, dass es in einigen Versiegelungsgruppen, nämlich den Gruppen „Vernäht (DR80)“, „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ und „Einbringen des Implantats über den Wirbelkörper (BaSO_4)“ verglichen mit dem Zustand nach Nukleotomie durch Implantation zu einem weiteren Stabilitätsverlust kam. In den

übrigen Gruppen konnte durch den Nukleusersatz der durch die Nukleotomie hervorgerufene Stabilitätsverlust reduziert werden, wobei aber wie auch in Seitneigung rechts die Ausgangsstabilität der intakten Präparate nicht erreicht werden konnte.

Die besten Ergebnisse zeigte die Gruppe „Vernäht (DR80)“; verglichen mit dem intakten Präparaten konnte durch Implantation des Nukleusersatzes der mediane Bewegungsumfang in Flexion sogar um $0,4^\circ$ reduziert werden und lag in Extension nur $0,2^\circ$ oberhalb der Intaktwerte. Ein ebenfalls recht gut stabilisierender Effekt des Implantats konnte auch in der Gruppe „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ nachgewiesen werden, bei der der mediane Bewegungsumfang nach Implantation in Flexion nur noch $0,4^\circ$, bzw. in Extension $0,3^\circ$ größer war als im intakten Zustand des Präparats.

Der größte Stabilitätsverlust ausgehend von der Ausgangsstabilität des intakten Präparats zeigte sich in der Kontrollgruppe. Der mediane Bewegungsumfang betrug hier nach Implantation in Seitneigung rechts und links $6,9^\circ$ und lag damit $1,9^\circ$, bzw. $1,6^\circ$ oberhalb der Intaktwerte.

Der Median der Neutralen Zone entsprach nach Nukleotomie hingegen sowohl in Seitneigung rechts, als auch links wieder annähernd dem Wert im intakten Zustand.

Bei den Gruppen „Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO_4)“ und „Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO_4)“, bei denen nach Extrusion des Implantats infolge zyklischer Dauerbelastung nochmals ein Standardflexibilitätstest durchgeführt wurde, zeigte sich verglichen mit den Werten nach Implantation ein Stabilitätsverlust um $1,0^\circ$, bzw. $0,4^\circ$ in Seitneigung rechts und $0,9^\circ$, bzw. $0,5^\circ$ in Seitneigung links. Das Implantat muss folglich stabilisierenden Effekt gehabt haben. Bei der Gruppe „Vernäht (BaSO_4)“, bei der nach Extrusion des Implantats ebenfalls nochmals ein Standardflexibilitätstest durchgeführt wurde blieben die Werte nach Extrusion hingegen annähernd unverändert. Hier konnte jedoch bereits nach Implantation lediglich in Seitneigung rechts ein stabilisierender Effekt des Implantats registriert werden.

Die Neutrale Zone entsprach bei den Gruppen „Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO_4)“ und „Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO_4)“ nach Extrusion wieder annähernd den Werten nach Nukleotomie, während sie bei der Gruppe „Vernäht (BaSO_4)“ weiter zunahm.

An dem Präparat, an dem der Nukleusersatz über den Wirbelkörper eingebracht worden war, stieg der Bewegungsumfang nach einer zyklischen Dauerbelastung von 10 000

Zyklen von $5,1^\circ$ nach Implantation auf $5,4^\circ$ in Seitneigung rechts, bzw. von $4,9^\circ$ auf $5,3^\circ$ in Seitneigung links. Die Neutrale Zone nahm ebenfalls zu.

Ähnliches wurde bei der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber DR80“ beobachtet. Nach einer Zyklischen Dauerbelastung stieg der mediane Bewegungsumfang in Seitneigung rechts von $6,0^\circ$ nach Implantation auf $6,6^\circ$ nach 20 000 Zyklen und weiter auf $7,4^\circ$ nach 40 000 Zyklen, in Seitneigung links von $7,2^\circ$ nach Implantation auf $8,1^\circ$ nach 20 000 Zyklen und fiel dann nach 40 000 Zyklen wieder geringfügig ab auf $7,8^\circ$. Die Neutrale Zone stieg ebenfalls von $2,8^\circ$ in Seitneigung rechts und links auf $4,2^\circ$ nach 40 000 Zyklen an.

- **Rotation rechts/ links**

Der mediane Bewegungsumfang an den intakten Präparaten betrug in Rotation links $1,9^\circ$, bzw. in Rotation rechts $1,95^\circ$. Die Maxima lagen in Rotation links bei $2,6^\circ$, bzw. in Rotation rechts bei $2,4^\circ$ und wurden beide an dem Präparat gemessen, an dem später für die Implantation der Zugangsweg über den Wirbelkörper gewählt wurde. Das Minimum betrug in Rotation links und rechts $1,4^\circ$.

Nach Nukleotomie stieg im Median der Bewegungsumfang in Rotation links auf $2,15^\circ$ und in Rotation rechts auf $2,45^\circ$ an. Innerhalb der einzelnen Versiegelungsgruppen differierten die Bewegungsumfangsänderungen jedoch je nach Drehrichtung teilweise erheblich voneinander. In der Gruppe „Verklebt mit Fibrinkleber (DR80)“ stieg beispielsweise nach Nukleotomie der Bewegungsumfang in Rotation rechts von $2,3^\circ$ auf $3,1^\circ$ an, während gleichzeitig in Rotation links sogar ein Stabilitätsgewinn registriert wurde, wobei ROM von $2,1^\circ$ auf $1,8^\circ$ abfiel.

In zwei weiteren Gruppen, nämlich „Vernäht (DR80)“ und „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ hatte die Nukleotomie keine Auswirkung auf den medianen Bewegungsumfang in Rotation links; in Rotation rechts kam es hingegen zu einer Zunahme um jeweils $0,7^\circ$, und damit zu einem Stabilitätsverlust.

Nach Implantation des Nukleusersatzes konnte auch in Rotation die durch Nukleotomie hervorgerufene Instabilität teilweise reduziert werden. Der mediane Bewegungsumfang lag mit $2,15^\circ$ in Rotation links und $2,2^\circ$ in Rotation rechts jedoch jeweils $0,25^\circ$ oberhalb der Mediane der intakten Präparate, so dass die Ausgangsstabilität nicht wieder erreicht wurde. Die schlechtesten Ergebnisse zeigte die Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“. Hier stieg der Bewegungsumfang ausgehend vom intakten Zustand mit einem ROM von $2,3^\circ$ in Rotation links, bzw. $2,1^\circ$ in Rotation rechts

nach Implantation auf Werte von 3° , bzw. $3,4^\circ$ an. Hinsichtlich eines stabilisierenden Effekts hob sich keine Gruppe deutlich von den anderen ab.

Die Neutrale Zone veränderte sich in Rotation im Laufe des Versuchsablaufs kaum. Ausgehend von den intakten Präparaten mit einem Median von $0,4^\circ$ in Rotation links und rechts, stieg die Neutrale Zone nach Nukleotomie auf einen Median von $0,6^\circ$ in Rotation links und $0,55^\circ$ in Rotation rechts an, um dann nach Implantation wieder auf $0,5^\circ$, bzw. $0,45^\circ$ abzufallen.

Bei den Gruppen „Vernäht (BaSO_4)“, „Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO_4)“ und „Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO_4)“ bei denen nach Extrusion des Implantats nochmals ein Standardflexibilitätstest durchgeführt wurde, blieb der Bewegungsumfang in Rotation links nach Extrusion unverändert, während es in Rotation rechts verglichen mit den Werten nach Implantation zu einem weiteren Stabilitätsverlust kam; ROM nahm hier im Median um $0,35^\circ$ zu.

Die Neutrale Zone blieb praktisch unverändert.

An dem Präparat, an dem die Implantation über den Wirbelkörper erfolgte, hatte in Rotation die zyklische Dauerbelastung von 10 000 Zyklen keine destabilisierende Wirkung.

Bei der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ kam es zwar nach 20 000 Zyklen Dauerbelastung zu einem gewissen Stabilitätsverlust, wobei ROM im Median von $2,2^\circ$ in Rotation links, bzw. $2,2^\circ$ in Rotation rechts auf $2,7^\circ$, bzw. $2,8^\circ$ zunahm; dieser wurde jedoch durch weitere 20 000 Zyklen Dauerbelastung nicht weiter verstärkt.

Die Neutrale Zone nahm im Zuge der Dauerbelastung im Median leicht um $0,2^\circ$ zu.

- **Zusammenfassung**

In Flexion/ Extension konnte durch Implantation des Nukleusersatzes nur in den Gruppen „Verklebt mit Fibrinkleber (DR80)“ und „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ die Ausgangsstabilität der intakten Präparate wiederhergestellt werden, bzw. sogar erhöht werden. Der größte Stabilitätsverlust und die stärksten Änderungen der Neutralen Zone nach Implantation verglichen mit dem intakten Zustand ist in der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“ zu verzeichnen.

In Seitneigung rechts/ links gelang es in keiner Gruppe durch Implantation des Nukleusersatzes die Ausgangsstabilität der intakten Präparate wiederherzustellen. In den Gruppen „Vernäht (DR80)“, „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ und

„Einbringen des Implantats über den Wirbelkörper (BaSO₄)“ kam es verglichen mit dem Zustand nach Nukleotomie durch Implantation sogar zu einem weiteren Stabilitätsverlust. Auch in axialer Rotation konnte durch Implantation in keiner Gruppe die Ausgangsstabilität des intakten Präparats wieder erreicht werden. Wie auch schon in Flexion/Extension wurde der stärkste Stabilitätsverlust in der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“ registriert.

In der Gruppe „Vernäht und Verklebt (DR80)“, die einer zyklischen Dauerbelastung ausgesetzt wurde, war in allen Bewegungsrichtungen mit zunehmender Zyklenzahl ein rascher Stabilitätsverlust zu registrieren, der in Rotation am geringsten ausgeprägt war.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich keine Versiegelungsgruppe und auch kein einzelnes Präparat in den Ergebnissen klar von den anderen abheben konnte. Auch wenn im Median durch Implantation des Nukleusersatzes ein gewisser Stabilitätsgewinn erreicht wurde, gelang es in keiner Gruppe die Ausgangsstabilität in allen Bewegungsrichtungen wiederherzustellen. Die Ergebnisse der einzelnen Versiegelungsgruppe, als auch der einzelnen Präparaten erwiesen sich vielmehr als sehr inkonstant und differierten je nach Bewegungsrichtung teilweise erheblich voneinander. Am weitesten blieben die Ergebnisse der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)“ hinter den Erwartungen zurück, da sie sowohl bei den Bewegungsrichtungen Flexion/Extension als auch bei Seitneigung rechts/links am schlechtesten abschnitt.

Keine Versiegelung (BaSO₄); n=6

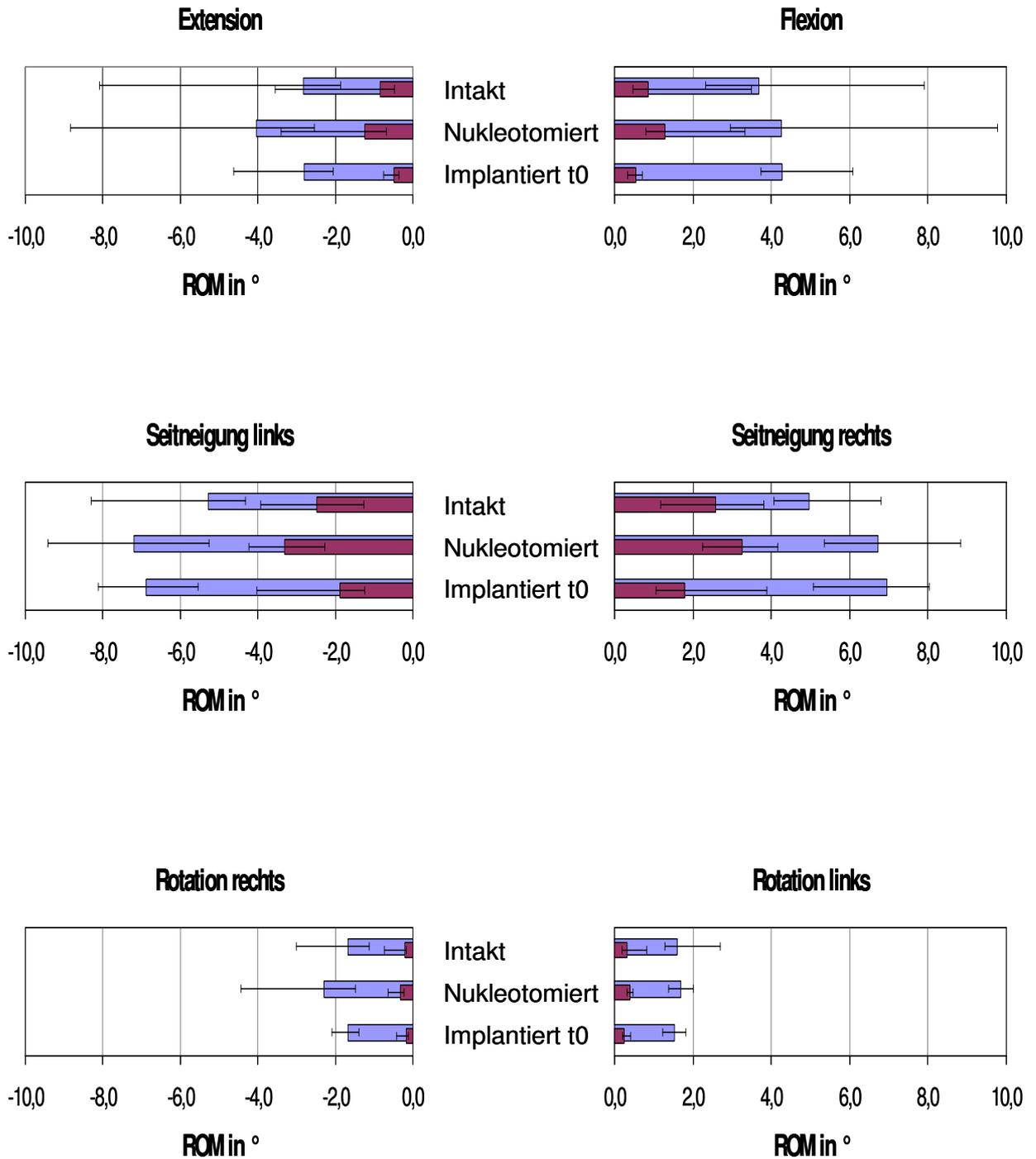


Abbildung 21: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie und nach Implantation des Nukleusersatzes vor zyklischer Dauerbelastung (t0) bei 7,5 Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄); n=6

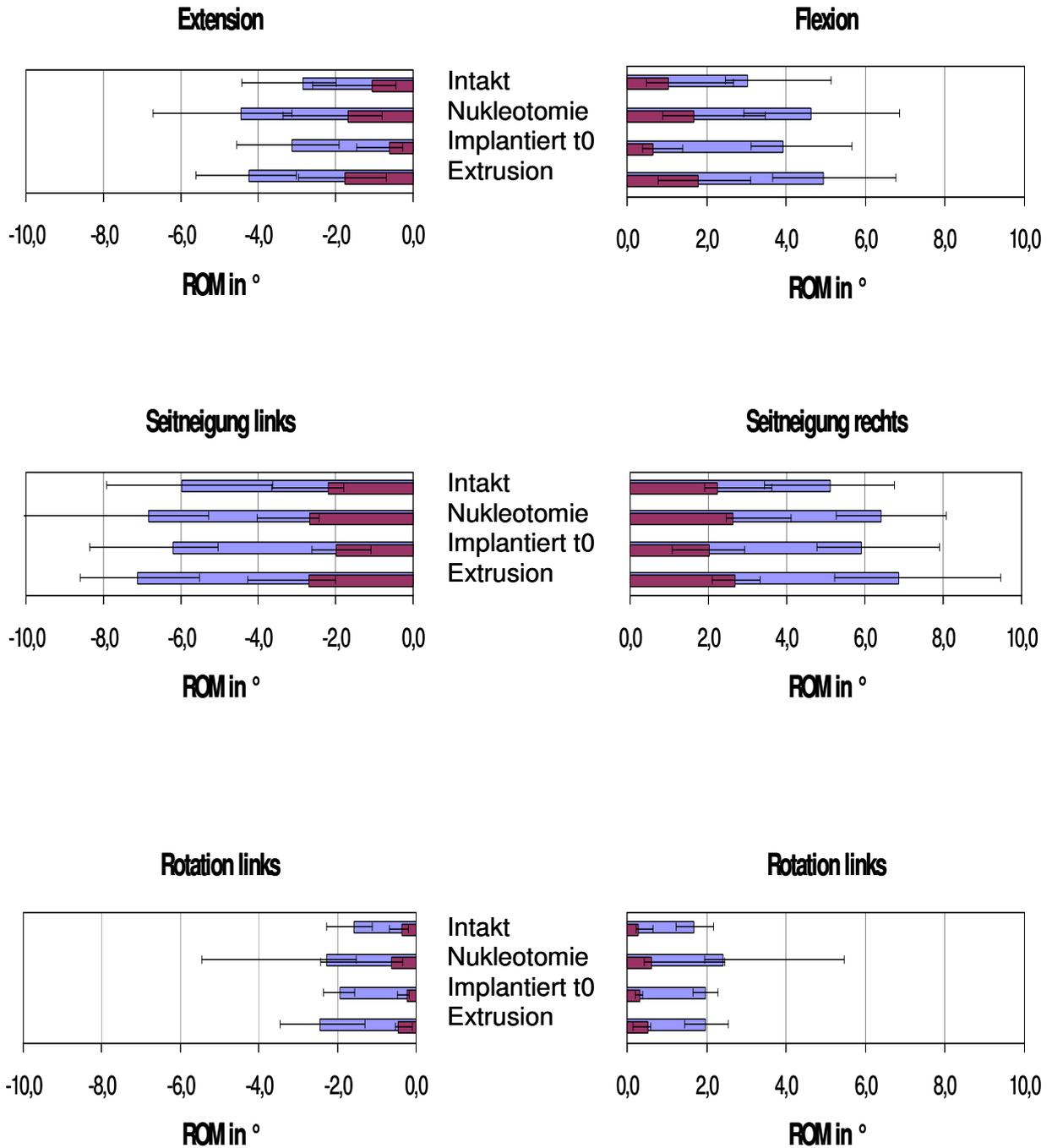


Abbildung 22: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie, nach Implantation vor zyklischer Dauerbelastung (t0) und nach Extrusion des Implantats bei 7,5Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Vernäht (BaSO₄); n=6

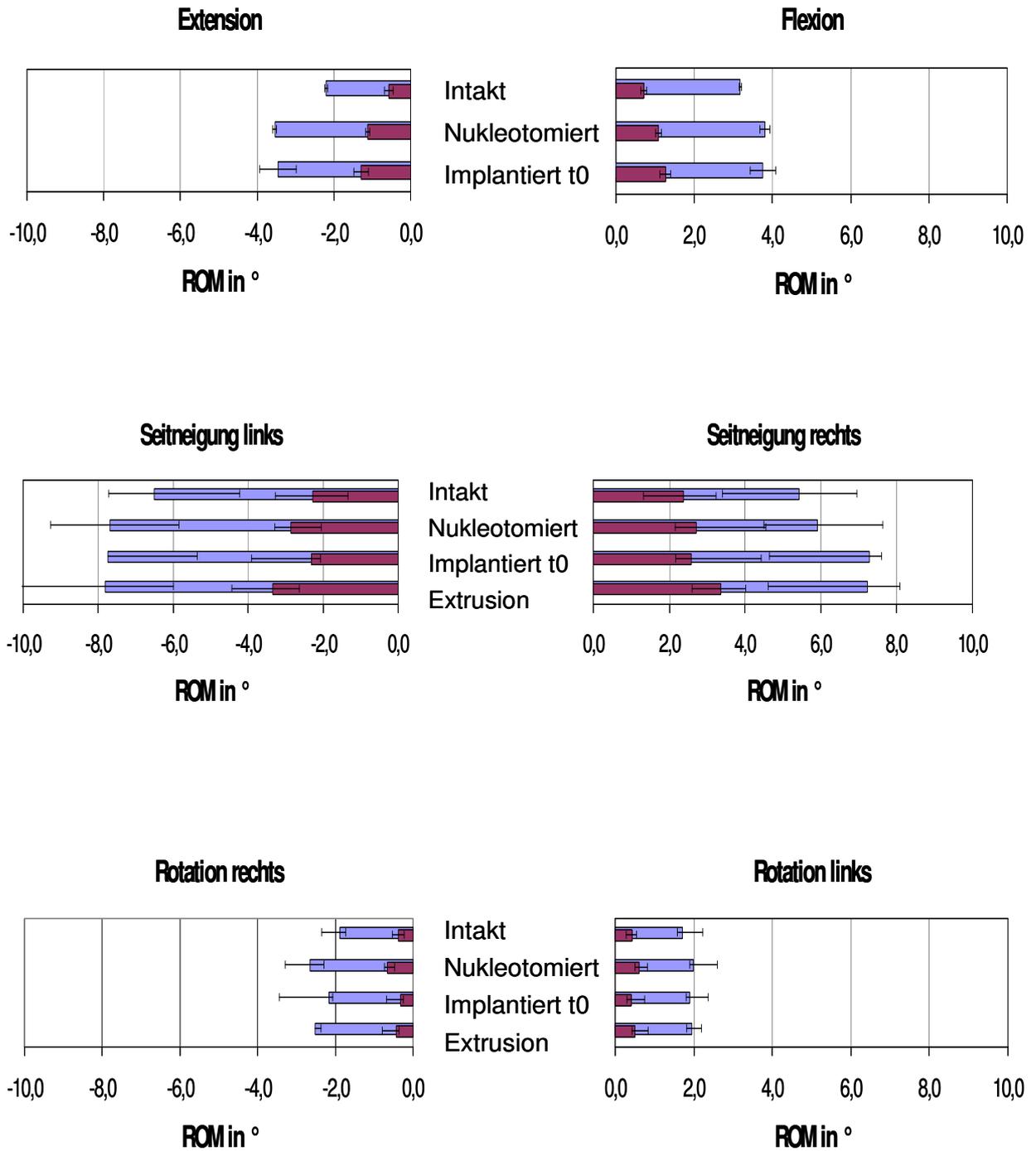


Abbildung 23: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie, nach Implantation vor zyklischer Dauerbelastung (t0) und nach Extrusion des Implantats bei 7,5Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄); n=6

