ulm university universität
uulm

Implantattestungen auf dem Prüfstand
–
Entwicklung einer neuen Prüfmaschine und -methoden für In-vitro-Untersuchungen an der Wirbelsäule

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades eines

DOKTOR-INGENIEURS

(DR.-ING.)

der Fakultät für Ingenieurwissenschaften,
Informatik und Psychologie der Universität Ulm

von

Laura Zengerle

aus Fulda

Gutachter:	Prof. Dr. Hans-Joachim Wilke
	Prof. Dr.-Ing. Christof Hurschler
Amtierender Dekan:	Prof. Dr.-Ing. Maurits Ortmanns

Ulm, 06.05.2021

Die Widmung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung ..... **V**

Abbildungsverzeichnis ..... **VII**

Tabellenverzeichnis ..... **IX**

Abkürzungen ..... **X**

Symbole ..... **XI**

1. Einleitung **1**

1.1 Volkskrankheit Bandscheibenvorfall – ein mechanisches Versagen? 2

1.2 Operative Therapie von Bandscheibenvorfällen 4

1.3 Biomechanische Untersuchungen von Implantaten und Therapien in der Wirbelsäulenforschung 6

1.4 Bandscheibenvorfälle in der Veterinärmedizin 15

1.5 Ziele der Arbeit 16

2. Material und Methoden **19**

2.0 Allgemeine Methoden 19

2.1 Biomechanische Testung einer neuartigen Implantatkombination eines Nukleusersatzes mit einem Anulusverschluss 29

2.2 Evaluierung existierender Standards und Normen 32

2.3 Entwicklung neuer physiologischer Methoden für die dynamische Simulation von Alltagsaktivitäten 35

2.4 Entwicklung eines Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren 57

3. Ergebnisse **68**

3.1 Nukleusersatz in Kombination mit einem Anulusverschluss 68

3.2 Evaluierung existierender Standards und Normen 74

3.3 Validierung der neuen physiologischen Testmethode für die dynamische Simulation von Alltagsaktivitäten 74

3.4 Validierung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren 104

4. Diskussion 108

4.1 Neue physiologische Testmethode für die dynamische Simulation von Alltagsaktivitäten 108

4.2 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung des Sinterungsrisikos von Wirbelkörperersatzimplantaten in osteoporotischen Wirbelsäulen 128

4.3 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung von zervikalen Bandscheibenvorfällen 130

4.4 Entwicklung eines Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren 133

4.5 Schlussfolgerungen 138

5. Literatur 140

A. Appendix 151

Zusammenfassung

Die Testung innovativer und neuartiger Therapieansätze, Implantate und Operationsmethoden erfordert die richtige Auswahl geeigneter Testprotokolle. In der Wirbelsäulenendoprothetik existieren Prüfverfahren mit weltweit anerkannten Richtlinien zur Überprüfung der mechanischen Anforderungen. Der hohe Grad an Standardisierung dieser Prüfverfahren ermöglicht es, Ergebnisse und Implantate direkt miteinander zu vergleichen und notwendige Grenzwerte festzusetzen. Jedoch ist es mit diesen Prüfverfahren nicht ausreichend möglich, das kinematische Verhalten der Implantate im Patienten zu beurteilen, da anatomische und physiologische Einflüsse weitestgehend unberücksichtigt bleiben. Biomechanisch lassen sich Implantate und andere Therapiemöglichkeiten im anatomischen Verbund besser durch In-vitro-Experimente charakterisieren. Eine große Herausforderung solcher Experimente ist allerdings, die tatsächlich in vivo auftretenden Belastungen abzubilden.

Das primäre Ziel dieser Doktorarbeit war die Entwicklung neuer Testmethoden und Prüfmaschinen, mit denen unter physiologischen Lastbedingungen an verschiedenen Spezies Wirbelsäulenerkrankungen und deren Therapiemöglichkeiten hoch standardisiert und vergleichbar erforscht werden können. Dazu wurde eine Testmethode entwickelt, mit der physiologische alltägliche Aktivitäten realistisch simuliert werden. Neue Implantate und Operationsmöglichkeiten können dadurch unter physiologischen Worst-Case-Bedingungen getestet werden.

In der ersten Studie dieser Doktorarbeit wurde eine neuartige Implantatkombination zur Therapie von Bandscheibenvorfällen, bestehend aus einem Nukleusersatz und einem Anulusverschluss getestet. Der in dieser Studie angewandte, sogenannte „Hula-Hoop“-Test ist State of the Art für dynamische In-vitro-Tests. Um herauszufinden, ob die existierenden Standards („Hula-Hoop“-Test, Normen der ASTM und ISO) reale Belastungsszenarien widerspiegeln, wurde der intradiskale Druck in gesunden jungen Bandscheiben während der Anwendung dieser Standardprotokolle untersucht. Basierend auf diesen Erkenntnissen und in vivo gemessenen Druck- sowie Bewegungsdaten wurde eine physiologische Methode entwickelt und validiert, mit der unter anderem Worst-Case-Belastungsszenarien aus dem Patientenalltag simuliert werden können. Diese Methode wurde dann angewendet, um an jungen gesunden Bandscheiben in vitro einen Bandscheibenvorfall zu provozieren und Versagensmechanismen sowie Therapiemöglichkeiten zu untersuchen. In einem weiteren

Schritt wurde die neu entwickelte Methode für die Testung osteoporotischer lumbaler Wirbelsäulen weiterentwickelt und angewendet, um das Sinterungsrisiko von Wirbelkörperersatzimplantaten zu bestimmen. Des Weiteren wurde die Methode auf die Halswirbelsäule übertragen, um auch zervikale Bandscheibenvorfälle unter physiologischen Bedingungen erforschen zu können.
Um diese Methodik in Zukunft auch in der Veterinärmedizin etablieren zu können, wurde im letzten Teil dieser Doktorarbeit ein Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator zur quasistatischen Testung von Kleintierwirbelsäulen entwickelt. Vorbild dafür waren existierende Wirbelsäulenbelastungssimulatoren, mit denen bis jetzt an humanen und Großtierpräparaten standardisiert reproduzierbare In-vitro-Testungen durchgeführt werden. Der neu entwickelte mobile Prüfstand kann portabel in verschiedenen Forschungseinrichtungen eingesetzt werden und ermöglicht die Durchführung von Flexibilitätstests an Kleintierwirbelsäulen unter maximal standardisierten und vergleichbaren Bedingungen.

Durch die Gesamtheit der in dieser Doktorarbeit durchgeführten Studien wurde eine Methode etabliert, mit der biomechanische In-vitro-Untersuchungen unter physiologischen Worst-Case-Bedingungen durchgeführt und in Bezug zu alltäglichen Patientenaktivitäten gesetzt werden können. Mit dieser Prüfmethode ist es möglich, aus der Klinik bekannte Versagensmuster in vitro zu reproduzieren und näher zu untersuchen.
Diese Doktorarbeit stellt eine Basis für die Entwicklung neuer Standards für In-vitro-Experimente in der Wirbelsäulenforschung dar. Zudem wurde mit der Entwicklung des neuen portablen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators der Grundstein dafür gelegt, Erkenntnisse über physiologische Wirbelsäulenbewegungen von Kleintieren zu erlangen, um daraus dynamische Worst-Case-Szenarien für verschiedene Spezies abzuleiten und zu untersuchen. Dadurch könnte noch früher ein Bezug von innovativen Therapieansätzen zu physiologischen Belastungsszenarien beim Mensch und beim Tier hergestellt werden.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Wirbelsäulensegment mit Bandscheibe ... 3
Abb. 1.2: Definition des dreidimensionalen Koordinatensystems nach ISO 2631 ... 7
Abb. 1.3: Typischer Hystereseverlauf des Verformungs-Last-Diagramms eines spinalen Bewegungssegments ... 8
Abb. 1.4: Typischer Hystereseverlauf des Druck-Last-Diagramms eines spinalen Bewegungssegments ... 9
Abb. 1.5: Stereo-Radiographie ... 11
Abb. 1.6: Schematische Darstellung des Aufbaus der vorliegenden Doktorarbeit ... 16
Abb. 2.1: Laminotomie am eingebetteten Präparat ... 21
Abb. 2.2: Wirbelsäulenbelastungssimulator mit Bewegungsmessssystem ... 23
Abb. 2.3: Servohydraulische Materialprüfmaschine ... 24
Abb. 2.4: Dynamischer Bandscheibenbelastungssimulator ... 25
Abb. 2.5: Anulusverschlussimplantat *Barricaid* ... 30
Abb. 2.6: Laterale Röntgenaufnahme während des Setzens des Anulusdefekts ... 31
Abb. 2.7: Untersuchung der neuartigen Kombination eines Nukleusersatzimplantats mit einem Anulusverschluss ... 32
Abb. 2.8: Lastschema zur dynamischen Simulation physiologischer Aktivitäten ... 36
Abb. 2.9: Gedrehtes Koordinatensystem von Pearcy ... 37
Abb. 2.10: Validierung der neuen Testmethode zur Simulation physiologischer Aktivitäten ... 40
Abb. 2.11: Untersuchung vertikaler Defekte ... 41
Abb. 2.12: Untersuchung runder Defekte ... 43
Abb. 2.13: Untersuchung verschiedener Operationsmethoden ... 44
Abb. 2.14: Implantation des Anulusverschlussimplantats ... 45
Abb. 2.15: Untersuchung eines neuartigen Anulusverschlussimplantats ... 46
Abb. 2.16: Untersuchung des Sinterungsverhaltens von Wirbelkörperersatzimplantaten ... 49
Abb. 2.17: Testaufbau des Flexibilitätstests ... 50
Abb. 2.18: Lastschema zur Simulation von alltäglichen Aktivitäten mit physiologischem Lastprotokoll ... 53
Abb. 2.19: Lastschema zur Simulation von alltäglichen Aktivitäten mit extremem Lastprotokoll ... 54
Abb. 2.20: Lastschema zur Simulation von alltäglichen Aktivitäten mit maximal komplexem Lastprotokoll ... 54
Abb. 2.21: Untersuchung von Bandscheibenvorfällen in der Halswirbelsäule ... 56
Abb. 2.22: Dreidimensionales Modell des umgesetzten finalen Konzepts ... 59
Abb. 2.23: Neuer Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator ... 60
Abb. 2.24: Antriebseinheit ... 61
Abb. 2.25: Aufbau der Sensorik ... 62
Abb. 2.26: Schematische Darstellung der kommunizierenden Komponenten ... 63
Abb. 2.27: Programmablaufplan der Software ... 64
Abb. 2.28: Funktionsweise der Triggerung ... 66
Abb. 3.1: Laterale Röntgenaufnahme eines Präparats ... 69