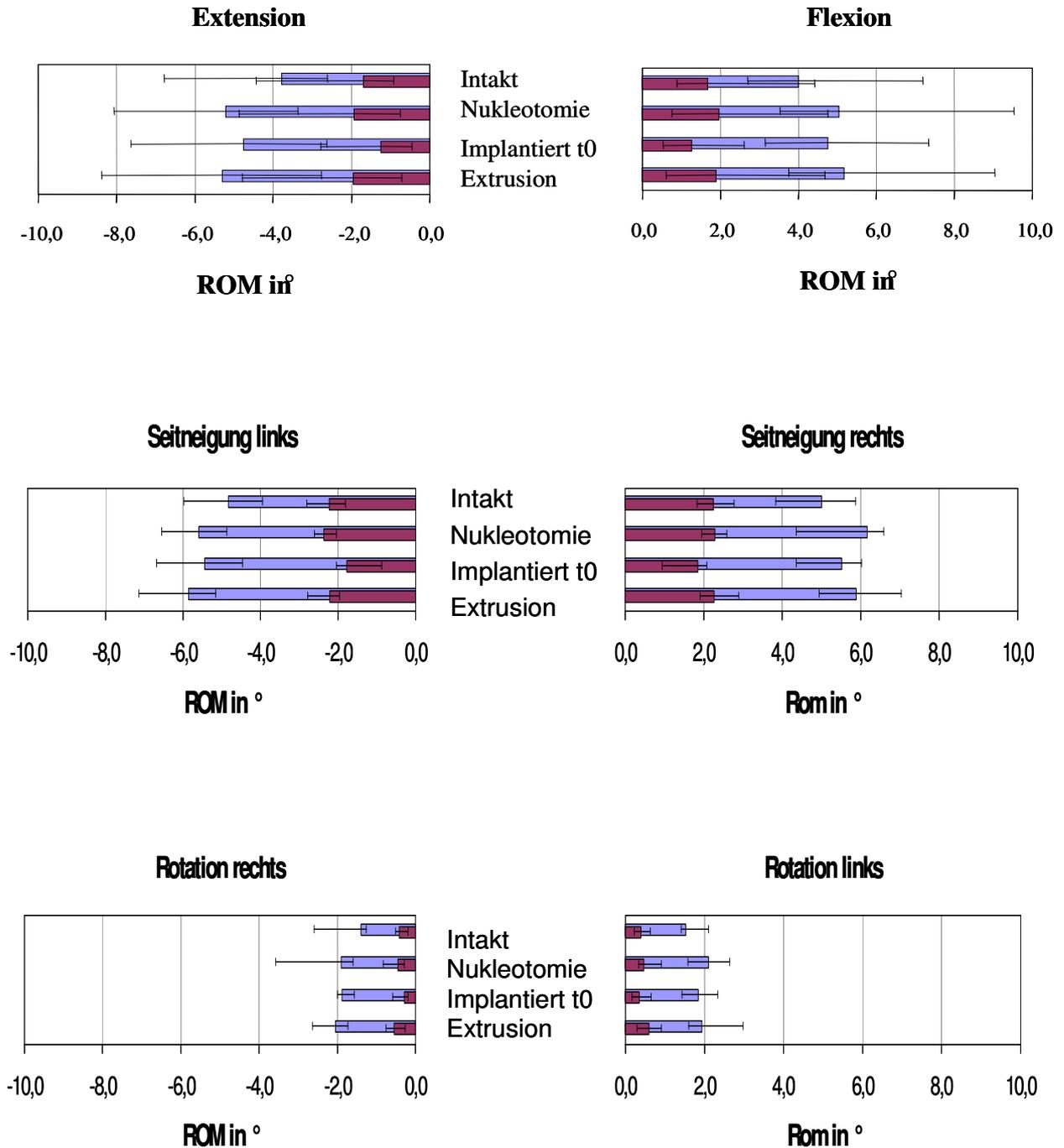


Abbildung 24: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie, nach Implantation vor zyklischer Dauerbelastung (t0) und nach Extrusion des Implantats bei 7,5Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Verklebt mit Fibrinkleber (DR80); n=2

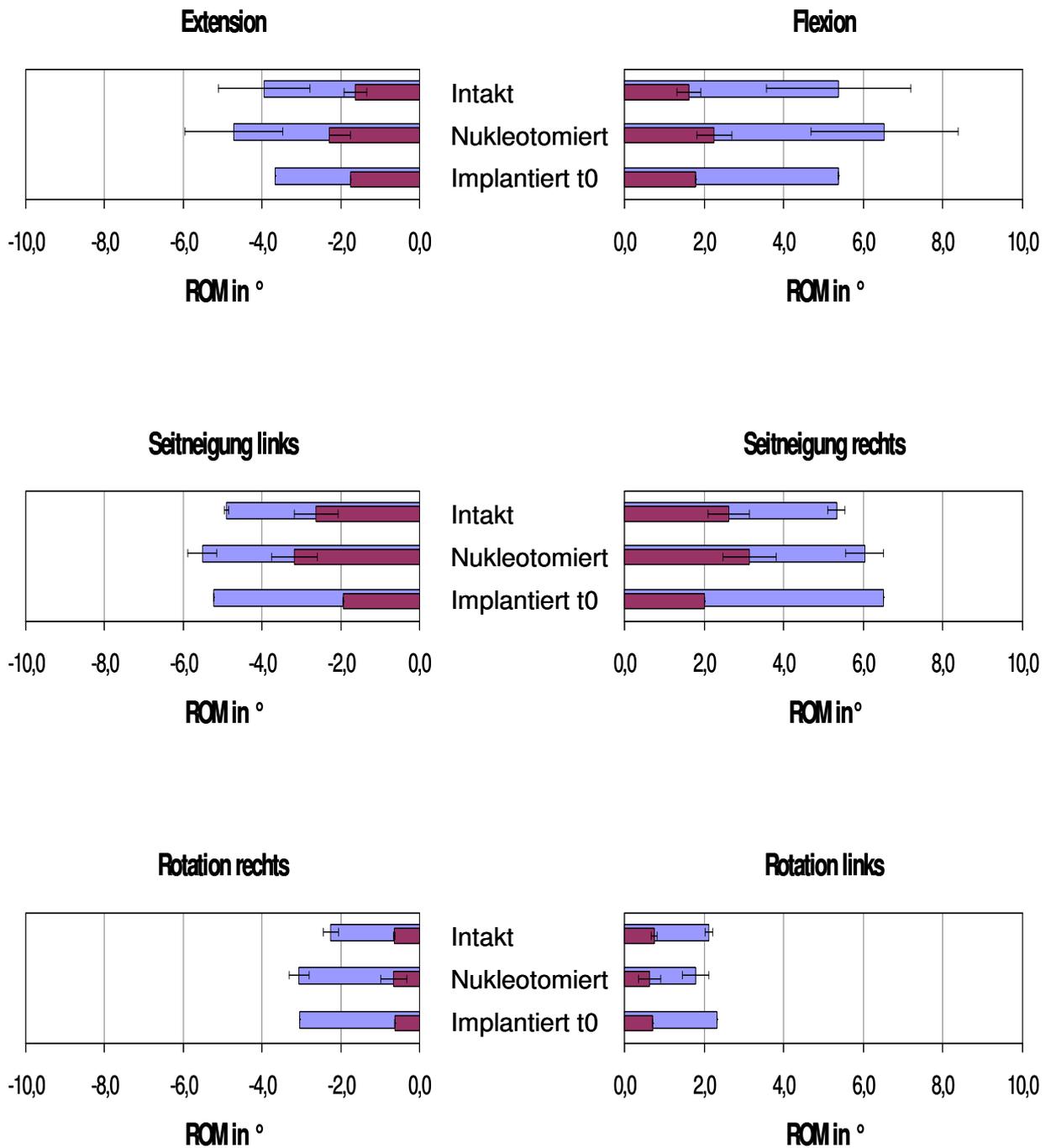


Abbildung 25: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie und nach Implantation des Nucleusersatzes vor zyklischer Dauerbelastung (t0) bei 7,5Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Vernäht (DR80); n=2

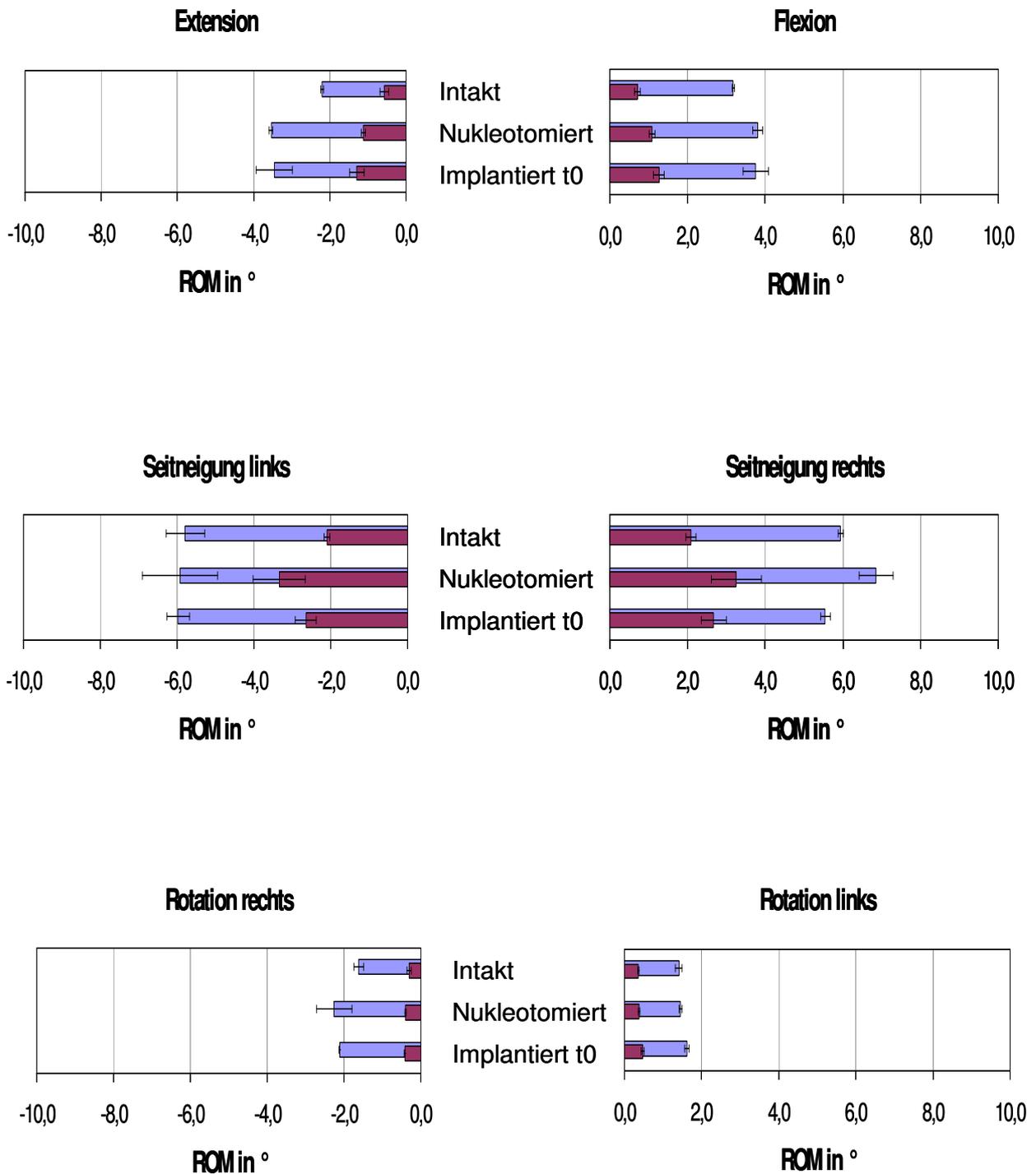


Abbildung 26: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie und nach Implantation des Nukleusersatzes vor zyklischer Dauerbelastung (t0) bei 7,5Nm.
Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Verklebt mit Cyanoacrylat (DR80); n=4

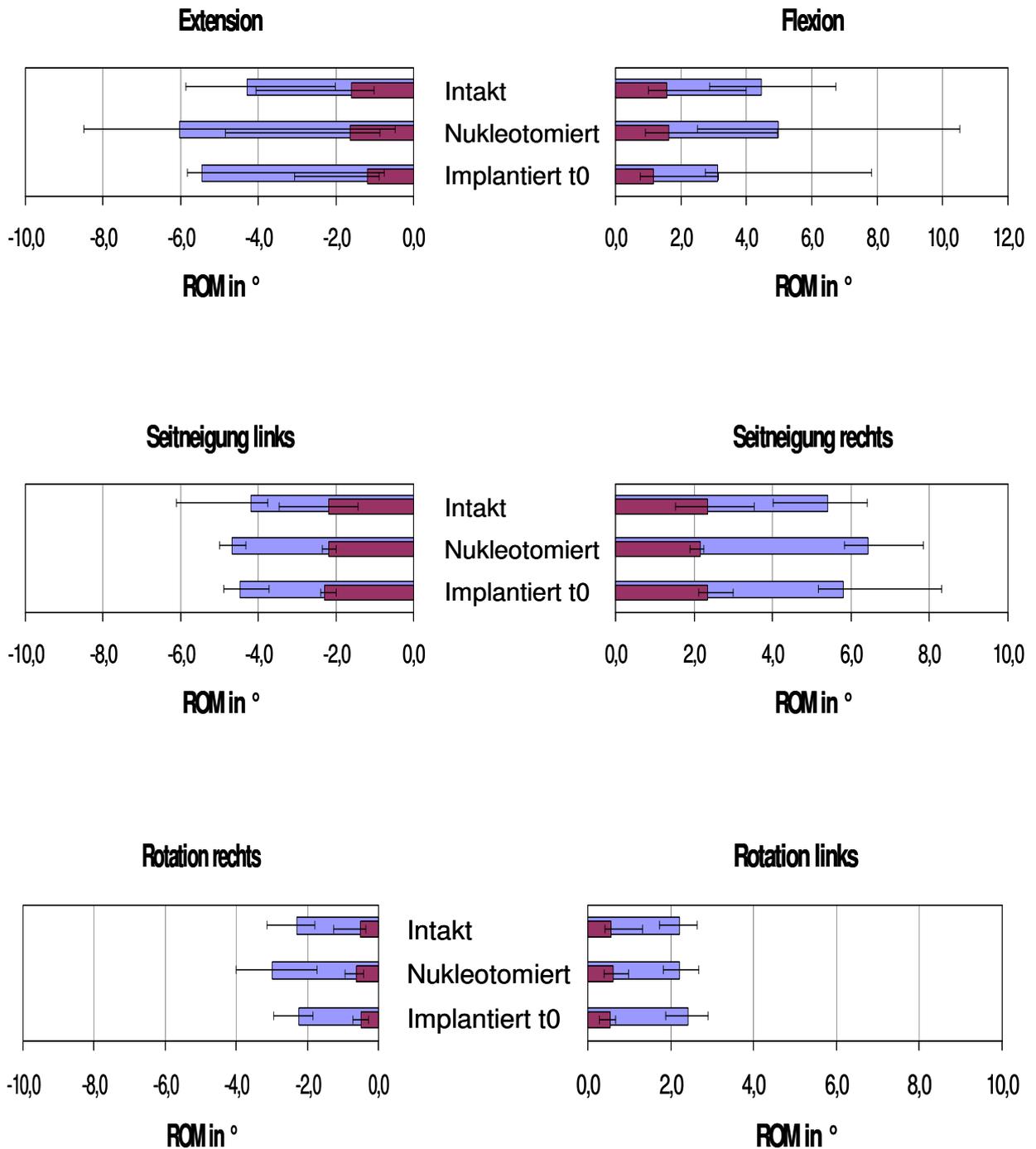


Abbildung 27: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie und nach Implantation des Nucleusersatzes vor zyklischer Dauerbelastung (t0) bei 7,5Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Vernäht + Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80); n=3

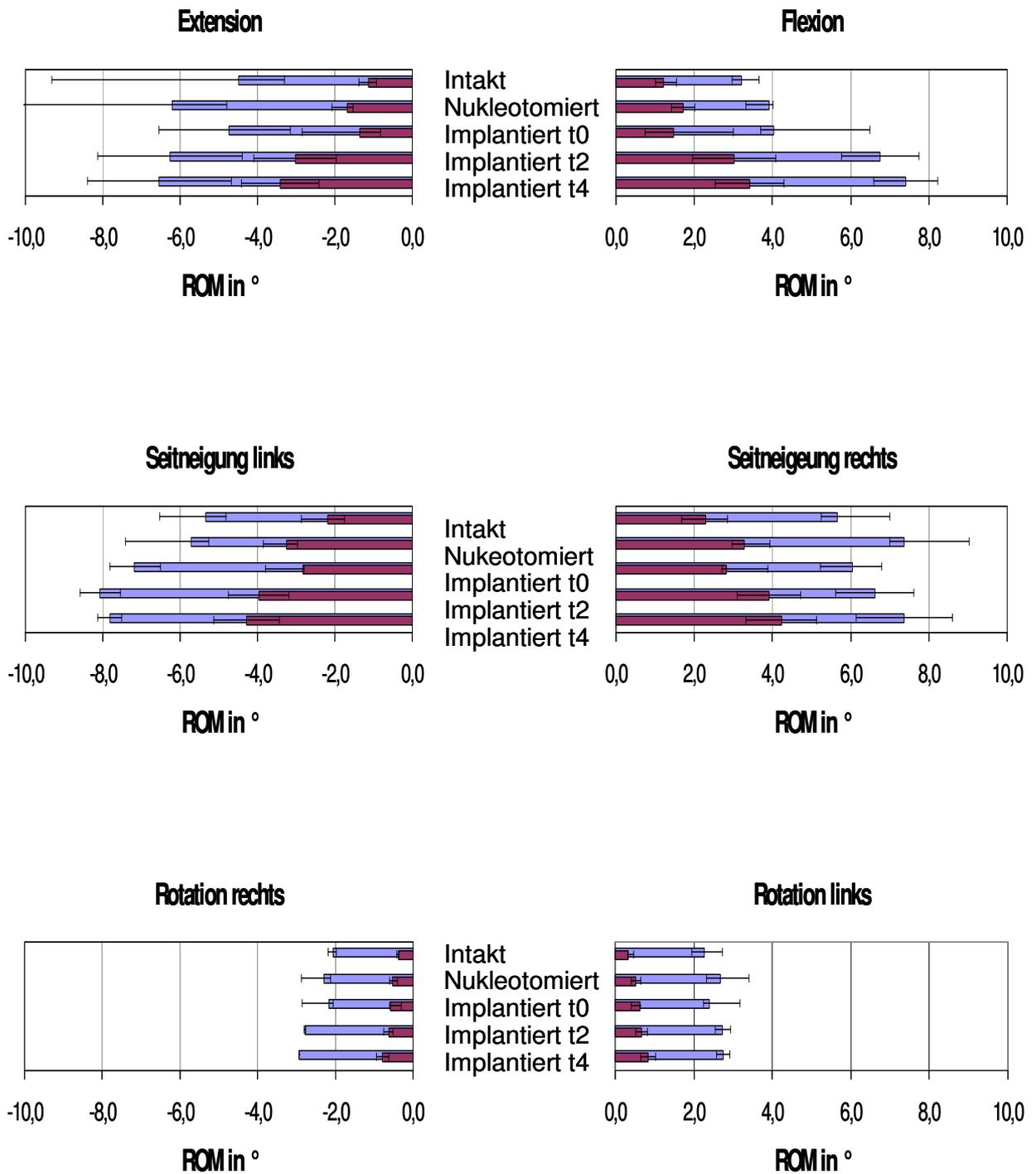


Abbildung 28: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie, nach Implantation vor zyklischer Dauerbelastung (t0) und nach 20 000 Zyklen (t2) und 40 000 Zyklen (t4) zyklischer Dauerbelastung bei 7,5Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