Abb. 3.2: Untersuchung der Implantatkombination: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm 71
Abb. 3.3: Untersuchung der Implantatkombination: Bewegungsumfang und neutrale Zone in ° 72
Abb. 3.4: Untersuchung der Implantatkombination: Intradiskaler Druck in MPa 73
Abb. 3.5: Validierung der neuen physiologischen Testmethode 74
Abb. 3.6: Verlauf des intradiskalen Drucks und der äquivalenten Axiallast 75
Abb. 3.7: Verlauf der Änderung der Bandscheibenhöhe in mm während der Simulation der verschiedenen physiologischen Aktivitäten im Zuge der Validierung 76
Abb. 3.8: Änderung der Bandscheibenhöhe in Abhängigkeit der physiologischen Aktivitäten während des Validierungsdurchlaufs 77
Abb. 3.9: Verlauf der Änderung der Bandscheibenhöhe in mm während bei der Simulation der verschiedenen physiologischen Aktivitäten eine Herniation provoziert wurde 79
Abb. 3.10: Änderung der Bandscheibenhöhe aller Präparate während der Belastung mit dem physiologischen Belastungsprotokoll, die zu einer Herniation führte 80
Abb. 3.11: Untersuchung vertikaler Defekte: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm 81
Abb. 3.12: Untersuchung vertikaler Defekte: Bewegungsumfang in ° 82
Abb. 3.13: Untersuchung vertikaler Defekte: Intradiskaler Druck in MPa 83
Abb. 3.14: Änderung der Präparategewichts in g vor bzw. nach Hydratation 84
Abb. 3.15: Untersuchung runder Defekte: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm 85
Abb. 3.16: Untersuchung runder Defekte: Bewegungsumfang in ° 86
Abb. 3.17: Untersuchung runder Defekte: Intradiskaler Druck in MPa 87
Abb. 3.18: Übersicht über das Gewicht des entfernten Nukleusmaterials bei den drei durchgeführten Operationsmethoden 89
Abb. 3.19: Untersuchung der Operationsmethode: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm 90
Abb. 3.20: Untersuchung der Operationsmethode: Bewegungsumfang in ° 91
Abb. 3.21: Untersuchung der Operationsmethode: Intradiskaler Druck in MPa 92
Abb. 3.22: Extrusionsrisiko und Implantatverhalten des neuartigen Anulusverschlusses 93
Abb. 3.23: Untersuchung des neuartigen Anulusverschlusses: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm 95
Abb. 3.24: Untersuchung des neuartigen Anulusverschlusses: Bewegungsumfang in ° 96
Abb. 3.25: Untersuchung des neuartigen Anulusverschlusses: Intradiskaler Druck in MPa 97
Abb. 3.26: Sinterungstendenz der Wirbelkörperersatzimplantate 98
Abb. 3.27: Sinterungstiefe der Wirbelkörperersatzimplantate 99
Abb. 3.28: Untersuchung des Sinterungsrisikos: Bewegungsumfang in ° 101
Abb. 3.29: Posteriore Sicht auf die zervikale Bandscheibe 102
Abb. 3.30: Untersuchung zervikaler Bandscheibenvorfälle: Bewegungsumfang in ° 103
Abb. 3.31: Last-Verformungs-Hysteresen der ersten Validierungsversuche 105
Abb. 3.32: Bewegungsumfang (grün) und Neutrale Zone (hellgrün) in ° während der ersten Validierungsversuche 107
Abb. 4.1: Transversaler Schnitt durch die lumbale Bandscheibe 122
Abb. 4.2: Last-Verformungs-Hysteresen des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators 135

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1 Prüfmaschinen und Prüfmittel 22

Tab. 2.2 Übersicht der Softwarelimitierungen 26

Tab. 2.3: Präparate, die für die Untersuchung der bereits existierenden Standards und Normen genutzt wurden 34

Tab. 2.4: Programmierung der verschiedenen Protokolle im dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator 35

Tab. 2.5: Mittlere Bewegungsumfänge der lumbalen Wirbelsäulensegmente 38

Tab. 2.6: Präparate und Auswertung der Bandscheibenqualität für die Untersuchung des Rezidivrisikos. 42

Tab. 2.7: Präparate für die Untersuchung des Sinterungsrisikos von Wirbelkörperersatzimplantaten 47

Tab. 2.8: Mittlere Bewegungsumfänge (±SD) der zervikalen Wirbelsäulensegmente 52

Tab. 2.9: Zervikale monosegmentale Präparate 55

Tab. 2.10: Canine Präparate für die Validierung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators 67

Tab. 3.1: Parameter, die während der Defektsetzung und Implantation des neuartigen Nukleusersatzes in Kombination mit einem Anulusverschluss aufgenommen wurden..... 70

Tab. 3.2: Übersicht über die in vitro provozierten Herniationen 78

Tab. 3.3: Übersicht der Reherniationen 88

Tab. 3.4: Versagen des neuartigen Anulusverschlusimplantats 94

Tab. 4.1: Vergleich der Teststandards mit den in vivo auftretenden intradiskalen Druckwerten 115

Tab. 4.2: Übersicht über die Aktivitäten, die bei den unterschiedlichen Defekten zu einem Bandscheibenvorfall (BSV) in Form einer Herniation geführt haben 118

Abkürzungen

Abkürzung	Beschreibung
ASTM	American Society for Testing and Materials
BSV	Bandscheibenvorfall
CT	Computertomografie
IDP	Intradiskaler Druck (engl. Intradiscal pressure)
ISO	International Organization for Standardization
Mini-WiSi	Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator
MRT	Magnetresonanztomografie
NZ	Neutrale Zone
QCT	Quantitative Computertomographie
ROM	Bewegungsumfang (engl. Range of motion)
WiSi	Wirbelsäulenbelastungssimulator

Symbole

Symbol	Beschreibung	Bewegungskomponenten
	Stand	Neutralposition
	Schuhebinden	Flexion
	Fegen mit rotiertem Oberkörper	Flexion, Seitneigung, Axialrotation
	Kisteheben	Flexion, Axiallast
	Kisteheben mit rotiertem Oberkörper	Flexion, Seitneigung, Axialrotation, Axiallast
	Treppesteigen	Neutralposition
	Nutzung des Smartphones	Flexion
	Überkopfarbeit	Extension
	Seitliche Fehlhaltung	Seitneigung
	Rotierte Fehlhaltung	Axialrotation
	Fahren schwerer Fahrzeuge	vibrationsähnliche Axiallast

1. Einleitung

Aufgrund unserer alternden Gesellschaft spielen degenerative Erkrankungen eine zunehmend größere Rolle und rücken vermehrt in den Vordergrund der Medizin. Die Behandlung von Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems ist daher von großer Bedeutung.

In den Industrieländern sind Rücken- und Nackenschmerzen bei den 25- bis 65-Jährigen die Haupterkrankungen, die sich negativ auf die Lebensqualität der Menschen auswirken und waren 2015 weltweit die Hauptursache für Arbeitsunfähigkeit [1]. Von Rückenbeschwerden im Lendenbereich sind 80 % der Bevölkerung mindestens einmal in ihrem Leben betroffen [2]. Von 2005 bis 2015 stieg die globale Prävalenz lumbaler Rückenbeschwerden um 17,3 %, auf mehr als eine halbe Milliarde Erkrankte [1]. Nackenschmerzen wurden global als viertgrößte Ursache für körperliche Einschränkungen eingestuft [3] und wurden in mehreren Studien mit einer jährlichen Prävalenz von bis zu 50 % in der Gesamtbevölkerung beschrieben [4, 5].

Eine der häufigsten Ursachen für Rücken- und Nackenschmerzen ist der Bandscheibenvorfall, bei dem Bandscheibenmaterial aus der Bandscheibe austritt und auf den Spinalkanal drückt. Neben starken Schmerzen kann dies auch zu Taubheit und sogar Lähmungserscheinungen führen. Bei den Bandscheibenbeschwerden ist der lumbale Bandscheibenvorfall die häufigste Ursache. Nur wenige Studien berichten die Inzidenz von zervikalen Bandscheibenvorfällen. Einzelne Studien mit nationalem Fokus lassen die Annahme zu, dass auch global zwischen 15 und 20 % aller Bandscheibenvorfälle in der Halwirbelsäule auftreten [6-8]. Neben konservativen Behandlungsmöglichkeiten gibt es bei schwerwiegenden Symptomen operative Therapien, bei denen das ausgetretene Gewebe bis hin zur kompletten Bandscheibe entfernt und in letzterem Fall durch Implantate ersetzt wird. In der Bandscheibenforschung liegt der Schwerpunkt aktuell auf der Entwicklung biologischer Lösungen. Dabei soll der Degenerationsprozess frühzeitig erkannt und, wenn möglich, verlangsamt werden und dadurch Bandscheibenvorfälle sowie andere Bandscheibenerkrankungen, die mit degenerativen Prozessen zusammenhängen, vermieden werden [9].

Um diese degenerativen Prozessese sowohl besser verstehen als auch innovative Therapiemöglichkeiten erforschen zu können, werden unter anderem experimentelle biomechanische Untersuchungen herangezogen. Ziel ist es dabei, standardisierte und vergleichbare Testbedingungen zu schaffen, die alltägliche, extreme, aber nicht

zerstörerische Lastfälle abbilden [10, 11]. Dadurch kann beurteilt werden, inwieweit Bewegungsabläufe sowie die Lastaufnahme und -übertragung durch Implantate und andere Therapieansätze reproduziert werden können [10]. Für diese Tests stehen quasistatische (1.3.4, 2.0.2) und dynamische (1.3.5, 2.0.2) Prüfmaschinen und Testmethoden zur Verfügung. Individuell können Testprotokolle an die zu untersuchende Wirbelsäulenregion und Erkrankung sowie an die zu testende Spezies, im Rahmen allgemeingültiger Standards (1.3.6) angepasst oder entwickelt werden.

1.1 Volkskrankheit Bandscheibenvorfall – ein mechanisches Versagen?

Bei einem Bandscheibenvorfall oder Bandscheibenherniation tritt ein Teil des gallertartigen Bandscheibenkerns, des Nucleus pulposus, aus der Bandscheibe aus und drückt auf das Rückenmark bzw. die Nervenwurzeln (Abb. 1.1). Die genauen Ursachen und mechanischen Versagensmuster von Bandscheibenvorfällen sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. Als mechanische Hauptursachen lumbaler Bandscheibenvorfälle wurden kombinierte, komplexe Belastungen mit mehreren Freiheitsgraden [12-14], übermäßige, extreme Bewegungen [15-17] sowie degenerations- oder ermüdungsbedingte Vorschädigungen [18] diskutiert.
Klinisch wurde beobachtet, dass mehr als 90 % der symptomatischen lumbalen Bandscheibenherniationen in den Segmenten L4-L5 und L5-S1 auftraten [19-23]. Dabei kam es in 65 % der Fälle aufgrund eines Versagens der Endplatte zu einem Bandscheibenvorfall, bei nur 35 % durch eine Schwachstelle im Anulus fibrosus [24], dem äußeren Faserring (Abb. 1.1). Die Fraktur der knöchernen Endplatte wurde dabei auf Kompressionsüberbelastungen zurückgeführt [18, 25, 26], die Schwachstelle im Anulus hingegen auf eine Delaminierung der Anulusfasern, vor allem durch Torsionsbewegungen [27]. Mehrere In-vitro-Studien wiesen jedoch darauf hin, dass hohe Belastungsraten [12] oder Hyperflexionen [15, 17] ausschlaggebender für das Versagen der Bandscheibe zu sein scheinen als die Torsion. In einer Studie von Wilke et al. konnten Bandscheibenvorfälle im posterioren Anulus durch komplexe Bewegungen, die weit außerhalb physiologischer Werte lagen, erzeugt werden [28]. Das gleiche Belastungsprotokoll verwendeten Berger-Roscher et al. zur biomechanischen Untersuchung des von Rajasekaran et al. klinisch beobachteten Versagensmusters [24]. Tatsächlich konnten am ovinen Bandscheibenmodell Herniationen mit einer sehr ähnlichen Verteilung der Versagensursachen (Endplattenfraktur zu Anulusriss) reproduziert werden [29]. In weiteren Studien an lumbalen Schafssegmenten

konnte durch Wade et al. bestätigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit von Bandscheibenvorfällen mit der Komplexität der Bewegung sowie bei Bewegungen mit hohen Flexionsanteilen zunahm [16, 17].

Diese In-vitro-Ergebnisse konnten auch in Finite-Elemente-Studien simuliert werden [30-32]. Finite-Elemente-Studien von Lu und Schmidt et al. zeigten, dass durch komplexe Belastungsmuster vor allem hohe Spannungen in der posterolateralen Bandscheibe erzeugt werden [31, 32] und bestätigten dadurch die In-vitro-Erkenntnisse von Adams et al. [14].