Vernäht + Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv); n=6

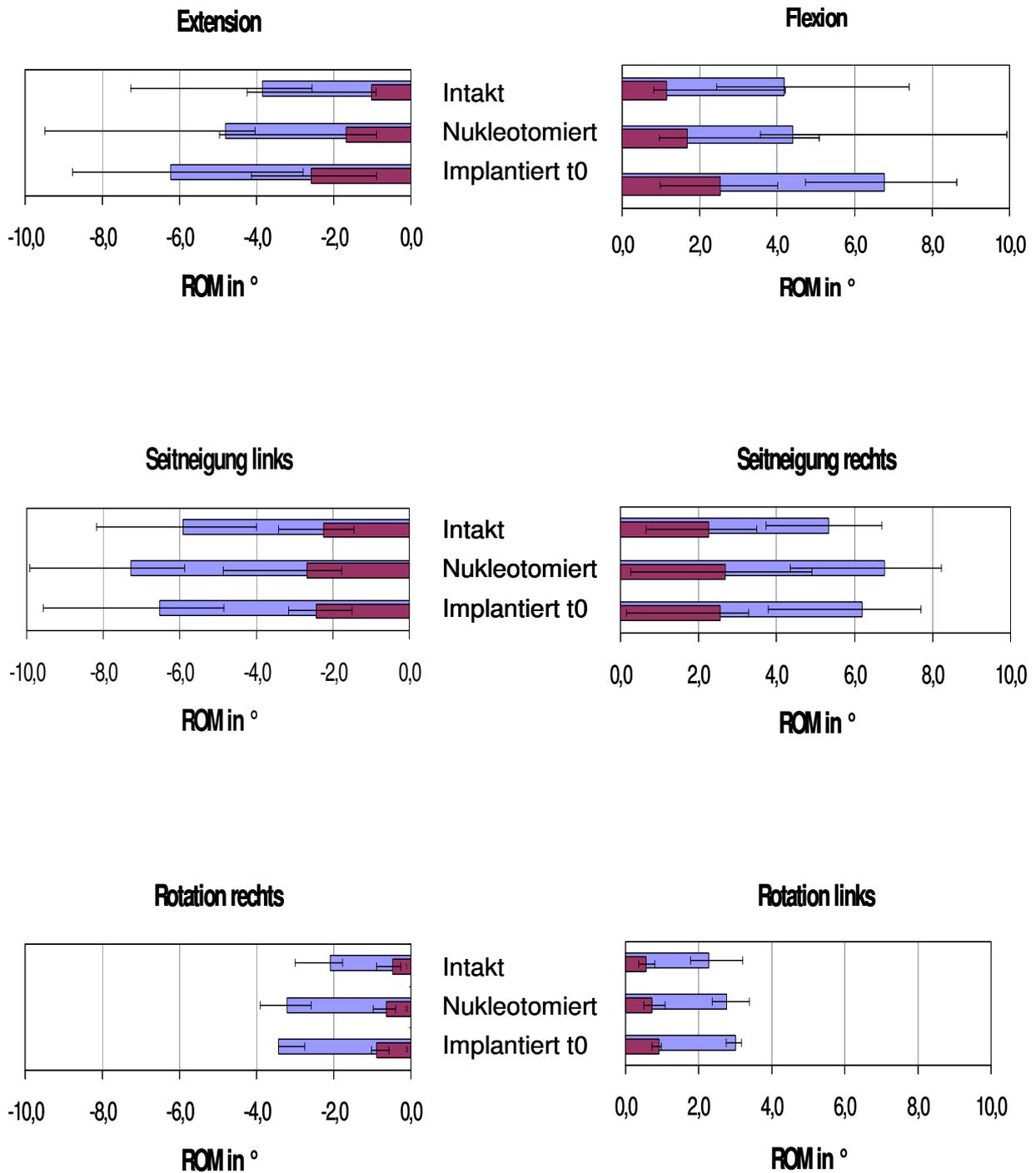


Abbildung 29: Bewegungsumfang (ROM, blauer Balken) und Neutrale Zone (NZ, roter Balken) bei Flexion/ Extension, Seitneigung rechts/links und Rotation rechts/ links im intakten Zustand, nach Nukleotomie und nach Implantation des Nucleusersatzes vor zyklischer Dauerbelastung (t0) bei 7,5Nm. Angabe der Mediane mit Minimum und Maximum.

3.1.4. Zyklischer Belastungstest

Im Vergleich der Gruppen mit BaSO₄-haltige Nukleusersatzimplantaten zeigt sich, dass die „einfachen“ Versiegelungen, entweder durch Verkleben mit Fibrinkleber oder Vernähen der Anulusinzision, bei der zyklischen Dauerbelastung vergleichbare Ergebnisse liefern. In der Gruppe „Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ wurden im Median 2361,5 Zyklen erreicht, in der Gruppe „Vernäht (BaSO₄)“ 2330,5 Zyklen. Durch die Kombination der Versiegelungsmethoden konnte dann in der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ (Abbildung 31) die Zyklenzahl im Median auf 10 000 gesteigert werden (Tabelle 4).

In der Kontrollgruppe hingegen, in der nach erfolgter Nukleotomie und Implantation auf eine Versiegelung der Anulusinzision komplett verzichtet wurde, kam es hingegen bei 4 von 6 Präparaten bereits beim Standardflexibilitätstest nach Implantation, also noch vor zyklischer Dauerbelastung zu einer Extrusion des Implantats (Abbildung 30). Damit wird noch einmal die Problematik der Implantatextrusion, bzw. die Notwendigkeit einer Anulusversiegelung verdeutlicht

Bei dem Präparat der Gruppe „Einbringen über den Wirbelkörper (BaSO₄)“ wurde die zyklische Dauerbelastung nach 10 000 Zyklen unterbrochen, um dann nach Querschnitt durch die Bandscheibenmitte eine makroskopische Beurteilung des Implantats nach erfolgter Dauerbelastung durchzuführen. Mit einer Extrusion des Implantats wurde aufgrund der Intaktheit des Anulus nicht gerechnet.

Die ersten Ergebnisse mit DirektRot80-angefärbten Präparaten blieben deutlich hinter ihren Erwartungen zurück. In der Gruppe „Verklebt mit Fibrinkleber (DR80)“ kam es in zwei Versuchen hintereinander bereits vor zyklischer Dauerbelastung zur Implantatextrusion und in der Gruppe „Vernäht (DR80)“ konnten mit einem Präparat zwar 19 500 Zyklen erreicht werden, beim nächsten kam es jedoch ebenfalls bereits beim Standardflexibilitätstest nach Implantation zur Extrusion des Implantats. Daraufhin wurden diese beiden Versuchsreihen abgebrochen und eine neue Versiegelungsmethode mit Cyanoacrylatkleber (Abbildung 32) erprobt.

Mit einer medianen Zyklenzahl von 4350, 5 Zyklen hoben sich die Ergebnisse der Gruppe „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ jedoch nicht eindeutig von den bis dahin erzielten mit Fibrinkleber ab. Durch die Kombination von Verkleben mit Cyanoacrylatkleber und Vernähen hofften wir jedoch auf eine weitere Verbesserung der Ergebnisse. Der erste Versuch dieser Versiegelungsgruppe war mit einer Implantatextrusion nach nur 482 Zyklen enttäuschend. Die beiden anderen Versuche wurden

schließlich, nachdem nach 40 000 Zyklen noch immer keine Extrusion beobachtet werden konnte, abgebrochen. Bei einer näheren makroskopischen Untersuchung nach Querschnitt in Höhe der Bandscheibenmitte, fanden wir jedoch in beiden Fällen Nukleusersatzgewebe im Spinalkanal. Das Implantat muss durch einen bis dahin intakten (?) Bereich des dorsalen Anulus hinausgepresst worden sein. Retrospektiv lässt sich der genaue Versuchsablauf und tatsächliche Zeitpunkt des Implantataustritts nicht exakt beurteilen.

Nachdem damit mit der neuen Versiegelungsmethode auch keine überzeugenden Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde der Nukleusersatz selbst modifiziert, indem die Kollagenmatrix während des Herstellungsprozesses stärker komprimiert und damit höher verdichtet wurde. Dadurch sollte die biomechanische Stabilität des Implantats verbessert werden.

Mit diesem modifizierten Implantat wurde dann eine letzte vollständige Versuchsreihe mit der bis dahin erfolgreichsten Versiegelungsmethode „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ durchgeführt.

Die Ergebnisse blieben jedoch selbst hinter denen der „Kontrollgruppe (BaSO₄)“ zurück. Damit schnitt diese neue Implantatmodifikation am schlechtesten von allen getesteten Implantatmodifikationen ab (Tabelle 4).

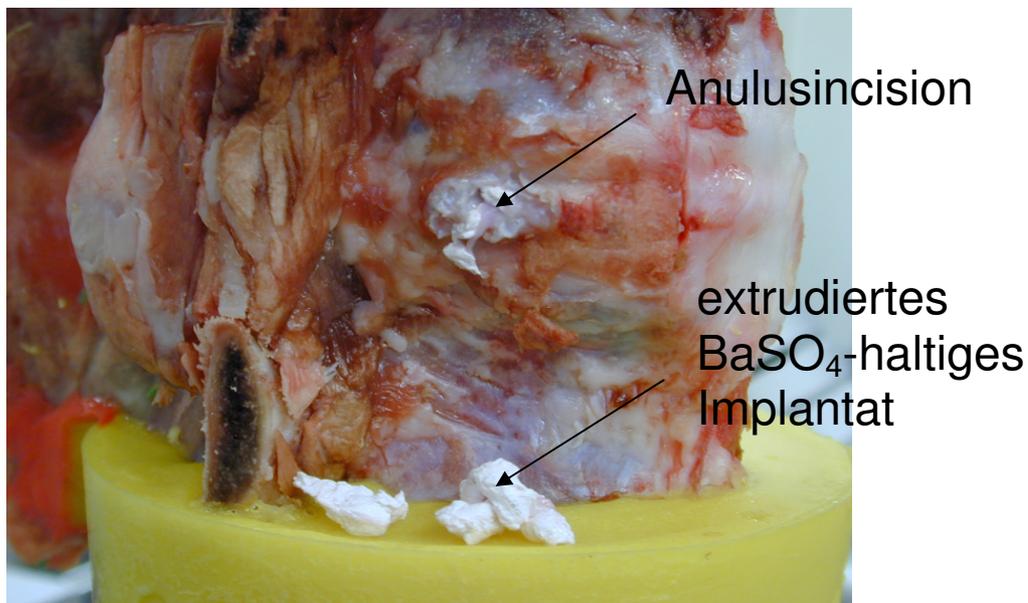


Abbildung 30: Extrusion des BaSO₄-haltigen Nukleusersatzimplantat an einem Präparat der Kontrollgruppe (ohne Versiegelung) beim Standardflexibilitätstest vor zyklischer Dauerbelastung.

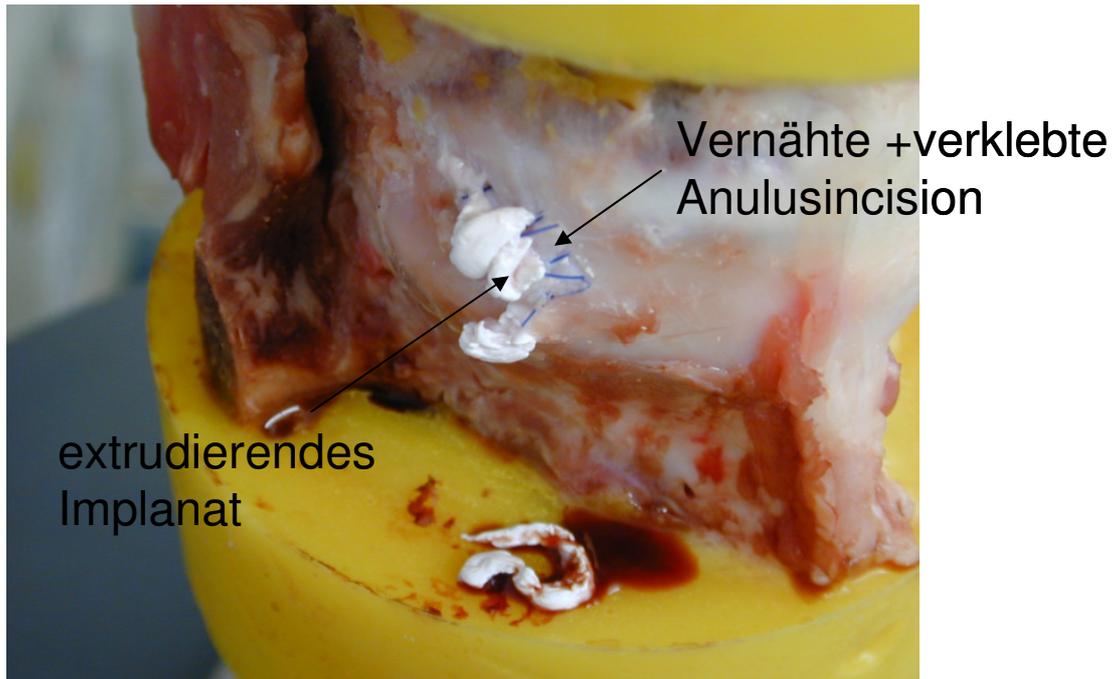


Abbildung 31: Extrusion des BaSO₄-haltigen Nucleusersatzimplantats an einem Präparat der Versiegelungsgruppe „Vernäht und Verlebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ bei zyklischer Dauerbelastung.

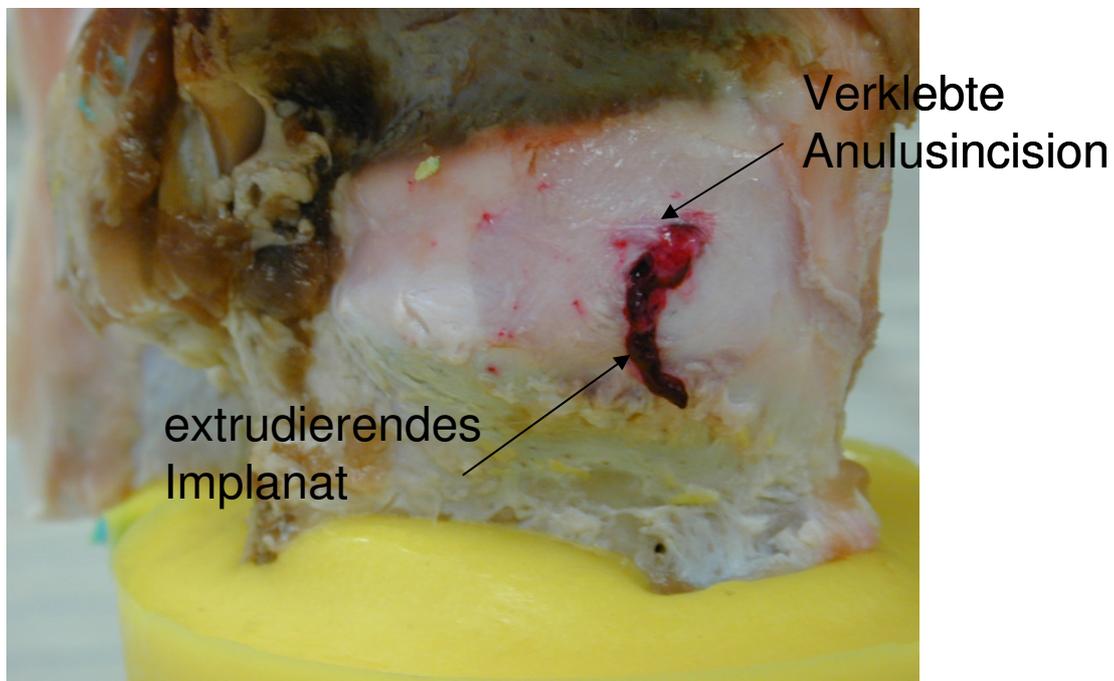


Abbildung 32: Extrusion des DirektRot80-angefärbten Nucleusersatzimplantats an einem Präparat der Versiegelungsgruppe „Verlebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ bei zyklischer Dauerbelastung.

Tabelle 4: Übersicht über den Zeitpunkt der Implantatextrusion der einzelnen Präparate der Versiegelungsgruppen (a-j) mit Angabe von Median, Minimum und Maximum.

a) Keine Versiegelung (BaSO₄) (Kontrollgruppe); n=6	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
854_2	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
860_1	nach 1481 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
860_3	nach 2556 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
860_5	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
858_2	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
858_T	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
Median	nach 0 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Min	nach 0 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Max	nach 2556 Zyklen zyklischer Dauerbelastung

b) Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄); n=6	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
852_3	nach 3314 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
852_5	nach 2761 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
853_T	nach 325 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
855_2	nach 1962 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
855_4	nach 1691 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
870_3	nach 5751 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Median	nach 2361,5 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Min	nach 325 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Max	nach 5751 Zyklen zyklischer Dauerbelastung

Fortsetzung S.61

Fortsetzung Tabelle 4

c) Vernäht (BaSO₄); n=6	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
853_4	nach 11 700 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
855_T	nach 5454 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
858_4	nach 2008 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
859_T	nach 1455 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
859_2	nach 2653 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
859_4	nach 841 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Median	nach 2330,5 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Min	nach 841 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Max	nach 11 700 Zyklen zyklischer Dauerbelastung

d) Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄); n=6	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
871_3	nach 10 000 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
871_5	nach 10 507 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
872_3	nach 10 000 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
872_5	nach 1655 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
873_3	nach 10 000 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
873_5	nach 9883 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Median	nach 10 000 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Min	nach 1655 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Max	nach 10 507 Zyklen zyklischer Dauerbelastung

e) Einbringen über den Wirbelkörper (BaSO₄); n=1	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
882_5	Abbruch nach 10 000 Zyklen Dauerbelastung

Fortsetzung S.62

Fortsetzung Tabelle 4

f) Verkleben mit Fibrinkleber (DR80); n=2	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
876_3	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
875_5	bei Höhenmessung nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung

g) Vernäht (DR80); n=2	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
879_3	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
875_3	nach 19 500 Zyklen Dauerbelastung

h) Verkleben mit Cyanoacrylatkleber (DR80); n=4	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
882_3	nach 10 000 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
881_3	nach 200 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
879_5	nach 3995 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
876_5	nach 4706 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Median	nach 4350,5 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Min	nach 200 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Max	nach 10 000 Zyklen zyklischer Dauerbelastung

i) Vernähen und Verkleben mit Cyanoacrylatkleber (DR80); n=3	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
884_5	nach 482 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
851_5	Abbruch nach 40 000 Zyklen Dauerbelastung
851_3	Abbruch nach 40 000 Zyklen Dauerbelastung

Fortsetzung S.63

Fortsetzung Tabelle 4

j) Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80hv)	
Präparate-Nr.	Zeitpunkt der Implantat-Extrusion
923_1	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
923_3	nach 130 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
685_5	bei Höhenmessung nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
924_3	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
923_5	beim Standardflexibilitätstest nach Implantation; 0 Zyklen Dauerbelastung
870_5	nach 70 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Median	nach 0 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Min	nach 0 Zyklen zyklischer Dauerbelastung
Max	nach 130 Zyklen Dauerbelastung

3.2. Radiographische Darstellung

In den Versiegelungsgruppen, in denen BaSO₄-haltige Implantate zum Einsatz kamen, wurden die Präparate jeweils im intakten, nukleotomierten und implantierten Zustand, sowie nach Abschluss der zyklischen Belastung im a.p.- und lateralen Strahlengang geröntgt.

Die einzelnen chirurgischen Eingriffe sind radiographisch gut darstellbar (Abbildung 38 a-d). Nach Nukleotomie kann verglichen mit dem Ausgangszustand ein Höhenverlust sowie eine Fehlstelle der Bandscheibe erkannt werden (Abbildung 38 b). Der durch Nukleotomie geschaffene Hohlraum im Bandscheibeninneren imponiert als ovale Kontrastmittelanreicherung. Durch nachfolgende Implantation des Nukleusersatzes kann radiographisch ein Wiederaufbau der Bandscheibe dokumentiert werden. Das Nukleusersatzimplantat ist deutlich in dem durch Nukleotomie geschaffenen Bandscheibenhohlraum lokalisierbar (Abbildung 38 c). In Abbildung 38 d ist eine partielle Extrusion des Implantats zu erkennen.

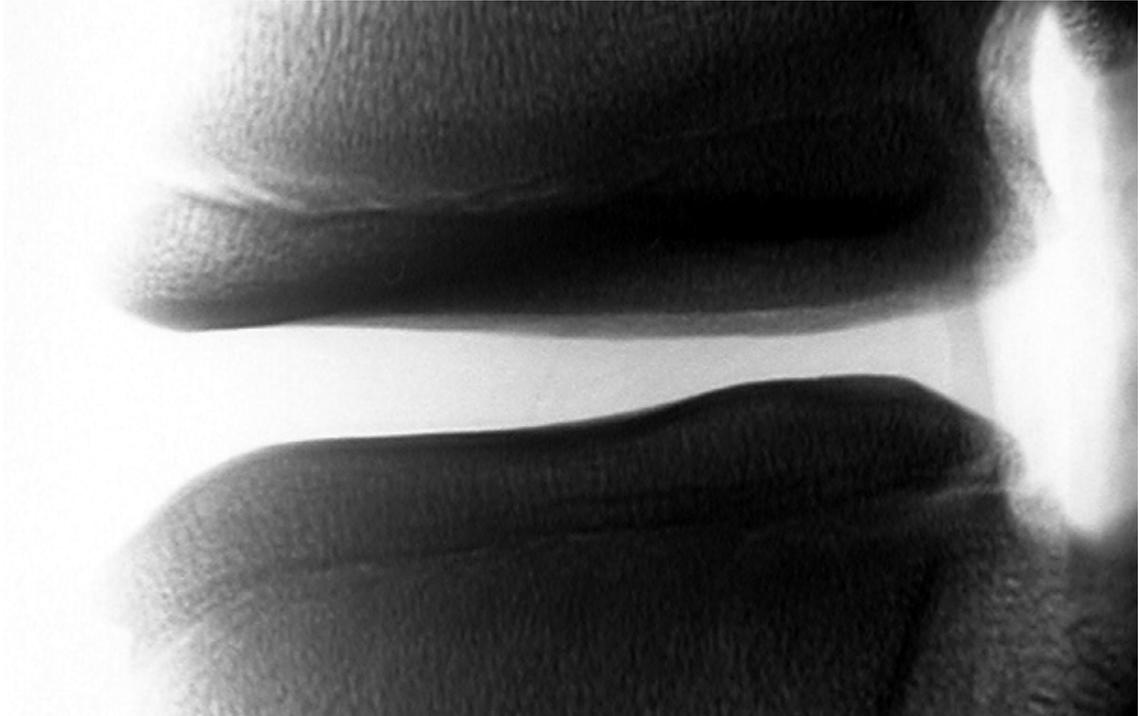


Abbildung 38a: Radiographische Darstellung des intaktes Präparats.

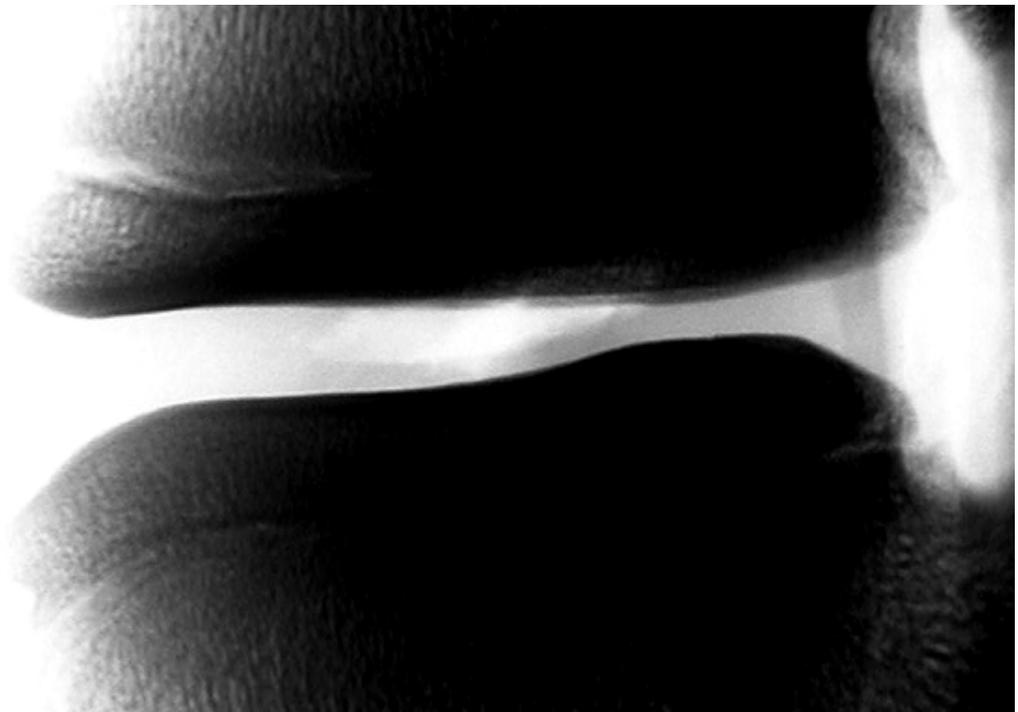


Abbildung 38b: Reduzierte Diskushöhe nach Nukleotomie.

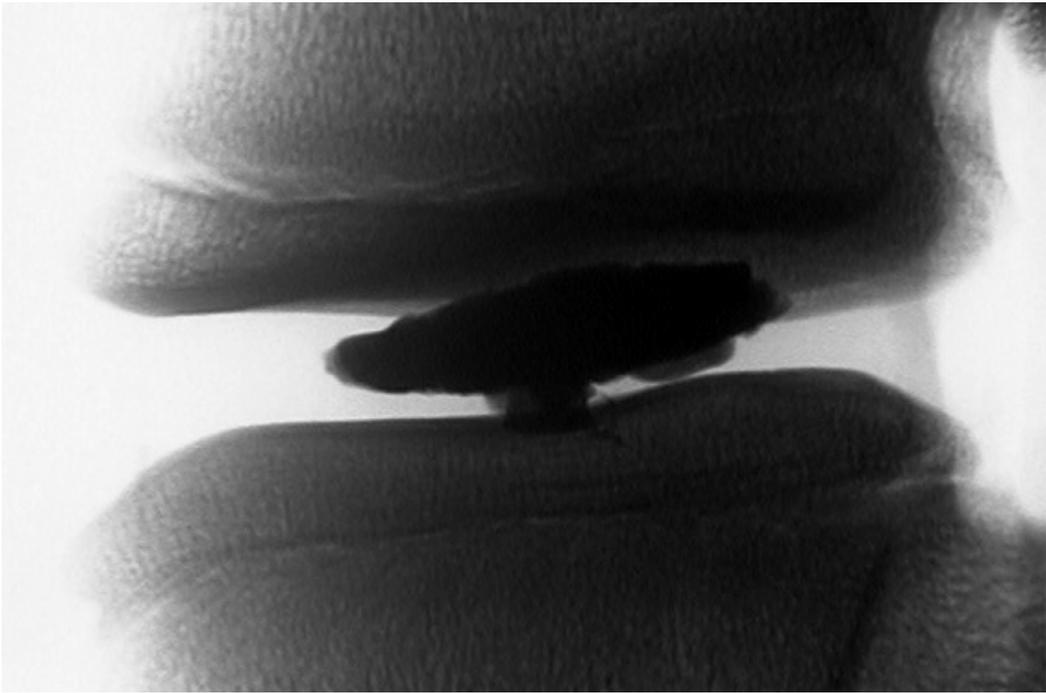


Abbildung 38c: Wiederherstellung der Diskushöhe nach Implantation.

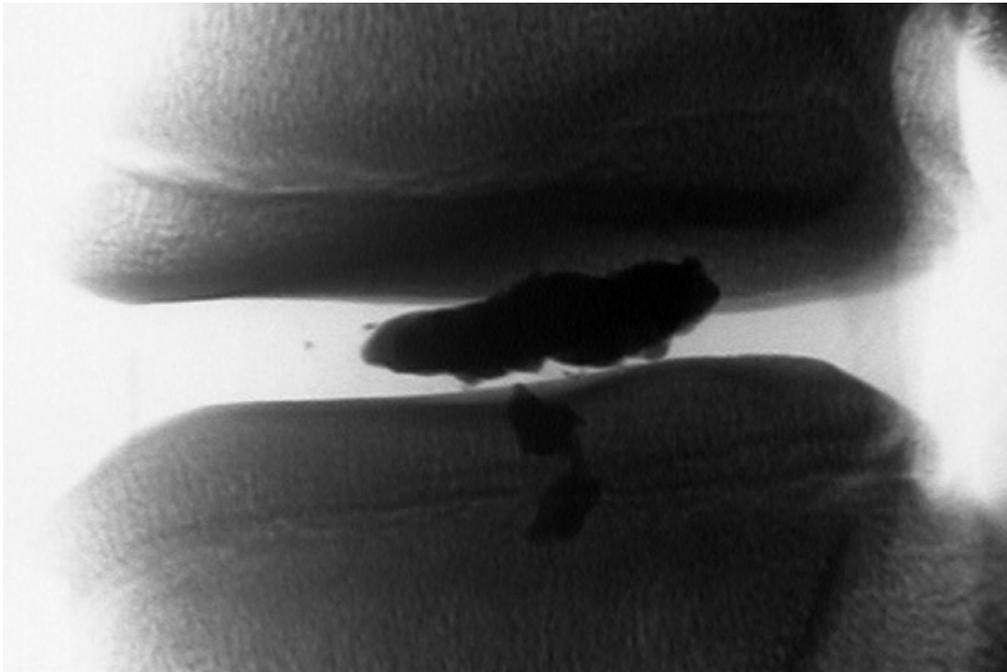


Abbildung 38d: Erneuter Höhenverlust nach partieller Extrusion des Implantats.

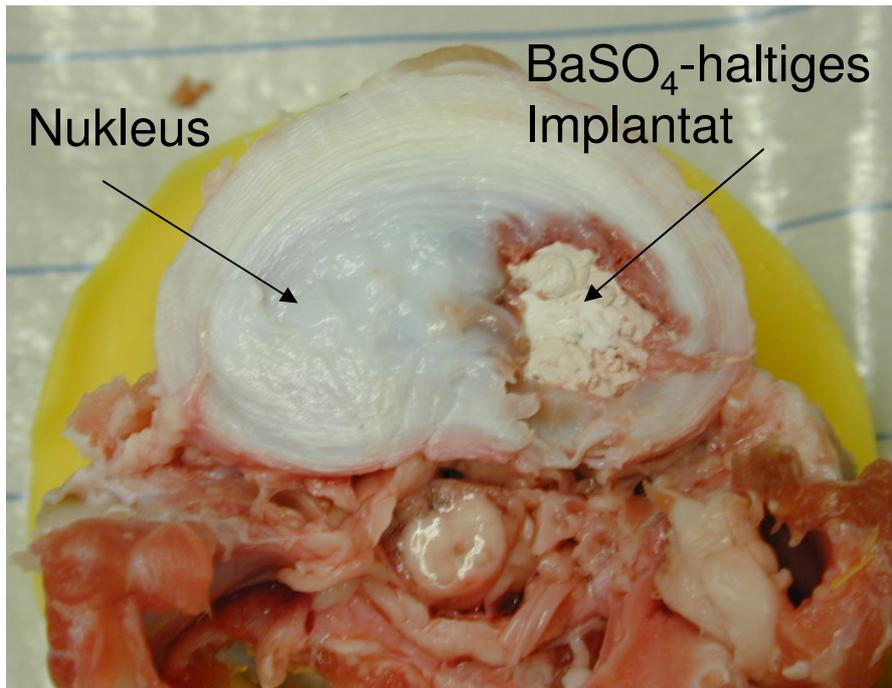
3.3. Makroskopische Beurteilung

Bei Ansicht der transversalen Schnittflächen der in Höhe der Bandscheibenmitte durchtrennten Bewegungssegmente ist bereits makroskopisch nur unschwer zu erkennen, dass die Nukleotomie nur unvollständig durchgeführt werden konnte. In situ belassene Nukleusanteile sind deutlich zu erkennen (Abbildung 39 -41). Bei dem Präparat, an dem die Nukleotomie über den schräg durch den Wirbelkörper führenden Bohrkanal durchgeführt wurde, gelang es nur in einem kleinen runden Areal Nukleusgewebe zu entnehmen, das in seinem Durchmesser ungefähr dem des Bohrkanals entspricht (Abbildung 39). Grund dafür ist, dass durch den Kanal nur der gerade, nicht aber der abgewinkelte Rongeur eingeführt werden konnte und es somit technisch nicht möglich war, an die neben dem Austritt des Bohrkanals gelegenen Nukleusanteile zu gelangen.

Die Frage, inwiefern sich der Nukleusersatz in Form der kondensierten Kollagenmatrix gleichmäßig im Bandscheibeninneren verteilt hat, ließ sich bei unseren Versuchen nur unzuverlässig beurteilen, da die Querschnitte erst nach Abschluss der biomechanischen Untersuchungen und somit nach Extrusion des Nukleusersatzes angefertigt wurden. Eine Ausnahme stellt wiederum das Präparat dar, bei dem der Nukleusersatz über den Wirbelkörper eingebracht wurde. Hier blieb, wie in Abbildung 39 klar zu erkennen die Ringintegrität des Anulus fibrosus gewahrt, womit die Idealsituation für einen Nukleusersatz ohne Gefahr der Implantatextrusion simuliert wurde. Es zeigt sich, dass der durch den Bohrkanal eingebrachte Nukleusersatz lediglich in dem durch Nukleotomie hinterlassenen runden Bandscheibenhohlraum lokalisiert ist und es zu keiner Wanderung in die verbliebenen Nukleusanteile kam.

Nach Extrusion von Nukleusersatz durch die Anulusversiegelung (Abbildung 40 und 41), und damit Abbruch der biomechanischen Untersuchungen, konnte nur noch wenig amorphe und damit in ihrer Konsistenz veränderte kollagene Matrix im Bandscheibeninneren vorgefunden werden, was aufgrund der farblichen Abgrenzung an dem Präparat mit DirektRot80-angefärbten Implantat (Abbildung 40) besser erkennbar ist, als bei dem mit BaSO₄-haltigem (Abbildung 41). Durch die biomechanische Belastung im Rahmen der Untersuchungen kam es offensichtlich zu einem Flüssigkeitsverlust des Implantats.

a)



b)

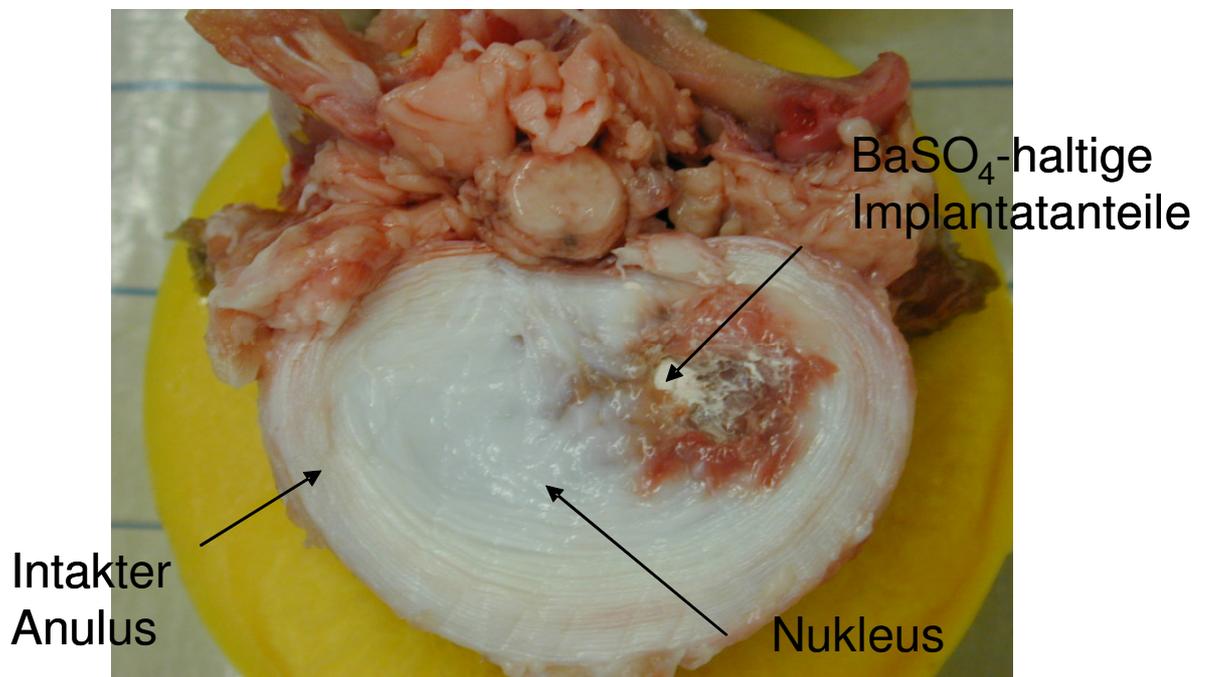
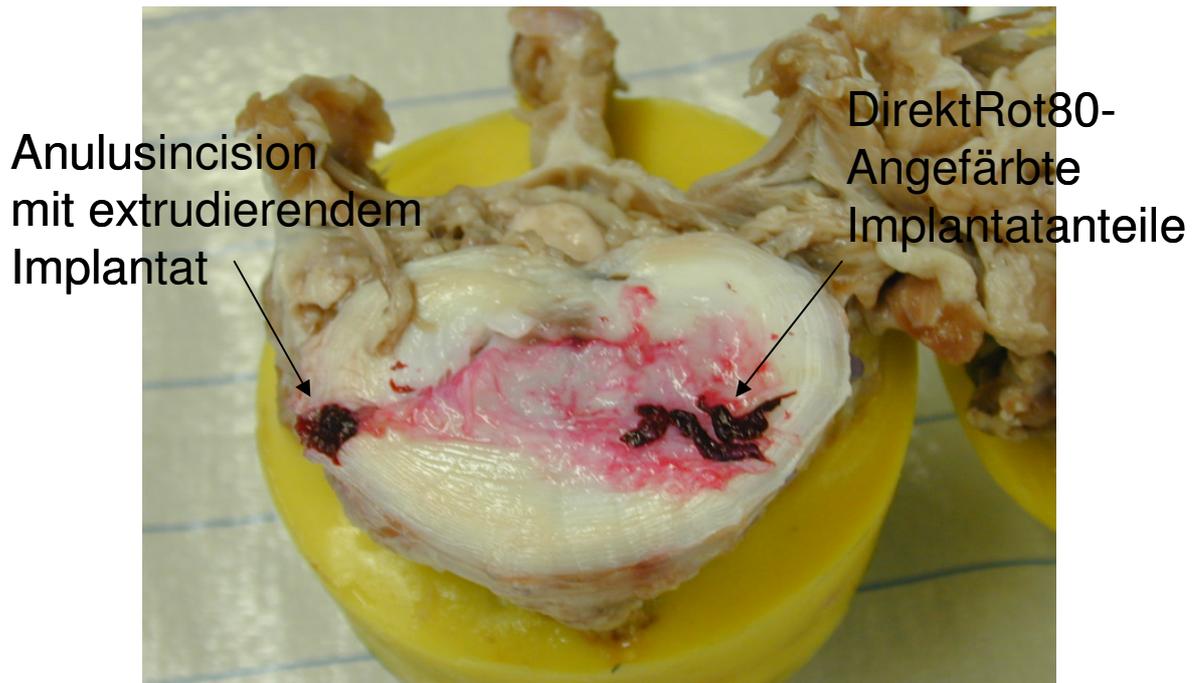


Abbildung 39: Querschnitt durch das Präparat der Versiegelungsgruppe „Einbringen des Implantats durch den Wirbelkörper (BaSO₄)“ (Bewegungssegment L5/6) mit Aufsicht auf die inferiore (a) und superiore (b) Deckplatte.

a)



b)

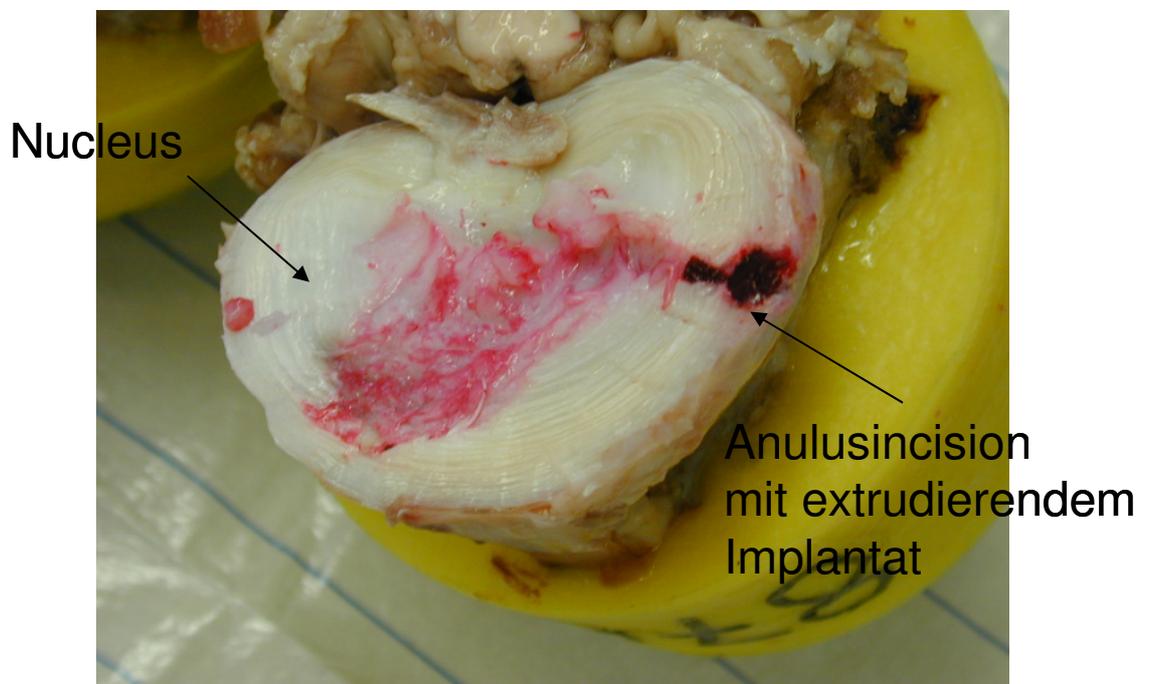


Abbildung 40: Querschnitt durch ein Präparat der Versiegelungsgruppe „Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ (Bewegungssegment L3/4) mit Aufsicht auf die inferiore (a) und superiore (b) Deckplatte.