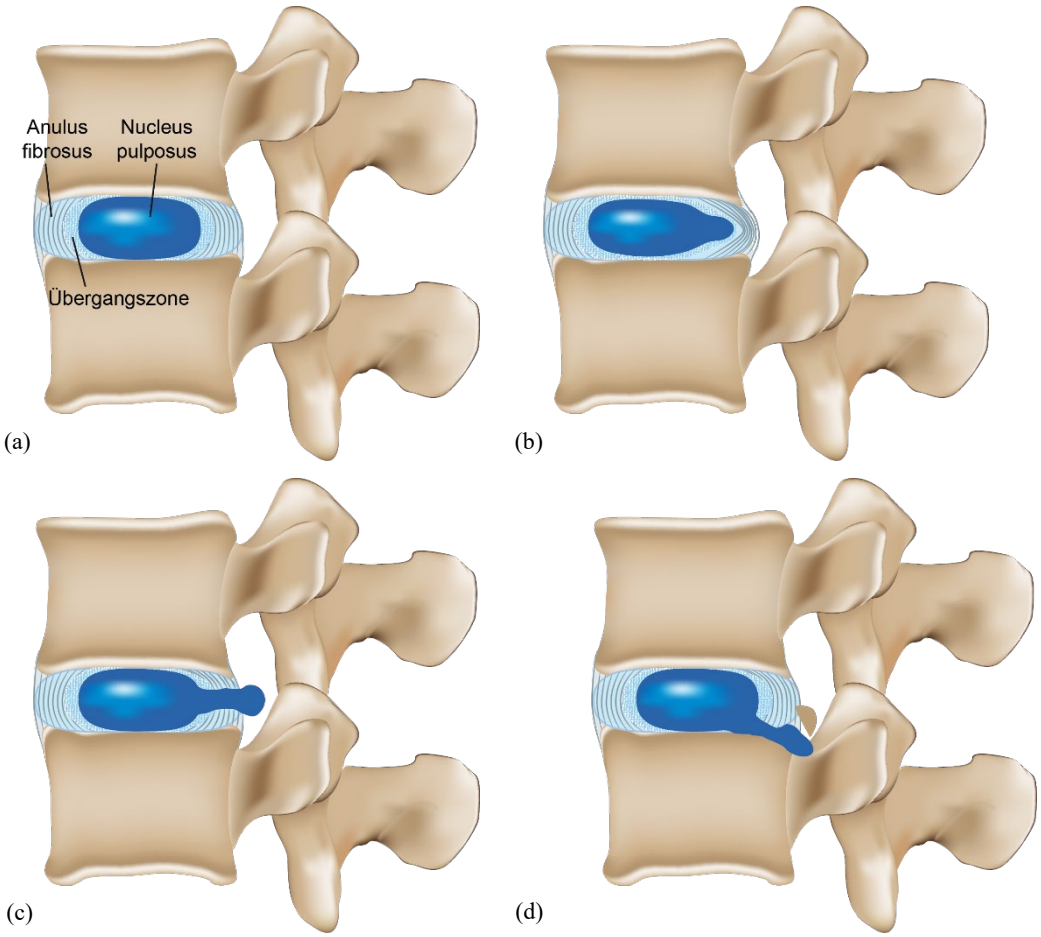


Abb. 1.1: Wirbelsäulensegment mit Bandscheibe (a) Intaktes Segment mit intakter Bandscheibe, bestehend aus Anulus fibrosus, Nucleus pulposus und der dazwischenliegenden Übergangszone. (b) Segment mit einem Bandscheibenvorfall in Form einer Protrusion von Nucleus pulposus im Bereich des posterior Anulus fibrosus, (c) Segment mit Bandscheibenvorfall, bei dem Nucleus pulposus durch den geschädigten Anulus fibrosus extrudierte. (d) Segment mit Bandscheibenvorfall, bei dem Nucleus pulposus durch die frakturierte Endplatte austrat.

Zur Entstehung von Bandscheibenvorfällen in der Halswirbelsäule ist deutlich weniger bekannt als zu Vorfällen in der Lendenwirbelsäule. Im Gegensatz zur lumbalen Bandscheibe besitzt die zervikale Bandscheibe einen deutlich kleineren und faserknorpeligen Nucleus pulposus [33], der im posterioren Bereich nur von einem ganz schmalen Anulus fibrosus geschützt wird [34].

Bandscheibenvorfälle in der Halswirbelsäule treten hauptsächlich in den kaudalen Segmenten und vor allem auf Höhe C6-C7, gefolgt von C5-C6 und C4-C5 bei einem Patientenkollektiv mittleren Alters zwischen 30 und 50 Jahren auf [8, 35, 36]. Lumbale Bandscheibenvorfälle hingegen wurden vermehrt bei jungen Patienten beobachtet [37]. Bandscheibenvorfälle in der Brustwirbelsäule hingegen treten sehr selten auf mit einer Inzidenz von unter 1 % und führen im Allgemeinen zu geringen klinischen Problemen [38, 39].

Symptomatische zervikale Bandscheibenvorfälle, die durch eine Migration von Nukleusmaterial hervorgerufen werden, werden als weiche Bandscheibenvorfälle bezeichnet [40]. Harte Bandscheibenvorfälle hingegen entstehen aufgrund, meist degenerativ bedingter, zervikaler Spondylose oder Foramenstenose [40]. Der weiche Bandscheibenvorfall kann als Extrusion oder Protrusion auftreten, wobei die Protrusion oft als Vorstufe zur Extrusion auftritt und durchaus symptomfrei sein kann [41]. Yamazaki et al. haben 2003 zum einen die Lokalisationen, an denen Nukleusmaterial aus dem Inneren der Bandscheibe pro- bzw. extrudiert, näher betrachtet [42]. Zum anderen stellte er einen Zusammenhang mit der Lokalisation des anschließenden Bandscheibenvorfalls und dem hervorgerufenen Krankheitsbild (Kompression des Spinalkanals oder der Nervenwurzeln) her. Der Spinalkanal wurde in der Mehrzahl der Fälle paramedian komprimiert, obwohl dabei häufiger mediane als paramediane Protrusionen (87 % zu 13 % [43]) beobachtet wurden. Eine Kompression der Nervenwurzeln von lateral wurde in der Mehrzahl der Fälle von medianen oder paramedianen Protrusionen hervorgerufen [42]. Laterale Protrusionen kamen ausnahmslos im Segment C7–Th1 vor [42, 43].

1.2 Operative Therapie von Bandscheibenvorfällen

Ziel der operativen Therapie von Bandscheibenvorfällen ist die Dekompression der Nervenwurzeln und des Spinalkanals durch Entfernung des hernierten Nukleus, um die daraus hervorgehenden Schmerzen und Taubheits- bzw. Lähmungserscheinungen zu beheben [44].

Stand der Technik war lange Zeit die komplette Entfernung der Bandscheibe oder des Nukleusraums (Diskektomie oder totale Nukleotomie). Bereits in den 70er Jahren wurde der konventionelle Ansatz der offenen Operation durch die sogenannte Mikrodiskektomie mit einem mikrochirurgischen Verfahren nach Caspar abgelöst [45]. Ein besseres Outcome mit

weniger traumatischen Schäden konnte dadurch erreicht werden [46, 47]. Um möglichst viel Nukleusgewebe zu entfernen und dadurch mutmaßlich Rezidivvorfällen vorzubeugen, wurde weiterhin eine totale Diskektomie durchgeführt. Denn die Behandlung der Rezidive geht üblicherweise mit einer geringeren Erfolgsrate als die Initialbehandlung einher [48-50]. Ein großer Nachteil der totalen Diskektomie ist die hohe Destabilisierung, weswegen oft in Revisionen eine Versteifung des Segments durchgeführt wurde [46], welche wiederum mit einigen Limitationen und eventuell beschleunigter Degeneration behaftet ist [51, 52]. Um diese Destabilisierung zu vermeiden, wurde immer öfter eine subtotale oder partielle Diskektomie angewandt. 1982 präsentierte Spengler die sogenannte limitierte Diskektomie [53], die sich ähnlich wie der Vorreiter Williams auf die Entfernung des hervorgetretenen Sequesters fokussierte [54] und bei Protrusionen lediglich loses Nukleusgewebe entfernte [53].

Sowohl in der lumbalen als auch in der zervikalen Region werden Diskektomien und Sequestrektomien zur Dekompression durchgeführt. In der zervikalen Wirbelsäule folgt darauf immer noch häufig eine komplette Versteifung des Segments. Die Literatur fokussiert sich daher aktuell stark auf die Bewegungserhaltung über den Einsatz geeigneter Bandscheibenersatzimplantate [40, 55].

Bei der Behandlung lumbaler Bandscheibenvorfälle wurden die zwei Operationsmethoden der partiellen Nukleotomie und der limitierten Diskektomie (oder Sequestrektomie) klinisch kontrovers diskutiert. Tendenziell konnte in einer Arbeit von Carragee et al. bei größeren Anulusdefekten eine leicht erhöhte Rezidivrate bei der limitierten Diskektomie festgestellt werden, ein besseres klinisches Outcome jedoch bei der limitierten Diskektomie [56]. Eine andere Studie von Thomé et al. zeigte eine geringere Rezidivrate bei der Sequestrektomie als bei der partiellen Nukleotomie [23]. Generell kam es bei bis zu 17 % der Bandscheiben, bei denen eine partielle Nukleotomie durchgeführt wurde, zu einer symptomatischen Reherniation [57-62].

Durch biomechanische Studien zur partiellen Nukleotomie in der lumbalen Bandscheibe zeigte sich, dass eine Entnahme von Nukleusmaterial, abhängig des Ausmaßes, zu mehr oder weniger starken Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften und im schlimmsten Fall zu ungünstigen Lastverteilungen in der Bandscheibe führte [63-67]. Dies kann eine beschleunigte Degeneration zur Folge haben [63, 64, 68-70], die sich wiederum in einer schmerzhaften Kompression der Nervenwurzeln [71] äußern kann.

Aufgrund dieser Erkenntnisse und des teilweise bestätigten geringeren Rezidivrisikos fokussieren sich aktuelle Behandlungsmethoden auf den Erhalt der Bandscheibenstrukturen, deren funktionellen Ersatz oder regenerative Ansätze. Vor diesem Hintergrund wurden Nukleusersatzimplantate entwickelt, um die biomechanischen Eigenschaften der intakten Bandscheibe, vor allem die Bandscheibenhöhe, wiederherzustellen [72]. Einige Ersatzimplantate basierten auf Hydrogelen, welche sich vor allem durch ihre Fähigkeit charakterisieren, in der Bandscheibe hydrostatische Eigenschaften wie im intakten Nucleus pulposus aufbauen zu können [73]. Das wohl bekannteste Hydrogel ist der PDN (Prosthetic Disc Nucleus, Raymedica Inc., Bloomington, MN, USA) [74, 75], der zwar generell imstande war, die biomechanischen Eigenschaften wiederherzustellen, allerdings Komplikationen aufgrund von Extrusionen aufwies [73, 76]. Auch andere Nukleusersatzimplantate versagten aufgrund des hohen Extrusionsrisikos [73, 77, 78].
In den folgenden Jahren wurde verstärkt an Anulusverschlusstechniken geforscht, da der Defekt im Anulus fibrosus bei der Behandlung meistens nicht rekonstruiert wurde [44, 79]. Klebeverbindungen oder verschiedene Nahttechniken und -materialien [80, 81] waren allerdings nicht in der Lage, eine Extrusion von Nukleusmaterial oder implantiertem -ersatz zu verhindern [73, 77, 78]. Mechanische Anulusverschlussimplantate mit knöcherner Verankerung in den angrenzenden Wirbelkörpern hingegen schienen vielversprechender zu sein [82, 83] und werden aktuell in der Klinik zur Vermeidung von Reherniationen eingesetzt [84].

1.3 Biomechanische Untersuchungen von Implantaten und Therapien in der Wirbelsäulenforschung

1.3.1 Koordinatensystem und Kinematik

Die Biomechanik der Wirbelsäule hinsichtlich ihrer quasistatischen und dynamischen Eigenschaften wird in dem nach ISO 2631 definierten Koordinatensystem beschrieben [11]. Dieses orientiert sich an den anatomischen Ebenen und Richtungen (Abb. 1.2).

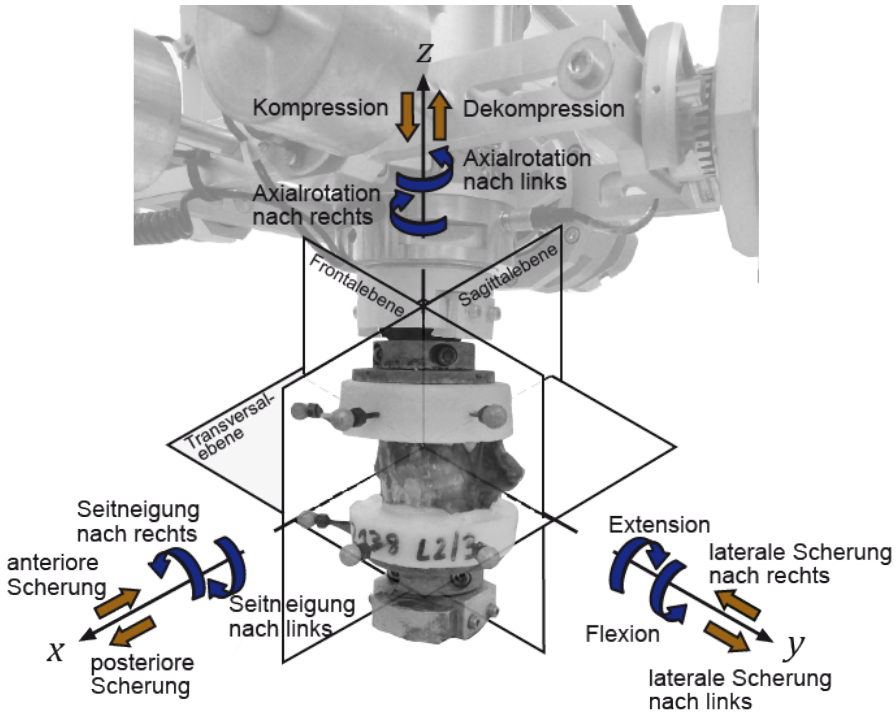


Abb. 1.2: Definition des dreidimensionalen Koordinatensystems nach ISO 2631 zur Beschreibung der Bewegung eines Bewegungssegments anhand der anatomischen Ebenen, in Anlehnung an Wilke et al., Testing criteria for spinal implants: Recommendations for the standardization of in vitro stability testing of spinal implants, European Spine Journal, 1998 [11]. Orthogonal zur Frontalebene liegt die x-Achse, zur Sagittalebene die y-Achse und zur Transversalebene die z-Achse. Die Rotationen um die Achsen sind definiert als Seitneigung nach links/rechts, Flexion-Extension und Axialrotation nach links/rechts sowie die Translationen als anteriore/posteriore Scherung, laterale Scherung nach links/rechts und Dekompression bzw. Kompression.

Durch die gelenkige Verbindung der einzelnen Wirbelkörper über die Bandscheibe sowie die Facettengelenke in der lumbalen Wirbelsäule sowie zusätzlich die Unkovertebralgelenke in der zervikalen Wirbelsäule sind verschiedene Bewegungsarten möglich. Die Hauptbewegung, die in der (lumbalen) Wirbelsäule ausgeführt wird, ist die Flexion-Extension, die Bewegung in der Sagittalebene [85]. Dabei ist nach der ISO 2631 die positive Rotation um die laterolaterale Achse (y-Achse) als Flexion definiert, die negative Rotation als Extension. Als Seitneigung (links bzw. rechts) wird die positive bzw. negative Rotation um die antero-posteriore Achse (x-Achse) bezeichnet. Es resultiert eine laterale Bewegung in der Frontalebene. Die Axialrotation in linker bzw. rechter Richtung ist die Rotation um die kraniokaudale oder longitudinale Achse (z-Achse) und findet in der Transversalebene statt. Die Translationen werden äquivalent bezeichnet als anteriore/posteriore Scherung entlang der x-Achse und laterale Scherung entlang der y-Achse. Die Kompression bzw. Dekompression entlang der z-Achse wird hauptsächlich vom Körpergewicht und der Kräfte stabilisierender Muskeln beeinflusst.

1.3.2 Biomechanische Eigenschaften eines Bewegungssegments

Bewegungsumfang

Die Bewegung in einem Segment wird hauptsächlich über den Bewegungsumfang, der sich aus der neutralen Zone und der elastischen Zone zusammensetzt (Abb. 1.3), biomechanisch charakterisiert [10, 11]. Die maximale Bewegung, die in einer Bewegungsrichtung erreicht wird, ist als Bewegungsumfang definiert. Der Deformationsbereich, der ohne Aufbringen einer Last erreicht wird, wird als neutrale Zone [10, 11] bezeichnet und ist ein Maß für die Laxizität eines Präparats [11]. Dementsprechend bezeichnet die elastische Zone den Deformationsbereich, der unter Angreifen von externen Lasten erreicht wird [10, 11].

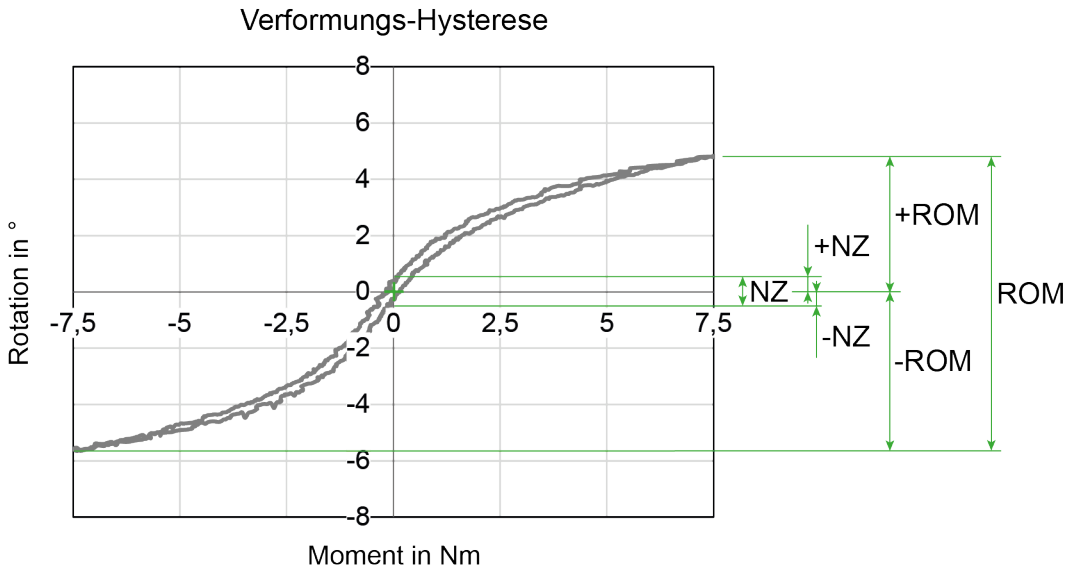


Abb. 1.3: Typischer Hystereseverlauf des Verformungs-Last-Diagramms eines spinalen Bewegungssegments während der Belastung mit einem reinen Moment. Der 3. Zyklus wird zur Bestimmung des Bewegungsumfangs (ROM) eines Wirbelsäulensegments in einer Bewegungsrichtung herangezogen. Die neutrale Zone (NZ) bezeichnet den Bewegungsumfang ohne Lasteinwirkung. Abbildung in Anlehnung an Wilke et al., Testing criteria for spinal implants: Recommendations for the standardization of in vitro stability testing of spinal implants, European Spine Journal, 1998 [11].

Intradiskaler Druck und Axiallasten

Die Bandscheiben, die aus dem inneren gallertartigen Nucleus pulposus, dem äußeren faserartigen Anulus fibrosus und der dazwischenliegenden Übergangszone aufgebaut sind, sind für die gleichmäßige Lastverteilung auf die Wirbelkörper zuständig [86-88]. Der Nucleus pulposus besteht aus einem ungeordneten Netzwerk von Kollagen-Typ-II-Fasern und Proteoglykanen, welche Wassermoleküle binden können [87, 89]. Der Nucleus pulposus wird kraniokaudal von den Wirbelkörperendplatten und zirkumferent von 15-20

gegenläufigen Schichten des Anulus fibrosus [90] begrenzt. Diese Schichten, die sogenannten Laminae, werden von fibrösen Kollagen-Typ-I-Fasern gebildet [87], die in einem Winkel von + bzw. -30° zur Endplatte orientiert sind.

Durch äußere Kräfte und Lasten (z.B. Muskelkräfte oder Gewichtskraft) wird im Nucleus pulposus aufgrund des hohen Wassergehalts ein hydrostatischer Druck [86, 91, 92] erzeugt, wohingegen der Anulus fibrosus die Spannungen aufnimmt und so die Last über das Fasernetzwerk gleichmäßig verteilt [89, 93]. Der hydrostatische Druck zeigt beim Flexibilitätstest im Verlauf über ein aufgebrachtes Moment ebenfalls eine Hysterese (Abb. 1.4).

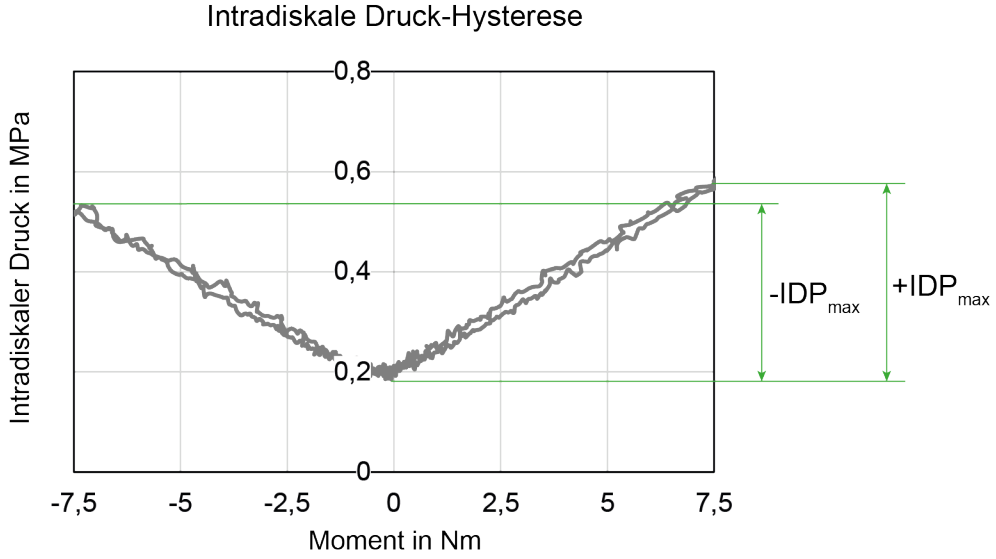


Abb. 1.4: Typischer Hystereseverlauf des Druck-Last-Diagramms eines spinalen Bewegungssegments während der Belastung mit einem reinen Moment. Der 3. Zyklus wird zur Bestimmung des maximalen Drucks in der Bandscheibe (IDP_{max}) in einer Bewegungsrichtung herangezogen.