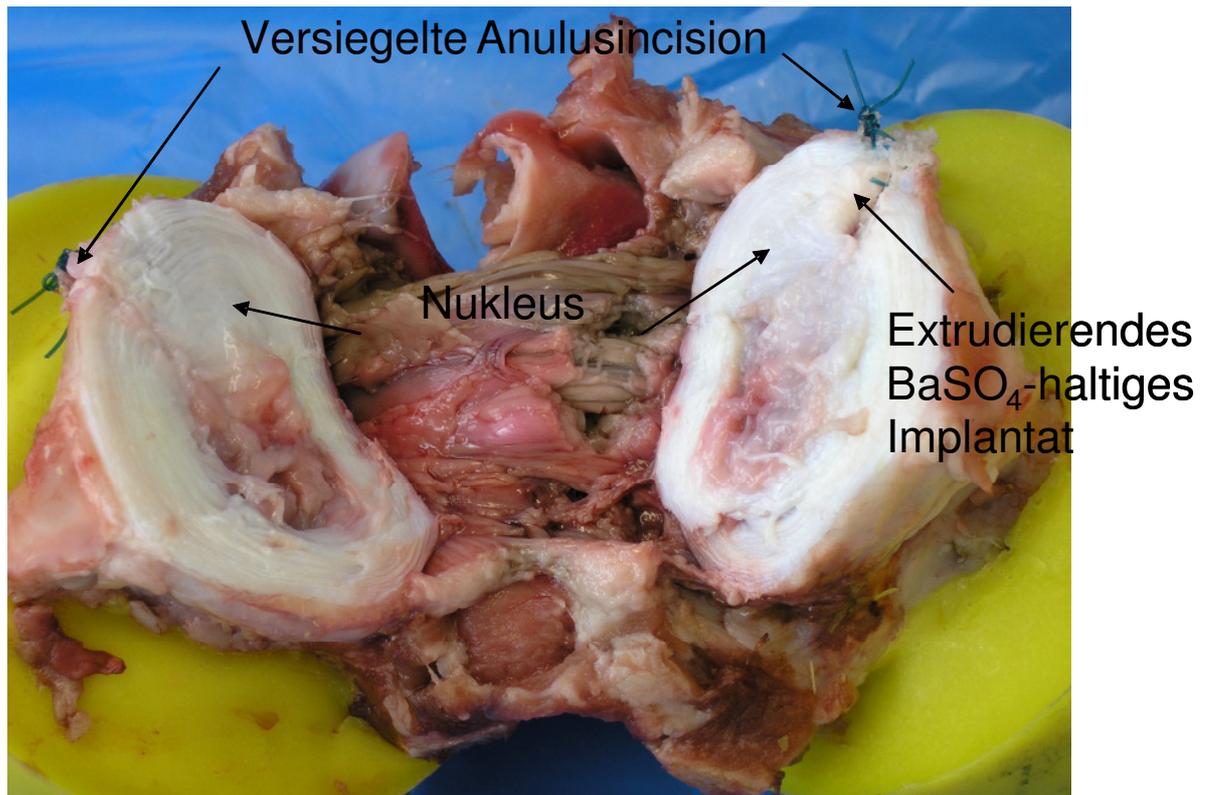


Abbildung 41: *Querschnitt durch ein Präparat der Versiegelungsgruppe „Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ mit Aufsicht auf die inferiore und superiore Deckplatte.*

4. Diskussion

Der von uns getestete Nukleusersatz hat mit den schon eingeführten Verfahren des Gelenkersatzes im Bereich des vertebrealen Bewegungssegments lediglich die Intention des Funktionserhalts gemein, ansonsten sieht er sich vor die Herausforderung gestellt, die spezielle Kinematik des spinalen Bewegungssegmentes mit einem biologisch aktiven Material zu imitieren – ähnlich dem Meniskus- oder Knorpelersatz.

Zur Umsetzung dieser Idee ist eine Substanz erforderlich, die insbesondere die spezifischen Nukleuseigenschaften wie Hydrophilie mit konsekutiver 3D-Größenzunahme besitzt, darüber hinaus muss die Beschädigung der übrigen Discusanteile bei Applikation minimal gehalten werden und es muss gewährleistet sein, dass der Nukleusersatz auch unter zyklischer Dauerbelastung nicht disloziert.

Die eingangs formulierten Zielvorstellungen der vorliegenden experimentellen Arbeit konnten jedoch nur bedingt erreicht werden:

- Durch den von uns verwendeten Nukleusersatz kann die ursprüngliche Bandscheibenhöhe und teilweise auch die biomechanische Funktionalität des Bewegungssegments wiederhergestellt werden.
- Unter zyklischer Belastung kommt es zur Extrusion des Nukleusersatzes.
- Mit keiner der von uns getesteten Anulusversiegelung konnte die Extrusion zuverlässig verhindert werden.

4.1. Prüfgegenstände und Proben

4.1.1 Bovine Präparate

Bovine Präparate sind in physiologischer Umgebung für biomechanische Testungen valide Alternativen zu humanen Präparaten (deren Verfügbarkeit, global formuliert, aus ethischen Gründen endlich ist), da sie sich in ihren biomechanischen Eigenschaften ähneln [18,71], obwohl es unter anatomischen Gesichtspunkten gewisse Unterschiede gibt: die Bandscheibenhöhe bei Kalbswirbelsäulen ist in der von uns gewählten Gewichtsklasse niedriger als beim Menschen; ebenso differiert die Form der Deckplatten, die beim Menschen bikonkav und beim Kalb konvex- konkav sind.

In-vitro-Messungen von ROM, NZ und Steifigkeitskoeffizienten an thorakalen und lumbalen Kalbswirbelsäulen zeigten einen im Vergleich zu humanen Präparaten

ähnlichen ROM für axiale Rotation und Seitwärtsneigung, geringer auch für Flexion/Extension.

4.1.2 Nukleusimplantat

Als Nukleusimplantat wurde ein speziell entwickeltes Kollagen-Trägermaterial (Matrix) aus tierischem Kollagen-Typ I eingesetzt, das als Cartilage Regeneration System (CaReS) klinisch bereits zur Deckung fokal begrenzter Knorpelschäden des Kniegelenks und des Sprunggelenks eingesetzt wird. Es kann mit autologen Chondrocyten eines Patienten in vitro kultiviert und dann im Sinne einer gelmatrixgekoppelten Zelltransplantation replantiert werden, was auch für eine Weiterentwicklung eines vitalen Nukleusersatzes von entscheidender Bedeutung sein könnte [50]. Zusätzlich weist das Cartilage Regeneration System (CaReS) viskoelastische Eigenschaften auf, die es auch für einen Nukleusersatz geradezu empfehlen: es ist hydrophil, unter Wasseraufnahme erfolgt eine 3 D Größenzunahme, und unter Druck eine Wasserabgabe, es funktioniert durchblutungsunabhängig, weiterhin entwickelt es keine allergenen Eigenschaften und unterliegt auf Grund seiner speziellen biochemischen Struktur weder einem Alterungsprozess noch einer Abnutzung (www.ars-arthro.de).

Das CaReS wäre damit eigentlich in der Lage, die für ein Nukleusimplantat entscheidenden Voraussetzungen zu erfüllen.

Das Kollagen – Trägermaterial wurde vom Hersteller während der Versuche mehrfach modifiziert: Während der ersten Versuchsreihen parallel durchgeführte Materialtests wiesen darauf hin, dass durch die Anreicherung der Kollagenmatrix mit BaSO₄-haltigem Röntgenkontrastmittel sich deren biomechanische Eigenschaften verändern. In den weiteren Versuchsreihen wurden die Implantate zur besseren Visualisierung im Falle der Implantateextrusion lediglich mit einem Farbstoff (DirektRot80) eingefärbt, von dem angenommen wurde, dass er keinen Einfluss auf die Materialeigenschaften des Implantats hat. Durch die höhere Verdichtung der Implantate der letzten Versuchsreihe („Vernäht und Verklebt mit Cyaonoacrylatkleber (DR80hv)“) sollte es einer positiven Beeinflussung der biomechanischen Stabilität des Implantats kommen.

Die Relevanz einer Trägersubstanz mit den für einen Nukleus erforderlichen viskoelastischen Eigenschaften konnten Nomura et al [52] in einer eindrucksvollen in-vivo Studie belegen: nach mikrochirurgischer Entfernung von Nukleusmaterial aus

vitalen Kaninchenbandscheiben entwickelten nur diejenigen eine Degeneration, denen lediglich in-vitro kultivierte Zellen oder gar kein Ersatz replantiert worden war. Diejenigen, denen hingegen ein Bandscheibentransplantat als Allograft implantiert wurde, entwickelten keine Degeneration.

4.2. Präparation und Vorbereitung der Proben

4.2.1 Präparation

Die Präparation der Proben erfolgte entsprechend den Empfehlungen und Vorgaben, die an ein intaktes Bewegungssegment gestellt werden [55, 72]:

Alle zu einem einzelnen Bewegungssegment gehörigen ligamentären, discalen und ossären Strukturen wurden anatomisch dargestellt und in ihrer Integrität erhalten und danach bei -20° tiefgefroren. Die spezifischen biomechanischen Eigenschaften der ligamentären oder knöchernen Struktur werden dadurch nicht wesentlich verändert [72]. Ca. 12h vor Versuchsbeginn wurden die Präparate aufgetaut, mit physiologischer Kochsalzlösung besprüht und in eine Plastiktüte verbracht. Dadurch wurde eine Austrocknung der Proben verhindert und eine quasi physiologische Umgebung geschaffen [70]. Die Einbettung der Präparate in Technovit (Polymethylmetacrylat) zur Fixierung der Flansche erfolgte standardisiert; durch das PMMA war ein optimaler Formschluß für eine gleichmäßige Krafteinleitung gewährleistet.

4.2.2 Nukleotomie

Die Nukleotomie (wörtlich: Kernschnitt) steht im medizinischem Gebrauch für die Anulusinzision und die Ausräumung des Nucleus pulposus.

Das Ausräumen der Nucleusmasse ist in unseren Versuchen gewichtsmäßig kontrolliert worden. Wie radikal die Ausräumung während des Experimentes erfolgt ist, ließ sich nur einschätzen, da die Nucleusmasse individuell stark schwankt [22,28] und keine scharfe Grenze zum Anulus existiert. Das implantierte Material sollte aber eine so hohe Gewebeverträglichkeit zeigen, dass ein Nebeneinander von Nucleusmaterial und Implantat möglich ist.

Über die optimale Menge des explantierten Nucleus pulposus herrscht ungefähre Übereinstimmung: damit eine Veränderung der Bandscheibenhöhe messbar ist, müssen mindestens 1,5 g entfernt werden [74, 75]; es sind allerdings auch Einzelmengen bis 6 g beschrieben [22]. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Nucleusmasse bei Kalbswirbelsäulen lediglich halb so groß ist wie beim Menschen.

Unsere Werte liegen im unteren Durchschnittsbereich; die Unterschiede rechnen wir eher der Segmenthöhe zu als der Entnahmetechnik: je caudaler das Segment und je größer der Wirbelkörper desto höher die Entnahmemenge.

Wie oben ausgeführt entsprach die Masse des implantierten Nucleusersatzes im Median der des herausgenommenen Nucleusmaterials, aber eine Quantifizierung im Hinblick auf Vollständigkeit der Extrusion ist damit nicht erfolgt.

Bemerkenswert, aber von ihm nicht begründet, ist die dezidierte Äußerung von Bertagnoli: "...of paramount importance to successfully implanting a prosthetic nucleus device is the surgeons ability to completely evacuate the disc cavity..." [11].

Da eine scharfe Abgrenzung zwischen inneren Anulusfasern und Nucleus nicht möglich ist, müssen hier wohl Kompromisse geschlossen werden.

Für die erforderliche Anulusinzision werden hauptsächlich 2 Methoden empfohlen: schlitzförmig [4] und türflügelartig [11].

Natarajan et al. haben in einer Finite-Elemente-Analyse den Einfluß der Anulusincision auf die Stabilität des Bewegungssegments studiert [49]: Untersucht wurden vier weitere Incisionstypen: quadratisch, circular, kreuzförmig und geschlitzt. Es zeigte sich, dass jeder Incisionstyp zu einer Abnahme der Segmentsteifigkeit führt, wobei unter Rotation die größten Ausschläge zu verzeichnen waren. Unter Scherbelastung zeigte die kreuzförmige und die schlitzförmige Inzision die größte Instabilität, während die circular Incision unter reiner Kompression die größten Bewegungsausschläge zeigte. Nach Nucleotomie nahm die jeweilige Instabilität noch weiter zu.

Grundsätzlich haben Ahlgren et al [4] nachgewiesen, dass eine schlitzförmige Inzision eher die mechanischen Kennwerte des Anulus erhält als eine Substanzeexcision. Entscheidend ist, mit dem Zugang keine zusätzliche Schädigung der speziellen Faserstruktur des Anulus fibrosus herbeizuführen.

Die Richtung der Nucleusfasern geben eine Inzisionsmethode vor, die darauf bedacht sein muss, keine zusätzlichen Fasern zu zerstören oder quer zu durchschneiden. Hier muss ein Kompromiss gefunden werden, denn die Fasern liegen ähnlich wie bei vielen Autoreifenkarkassen über Kreuz und bilden miteinander einen Winkel von circa 120°

[68]. Ein stumpfes Auseinanderdrängen der Fasern ist nur schwer möglich – Wilke hat bei den Testungen der PDN-Prothese den Weg der stumpfen Dilatation der Anulusfasern gewählt, der im Rahmen der durchgeführten Versuche für diese Prothese offensichtlich angemessen war – über Extrusionen wurde nicht berichtet [73,74].

Bertagnoli incidiert die externen Anulusfasern türflügelartig und die internen parallel zur Deckplatte [11].

Da es uns angesichts der Konsistenz unserer Gelmatrix um eine primär zuverlässige Dichtigkeit ging, wollten wir in unseren Versuchen eine Inzision quer zur Faserrichtung vermeiden; ein Kulissenschnitt, der nach Aufspaltung der Fasern die Richtung wechselt, ist nur theoretisch vorstellbar, da die äußeren Fasern nach Auftrennung nicht so auseinandergehalten werden können, dass die inneren problemlos visualisiert werden können. Es musste also bezüglich der Inzisions ein Kompromiss gefunden werden, der natürlich umso leichter definiert werden kann, als eine zuverlässige Versiegelungsmethode existiert [siehe 4.3].

In vivo ist eher davon auszugehen, dass der Faserring bei Indikationsstellung zum Nukleusersatz schon beschädigt ist, und zwar aus folgendem Grund:

Indikator für die Degeneration des Nukleus ist der Höhenverlust der Bandscheibe, wodurch ja letzten Endes die weitere degenerative Entwicklung eingeleitet wird. Der Höhenverlust führt über das vermehrte Vorwölben des Anulus fibrosus zu unphysiologischen Walkbewegungen, wodurch die für eine weitere Schädigung des Faserrings erforderlichen Voraussetzungen geschaffen sind [3,77], – wiederum ähnlich wie bei einem Autoreifen, dessen Karkasse bei zu niedrigem Luftdruck über die dann vermehrt eintretenden Walkbewegungen schneller verschleißt.

Diese Vorwölbung („Bulging“) ist in der posterolateralen Anulusregionen am stärksten ausgeprägt, weswegen diese auch eine Prädilektionsstelle für den Nuklusprolaps in-vivo darstellt [3,13,20]. Der posterolaterale chirurgische Zugang entspricht damit offensichtlich dem *funktionell* schwächsten Teil des Anulus fibrosus, der unter Seitwärtsneigung bei gleichzeitiger Flexion unter eine Spannung gerät, die im Zusammenhang mit der ab dem 20. Lebensjahr eintretenden Degeneration des Nukleus und der elastischen und collagenen Ringfasern zu einer umschriebenen Ruptur in diesem Anulus fibrosus - Bereich führt. Übrigens war lediglich dieser kombinierte Mechanismus geeignet, eine Anulusläsion herbeizuführen, während rein axiale Last, reine Flexion oder Extension dies nicht bewerkstelligen konnten [3].

Ungebremste Rotation (z. B. nach Zerstörung der dorsalen Strukturen) ist ebenfalls in der Lage, die spezielle Faserstruktur des Anulus zu zerstören; intakte Gelenke verhindern aber diese Bewegung zuverlässig [29,68].

Die Kaskade Nukleusdegeneration – Verlust der Wasseraufnahmefähigkeit – Höhenverlust des Diskus – vermehrtes Bulging – vermehrte Walkbewegungen - Risse des Anulus - Nukleusprolaps – Inkongruenz der kleinen Wirbelgelenke – Spondylarthrose - ist sowohl klinisch wie auch experimentell ausreichend gut belegt. [10,13,17,26-30, 35, 42,48,63,77].

So erscheint es folgerichtig, den Nukleus zu Beginn dieser Kaskade zu ersetzen, um ein weiteres Fortschreiten dieser schädlichen Entwicklung zu verhindern.

4.2.3 Implantation

Das Einbringen des Nukleusersatzes über einen großlumige Kanüle als Standardarbeitskanal der endoskopischen Chirurgie bietet sich auch im Hinblick auf den klinischen Einsatz an und es liegt nahe, anzunehmen, dass mit abnehmender Dimension der Kanüle auch eine abnehmende Beschädigung des Anulus fibrosus einhergeht.

Insofern ist der Weg, mit zwei dünnen Injektionskanülen zwei miteinander in idealer Weise reagierende Substanzen als Nukleusersatz in das Discusinnere zu verbringen, die logische Weiterentwicklung dieses Projektes. Kitchel et al [37] injizierte Polymere in den intakten Nukleus, ohne dass sich die mechanischen Kennwerte der Bandscheibe veränderten.

Für diese in-situ Polymere (Silikonpolyurethan) liegen aber bisher noch keine klinischen Ergebnisse vor, da von der Indikation her für einen Kollaps des Discus ja eben eine Verletzung des Anulus fibrosus vorliegen muss, die die klinische Symptomatik einleitet. Vice versa muß dann diese Verletzung des Anulus fibrosus erst einmal versiegelt werden, damit minimal-invasiv ein in situ-Polymer Sinn macht.

Um die Anulusinzision so klein wie möglich zu halten haben wir die Kollagenmatrix zur Implantation in kleine Pellets zerlegt. Herstellerseitig sind zu diesem Vorgehen keine Bedenken geäußert worden, da dadurch die für die Entfaltung der für den Nukleusersatz erforderliche Ultrastruktur generell nicht verändert wird.

Dass es uns im Median gelang, durch die Implantation der Kollagenmatrix die ursprüngliche Diskushöhe wiederherzustellen, sehen wir als Beleg für die Vollständigkeit der Auffüllung des zuvor geschaffenen Nukleusdefektes.

Die Applikation mit einer speziellen Kanüle ist sicher der digitalen Applikation eines Nukleusersatzes, wie es Meakin et al vorgenommen haben [44], überlegen, da dieses sowohl standardisiert werden kann als auch eher den klinischen Anforderungen entspricht.

Ein besonderes Problem könnte die Verteilung des Implantats im Diskus darstellen: theoretisch kann es sich nur dann gleichmäßig verteilen, wenn der Nukleus vollständig ausgeräumt ist. Eine Kontrolle auf Vollständigkeit ist von Wilke anhand eines einzelnen Bewegungssegments exemplarisch mit Hilfe eines Micro-CT mit einer Auflösung von $0,16 \times 0,16$, die zu einer Schichtdicke von $0,32$ führte, vorgeschlagen worden. Aus der 3-D-Rekonstruktion konnte dann zumindest das Implantatvolumen berechnet werden [75]. Dieses ausgesprochen aufwendige Verfahren wurde bei den weiteren Versuchen nicht mehr durchgeführt; als Kompromiß gingen wir davon aus, dass das Nebeneinander von Nukleusmasse und Implantat die viskoelastischen Eigenschaften der Bandscheibe ebenso wiederherstellen kann.

4.3. Versiegelungsmethoden

Die Versiegelung des Anulus fibrosus nach der Implantation hat drei Funktionen zu erfüllen:

1. Sofortige Dichtigkeit gegenüber dem eingebrachten Implantat,
2. Garantie der Langzeitdichtigkeit und
3. Förderung der physiologischen Heilung.

Zur ersteren existieren bisher noch keine experimentellen Untersuchungen. Dies ist um so erstaunlicher als offensichtlich ja klinisch bestimmte Materialien schon als Diskusersatz Verwendung fanden und die Extrusion als Komplikation bekannt ist [5,11,12,38].

Die von uns gewählten chirurgischen Verschlüsse des Anulus entsprechen zwar den operativen Standards, waren jedoch nicht in der Lage, der zyklischen Dauerbelastung von angestrebten 100 000 Zyklen standzuhalten.

Oft quoll das Implantat nicht nur aus der verschlossenen Inzision sondern auch durch die Einstichstellen für die Matratzennähte. Auch nach herstellerseitiger Modifikation des Implantats (Verdichtung) änderte sich allerdings an diesem m Implantatverhalten nichts.

Bei einer Gelmatrix, die unter physiologischem Druck wie im zyklischen Belastungstest aus dem Stichkanal quillt, liegt es nahe, an eine Verklebung zu denken. Die von uns

verwendeten für die Gewebeklebung zugelassenen Substanzen schienen von der Gewebeverträglichkeit her zunächst einmal sämtlich für eine Versiegelung geeignet, obwohl der Hersteller primär die Verklebung für mechanisch weniger stabil deklarierte als eine herkömmliche Naht. Geplant war, durch die Kombination vernäht/verklebt sowohl mechanische Stabilität zu schaffen als auch das Dichtigkeitsproblem zu lösen. Allerdings schaffte es unter unseren experimentellen Bedingungen kein Implantat, im zyklischen Belastungstest in einen akzeptablen Bereich zu gelangen und in den erzielten Ergebnissen zeichnete sich keinerlei Reproduzierbarkeit ab.

Eine belastungsstabile Heilung des Anulus fibrosus ist bisher weder klinisch noch experimentell beim Menschen nachgewiesen worden, sodaß eine einmal gesetzte Läsion nach gängiger Lehrmeinung ein Indiz für eine eingeleitete Degeneration ist [3].

Die von Bertagnoli beschriebene komplikationsfreie Standzeit des PDN-Implantats scheint eher ein Ergebnis der speziellen Formgebung dieses Implantats zu sein und weniger der Ringintegrität des Anulus. Neueren Untersuchungen zufolge stellt jedoch auch hier die Extrusion des Implantats die Hauptkomplikation dar [11]. Um so mehr benötigt aus nahe liegenden Gründen vor allem ein gel-ähnliches Implantat einen intakten Anulus fibrosus.