Die Maximalwerte, die während des dritten Zyklus bei den größten Momenten in einer Bewegungsrichtung erreicht werden, werden üblicherweise zur Auswertung des Druckverhaltens in der Bandscheibe herangezogen. Mit zunehmender Degeneration nimmt der intradiskale Druck [86] ab und die hydrostatischen Druckeigenschaften gehen verloren [94]. In den Anulusfasern hingegen kann es infolge der Degeneration oder aufgrund Überbeanspruchungen zu Mikrofissuren kommen [16, 17, 95], wodurch die gleichmäßige Lastverteilung ebenso gestört wird [87, 88]. Die Stabilität der Bandscheibe, die durch das System aus Anulus fibrosus und Nucleus pulposus aufrecht erhalten wird [88, 93, 96], wird durch degenerative Veränderungen der Strukturen stark beeinflusst [87].

Bandscheibenhöhe

Durch die alltägliche Belastung der Wirbelsäule über den Tag und vor allem bei Flexionsbewegungen und Tragen von Lasten kommt es in der Bandscheibe zu einem Wasserverlust [93, 97, 98]. Dies wird in der Abnahme der Bandscheibenhöhe von 10 % [98] bis sogar 20 % [97] infolge dieses Flüssigkeitsverlustes über den Verlauf eines Tages deutlich [93, 99, 100]. Durch osmotische Vorgänge, die hauptsächlich für die Nährstoffversorgung des Bandscheibengewebes verantwortlich sind [101], kann diesem Flüssigkeitsverlust jedoch entgegengesteuert werden [89, 93]. Vor allem in der Nacht kommt es zur Rehydratation der Bandscheibe und somit zur Wiederherstellung der Bandscheibenhöhe [91, 93, 97, 98, 102-104].

1.3.3 In-vivo-Untersuchungen

…zur Bestimmung des Bewegungsumfangs der lumbalen Wirbelsäule mittels Stereo-Radiographie

Jede Bewegung der Wirbelsäule besteht aus einer Kombination der verschiedenen Rotationen und Translationen in allen Raumrichtungen (Abb. 1.2). Typisch sind gekoppelte Rotationen vor allem zwischen Seitneigung und Axialrotation [105, 106]. 1967 haben Gregersen und Lucas erstmals den Bewegungsumfang der thorakolumbalen Wirbelsäule in vivo an 7 männlichen Probanden bestimmt [107]. Über die Relativbewegungen sogenannter Steinman-Pins, die in die Dornfortsätze der einzelnen Wirbel gesetzt wurden, wurde die Wirbelbewegung gemessen. Nicht-invasive In-vivo-Studien an gesunden Probanden wie die von Adams et al. [15] und Pearcy [105] ermittelten den Bewegungsumfang der lumbalen Wirbelsäule über Röntgen-Funktionsaufnahmen. Adams et al. untersuchten 1982 den Bewegungsumfang von der aufrechten Haltung bis zur maximalen Flexion.
Pearcy hingegen widmete sich 1985 in seiner Studie der ganzheitlichen Bewegungen der lumbalen Bewegungssegmente [105]. Über ein biplanares Röntgensystem mit orthogonal zueinanderstehenden Röntgenröhren (Stereo-Radiographie, Abb. 1.5) konnte er die translatorischen und rotatorischen intervertebralen Bewegungen in allen drei Raumrichtungen auswerten.

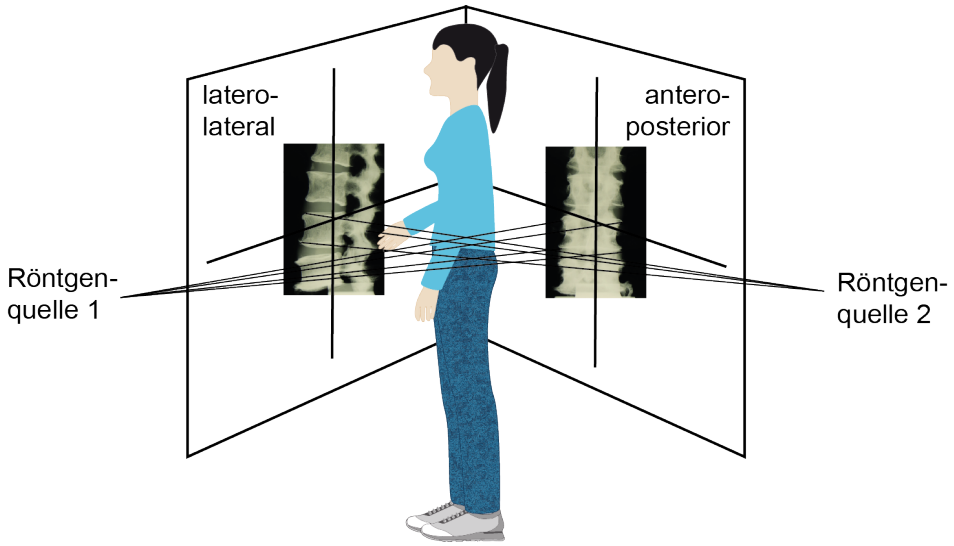


Abb. 1.5: Stereo-Radiographie zur In-vivo-Bestimmung des lumbalen Bewegungsumfangs, angelehnt an Pearcy, Stereo radiography of lumbar spine motion, Acta Orthopaedica Scandinavica, 1985 [105].

Um in vivo die Bewegungsumfänge der Lendenwirbelsäule mit allen gekoppelten Bewegungen zu erfassen, wurden insgesamt 31 gesunde männliche Probanden im Alter von 21 bis 37 Jahren ausgewählt, die eine der drei Hauptbewegungen (11 Flexion-Extension, 10 Axialrotation und 10 Seitneigung) ausführten. Ähnlich wie in der Studie von Adams et al. [15] wurde die Lendenwirbelsäule in der neutralen Ausgangsposition sowie in maximaler Auslenkung, sowohl in positiver als auch in negativer Richtung aufgenommen. Über 9 anatomische Landmarken pro Wirbel wurden die Bewegungen ausgewertet, wovon 4 das lokale Koordinatensystem für jeden Wirbel definierten. Dadurch konnten die maximalen Primärbewegungen in allen drei Raumrichtungen sowie alle zugehörigen gekoppelten Rotationen und Translationen ermittelt werden (A.Appendix 1).

In den 2000ern entwickelten Anderst et al. eine neue Methode, mit der die segmentale Bewegung auch dynamisch gemessen werden konnte [108, 109]. Diese Methode nutzt ein biplanares Hoch-Geschwindigkeits-Röntgen, das mit einem volumetrischen modellbasierten Knochentrackingverfahren kombiniert ist, worüber die dreidimensionale segmentale Bewegung über zweidimensionale Bildgebung in allen Freiheitsgraden gemessen werden kann [108, 110].

…zur Bestimmung des intradiskalen Drucks in der lumbalen Bandscheibe

In den 1960er und 1970er Jahren führten Nachemson et al. einige Studien durch, um den intradiskalen Druck zu bestimmen und dessen Verhalten während verschiedener Alltagsaktivitäten [99, 111-113]. Der intradiskale Druck von 16 Probanden wurden in

insgesamt 18 Bandscheiben der Segmente L3-L4 und L4-L5 gemessen, während die Probanden verschiedene alltägliche Aktivitäten wie Stehen, Sitzen oder Gewichteheben ausführten.

Wilke et al. konnten diese Ergebnisse 1999 in einer erweiterten Studie [91] zum Teil bestätigen und in umfangreichem Maße Daten zu weiteren Aktivitäten, wie beispielsweise beim Sport oder der Variation von Sitzpositionen, erheben. Dazu wurde eine Druckmessonde in die Bandscheibe des Segments L4-L5 eines 45-jährigen Probanden (Gewicht: 70 kg, Größe: 1,68 m) implantiert. Innerhalb von 48 Stunden wurde der intradiskale Druck kontinuierlich aufgezeichnet, während der Proband verschiedenste Aktivitäten ausführte. Der höchste Druck (2,30 MPa) konnte wie auch bei den Studien von Nachemson beim Heben einer Kiste von 20 kg mit rundem Rücken gemessen werden. Das waren etwa 35 % mehr als beim Heben mit geradem Rücken. Ein Vorneüberbeugen ohne Heben einer zusätzlichen Last erhöhte den Bandscheibeninnendruck um mehr als das Doppelte (auf 1,10 MPa) im Vergleich zum entspannten Stehen, währenddessen der Druck 0,50 MPa betrug. Interessanterweise war der Druck beim aktiven Geradesitzen mit 0,55 MPa um fast das Doppelte erhöht im Vergleich zum „Lümmeln“ (0,27 MPa), was scheinbar zu einer Entlastung der Bandscheibe führt. Im Liegen war der gemessene Bandscheibeninendruck mit 0,1 MPa am geringsten. Über Nacht während des Schlafens stieg der Druck um mehr als das Doppelte auf 0,24 MPa an.

1.3.4 In-vitro-Untersuchungen unter quasistatischen Bedingungen

Quasistatische In-vitro-Testmethoden werden genutzt, um die biomechanischen Parameter von Wirbelsäulensegmenten unter möglichst reproduzierbaren Bedingungen zu bestimmen. Neben Versagensprüfungen spielen zerstörungsfreie Stabilitätsprüfungen eine wesentliche Rolle [10]. Implantate oder Operationsmethoden können so direkt im anatomischen Verbund und in einer nahezu physiologischen Umgebung getestet werden, sodass deren Einfluss auf die biomechanischen Eigenschaften der getesteten Wirbelsäulensegmente bestimmt und verglichen werden kann.

Ein Hauptaspekt bei diesen Testungen ist die Standardisierung verschiedener Messungen, um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchungen und Forschungsgruppen herzustellen. In seinem „Conceptual Framework“ stellte Panjabi 1988 Rahmenbedingungen für solche In-vitro-Testungen sowohl hinsichtlich des biomechanischen Konzepts der Testung und des experimentellen Designs als auch der Analyse der Messungen [10] auf. Um

die Reproduzierbarkeit der Messungen zu gewährleisten, schlug Panjabi dreidimensionale Stabilitäts- bzw. Flexibilitätsmessungen unter Verwendung reiner Momente vor, mit denen über die gesamte Länge des Präparats das gleiche Moment in einer Bewegungsrichtung wirkt. Während drei Lastzyklen wurde das Kraft-Weg-Diagramm aufgezeichnet, wobei der dritte Lastzyklus für die Auswertung herangezogen werden sollte. Entsprechend dieser Rahmenbedingungen entwarf Panjabi 1988 ein Testprotokoll, um verschiedene interne Fixateure standardisiert an humanen Wirbelsäulenpräparaten in vitro zu testen [114]. Dazu entwickelte er einen ersten Versuchsaufbau, mit dem die Stabilität der instrumentierten Segmente unter reinen Momenten getestet und miteinander verglichen werden konnte [114]. Mit dem 1994 von Wilke et al. entwickelten universellen Wirbelsäulenbelastungssimulator (2.0.2) [115] können Stabilitäts- bzw. Flexibilitätstestungen sowohl einzelner Segemente als auch ganzer Wirbelsäulen und mit gesamtem Brustkorb durchgeführt werden. Durch Erkenntnisse, die während verschiedenster Testungen erlangt wurden, konnten die von Panjabi formulierten Rahmenbedingungen konkretisiert werden. Wilke et al. stellten diese als ausführlichere Empfehlungen für die Standardisierung von In-vitro-Testungen von Wirbelsäulenimplantaten zusammen [11].

1.3.5 In-vitro- Untersuchungen mit dynamischen Testprotokollen

Zur dynamischen zyklischen Belastung in bisherigen In-vitro-Testprotokollen existieren verschiedene Methoden, die unterschiedliche Lastapplikationen beinhalten. Das wohl einfachste dynamische Protokoll, das zum Beispiel zur Untersuchung des Outcomes bei Cageimplantationen eingesetzt wird, beinhaltet eine rein axiale Last, die zyklisch auf das Präparat aufgebracht wird. Mit dem von Kettler et al. vorgeschlagenen Protokoll sollte der Einfluss von wiederholten Belastungen wie Stehen oder Sitzen im normalen Alltag eines Patienten simuliert werden [116]. Allerdings blieben bei diesem Testprotokoll die physiologischen Bewegungen, die die Wirbelsäule in andere Bewegungsrichtungen erlaubt, unbeachtet. In anderen Testungen wurde daher die axiale Last exzentrisch im anterioren Bereich statt im Zentrum des Präparats aufgebracht [117, 118]. Dadurch wurde die axiale Lastapplikation um eine Flexionsbewegung erweitert und spiegelte so wiederholte Bewegungen in der Hauptbewegungsrichtung der Wirbelsäule [85] wieder [117, 118]. Diese Methode wurde zudem genutzt, um A1 Wirbelkörperfrakturen nach Magerl et al. [119] zu provozieren und auf dieser Basis Stabilisierungsmethoden dynamisch zu untersuchen [117, 118, 120].

Um neben einer reinen Flexion auch eine Extension sowie Seitneigung zu simulieren, wurde die vorherige Testmethode mit exzentrischer Axiallast um eine rotierende Grundplatte erweitert [120-122]. Durch dieses sogenannte „Hula-Hoop“-Testprotokoll wurde ein Moment kreiert, welches um jede Achse, die sich in der Transversalebene befindet, auf das Präparat wirkte. So wurden neben reinen auch komplexe Lastfälle aus Flexion-Extensions- und Seitneigungsbewegungen abgebildet.
Ein erster Ansatz für ein komplexes Testprotokoll wurde 2017 von Berger-Roscher et al. entworfen, bei dem Bewegungen und Belastungen in allen Freiheitsgraden auf ein Bewegungssegment mit einer Frequenz von 2 Hz aufgebracht wurden [29]. Dieses komplexe Protokoll mit 1000 Lastzyklen wurde an lumbalen Bewegungssegmenten von Schafswirbelsäulen angewendet, um die Entstehung von Bandscheibenvorfällen zu untersuchen. Dafür wurden Bewegungsumfänge in jeder Richtung aufgebracht, die dem Doppelten der unter reinen Momenten von ±7,5 Nm gemessenen Bewegungsumfänge [29, 123] entsprachen.

1.3.6 Existierende Normen und Standards für die Testung von Wirbelsäulenimplantaten

Im Rahmen der Entwicklung und Zulassung von Wirbelsäulenimplantaten werden neben Biokompatibilitäts- und Zytotoxizitätstestungen auch verschiedene mechanische Tests durchgeführt [124]. Dafür wurden spezielle Normen und Standards entwickelt, die (komplexe) Belastungsfälle darstellen sollen, um die mechanischen Eigenschaften der Implantate wie Festigkeit oder Abriebeigenschaften zu testen. Für spinale Fusionsimplantate wie Cages oder Wirbelkörperersatzimplantate wird zum einen der Standard der American Society for Testing and Materials (ASTM) F2077-17 [125] herangezogen um zu testen, ob mit dem Implantat eine ausreichende Fusion erreicht werden kann. Dazu werden statisch und dynamisch Kompressions-, Scher- und Torsionstestungen durchgeführt. Zum anderen wird mit der ASTM F2267-04 [126] das Sinterungsrisiko des Implantats in die angrenzenden Wirbelkörper untersucht. Stellvertretend für den Wirbelkörper wird ein Polyurethan-Schaum genutzt und die axiale Kraft wird statisch auf die Probe eingeleitet.
Für die Testung von Bandscheibenimplantaten kommt die ASTM F2346-18 [127] zur Charakterisierung und Ermüdungstestung der Bandscheibenprothese als Äquivalent zur ASTM F2077-17 [125] zum Einsatz. Das Sinterungsverhalten wird ebenfalls mit der ASTM F2267-04 [126] überprüft. Die Norm der Internationalen Organisation für Normung (International Organization for Standardization, ISO 18192-1 [128] bzw. das amerikanische

Äquivalent, die ASTM F2423-11 [129] sind speziell für lumbale und zervikale Bandscheibenprothesen entwickelte Prüfvorschriften, mit denen unter komplexen Last- und Bewegungskombinationen der Verschleiß solcher Prothesen unter dynamischen kombinierten Belastungen untersucht wird [88, 89]. In der ISO 18192-1 [128] wird ein Prüfverfahren für lumbale und zervikale Bandscheibenimplantate beschrieben, bei dem komplexe alternierende kombinierte Rotationsbewegungen der Lenden- und Halswirbelsäule in Kombination mit einer schwellenden Axiallast simuliert werden. Die ASTM F2423-11 [129] ist die amerikanische Variante der ISO 18192-1 [128], die für Verschleiß- und/oder Ermüdungsprüfung eingesetzt wird. Mit ihr können lumbale oder zervikale Bandscheibenprothesen unter funktionalen und dynamischen Belastungen und hoher Zyklenzahl getestet werden.

1.4 Bandscheibenvorfälle in der Veterinärmedizin

Degenerationsbedingte Erkrankungen wie Bandscheibenvorfälle treten nicht nur bei Menschen, sondern auch bei Tieren auf und sind heutzutage vermehrt im Fokus der Forschung. Bandscheibenvorfälle sind ein typisches Krankheitsbild bei chondrodystrophen (zwergwüchsigen) Hunderassen, insbesondere bei Dackeln [130-134]. Aufgrund dieser genetischen Prädisposition können sowohl das typische Krankheitsbild als auch entsprechende Therapiemöglichkeiten biomechanisch unter besonders standardisierten Bedingungen untersucht werden. Eine biomechanische Untersuchung mit existierenden Prüfmaschinen und Testmethoden (1.3) ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da diese auf die Dimensionen der Humanwirbelsäule ausgelegt sind. Hundewirbelsäulen und –segmente sind im Vergleich zu humanen deutlich kleiner.

1.5 Ziele der Arbeit

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, Testmethoden und Prüfmaschinen zu entwickeln, mit denen unter physiologischen Lastbedingungen an verschiedenen Spezies Wirbelsäulenerkrankungen und deren Therapiemöglichkeiten erforscht werden können (Abb. 1.6). Um dieses Ziel zu erreichen, sollten zunächst bestehende Testprotokolle angewandt und analysiert werden. Auf dieser Basis sollte dann eine neue Testmethode zur Simulation physiologischer Lastfälle entwickelt werden, die anschließend in mehreren Studien angewandt werden sollte, um degenerative Erkrankungen, vor allem Bandscheibenvorfälle, beim Menschen biomechanisch weiter zu untersuchen.

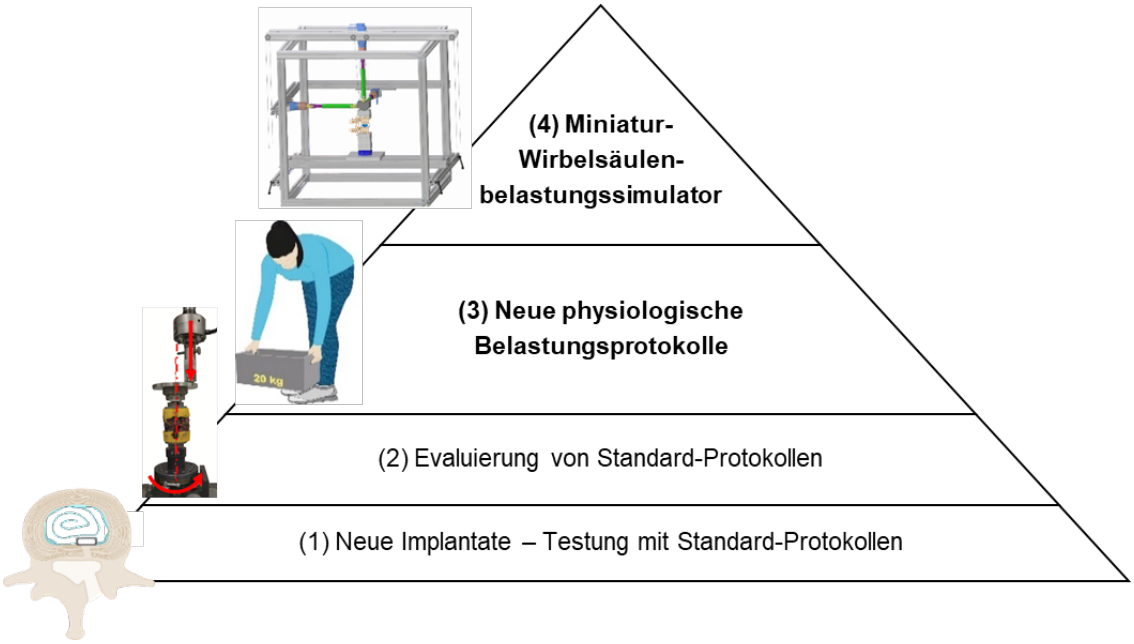


Abb. 1.6: Schematische Darstellung des Aufbaus der vorliegenden Doktorarbeit, um das Primärziel zu erreichen, neue Methoden und eine Prüfmaschine für In-vitro-Testungen an der Wirbelsäule zu entwickeln, mit denen unter physiologischen Lastbedingungen an verschiedenen Spezies Wirbelsäulenerkrankungen und Therapiemöglichkeiten erforscht werden können. (1) Untersuchung einer neuartigen Implantatkombination mit existierenden Testprotokollen, (2) Untersuchung von Standard-Testprotokollen, (3) Entwicklung neuer physiologischer Belastungsprotokolle, (4) Entwicklung eines Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur Untersuchung von Kleintierwirbelsäulen

Um die biomechanischen Testmethoden aus der humanen Wirbelsäulenforschung auf Kleintiere zu übertragen, sollte im letzten Teil dieser Doktorarbeit eine Prüfmaschine zur quasistatischen Testung von Kleintierwirbelsäulen entwickelt werden.

1.5.1 Biomechanische Testung einer neuartigen Implantatkombination aus Nukleusersatz und Anulusverschluss

In der ersten Studie dieser Arbeit wurde ein neuartiges Nukleusersatzimplantat in Kombination mit einem Anulusverschluss getestet (Abb. 1.6). Ziel war es, ein standardisiertes, anerkanntes dynamisches Testprotokoll anzuwenden, um die neuartige Implantatkombination mit den Resultaten der vorangegangenen Studien, in der die beiden Implantattypen einzeln getestet wurden [67, 83], vergleichen zu können.

1.5.2 Spiegeln existierende Standard-Testprotokolle physiologische Belastungsszenarien wider?

Die zweite Studie wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob existierende Testprotokolle verschiedener Normen und Standards physiologische Belastungsszenarien abbilden und wenn ja, welche (Abb. 1.6). Das erste zu evaluierende dynamische Testprotokoll, das sogenannte „Hula-Hoop"-Testprotokoll, wurde unter dem Gesichtspunkt entwickelt, kombinierte Dauerbelastungen aus Flexion-Extension und Seitneigung zu simulieren. Zwei ASTM- und ISO-Normen hingegen sollen kombinierte Worst-Case-Lastfälle unter physiologischen Belastungsbedingungen simulieren. Über den intradiskalen Druck, der während der Protokolle gemessen wurde, sollte dies validiert werden.

1.5.3 Entwicklung einer neuen physiologischen Testmethode zur Simulation von Alltagsaktivitäten

Ein Hauptziel dieser Doktorarbeit war die Entwicklung und Validierung einer neuen physiologischen Testmethode, mit der es möglich sein soll, Alltagsaktivitäten des Patienten zu simulieren (Abb. 1.6). Darauf basierend sollte die Entstehung und Therapie degenerativer Erkrankungen unter physiologischen Testbedingungen und alltäglich auftretenden (Worst-Case-) Bedingungen in verschiedenen Studien untersucht werden, unter anderem

- die Entstehung von lumbalen Bandscheibenvorfällen im Alltag und der Einfluss verschiedener Aktivitäten auf das Risiko eines lumbalen Bandscheibenvorfalls,
- der Einfluss unterschiedlicher Arten und Größen des Anulusdefekts auf das Risiko, dass ein lumbaler Bandscheibenvorfall entsteht,

- das Rezidivrisiko in Abhängigkeit der Operationsmethode,
- das Potential eines neuartigen Anulusverschlussimplantats ohne knöcherne Verankerung
- das Sinterungsverhalten von Wirbelkörperersatzimplantaten an osteoporotischen Wirbelsäulen in Abhängigkeit der Patientenaktivität und der Implantatgeometrie
- die Entstehung zervikaler Bandscheibenvorfälle und der Einfluss von Schädigungen des posterioren Längsbands auf den Vorfall.