Die Punkte 2. und 3. können erst nach Lösung des 1. Punktes bearbeitet werden.

4.4. Biomechanische Untersuchungen

4.4.1. Höhendifferenzmessung

Der Versuchsaufbau der Höhendifferenzmessung entspricht einer relativen Höhenmessung. In jedem Präparatzustand wurde nicht die Absoluthöhe, sondern lediglich die Höhenänderung in mm im Vergleich zum intakten Ausgangszustand der Präparate ermittelt, der mit 0 mm gleichgesetzt wurde. Damit ist auch bei voneinander variierender Ausgangshöhe der Präparate eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet. Wilke wählte für seine Versuche mit der PDN-Prothese den gleichen Versuchsaufbau zur Höhenmessung nach Nukleotomie und nachfolgender Implantation des Nukleusersatzes [74,75].

Durch die Nukleotomie, bei der im Mittel zwischen 1,1g-1,6g an Nukleusgewebe entfernt wurde, nahm die Bandscheibenhöhe im Median um 0,7mm ab. Dieser Höhenverlust

korreliert recht gut mit den Werten in der Literatur: Castro und Brinckmann [17] registrierten nach Entnahme von 1,2g an Nukleusgewebe einen Höhenverlust um durchschnittlich 0,77mm/g . In einer weiteren experimentellen Studie postulierte Brinckmann zusammen mit Grootenboer, dass ein Verlust von nur 1g an Nukleusgewebe einen Höhenverlust von etwa 0,8mm zur Folge hat [13]. Die klinische Relevanz eines Bandscheibenhöhenverlustes haben auch Adams et al nachgewiesen, indem sie zeigten, dass bereits bei einem Höhenverlust des Diskus um nur 0,9mm die Facettengelenke in aufrechter Haltung einer um 16% größeren Belastung ausgesetzt sind [1].

Die Implantation eines Nukleusersatzes mit Wiederherstellung der ursprünglichen Bandscheibenhöhe im Anschluss an die Nukleotomie scheint damit die logische Konsequenz und eine wesentliche Anforderung, die an diesen gestellt werden muss, um der in Kapitel 4.2.2. beschriebenen degenerativen Kaskade entgegenwirken zu können. Dieses Ziel wurde mit dem von uns getesteten Nukleusersatz mit einem medianen Höhengewinn von 0,71mm nach Implantation erreicht. Im Hinblick auf die Ergebnisse ist jedoch zu bedenken, dass es sich bei den verwendeten Präparaten um junge, noch nicht degenerativ veränderte bovine Bewegungssegmente handelte, während sich die klinische Indikation für ein Nukleusersatzimplantat in aller Regel an einem bereits degenerativ veränderten und damit an Höhe reduziertem Bewegungssegment stellt, wobei der Verlust an Bandscheibenhöhe proportional der Nukleusdegeneration entspricht [77,78].

Histologischen Untersuchungen zufolge geht ein Verlust an Diskushöhe mit einer verminderten Zellmatrixsynthese und einem progressiven Zelluntergang einher [61] und umgekehrt konnte gezeigt werden, dass im Tierversuch durch Implantation von Zellen in die Bandscheibe einem Höhenverlust entgegengesteuert werden kann [6]. Durch Weiterentwicklung der von uns getesteten Kollagenmatrix hin zu einem vitalen Nukleusersatz durch Besiedlung der Matrix mit Nukleuszellen [50] wird damit eine Optimierung der Ergebnisse im Sinne eines größeren Höhengewinns angestrebt.

Dennoch bleibt ohne sichere Anulusversiegelung jegliche Wiederherstellung der Bandscheibenhöhe nur ein theoretischer Gewinn, wie die Ergebnisse des zyklischen Belastungstests zeigen.

4.4.2. Standardflexibilitätstest:

Der Standardflexibilitätstest wurde mit dem von Wilke et al [69] entwickelten Wirbelsäulensimulator durchgeführt, mit dessen Hilfe die Proben ohne Zwangsbewegungen in allen 6 Freiheitsgraden ähnlich den in-vivo Bewegungen getestet werden können. Die Vergleichbarkeit der in-vitro Ergebnisse mit dieser Apparatur ist in vielen Versuchsreihen unter Beweis gestellt worden [32,71,73-75].

Mit dem Standardflexibilitätstest sollte geklärt werden, inwiefern durch den Nukleusersatz die biomechanische Funktionalität des intakten Bewegungssegments wieder hergestellt werden kann und ob sich die einzelnen Implantatmodifikationen hinsichtlich ihrer biomechanischen Eigenschaften unterscheiden. Es muss davon ausgegangen werden, dass die für die Nukleotomie und nachfolgende Implantation gesetzte AnulusInzision zu einer gewissen Steifigkeitsabnahme und damit Zunahme des ROM führte [27] und es kann nur darüber spekuliert werden, inwieweit dieser Einfluss durch die jeweilige Anulusversiegelung kompensiert werden konnte. Bei der Interpretation der Ergebnisse wurde der Übersicht halber von einem vergleichbaren Effekt von AnulusInzision und Anulusversiegelung in den verschiedenen Versuchsgruppen ausgegangen und die Unterschiede in den Ergebnissen damit den Implantateigenschaften der jeweiligen Implantatmodifikation zugeschrieben.

1997 erfassten Wilke et al [71] mittels Standardflexibilitätstest im Wirbelsäulensimulator unter Erhebung des ROM und der NZ systematisch die Bewegungscharakteristika des bovinen Bewegungssegments. Versuchsbedingungen und Versuchsablauf entsprachen dabei exakt den von uns gewählten.

In Flexion/ Extension und Seitneigung rechts/ links liegen unsere Werte für den ROM und die NZ in dem von Wilke angegebenen Bereich; in Rotation rechts/ links fielen unsere Intaktwerte etwas höher aus. Über Gründe dafür lässt sich nur spekulieren.

Die Nukleotomie hat eine abnorme segmentale Beweglichkeit [3,13] im Sinne einer Zunahme des ROM zur Folge. Panjabi et al. [54] und Goel et al. [28] beschrieben eine direkte Korrelation zwischen Ausmaß der Bewegungsumfangszunahme und der Masse an entferntem Nukleusgewebe, sowie der Größe der für die Nukleotomie gesetzten AnulusInzision. An den von Wilke verwendeten humanen Präparaten wurde im Median mit 1,8g mehr Nukleusgewebe entfernt, als an den von uns verwendeten bovinen Präparaten und auch die für die Nukleotomie erforderliche AnulusInzision war mit einer Länge von 12,7mm größer als die die von uns gesetzte Inzision (4-5mm).

Dennoch liegt der mediane ROM nach Nukleotomie im Vergleich zum intakten Zustand bei unseren Versuchen in einem vergleichbaren Größenbereich, wie die von Wilke et al [73] ermittelten Werte für die nukleotomierten humanen Bewegungssegmente (s.Tabelle5). Dies belegt einmal mehr die Validität des bovinen Bewegungssegments als Alternative zu humanen Präparaten für in-vitro Testungen.

Tabelle 5: Zunahme des **ROM** nach Nukleotomie im Vergleich zum intakten Zustand (Angabe in % des intakten Zustandes)

	Bovines Bewegungssegment	Humanes Bewegungssegment
Flexion/ Extension	128%	118%
Seitneigung rechts/ links	117%	112%
Rotation rechts/ links	125%	121%

In allen in der Literatur vorliegenden experimentellen Versuchen mit Nukleusersatzimplantaten wurden hauptsächlich Kompressionskräfte unter verschiedenen Neigungswinkeln in die Proben eingeleitet unter teilweiser Demontage der dorsalen Elemente des Bewegungssegments [14,22,79]. Die Limitationen dieser Prüfmethode liegen in der fehlenden Ausschaltung von Zwangsbewegungen wie sie nur der WISI bewerkstelligen kann [69].

Lediglich für die PDN-Prothese liegen Daten eines Standardflexibilitätstest im WISI vor [74]. Auch wenn hierfür humane Präparate verwendet wurden, scheint aufgrund der ähnlichen biomechanischen Eigenschaften des bovinen und humanen Bewegungssegments [71] ein Vergleich mit unseren am bovinen Präparat ermittelten Ergebnissen zum Nukleusersatz gerechtfertigt.

Durch Implantation der PDN-Prothese in das nukleotomierte humane Bewegungssegment, gelang es Wilke [74,75] den ROM in Flexion/ Extension auf 102%, in Seitneigung auf 88% und in Rotation auf 90% des intakten Zustandes zurückzuführen. In keiner Bewegungsrichtung konnte mit den von uns getesteten Implantatmodifikationen des Nukleusersatze eine vergleichbare Stabilität wie mit der PDN-Prothese wiederhergestellt werden (s.Tabelle 6).

Tabelle 6: Angabe des **medianen ROM** nach Implantation des jeweiligen Nukleusersatzimplantats (in % des medianen ROM der intakten Präparate).

Implantat	Flexion	Extension	Seitneigung		Rotation	
			rechts	links	rechst	links
PDN	102%		88%		90%	
BaSO ₄ -haltig	110%	106%	112%	105%	112%	111%
DirektRot80- angefärbt	121%	108%	105%	110%	115%	100%
hochverdichtet (DR80hv)	124%	111%	116%	93%	130%	170%
Zugangsweg über Wirbelkörper (BaSO ₄ -haltig)	131%	104%	131%	120%	88%	146%

Für die PDN werden nur jeweils Mittelwerte für Flexion/ Extension, Seitneigung und Rotation angegeben. An unseren Ergebnissen auffallend ist jedoch, dass der ROM im Median beispielsweise für Seitneigung rechts erheblich vom Median für Seitneigung links abweicht; ein Phänomen, das bereits nach Nukleotomie beobachtet werden konnte (s. 3.1.2.).

Bereits 1984 beobachteten Panjabi et al [54], dass durch eine über eine posterolateral gesetzte AnulusInzision durchgeführte Nukleotomie, das für ein intaktes Bewegungssegment charakteristische symmetrische Bewegungsprofil um die mitsagittale Ebene aufgehoben wird. Sie stellten damals die Hypothese auf, dass sich diese von nun an asymmetrische Bewegung auf die Facettengelenke des betroffenen Bewegungssegments fortsetzt, wodurch deren Degeneration eingeleitet, bzw. verstärkt wird.

Dieses asymmetrische Bewegungsverhalten kann sowohl auf eine nur unvollständige Nukleotomie als auch eine ungleichmäßige Verteilung des Nukleusersatzes im Bandscheibeninneren zurückgeführt werden. Diese Vermutung wird durch die makroskopischen Beurteilung der Präparate bestätigt (s. 3.3.). Am größten sind die

Differenzen des ROM an dem Präparat, an dem das Implantat über den Wirbelkörper eingebracht wurde. Über diesen Zugangsweg kann zwar die befürchtete Extrusion des Implantats aufgrund der Unversehrtheit des Anulus reduziert werden, jedoch ist er in seiner technischen Umsetzung bisher nicht ausgereift.

Insgesamt konnte durch die BaSO₄-haltigen Implantate eine vergleichbare Reduktion des medianen ROM erzielt werden, wie durch die DirektRot80-angefärbten Implantate. Die auf den Ergebnissen von parallel durchgeführten Materialtest beruhende Vermutung, dass sich die Anreicherung mit BaSO₄ negativ auf die Implantateigenschaften auswirken könnte, bewahrheitete sich damit nicht, höchstens man geht von einem vergleichbaren Einfluß des DirektRot80-Farbstoffes auf die Implantate aus.

Eine Erklärung dafür, warum die am höchsten verdichteten Implantate durchgängig die geringste stabilisierende Wirkung entfalten lässt sich schwer finden. Wahrscheinlich führt eine höhere Verdichtung nicht unbedingt zu einer höheren Wasseraufnahmefähigkeit.

Die nach Nukleotomie registrierte Zunahme der medianen NZ im Vergleich zum intakten Zustand der Präparate unterscheidet sich in unseren Versuchen deutlich von Wilkes Ergebnissen an den humanen Präparaten (s. Tabelle 6). In Flexion/ Extension und in Seitneigung rechts/ links nahm an den humanen Präparaten die mediane NZ deutlich stärker zu als an unseren bovinen Bewegungssegmenten. Wie bereits aufgeführt [s.oben] konnte an den humanen Bewegungssegmenten pro Präparat jedoch auch mehr Nukleusmasse entfernt werden, als an unseren bovinen Präparaten.

Die Angabe des ROM und der NZ entspricht den internationalen Kriterien für die Beurteilung einer segmentalen Stabilität, wobei angenommen wird, dass eine Zunahme der NZ sehr eng mit der klinischen segmentalen Instabilität korreliert [56] und sie somit wahrscheinlich ein besserer Indikator für einen segmentalen Stabilitätsverlust wäre als die Zunahme des ROM [1,58,68].

Die erhaltenen Hysteresekurven (s.Abbildung 18) entsprechen der Antwort eines viskoelastischen Präparates auf extern eingeleitete Momente und Kräfte.

Durch Implantation der PDN-Prothese konnte in Wilkes Versuchen im Vergleich zum intakten Zustand die mediane NZ in Flexion/ Extension auf 146%, in Seitneigung rechts/ links auf 149% und in Rotation rechts/ links auf 44% reduziert werden (s. Tabelle7).

Tabelle 7: Zunahme der **medianen NZ** nach Nukleotomie im Vergleich zum intakten Zustand (Angabe in % des intakten Zustandes).

Implantat	Flexion	Extension	Seitneigung		Rotation	
			rechts	links	rechst	links
PDN	210%		173%		107%	
BaSO ₄ -haltig	181%	181%	113%	118%	150%	150%
DirektRot80-angefärbt	131%	131%	118%	123%	100%	125%
hochverdichtet (DR80hv)	111%	115%	117%	123%	140%	150%
Zugangsweg über Wirbelkörper (BaSO ₄ -haltig)	113%	120%	152%	139%	117%	83%

Im Vergleich der PDN-Prothese mit dem von uns getesteten Nukleusersatz und vor allem auch mit den unterschiedlichen Implantatmodifikationen untereinander sind die unterschiedlichen Ausgangswerte der medianen NZ nach Nukleotomie zu berücksichtigen und damit das unterschiedlich große Ausmaß an Viskoelastizitätsverlust, das durch den Nukleusersatz ausgeglichen werden musste.

Mit Blick auf alle Bewegungsrichtungen konnte durch die BaSO₄-haltigen Nukleusersatzimplantate die mediane NZ nicht nur am nächsten auf die Intaktwerte zurückgeführt werden, sondern durch die Implantation auch absolut gesehen stärker als durch die PDN-Prothese und die anderen Implantatmodifikationen reduziert werden.

Dies ist für uns zwar ein überraschendes Ergebnis, aufgrund der mangelnden Biokompatibilität des BaSO₄-haltigen Röntgenkontrastmittels ist dem allerdings keine klinische Bedeutung beizumessen.

Bei dem Präparat, an dem das BaSO₄-haltige Implantat über den Wirbelkörper eingebracht wurde, fiel der Viskoelastizitätsgewinn allerdings deutlich geringer aus.

Wie auch schon beim ROM imponiert die starke Differenz der Werte hinsichtlich der einzelnen Bewegungsrichtungen, wofür wiederum der Zugangsweg verantwortlich gemacht werden kann.

Mit den DirektRot80-angefärbten Implantaten, sowohl den einfach gefärbten, als auch den hoch verdichteten, konnte die mediane NZ weniger stark reduziert werden, als mit der PDN-Prothese. In Flexion/Extension und Seitneigung rechts/ links kam es durch die einfach gefärbten und hoch verdichteten Implantate zu einer vergleichbaren Reduktion der medianen NZ. In Rotation dagegen nahm in beiden Fällen, verglichen mit den Werten nach Nukleotomie die mediane NZ weiter zu, d.h., in dieser Bewegungsrichtung vergrößerte sich der Viskoelastizitätsverlust nach Implantation sogar noch weiter (s.Tabelle 8). Ursächlich könnte hierfür wiederum eine sehr inhomogene Verteilung des Implantats im Bandscheibeninneren verantwortlich sein.

Tabelle 8: Angabe der **medianen NZ** nach Implantation des jeweiligen Nucleusersatzimplantats (in % des medianen ROM der intakten Präparate).

Implantat	Flexion	Extension	Seitneigung		Rotation	
			rechts	links	rechst	links
PDN	146%		149%		44%	
BaSO ₄ -haltig	91%	91%	91%	91%	75%	75%
DirektRot80-angefärbt	108%	108%	118%	109%	120%	125%
hochverdichtet (DR80hv)	93%	100%	109%	109%	180%	225%
Zugangsweg über Wirbelkörper (BaSO ₄ -haltig)	94%	97%	147%	133%	83%	83%

Bei den Präparaten der Versiegelungsgruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80) wurde nach 20 000 und nach 40 000 Zyklen Dauerbelastung nochmals ein Standardflexibilitätstest durchgeführt.

Inwieweit der zunehmende Stabilitätsverlust allein durch die Dauerbelastung erklärbar ist, ist unklar, da bei den beiden Präparaten der Gruppe „Vernäht und Verklebt mit Cyanoacrylatkleber (DR80)“ nach Beendigung der 40 000 Zyklen und einem Querschnitt durch das Präparat in Höhe der Bandscheibenmitte Nukleusersatzgewebe im Spinalkanal gefunden wurde, das durch eine bis dahin intakte Stelle des dorsalen Anulus herausgepresst worden sein muss.

Wie schon erwähnt bleibt somit unklar, ob der Stabilitätsverlust durch Verlust an Nukleusersatzgewebe oder aber durch Veränderung der biomechanischen Eigenschaften des Nukleusersatzes infolge Dauerbelastung zustande gekommen ist. Ein additiver Effekt ist wahrscheinlich.

Gleiches gilt auch für die Präparate der Versiegelungsgruppen „Vernäht (BaSO₄)“, „Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“ und „Vernäht und Verklebt mit Fibrinkleber (BaSO₄)“, bei denen nach Abbruch der zyklischen Dauerbelastung in der Instron-Testmaschine infolge Extrusion des Implantats nochmals ein Standardflexibilitätstest durchgeführt wurde. Auch hier kann die registrierte Zunahme des ROM und der NZ eine Folge des Verlustes an Implantatmasse oder aber eine Folge der zyklischen Dauerbelastung sein.

Zusammenfassend zeichnet sich damit zwar eine gewisse stabilisierende und viskoelastische Potenz des Nukleusersatzes ab, jedoch keinerlei Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Am Beispiel des Präparats, bei dem das Implantat über den Wirbelkörper eingebracht wurde, wird sehr plastisch verdeutlicht, was für einen bedeutenden Einfluß auch die Qualität der durchgeführten Nukleotomie auf das Outcome hat.

Wichtig ist der Hinweis, dass unsere Ergebnisse lediglich den Einsatz einer kollagenen Grundsubstanz widerspiegeln, auch wenn in unseren Ergebnissen die biomechanischen Kennwerte des intakten Nukleus nicht reproduzierbar dargestellt werden konnten. Abzuwarten bleibt damit, inwieweit es durch die geplante Weiterentwicklung zu einem vitalen Nukleusersatz gelingt, den biomechanischen Anforderungen an einen Nukleusersatz gerecht zu werden.

4.4.3. Zyklischer Belastungstest

Bei der in der Instron - Testmaschine durchgeführten zyklischen Dauerbelastung stand insbesondere die Fragestellung im Vordergrund, wie sich Implantat und vor allem die Anulusversiegelung unter zyklischer komplexer Belastung verhalten, die ja die Grundbelastung eines spinalen Bewegungssegments darstellt [68].

Der zyklische Belastungstest ist an humanen und bovinen lumbalen monosegmentalen Bewegungssegmenten zum Studium des nativen Discus unter Last, nach standardisierter Inzision und fraktionierter Nukleusexcision von verschiedenen Autoren angewandt worden [2,22,29,45,51] und liefert nur bedingt vergleichbare Ergebnisse, da andere Test-set-ups verwendet wurden.

Die angestrebten 100 000 Zyklen Dauerbelastung stellen einen Kompromiss dar zwischen zu erwartender physiologischer Belastung in vivo und einem zeitlichen Versuchsumfang (12h Auftauen der Präparate +ca. 10h Dauerbelastung), in dem noch keine Veränderungen der Gewebe- und damit biomechanischen Eigenschaften der Präparate aufgrund von eintretender Verwesung zu erwarten sind [72]. Um eine quasi-physiologische Umgebung zu simulieren wurden die Präparate während der Testung in ein Wasserbad gestellt (Abbildung 20).

Kostuiks [40] Einschätzungen zufolge legt jeder Mensch pro Jahr ungefähr 2 Millionen Schritte zurück, so dass ein implantierter Nukleusersatz im Laufe von 40 Jahren erwartungsgemäß 100 Millionen Belastungszyklen ausgesetzt wird. Dies veranschaulicht, wie weit der von uns eingegangene Kompromiss gefasst ist und dass selbst nach einer reproduzierbaren unbeschädigenden Dauerbelastung von 100 000 Zyklen keine zuverlässigen Aussagen über die Langzeitlebigkeit eines Nukleusersatzimplantates getroffen werden können.

Ein Kategorisierung der von uns getesteten Anulusversiegelungen in „gut“, „besser“ oder „schlechter als“ scheint mit diesen Realitäten vor Augen bei erreichten Zyklenzahlen zwischen 0 und max. 20 000 vor Implantatextrusion somit unangemessen, zumal auch in den einzelnen Versiegelungsgruppen keine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erkennbar ist.

Die Implantatextrusion ist [5,11,12,38] und bleibt somit das Hauptproblem der Nukleoplastie, denn ohne sichere Versiegelung kann wenig über die Dauerfestigkeit eines Nukleusersatzes gesagt werden. Umso erstaunlicher ist es, dass in der Literatur bisher

keinerlei Möglichkeiten der Anulusversiegelung beschrieben sind, bzw. an allen bisher getesteten Nukleusersatzimplantaten offensichtlich auf eine solche verzichtet wurde.

2002 wurden von Klara et al die Entwicklung einer Anulusversiegelung als potentielle Lösung dieses Problems zumindest angedacht [38]. Weitere diesbezügliche Bemühungen stehen allerdings noch aus. Dennoch wurden verschiedene Anstrengungen unternommen, dem allgemeinen Problem der Implantateextrusion zu begegnen, von denen einige auch für den von uns getesteten Nukleusersatz als Alternative zur bisher experimentell erprobten Anulusversiegelung herangezogen werden könnten:

Die PDN-Prothese wurde beispielsweise in ihrer Form dahingehend modifiziert, dass sie sich besser dem Bandscheibenhohlraum anpasst. Für eine individuelle Anpassung stehen neuerdings außerdem drei verschiedene Implantatgrößen zur Verfügung [39].

Einen viel versprechenden Ansatz bieten die neu entwickelten Polymere (**DASCOR** (Disc – Arthroplastik device, früher PIN), Disc Dynamics, Inc., Eden Prairie, MN,) und **BioDisc** (Kryolife, Kennesaw GA), die in flüssiger Form injiziert erst in situ aushärten, nachdem sie sich vollständig dem Bandscheibenhohlraum angepasst haben [19].

Bei dem von uns getesteten Nukleusersatz hingegen war eine homogene Verteilung im Bandscheibenhohlraum der makroskopischen Beurteilung der Präparate nicht gewährleistet gewesen.

Ein weiteres sich abzeichnendes Prinzip bei der Entwicklung neuerer Nukleusersatzimplantaten besteht in dem Bemühen, die für die Implantation erforderliche Anulusläsion so klein wie möglich zu halten, um somit die potentielle iatrogen gesetzte Extrusionsstelle zu minimieren.

Auch dieses Prinzip wird durch die neu entwickelten Polymere (s.o.) umgesetzt, für deren Implantation lediglich ein kleiner Stichkanal erforderlich ist, über den sie in flüssiger Form ins Bandscheibeninnere injiziert werden. Dementsprechend schmal ist jedoch auch hier die Indikationsbreite, da wie bei der PDN-Prothese ein intakter Anulus vorausgesetzt wird, möchte man von der minimal-invasiven Implantation tatsächlich profitieren. Es wäre dennoch in nachfolgenden Materialprüfungen zu überprüfen, ob sich die von uns verwendete Kollagenmatrix, ohne Einbußen an Materialeigenschaften, soweit komprimieren ließe, dass sie ebenfalls injiziert werden kann.

Das Prinzip der minimal-invasiven Implantation wird auch durch das New spiral implant von J.L.Husson in Zusammenarbeit mit SulzerMedica [33] dank seines Memory-Verhaltens erfolgreich umgesetzt, das es erlaubt, das Implantat über eine kleine Inzision

in linearer, entrollter Form ins Bandscheibeninnere einzuführen, wo es sich dann schneckenförmig aufrollt [39].

Für die Applikation der PDN-Prothese wurden verschiedene Dilatoren entwickelt, mit denen die Anulusfasern aufgedehnt werden können [38], um so bei kleinst möglicher Inzision einen für die Implantation ausreichend großen Zugang sicherzustellen. Zwar ist für die Implantation der PDN-Prothese aufgrund der festgelegten Implantatform ein größerer Zugang erforderlich, als bei der von uns vor Implantation in kleine Pellets portionierten Kollagenmatrix. Dennoch könnten die genannten Anulusfaserdilatoren für weitere Versuche mit der Kollagenmatrix von Vorteil sein.

Bertagnoli et al. [11] beschrieben außerdem anstelle des bis dahin gewählten posterolateralen nun einen anterolateralen, transspinalen Zugangsweg, über den die Dislokations- und Migrationsrate der PDN-Prothese weiter reduziert werden könnte.

Soll sich die klinische Indikation für den Einsatz eines Nucleusersatzes jedoch nach erfolgtem Bandscheibenvorfall und Nucleotomie stellen, ist es konsequent, den Implantationszugang an der bekanntlich posterolateralen Prädispositionsstelle für den Nucleusprolaps [20] zu wählen. Andererseits erklärt sich damit aber die strenge Indikationsstellung für die PDN-Prothese, die einen intakten Anulus vorsieht und damit lediglich bei degenerativ bedingten Rücken- und Beinschmerzen, ohne Bandscheibenvorfall, zu stellen ist [38].

Neben den von uns experimentell erprobten Anulusversiegelungsmethoden zeichnen sich damit in der aktuellen wissenschaftlichen Forschung weitere interessante und erfolgversprechende Ansätze zur Reduktion des Extrusionsrisikos auf ein klinisch vertretbares Maß ab. Im Falle des Implantatversagens ist es aber möglich, dieses wieder zu entfernen und dann durch Implantation eines totalen Bandscheibenersatzes oder aber die Fusion des Bewegungssegments einen Verfahrenswechsel durchzuführen.

4.5. Wissenschaftlicher Kenntnisstand

1966 hat Fernstrom [24] als erster einen Nucleusersatz in Form einer in den Anulusring eingelegten Metallkugel vorgestellt. Diese sank unter klinischer Beobachtung aufgrund der zu weit auseinanderliegenden Elastizitätsmodule von Knochen und Metall in die Deckplatten der angrenzenden Wirbelkörper ein und führten nur bei dann eintretender Spontanfusion zu Beschwerdefreiheit.

Im weiteren sind dann nur noch Implantate untersucht worden, die in der Lage zu sein schienen, die Viskoelastizität des Nukleus zu imitieren

Insbesondere der Gebrauch von synthetischen Hydrogelen ist intensiv erforscht worden. Es handelt sich dabei wie unter 4.1.2 dargestellt um dreidimensional ausdehbare Polymere mit variablem Wassergehalt und viskoelastischen Eigenschaften, die sich für einen Nukleusersatz zu eignen scheinen [64,66].

Eine der wichtigsten Charakteristiken dieser Materialien ist ihre Fähigkeit, Wasser sowohl zu absorbieren als auch freizusetzen und zwar abhängig von der angelegten Last, so wie es auch das natürliche Nukleus pulposus – Gewebe kann [68]. In den späten 50er Jahren injizierte Nachemson erstmals selbst-aushärtenden Silikon-Kautschuk in Kadaver-Bandscheiben und führte einfache biomechanische Tests durch, die zeigten, dass dadurch einige Diskuseigenschaften wiederhergestellt werden konnten. Mit implantierten Testikel-Prothesen zeigte sich allerdings schon nach 20-30000 Zyklen mit Kompressionsbelastung ein Implantatversagen (zitiert nach[65]).

Seitdem sind ca. 68 Konzepte patentiert oder wissenschaftlich untersucht worden, die zum Ziel hatten, die viscoelastischen Eigenschaften des Diskus zu imitieren [19].

Der gegenwärtig am intensivsten erforschten Nukleusersatz ist die **PDN – Prothese** (Raymedica Inc. Bloomington).

Es handelt sich wie oben dargestellt um einen Hydrogelkörper, der in eine Polyäthylenhülle eingebracht ist. Das Hydrogel kann bis zu 80% seines Gewichts an Wasser absorbieren, da seine hydrophilen und nicht-hydrophilen Eigenschaften aus Polyacrylamid und Polyacrylonitril bestehen. Diese Wasserabsorption erlaubt es dem Implantat anzuschwellen und die ursprüngliche Bandscheibenhöhe sowohl wieder herzustellen als auch zu erhalten. Die Polyäthylenhülle ist rigide und hält die Höhe, seine große Auflagefläche verhindert zuverlässig, Einbrüche in die angrenzenden Grund- und Deckplatten. Dieses Implantat hat sowohl seine biologische Kompatibilität unter Beweis gestellt als auch verschiedene biomechanische Tests mit Bravour bestanden [73,74]:

Im mechanischen Dauertest über 50 Mio. Belastungszyklen zwischen 200 und 800 Newton zeigte sich dieses Implantat in der Lage, sowohl die Discushöhe als auch seine Eigenform zu erhalten. Auch mit primär zyclisch belasteten, explantierten und wieder reimplantierten Implantaten konnte in-vitro die intersegmentale Stabilität wiederhergestellt werden [36].

Die Fähigkeit vom PDN sowohl Discushöhe als auch Funktion wieder herzustellen, ist auch an menschlichen Leichenpräparaten dargestellt worden [22]. Dazu wurden unter

physiologischen Bedingungen an intakten lumbalen Bewegungssegment, nukleotomierten Segmenten und Segmenten mit 2 implantierten PDN – Prothesen verschiedene Lasten mit der Instron-Universalprüfmaschine aufgebracht und die segmentale Beweglichkeit gemessen.

Eine Entfernung von 5 – 6 g nativen Nucleus pulposus – Materials führte zu einem Anstieg der Beweglichkeit zwischen 38 und 100%. Die Implantation zweier PDN – Implantate in das nukleotomierte Bewegungssegment stellte die Discushöhe wieder her und führte zu einer normalen Mobilität, die in der Nähe des nativen Beweglichkeitslevels lag. Biokompatibilitätstestungen des Implantats führten nicht zu systemischen, toxischen oder karzinogenen Effekten.

Aquarelle (Stryker Spine, Mahwah, N.J.) ist ein Nucleusimplantat aus semihydriertem Polyvinylalkohol (PVA) – Hydrogel. Die gute Biokompatibilität von Aquarelle wurde im Tierversuch nachgewiesen [5].

Es besteht aus 80% Wasser, das prinzipiell für seine viskoelastischen Eigenschaften verantwortlich ist. Seine biomechanische Dauerfestigkeit ist bis 40 Mio. Belastungszyklen gewachsen. Aquarelle wird durch eine kleine Anulotomie und eine 4 – 5 mm große Kanüle eingebracht, und zwar sowohl über den lateralen als auch den dorsalen Zugang. Die bisherigen Tests wurden an 20 männlichen Schimpansen durchgeführt. Allerdings wurden klinisch hohe Raten von Implantatextrusionen aus dem Anulus fibrosus mitgeteilt, die zwischen 20% für den posterolateralen Zugang und bis zu 33% für den vorderen Zugang lagen [11,12,38].

NeuDisc (Replication Medical Inc. New Brunswick, NJ) besteht aus einem Kompositum eines modifizierten hydrolisierten Polyacrylnitrilpolymär (Aquacryl). Dieses Aquarylpolymer, das durch eine Dakronnetz umhüllt wird, entspricht mehr oder weniger den Eigenschaften des natürlichen Nucleus pulposus. Neu Disc wird im dehydrierten Zustand wie die anderen Implantate auch eingebracht, wodurch eine minimal – invasive Implantation möglich ist. Nach seiner Implantation absorbiert es bis zu 90% seines Gewichts als Wasser, und zwar anisotrop. Dies bedeutet, dass das Implantat sich hauptsächlich vertikal ausdehnt, womit sowohl die Discushöhe als auch die Widerstandsfähigkeit des Discus gegen Kompression wieder hergestellt wird. Das Implantat wurde verschiedenen Kompatibilitätstestungen unterworfen, und zwar in der Muskulatur von Neuseelandkaninchen, ohne dass toxische oder karzinogene Effekte messbar waren. Gegenwärtig sind die Ergebnisse der mechanischen Testung von Neu Disc noch nicht erhältlich [19]

Newcleus (Zimmer Spine) ist ein Nukleusersatz aus Polycarbonuretan, Elastomer, das aus einer vorgeformten Spirale besteht [33,39].

Nach seiner Implantation absorbiert das Implantat bis zu 35% seines Gewichtes an Wasser. Die Besonderheit dieses Implantats besteht darin, dass es nicht um eine fixierte Achse bewegt wird und deshalb Kompressionskräften widersteht, auch wenn es nicht in optimaler Position eingebracht wurde. Auf Grund der Spiralform des Implantats ist der intradiscale Raum optimal ausgefüllt, wodurch das Risiko der Extrusion signifikant reduziert werden konnte. Dies haben Tests mit über 50 Mio. Zyklen mit 1200 Newton multidirektionaler Last zeigen können [33]. Die Biokompatibilität von PCU ist in vielen Tiermodellen nachgewiesen worden, zumal diese Substanz auch in der Herzchirurgie Verwendung findet.

Das **EBI Regain** – Implantat wurde mit einem völlig neuen elektromagnetischen Bewegungserfassungssystem entwickelt, das eine Optimierung seines geometrischen Profils ermöglichte. Dazu wurde die intersegmentale Beweglichkeit der Wirbelsäule nach dem Einbringen des Implantats deren Flexion gemessen und die Veränderungen der Implantatposition, Seitwärtsverschiebung und Rotation erfasst. Dadurch war eine gleichzeitige Analyse der Beweglichkeit über und unter dem Implantat möglich. Als Resultat konnte das geometrische Profil des Implantats optimiert und bzgl. Position, Beweglichkeit und Stabilität der intakte Nucleus pulposus am besten imitiert werden (EBI, Parsippany, NJ).

Intervertebral prosthetic disc (IPD, Dynamic Spine, Nahtohmedie, MN) wurde jüngst im bovinen Tiermodell getestet. Auch damit soll lediglich der Nucleus pulposus ersetzt werden; der Anulus fibrosus bleibt erhalten. Es wird nach Entfernung des Nucleus und der Endplatten implantiert und wird an den Wirbelkörpern befestigt. Die elastische Komponente des Implantats besteht aus metallischen Federn, die an Grundplatten montiert werden. Durch Veränderung der mechanischen Eigenschaften des Implantats war es möglich, die Bewegungscharakteristiken des bovinen Bewegungssegmentes zu verändern [16].

In situ miteinander reagierende Polymere sind gegenwärtig **DASCOR** (Disc Arthroplastic device, (früher PIN), Disc Dynamics, Inc., Eden Prairie, MN,) und **BioDisc** (Kryolife, Kennesaw GA).

Im Unterschied zu den vorgenannten Implantaten ist die Möglichkeit der minimal – invasiven Substanzapplikation hier sehr viel eher möglich, da das viscoelastische Implantat erst durch die Reaktion der beiden per Nadel eingebrachten Polymere entsteht.

Die Polymere selber haben eine schnelle Aushärtungszeit.

Da das Monomer in hohen Dosen eher toxisch wirkt, muß im Umkehrschluss auch sichergestellt werden, dass das Monomer zuverlässig mit dem Polymer reagiert, da ansonsten die Polymerisationszeit zu lang ist, oder eine Polymerisation gar nicht stattfindet.

Bei **DASCOR** handelt es sich um injizierbares Polyurethan, das in Minuten polymerisiert und in einem Polyurethanballon über einen Katheter eingebracht wird.

BioDisc ist ein Proteinhydrogel, das innerhalb weniger Minuten nach der Injektion in die Bandscheibe abbindet [37].

4.6. Klinischer Ausblick

Die Nukleotomie ist nach wie vor ein gängiges und in Bezug auf die Schmerzreduktion ein kurzfristig sehr effektives Therapieverfahren [25] bei der Behandlung von Radikulopathien aufgrund eines Bandscheibenvorfalls. Nicht zu unterschätzen sind jedoch die nachhaltigen Auswirkungen der Nukleotomie auf die Lastverteilung innerhalb der Bandscheibe und damit die Funktionalität des betroffenen Bewegungssegments: neben dem Höhenverlust kommt es zur Entwicklung einer unumkehrbaren Kaskade, die mit einer Abnahme des intradiskalen Druckes und einer verstärkten Ausbauchung der Bandscheibe [13] beginnt. Die dadurch entstehende Parallelisierung der Anulusfasern führt zu einer konsekutiven Abnahme der Torsionssteifigkeit [26] und damit einhergehender segmentaler Instabilität [28].

Weiterhin kommt es zu einer unphysiologischen Spannungsverteilung im Anulus [63], da dieser anstatt auf Zug (durch die nukleusinduzierte Vorspannung) nun überwiegend auf Kompression belastet wird. Ebenso treten in den Facettengelenken verstärkte und unphysiologische Kontaktkräfte auf [30]. Adams postulierte, dass bereits bei einem Höhenverlust des Diskus um nur 0.9mm die Facettengelenke in aufrechter Haltung einer um 16% größeren Belastung ausgesetzt sind [1]. All diese auf segmentaler Ebene ablaufenden Prozesse induzieren, bzw. verstärken die Degeneration des segmentalen Bewegungssegments, die in einer Arthrose der kleinen Wirbelgelenke und Fissuren im Anulus, als Ursache, bzw. Ursprung des Bandscheibenvorfalls, mündet [3].

Der Nucleusersatz muss demnach implantiert werden, bevor ein Höhenverlust des Discus mit der Einleitung der degenerativen Entwicklung beginnt, also bevor der Patient Schmerzsymptome entwickelt.

So überrascht es eigentlich nicht, dass klinische Ergebnisse bisher nur für wenige Nucleusimplantate vorliegen:

PDN ist fast 10 Jahre in Erprobung. Erste klinische Mitteilungen datieren von 1996 und vermelden eine Erfolgsquote („Surgery success“) von 83%. In den letzten Jahren ist das Implantat mehrmals in seiner Geometrie und Wasserabsorptionsfähigkeit modifiziert worden, wodurch es aber zunächst zu einer Reduktion der Erfolgsrate auf 62% und eine Erhöhung von Implantatextrusionen kam. Nach erneuter Modifikation und mit Veränderung der Geometrie in eine Trapezform stieg der Erfolg wieder auf 79%. 1999 wurden weitere Veränderungen in den Implantationsempfehlungen ausgesprochen, wodurch die Erfolgsrate auf 91% an 51 Patienten stieg. Im 4 – Jahres – follow up zeigte sich eine signifikante Reduktion der zuvor geklagten Rückenschmerzen und der Oswestry – Score [23] fiel von präoperativ 52% (erhebliche Behinderung) auf 10% (minimale Behinderung) und in weiteren Jahren auf 8,3% [38,60,62].

In den ersten Studien wurden die kissenförmigen Implantate zweifach parallel in jede Bandscheiben eingebracht. Zur Vereinfachung der Implantationstechnik lag es nahe, die Implantation auf ein Einzelimplantat zu reduzieren [60]. 45 Patienten wurden 6 Monate nach der Implantation untersucht, bei allen Patienten kam es zu einer Besserung der klinischen Symptome, ohne dass eine Extrusion des Implantats oder ein Implantatversagen zu beobachten war.

Klara berichtet von 423 Patienten, die zwischen 1996 und 2002 dieses Implantat erhalten haben. Neben gelegentlichem nicht analysiertem Implantatversagen durch Einsinken des Implantats in die angrenzenden Grund- und Deckplatten kam es in 38% zu einer Implantatextrusion [38]. Ray berichtet im gleichen Jahr über 550 Patienten ohne Quantifizierung der Komplikationen [60].

Im Vergleich dazu sind Implantatextrusionen von Branth und Tullberg [n=14] mit 50% [12] angegeben worden.

In der Analyse der Ergebnisse sind von Klara neben den Implantatmodifikationen über einen 5-Jahreszeitraum das Patientengewicht, die Größe des Discus, die Art der postoperativen Rehabilitation und die intraoperative Implantationstechnik als wichtigste Parameter für einen Erfolg gewertet worden [38]. Ein Body-Mass-Index (BMI) von > 30 wird sogar als Kontraindikation für ein Nucleusimplantat gesehen.

10% dieser Patienten wurden wieder explantiert; nicht jede Implantatextrusion wurde symptomatisch .

Unter klinischen Gesichtspunkten werden von Bertagnoli 2 Implantationstechniken empfohlen: Posterior, antero – lateral und transspoitisch [11].

In einer Analyse von 8 Patienten, die über einen antero – lateralen Zugang operiert wurden, beschrieb er vorübergehende Psoasneurapraxie bei 4 von 5 Patienten (Spontanremission innerhalb von 3 Monaten) und eine ventrale Migration des Implantats in 3 von 5 Fällen (über 50%!), wahrscheinlich durch den lappenförmigen transanularen Zugang. Erstaunlicherweise blieben die Patienten auch nach der Implantatwanderung ohne Symptome und erforderten insofern keine Revision.

Weitere klinische Tests sind in Canada und in den USA angekündigt.

Das **Newcleus – Spiral – Implantat** wurde in 5 Patienten nach Bandscheibenvorfall und radikulären Symptomen angewandt. Bei der klinischen Nachuntersuchung zwischen 6 und 64 Monaten [durchschnittlich 23,6 Monaten] konnte gezeigt werden, dass alle Patienten ihren Oswestry – Score [23] verbesserten [33,39]. Bisher sind keine Implantatwanderungen und keine neurologischen Komplikationen bei diesen Patienten mitgeteilt worden, und zwar bei vollkommenem Erhalt der Beweglichkeit und Discushöhe.

DASCOR ist bisher nur in Europa zugelassen und wurde an 16 Patienten erprobt. Die ersten Langzeitergebnisse scheinen viel versprechend zu sein.-

Der freie klinische Einsatz einer Gelmatrix wie in unseren Versuchsreihen ist klinisch noch nicht beschrieben und vor Lösung des Extrusionsproblems auch nicht zu verantworten.

Der klinische Einsatz der CaReS – Gelmatrix, wie er von uns experimentell getestet wurde, schien theoretisch ist von Seiten der Gewebeverträglichkeit und seiner viskoelastischen Eigenschaften geeignet, als Nukleusersatz Verwendung zu finden [32,50,75]. Allerdings muß durch die Implantation nicht nur die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorgefundene Diskushöhe wiederhergestellt werden, sondern darüber hinaus die ursprüngliche vor der Diagnosestellung bestehende; anderenfalls wäre die durch den Höhenverlust induzierte Inkongruenz der Facettengelenke und damit die Induktion der Spondylarthrose nicht zu vermeiden.