1.5.4 Entwicklung eines Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren

Das letzte Ziel dieser Doktorarbeit bestand darin, einen neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator für biomechanische Untersuchungen an Kleintierwirbelsäulen zu entwickeln (Abb. 1.6). Dieser soll mobil in verschiedenen Instituten, zunächst in Europa einsetzbar sein, welche Bandscheibenvorfälle an Kleintieren untersuchen und regenerative Therapieformen für die Veterinär- und Humanmedizin entwickeln. Die Prüfmaschine soll zunächst quasistatische Flexibilitätstestungen unter Verwendung reiner Momente in allen drei Bewegungsrichtungen und unter Beibehaltung aller 6 Freiheitsgrade ermöglichen.

Mit dieser Doktorarbeit sollte eine Grundlage geschaffen werden, um biomechanische In-vitro-Testungen so zu gestalten, dass Therapien für degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule unter Bedingungen, die im Alltag der Patienten tatsächlich existieren, untersucht werden können.

2. Material und Methoden

2.0 Allgemeine Methoden

Für alle Studien, die Teil dieser Arbeit sind, wurden bei der Ethikkommission der Universität Ulm ein entsprechendes Ethikvotum zur Verwendung von Humanpräparaten eingeholt. Alle beteiligten Parteien verpflichteten sich zu einem ethischen Umgang mit den gespendeten Präparaten.

2.0.1 Präparateauswahl und Vorbereitung der Präparate

Alle humanen Wirbelsäulenpräparate, die für diese Doktorarbeit verwendet wurden, stammen von Körperspendern, die von Körperspende-Organisationen (Anatomic Gifts Registry Inc., Hanover, Maryland, USA; Science Care Inc., Phoenix, Arizona, USA) oder durch Körperspenden an Pathologieabteilungen deutscher Unikliniken bezogen werden konnten. Daten wie Geschlecht und Alter der Spender sowie Todesursache und Vorerkrankungen wurden anonymisiert durch die Spenderquelle bereitgestellt. Dadurch war es möglich, die Spender entspechend der jeweiligen Anforderungen auszuwählen und auf die Studien aufzuteilen. Generell wurden Spender ausgeschlossen, deren Krankheitshistorie eine Tumorerkrankung oder biomechanisch relevante Erkrankungen (Deformitäten, Frakturen, Fusionen, Bandscheibenvorfälle, Einsatz von Implantaten) der in den für die Studien ausgewählten Wirbelsäulenbereichen vorwies. Um anatomische Parameter sowie die Knochen- und Bandscheibenqualität weiterführend zu beurteilen, wurden Aufnahmen per Computertomographie (CT), teilweise Quantitativer Computertomographie (QCT) oder Magnetresozanztomographie (MRT) erstellt (2.0.3). Generell wurden Präparate ausgeschlossen, bei denen anhand der Bildgebung oder während der Präparation ossäre, ligamentäre oder chondrale Verletzungen relevanter Strukturen festgestellt wurden.

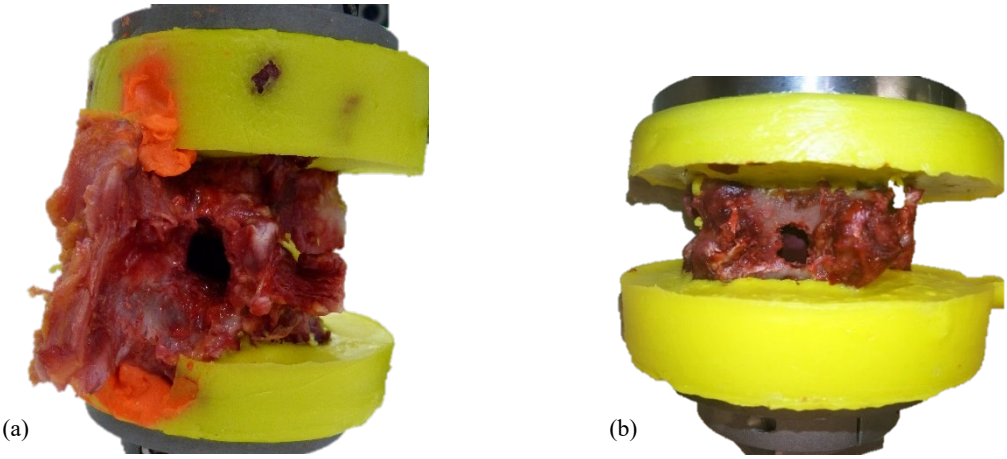
Vorbereitung der Präparate

Die Wirbelsäulenpräparate wurden den Spendern post mortem entnommen und entsprechend geltender Empfehlungen [11] bis zur Vorbereitung der Testung tiefgefroren (-20 °C) in drei versiegelten Polyethylenbeuteln gelagert. Vor der Präparation bzw. Testung wurden die Präparate in einem klimatisierten Kühlraum schonend bei +4 °C über einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden (je nach Masse des umgebenden Weichteilgewebes)

aufgetaut. Die Gesamtzeit, in der die Präparate im aufgetauten Zustand waren, betrug nicht mehr als 20 h, um zu vermeiden, dass sich die biomechanischen Eigenschaften aufgrund beginnender Zersetzungsprozesse ändern [11, 135].
In Vorbereitung auf die Testung der Wirbelsäulen wurde das gesamte umliegende Weichteil- und Muskelgewebe vorsichtig entfernt, wobei alle knöchernen und ligamentären Strukturen sowie Bandscheiben und Facettenkapseln intakt blieben [11]. Die ausgewählten Segmente wurden aus den Wirbelsäulen herausgetrennt, wobei die kranial und kaudal angrenzenden Bandscheiben inklusive der knorpeligen Endplatten vollständig entfernt wurden.
Der kraniale und kaudale Wirbelkörper wurde jeweils zentral in Polymethylmethacrylat (PMMA, Technovit 3040, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland) eingebettet [11]. Um die Präparate standardisiert und schnell in die Prüfmaschinen einspannen zu können, wurden Flansche koaxial zur Einbettung angebracht. Alle Präparate wurden zwischen Präparations- und Testschritten mit in physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %-Lösung, Fresenius Kabi France, Sévres Cedex, Frankreich) getränkten Kompressen umwickelt, um ein Austrocknen zu vermeiden [11, 96].

Posteriorer Zugang durch Laminotomie

Bei den Studien, in denen Bandscheibenvorfälle untersucht wurden, war es notwendig, eine Fensterung der Präparate durchzuführen, um Zugang zum posterioren Anulus fibrosus zu erhalten. Eine unilaterale Laminotomie (Abb. 2.1) wurde durchgeführt, bei der mithilfe eines Rangeurs das Gewebe zwischen den Wirbelbögen sowie der Rand des knöchernen Wirbelbogens reseziert wurden. Dabei wurde versucht, bewegungsrelevante und stabilisierende Strukturen nicht zu beschädigen und gelenkige Verbindungen zwischen den Wirbelkörpern wurden komplett erhalten. Die Laminotomie diente zum einen der makroskopischen und visuellen Beurteilung des posterioren Anulus fibrosus bei der Provokation von Bandscheibenvorfällen. Zum anderen wurden durch den Zugang verschiedene Defekte gesetzt (2.1.2, 2.3.5, 2.3.6, 2.3.10) und diverse Operationsmethoden durchgeführt (2.1.3, 2.3.7, 2.3.8).



(a) (b)

Abb. 2.1: Laminotomie am eingebetteten Präparat (a) in der Lendenwirbelsäule und (b) in der Halswirbelsäule.

Gewichts- und Volumenbestimmung von entnommenem Nukleusmaterial

In den Fällen, in denen Nukleusgewebe entnommen wurde, wurde zunächst das Nettogewicht mit einer digitalen Waage (Auflösung 0,1 g, Ohaus LS5000 Portable Standard 5000 g, Ohaus Europe GmbH, Nänikon, Schweiz) und dem Taragewicht einer leeren 1-ml-Spritze bestimmt. Dann wurde das Nukleusgewebe zur Volumenmessung und Aufbewahrung in diese 1-ml-Spritze (Braun Aesculap, Tuttlingen, Deutschland) gegeben. Nach der Volumenbestimmung wurde die Spritze mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt, um das entnommene Gewebe feuchtzuhalten.

2.0.2 Relevante Prüfmaschinen, Prüfmittel und Testparameter

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Prüfmaschinen und Prüfmittel genutzt, um diverse Testparameter zu bestimmen (Tab. 2.1). Unter anderem kamen sowohl quasistatische als auch dynamische Testmethoden sowie bildgebende Verfahren (2.0.3) zum Einsatz.

Tab. 2.1 Prüfmaschinen und Prüfmittel sowie Art der Testung oder Auswertung, die zur Ermittlung der verschiedenen Testparameter genutzt wurden

Prüfmaschine/-mittel	Art der Testung bzw. Auswertung	Testparameter
Wirbelsäulenbelastungssimulator • mit Bewegungsmesssystem • mit Druckmesssonde	Flexibilitätstest • (mit Bewegungsmessung) • (mit Druckmessung)	• Bewegungsumfang • (Intradiskaler Druck)
Servohydraulische Materialprüfmaschine (Instron)	• Quasistatische Lastaufbringung • Dynamische zyklische Belastung („Hula-Hoop"-Test)	• Änderung der Bandscheibenhöhe
Dynamischer Bandscheibenbelastungssimulator (mit Druckmesssonde)	• Dynamische zyklische Belastung mit individuellen Testprotokollen (inkl. Drucküberwachung)	• Intradiskaler Druck für die Kalibrierung des physiologischen Testprotokolls
Computertomograph (CT)	• Bildgebung • Quantitative CT (QCT)	• Höhe des Bandscheibenfachs • Knochendichte
Magnetresonanztomograph (MRT)	• Bildgebung	• Degenerationsgrad nach Pfirrmann [136] bzw. Miyazaki [137]
Machine Learning Algorithmus zur Degenerationsgradbestimmung	• Automatisierte Auswertung von MRT-Bildern	• Degenerationsgrad nach Pfirrmann [136]
Röntgengeräte (Faxitron, C-Bogen)	• Standardisierte Röntgenaufnahmen (antero-posterior, latero-lateral, kranio-kaudal)	• Zustand der Präparate • Qualität der Implantation • Sinterungsverhalten

Quasistatischer Wirbelsäulenbelastungssimulator

Mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] wurden Flexibilitätstests an den Wirbelsäulensegmenten durchgeführt (Abb. 2.2). Das zu testende Segment wurde dazu mit dem kaudalen Ende fest in die Prüfmaschine eingespannt und kranial an einem Kardangelenk befestigt, das eine Bewegung in allen 6 Freiheitsgraden (Abb. 1.2) ermöglicht. An diesem Kardangelenk greifen 3 Motoren an, über die reine Momente in den Bewegungsrichtungen Flexion/Extension, linke/rechte Seitneigung, und linke/rechte Axialrotation aufgebracht wurden. Die Belastung erfolgte für 3,5 Zyklen mit einer konstanten Rotationsgeschwindigkeit von 1,5°/s. Für die Datenauswertung wurde standardmäßig der dritte Belastungszyklus verwendet [11, 115], um das biomechanische Verhalten reproduzierbar zu untersuchen. Die ersten beiden Zyklen dienten der Präkonditionierung, um die viskoelastischen Effekte der Segmentbewegung zu minimieren [11].