Weiterhin muß der bei der Implantation für die Wiederherstellung der Höhe erforderliche Implantationsdruck zuverlässig aufrechterhalten werden.

Unsere Versuchsergebnisse legen den Schluss nahe, dass zum einen die Substanz nicht in vollem Umfang geeignet erscheint, die speziellen biomechanischen Eigenschaften des Nukleus zu imitieren und zum anderen keine der von uns gewählten Versiegelungsmethoden in der Lage war, das Implantat zuverlässig innerhalb des Faserrings zu halten.

Das größte Problem tritt aber eigentlich schon vor der Operation auf, und zwar bei der Indikationsstellung:

Die Symptomatik, die den Patienten zum Arzt führt ist wie oben dargestellt in aller Regel Ausdruck eines zunehmenden Kollaps der Bandscheibe mit den entsprechenden Rissbildungen im Anulus fibrosus.

Der Faserring ist also gerade dann nicht mehr intakt und der Nukleus damit zu diesem Zeitpunkt auch nicht mehr das alleinige morphologische Problem.

In der Synopse aller klinischen und experimentell gewonnenen Daten lassen sich abschließend noch einige grundlegende Fragen stellen, die der Beantwortung harren:

- ist es sinnvoll, den Nukleus zu ersetzen, wenn die Integrität des Anulus und der cartilaginären Endplatte nicht mehr gewährleistet ist?
- Kann die Bandscheibe durch die Implantation eines hydroaktiven Nukleusersatzes vor weiterer Degeneration geschützt werden?
- Wie reagieren Faserring und cartilaginäre Endplatte langfristig auf das Transplantat?

Diese Fragen können nur durch weitere experimentelle und klinische Studien beantwortet werden.

- Ist die Ernährung der Bandscheibe über die cartilaginären Endplatten noch gewährleistet?

5. Zusammenfassung

Der Ersatz des Nucleus pulposus einer degenerativ veränderten Bandscheibe stellt eine logische Weiterentwicklung der minimal invasiven funktionswiederherstellenden Chirurgie der Wirbelsäule dar. Als vielversprechender Ansatz zu einem quasi vitalen Nucleusersatz wurde von uns eine spezielle Kollagenmatrix mit folgenden Fragestellungen experimentell erprobt:

- Kann durch den Nucleusersatz die ursprüngliche Bandscheibenhöhe und biomechanische Funktionalität des Bewegungssegments wiederhergestellt werden?
- Kommt es unter zyklischen Belastung zur Extrusion des Nucleusersatzes?
- Wenn ja, mit welcher Methode zur Anulusversiegelung kann dies verhindert werden?

Dazu wurden an bovinen lumbalen Bewegungssegmenten standardisiert der Anulus fibrosus inzidiert und der Nucleus pulposus möglichst vollständig mechanisch ausgeräumt. Über einen Trokar wurde die ausgeräumte Nucleusmasse durch die spezielle Kollagenmatrix ersetzt. Die Anulusinzision wurde anschließend mit verschiedenen Methoden wieder verschlossen und zwar mit einer speziellen Nahttechnik, mit zwei verschiedenen Gewebeklebern (Fibrinkleber und Cyanoacrylatkleber) und mit Kombinationen dieser Methoden. Der durch Nucleotomie herbeigeführte Höhenverlust der Bandscheibe, bzw. erneute Höhengewinn nach Implantation des Nucleusersatzes wurde durch eine Bandscheibenhöhenmessung kontrolliert. Danach wurden die Proben im Wirbelsäulensimulator einem Standardflexibilitätstest und in einer Materialprüfmaschine (Instron) einem zyklischen Dauerbelastungstest unterworfen. Die Tests wurden jeweils bei Extrusion des Implantats durch die versiegelte Anulusinzision abgebrochen.

Die dabei gefundenen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen darstellen:

1. Die ursprüngliche Diskushöhe lässt sich nach Entfernung des Nucleus durch Implantation der CaReS-Matrix wiederherstellen
2. Im Standardflexibilitätstest zeigte sich, dass im Median durch Implantation des Nucleusersatzes ein gewisser Stabilitätsgewinn erreicht wird. Jedoch gelang es in keiner Gruppe die Ausgangsstabilität des nativen Präparats in allen Bewegungsrichtungen wiederherzustellen.
3. Keine der von uns praktizierten Versiegelungsmethoden war geeignet das Implantat im zyklischen Belastungstest reproduzierbar in situ zu halten.

Auch experimentell bleibt damit die Implantatextrusion eines Nucleusersatzes als Problem weiterhin ungelöst.

Literaturverzeichnis

1. Adams MA, Hutton WC: The Effect of Posture on the Fluid Content of Lumbar Intervertebral Discs. *Spine* 8:665-671 (1983)
2. Adams MA: Mechanical testing of the spine: an appraisal of methodology, results and conclusions. *Spine* 20: 2151-2156 (1995)
3. Adams MA, Freeman BJC, Morrison HP, Nelson IW, Dolan P: Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration. *Spine* 25: 1625-1636 (2000)
4. Ahlgren BD, Vasavada MS, Brower RS, Lydon C, Herkowitz MD, Panjabi MM: Annular incision technique on the strength and multidirectional flexibility of the healing intervertebral disc. *Spine* 19: 948-954 (1994)
5. Allen MJ, Schoonmaker JE, Bauer TW, Williams PF, Higham PA, Yuan HA: Preclinical evaluation of a poly(vinyl alcohol)hydrogel implant as a replacement for the nucleus pulposus. *Spine* 29: 515-523 (2004)
6. Anderson DG, Albert TJ, Fraser JK, Risbud M, Wuisman P, Meisel H-J, Tannoury C, Shapiro I, Vaccaro AR : Cellular Therapy for Disc Degeneration. *Spine* 30 (Suppl.17): 14 – 19 (2005)
7. Bao QB, Mc Cullen GM, Higham PA, Dumbleton JH, Yuan HA: The artificial disc theory, design and materials. *Biomaterials* 17: 1157-1167 (1996)
8. Bao Q-B, Yuan HA: Artificial disc technology. *Neurosurg Focus* 9:1-7 (2000)
9. Bao Q-B, Yuan HA: New Technologies in Spine: Nucleus Replacement. *Spine* 27: 1245-1247 (2002)
10. Benini A: Lumbale segmentale Instabilität, Wirbelkanalstenose, Bandscheibenvorfall. Pathophysiologische, klinische und chirurgische Aspekte. In: A Benini, F Magerl (Hrsg): *Die Degenerative Instabilität der Lendenwirbelsäule. Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie* 41. Hans Huber Bern Göttingen Toronto : S. 44-72 (1991)
11. Bertagnoli R: The Anterolateral Trans Psoatic Approach (ALPA)for minimally invasive Nucleus pulposus replacement. In: Mayer HM (Ed): *Minimally Invasive Spine Surgery*. 2nd Ed. Springer Berlin Heidelberg New York: S.379-384 (2006)
12. Branth B, Tullberg T: Clinical results for 30 patients implanted with the PDN® prosthetic disc nucleus device. *Eur Spine J* 12 (Suppl.1):20 (Abstract) (2003)
13. Brinckmann P, Grootenboer H: Change of disc height, radical disc bulge, and intradiscal pressure from discectomy: an in vitro investigation on human lumbar discs. *Spine* 16: 641-646 (1991)

14. Buttermann GR, Beaubien BP: Stiffness of prosthesis nucleus determines stiffness of reconstructed lumbar calf disc. *Spine J* 4: 265-274 (2004).
15. Bushell GR, Ghosh P, Taylor TF, Akeson WH: Proteoglycan chemistry of the intervertebral discs. *Clin Orthop* 129: 115-23 (1977)
16. Carl A, Leder E, Yuan H, Sharan A: New developments in nucleus pulposus replacement technology. *Spine J* 4 (Suppl 6): 325-329 (2004)
17. Castro WHM, Jerosch J, Brinckmann P: Veränderungen an der lumbalen Bandscheibe nach Anwendung der nicht-automatisierten Diskektomie. *Z Orthop* 130:472-478 (1992)
18. Cotterill PC, Kostuik JP, D'Angelo G, Fernie GR, Maki BE: An anatomical comparison of the human and bovine thoracolumbar spine. *J Orthop Res* 4: 298-303 (1986)
19. Di Martino A, Vaccaro AR, Yung Lee J, Denaro V, Lim MR : Nucleus Pulposus Replacement – Basic Science and Indications for Clinical Use. *Spine* 30 (Suppl.16): 16-22 (2005)
20. Ebeling U, Reulen HJ: Are there typical localizations of lumbar disc herniations? A prospective study. *Acta Neurochir* 117: 143-148 (1992)
21. Eijkelkamp MF, van Donkelaar CC, Veldhuizen AG, van Horn JR, Huyghe JM, Verkerke GJ: Requirements for an artificial intervertebral disc. *Int J Artif Organs* 24: 311-321 (2001)
22. Eysel P, Rompe J-D, Schoenmayr R, Zoellner J: Biomechanical Behaviour of a Prosthetic Lumbar Nucleus. *Acta Neurochir* 141: 1083-1087 (1999)
23. Fairbank JC, Pynsent PB: The Oswestry Disability Index. *Spine* 25:2940-2952 (2000)
24. Fernstrom U: Arthroplasty with intercorporal endoprosthesis in herniated disc and in painful disc. *Acta Chir Scand Suppl* 357: 154-159 (1966)
25. Frank EH: Percutaneous discectomy-update. *West J Med.* 162:257-258 (1995)
26. Frei H, Oxland TR, Rathonyi GC, Nolte LP: The effect of nucleotomy on lumbar spine mechanics in compression and shear loading. *Spine* 26: 2080-2089 (2001)
27. Goel VK, Goyal S, Clark C, Nishiyama K, Nye T: Kinematics of the whole lumbar spine: Effect of discectomy. *Spine* 10:543-554 (1985)
28. Goel VK, Nishiyama K, Weinstein JN, Liu YK: Mechanical Properties of Lumbar Spinal Motion Segments as Affected by Partial Disc Removal. *Spine* 11:1008-1012 (1986)
29. Gordon SJ, Yang KH, Mayer PJ, Mace AH, Kish VL, Radin EL: Mechanism of Disc Rupture: A Preliminary Report. *Spine*16: 450-456 (1991)

30. Gotfried Y., D.S. Bradford DS, Oegema TR: Facet Joint Changes after Chemonucleolysis-induced disc space narrowing. *Spine*11: 944-950 (1986)
31. Hedman TP, Kostuik JP, Fernie GR, Hellier WG: Design of an intervertebral disc prosthesis. *Spine* 16 (Suppl 6): 256-260 (1991)
32. Heuer F, Claes L, Wilke H-J: Efficacy of collagen matrix nucleus replacement: *Eur Spine J* 14 (Suppl.1): 60 (Abstract) (2005)
33. Husson JL, Korge A, Polard JL, Mayer HM: A memory coiling spiral as nucleus pulposus prosthesis: concept, specifications, bench testing, and first clinical results. *J Spinal Disord Tech* 16: 405-411 (2003).
34. Jeanneret B, Magerl F, Ruffin G: Langzeitresultate 10-20 Jahre nach ventralen intercorporellen Spondylodesen bei degenerativen Erkrankungen der lumbalen Wirbelsäule. In; Debrunner AM (Hrsg): *Langzeitresultate in der Orthopädie*. Enke Stuttgart : S.56-68 (1990)
35. Junghanns H: In: Schmorl G, Junghanns H (Hrsg): *Die gesunde und die kranke Wirbelsäule in Röntgenbild und Klinik* . Thieme Stuttgart, S.24-26 (1971)
36. Kavanagh S, Bain A, Sherman B, Norton B, Hutton W, McNamara S: Does a fatigued prosthetic nucleus restore segmental stability? *Eur. Spine J* 10 (Suppl.1), 38 (Abstract) (2001)
37. Kitchel SH, Capello J: Injectable Biomaterials for Augmentation of the Nucleus Pulposus. *Eur Spine J* 12 (Suppl.1), 65 (Abstract) (2003)
38. Klara PM, Ray CD: Artificial Nucleus Replacement: Clinical Experience: *Spine* 12: 1374-1377 (2002)
39. Korge A, Nydegger T, Polard JL, Mayer HM, Husson JL: A spiral implant as nucleus prosthesis in the lumbar spine. *Eur Spine J* 11 (Suppl 2): 149-153 Epub (2002)
40. Kostuik JP: Intervertebral disc replacement: experimental study. *Clin Orthop* 337: 27-41 (1997)
41. Langrana NA, Parsons JR, Lee CK, Vuono-Hawkins M, Yang SW, Alexander H: Materials and Design Concepts for an Intervertebral Disc Spacer. I. Fiber-Reinforced Composite Design. *J Appl Biomat* 5: 125-132 (1994)
42. Meakin JR, Hukins DWL: Effect of removing the nucleus pulposus on the deformation of the annulus fibrosus during compression of the intervertebral disc. *J Biomech* 33: 575-580 (2000)
43. Meakin JR: Replacing the nucleus pulposus of the intervertebral disk: prediction of suitable properties of a replacement material using finite element analysis. *J Mater Sci Mater Med* 12: 207-213 (2001)
44. Meakin JR, Reid JE, Hukins DWL: Replacing the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Clin Biomech* 16: 560-565 (2001)

45. Mimura M, Panjabi MM, Oxland TR, Crisco JJ, Yamamoto I, Vasavada A :Disc degeneration affects the multidirectional flexibility of the lumbar spine. *Spine* 19: 1371-1380 (1994)
46. Mizuno H, Roy AK, Vacanti CA, Kojima K, Ueda M, Bonassar L: Tissue-engineered composites of annulus fibrosus and nucleus pulposus for intervertebral disc replacement. *Spine* 29: 1290-1297 (2004)
47. Moore RJ, Crotti TN, Osti, OL,Fraser RD, Vernon-Roberts B: Osteoarthritis of the facet joints resulting from anular rim lesions in sheep lumbar discs. *Spine* 24: 519-525 (1999)
48. Morscher E: Lumbale Instabilität: Definitionen und Ursachen. In: A Benini, F Magerl (Hrsg): *Die Degenerative Instabilität der Lendenwirbelsäule. Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie* 41. Hans Huber Bern Göttingen Toronto : S.24-33 (1991)
49. Natarajan RN, Andersson GB, Patwardhan AG, Verma S: Effect of annular incision type on the change in biomechanical properties in a herniated lumbar intervertebral disc. *J Biomech Eng* 124: 229-236 (2002)
50. Neidlinger-Wilke C, Wurtz K, Liedert A, Schmidt C, Borm W, Ignatius A, Wilke HJ, Claes L: A three-dimensional collagen matrix as a suitable culture system for the comparison of cyclic strain and hydrostatic pressure effects on intervertebral disc cells. *J Neurosurg Spine* 2:457-465 (2005)
51. Nishimura K, Mochida J: Percutaneous Reinsertion of the Nucleus Pulposus: An Experimental Study. *Spine* 14: 1531-1539 (1998)
52. Nomura T, Mochida J, Okuma M, Nishimura K, Sakabe K: Nucleus pulposus allograft retards intervertebral disc degeneration. *Clin Orthop* 389: 94-101 (2001)
53. Okuma M, Mochida J, Nishimura K, Sakabe K, Seiki K: Reinsertion of Stimulated Nucleus Pulposus Cells Retards Intervertebral Disc Degeneration: An In Vitro and In Vivo Experimental Study. *J Orthop Res* 18: 988-997 (2000)
54. Panjabi MM, Krag MH, Chung TQ: Effects of disc injury on mechanical behavior of the human spine. *Spine* 9:707-713, 1984
55. Panjabi MM, Oxland TR, Yamamoto I, Crisco JJ: Mechanical behavior of the human lumbar and lumbosacral spine as shown by three dimensional load-displacement curves. *J Bone Joint Surg (Am)* 76, 413-424 (1994)
56. Panjabi MM: The stabilizing system of the spine:II. Neutral zone and instability hypothesis. *J Spinal Disord* 5:390-396 (1992)
57. Pope MH, Ogon M, Okawa A: Biomechanical measurements. In: Szpalski M, Gunzburg R, Pope MH, eds. *Lumbar Segmental Instability*. Philadelphia: Lippincott Williams &Eilkins, S. 48 - 62(1999).

58. Pope MH, Panjabi M: Biomechanical definitions of spinal instability. *Spine* 10:255-256 (1985)
59. Ray CD: Lumbar interbody threaded prostheses: flexible, for an artificial disc and rigid, for a fusion. In: Brock M, Mayer HM, Weigel K (Eds.) *The Artificial Disc*. Springer Berlin: S.53-67 (1991)
60. Ray CD: The PDN prosthetic disc-nucleus device. *Eur Spine J* 11 (Suppl2): 137-142. Epub (2002)
61. Risbud MV, Shapiro IM, Vaccaro AR, Albert TJ: Stem cell regeneration of the nucleus pulposus: *Spine J* 4 (Suppl6):348-353 (2004)
62. Schönmayr R, Busch C, Lotz C, Lotz-Metz, G: Prosthetic disc nucleus implants: the Wiesbaden feasibility study. 2 years follow-up in ten patients. *Riv Neuroradiol* 12 (Suppl 1): 163-170 (1999)
63. Shirazi-Adl A.: Nonlinear stress analysis of the whole lumbar spine in torsion – mechanics of facet articulation. *J Biomech* 27: 289-299 (1994)
64. Studer A: Nucleus prosthesis: a new concept. *Eur Spine J* (Suppl.2): 154-156 (2002)
65. Szpalski M, Gunzburg R, Mayer M: Spine arthroplasty: a historical review. *Eur Spine J* 11 (Suppl.2): 65 – 84 (2002)
66. Thomas J; Lowman A, Marcolongo M.: Novel associated hydrogels for nucleus pulposus replacement. *J Biomech Mater Res* 67: 1329-1337 (2003)
67. Thompson RE, Percy MJ, Downing KJ, Manthey BA, Parkinson I, Fazzalari NL: Disc lesions and the mechanics of the intervertebral joint complex. *Spine* 25: 3026-35 (2000)
68. White A, Panjabi MM: *Clinical Biomechanics of the Spine*. 2nd edition J.B. Lippincott Philadelphia: S. 86-117 (1990)
69. Wilke H-J, Ostertag G, Claes L: A universal spine tester for in vitro experiments with muscle force simulation. *Eur Spine J* 3: 91-97 (1994)
70. Wilke H-J, Jungkunz B, Wenger K, Claes L. Spinal segment range of motion as a function of in vitro test conditions. Effects of exposure period, accumulated cycles, angular deformation rate and moisture condition. *Anat Rec* 251 (accepted for publication) (1997)
71. Wilke H-J, Krischak ST, Wenger KH, Claes LE: Load-displacement properties of the thoracolumbar calf spine: experimental results and comparison to known human data. *Eur Spine J* 6: 129-137 (1997)
72. Wilke H-J, Wenger K, Claes L: Testing criteria for spinal implants: recommendations for the standardization of in vitro stability testing of spinal implants. *Eur Spine J* 7: 148-154 (1998)

73. Wilke H-J, Kavanagh S, Neller S, Haid C, Claes LE: Effect of a prosthetic disc nucleus on the mobility and disc height of the L4-5 intervertebral disc postnucleotomy. *J Neurosurg* 95: 208-214 (2001)
74. Wilke H-J, Kavanagh S, Neller S, Claes L: Effekt eines künstlichen Nukleusersatzimplantats auf die Beweglichkeit und Bandscheibenhöhe an einem L4/5-Segment nach Nukleotomie. *Orthopäde* 31: 434-440 (2002)
75. Wilke H-J, Heuer F, Neidlinger-Wilke C, Claes L: Is a collagen scaffold for a tissue engineered nucleus replacement capable of restoring disc height and stability in an animal model? *Eur Spine J* 15 (Suppl. 15): 433-438 (2006)
76. Wilke H J, Rohlmann F, Neidlinger-Wilke C, Werner K, Claes L, Kettler A: Validity and interobserver agreement of a new radiographic grading system for intervertebral disc degeneration: Part I. Lumbar spine. *Eur Spine J* 15: 720-30 (2006)
77. Yu J, Fairbank JCT, Roberts S, Urban JPG: The Elastic Fiber Network of the Anulus Fibrosus of the Normal and Scoliotic Human Intervertebral Disc. *Spine* 30: 1815 – 1820 (2005)
78. Zhao F, Pollintine P, Hole BD, Dolan P, Adams MA: Discogenic Origins of Spinal Instability . *Spine* 30: 2621-2630 (2005)
79. Zöllner J, Heine J, Eysel P: Dreidimensionale biomechanische Untersuchung eines neuen flexiblen lumbalen Bandscheibenimplantats. *Orthopäde* 30: 323-327 (2001)

Danksagung

Vor allen anderen gilt mein Dank Prof. Dr. Claes und Prof. Dr. Wilke für die Überlassung des Themas und Dipl.-Ing. M.sc. Frank Heuer für seine effiziente Hilfe bei der Versuchsdurchführung, dem Entwurf der Auswertung und für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Die statistische Auswertung gelang dank der Hilfe von cand.Ing. Kim-Lars Häußler.

Weiterhin danke ich dem gesamten Wirbelsäulenteam für ihre Hilfsbereitschaft und fachliche Unterstützung.

Und nicht zuletzt danke ich meinem Partner Christoph für seine unendliche Geduld.