Die maximalen Prüfmomente, die beim Flexibilitätstest aufgebracht wurden, variierten je nach Spezies und Region. Entsprechend allgemeiner anerkannter Empfehlungen für die Standardisierung von In-vitro-Flexibilitätstestungen an humanen Wirbelsäulensegmenten [11] wurden lumbale Segmente mit reinen Momenten von ±7,5 Nm getestet. Für zervikale Wirbelsäulensegmente wurden ±2 Nm vorgeschlagen. Bei osteoporotischen Präparaten wurde festgelegt, das Prüfmoment zu halbieren.

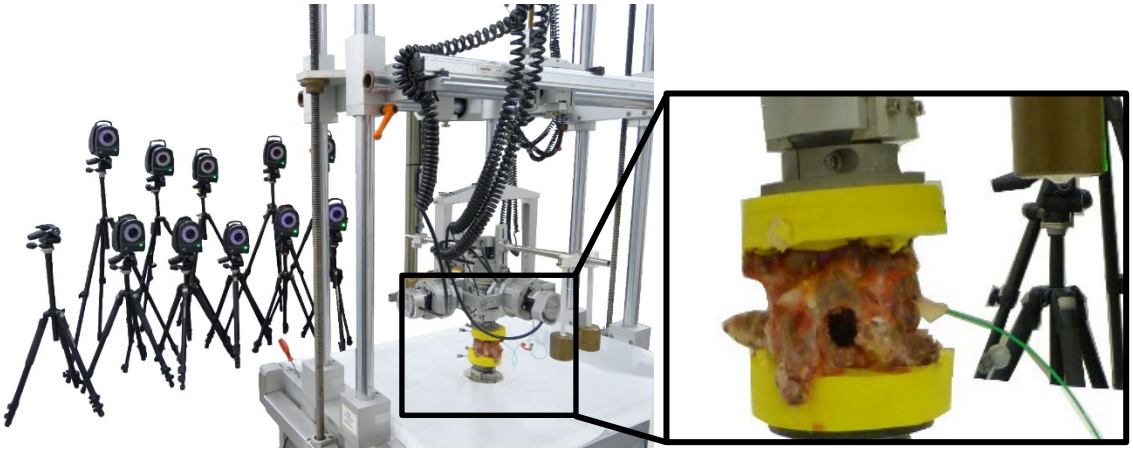


Abb. 2.2: Wirbelsäulenbelastungssimulator mit Bewegungsmessssystem (Gesamtansicht links) zur Bestimmung des Bewegungsumfangs während des Flexibilitätstests eines Bewegungssegments. In diesem Bewegungssegment wurde während des Flexibilitätstests auch die Messung des intradiskalen Drucks mit einer implantierten Druckmesssonde (grün) durchgeführt (Detailansicht rechts).

Messung des Bewegungsumfangs und des intradiskalen Drucks

Die Bewegungsaufnahme erfolgte über das Bewegungsmesssystem Vicon (Vicon Motion Systems Ltd, Oxford, Großbritannien) mit mindestens 6 Kameras (Typ MX13) (Abb. 2.2), das die Bewegung reflektierender Marker im dreidimensionalen Raum erkennt und berechnet (Software Vicon Nexus 1.4.116). Dafür wurden in jedem Wirbelkörper 3 Marker befestigt, über die in der Software ein lokales Koordinatensystem aufgespannt wird, um die Relativbewegungen zwischen den Wirbelkörpern zu messen.

Während des Flexibilitätstests konnte ebenfalls der Verlauf des intradiskalen Drucks über die Belastung gemessen werden. Die Messung des Bandscheibeninnendrucks wurde bei der Methodenentwicklung zur Simulation physiologischer Belastungen sowie bei den lumbalen Bandscheibenexperimenten angewendet. Dafür wurde eine piezoresistente Druckmesssonde mit einem Messbereich von 50 bar und einem Durchmesser von 1,5 mm (Mammendorfer Institut für Physik und Medizin GmbH, Mammendorf, Deutschland) zentral in den Nucleus pulposus implantiert. Die Implantation erfolgte von rechts lateral (Abb. 2.2) und unter Röntgenkontrolle mit einem C-Bogen (2.0.3).

Servohydraulische Materialprüfmaschine

Mit der servohydraulischen Materialprüfmaschine (Instron 8871, Darmstadt, Deutschland) können axiale Lasten von bis zu 25 kN sowohl quasistatisch als auch dynamisch aufgebracht werden. In vorangegangenen Studien resultierten daraus verschiedene Protokolle [83, 116, 117, 120, 121], die als Standard für biomechanische Testungen von Wirbelsäulensegmenten etabliert werden konnten.

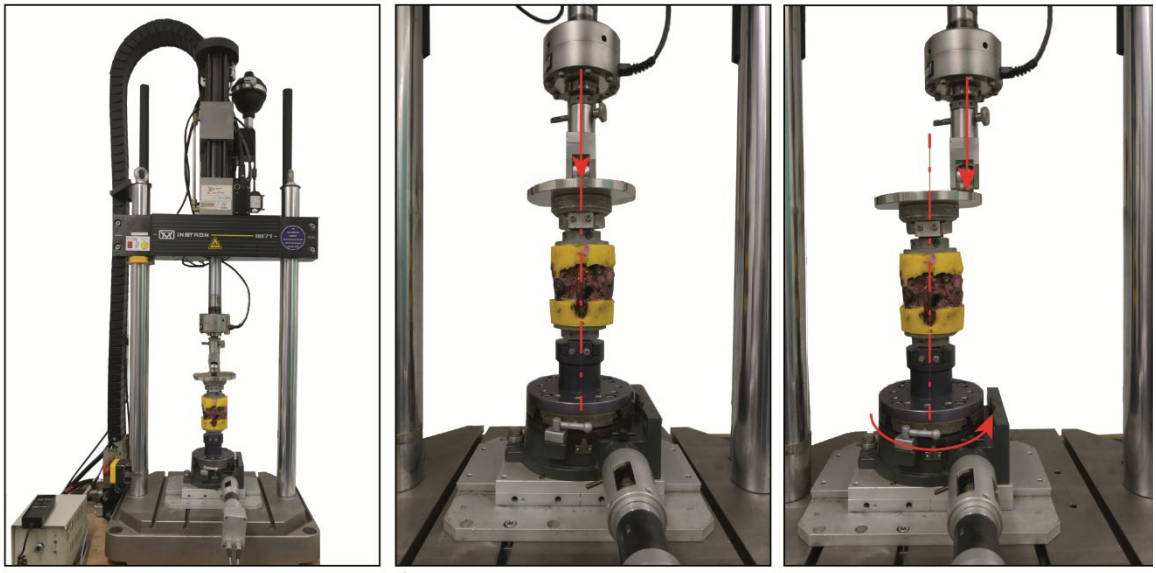


Abb. 2.3: Servohydraulische Materialprüfmaschine (Instron 8871, Darmstadt, Deutschland) zur Aufbringung quasistatischer und dynamischer axialer Kräfte. (a) Gesamter Aufbau mit eingespanntem Präparat, (b) Messung der Änderung der Bandscheibenhöhe über Aufbringung einer konstanten zentral angreifenden Axiallast (c) zyklische dynamische Beanspruchung („Hula-Hoop"-Testprotokoll) mit exzentrisch aufgebrachter Axiallast während das Präparat auf der drehenden Grundplatte rotiert, aus: Zengerle et al., Nucleus replacement could get a new chance with annulus closure, European Spine Journal, 2020 [138].

Quasistatische Bestimmung der Änderung der Bandscheibenhöhe

Um die Änderung der Bandscheibenhöhe zu messen, wurde entsprechend eines Protokolls nach Wilke et al. [83] eine axiale Last von 100 N über einen planaren Aufsatz am Kolben der Prüfmaschine zentrisch auf die Präparate aufgebracht (Abb. 2.3). Diese Axiallast wurde für 5 s gehalten. Die Wegänderung wurde aufgenommen und als Maß für die Änderung der Bandscheibenhöhe herangezogen.

Dynamische zyklische Langzeitbelastung – „Hula-Hoop"-Test

Für die zyklische Langzeitbelastung entsprechend des „Hula-Hoop"-Testprotokolls nach Kettler und Wilke et al. [120, 121] wurde ein Radstempel am Zylinder der

Materialprüfmaschine montiert sowie das Präparat auf einer rotierenden Grundplatte angebracht. Diese rotiert mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 360°/min und wird exzentrisch (30 mm) zur Kraftlinie der Axiallast in der Prüfmaschine befestigt. Die Axiallast mit einer Lastamplitude von 100 N – 600 N bei 5 Hz wirkt daher über den Radstempel auf das Präparat. Ein üblicher „Hula-Hoop“-Test zur Simulation des Langzeitverhaltens eines Präparats beinhaltet 100.000 Lastzyklen.

Dynamischer Bandscheibenbelastungssimulator

Der dynamische Bandscheibenbelastungssimulator wurde 2016 von Wilke et al. [28] entwickelt, um in allen 6 Freiheitsgraden dynamische Belastungen auf Bewegungssegmente aufzubringen (Abb. 2.4).

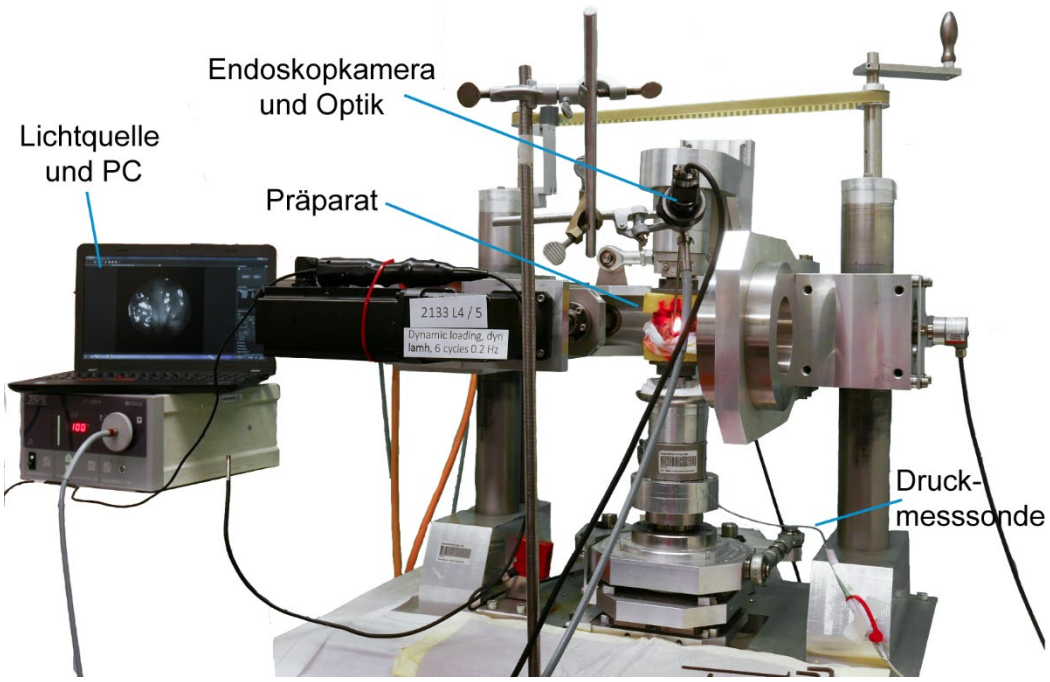


Abb. 2.4: Dynamischer Bandscheibenbelastungssimulator nach Wilke et al. [28] mit Druckmessung und endoskopischer Kamera zur Aufnahme des posterioren Anulus.

Mit dieser Prüfmaschine wurden komplexe Belastungen simuliert, um Bandscheibenschäden hervorzurufen und die entsprechenden Versagensmechanismen zu untersuchen. Das Präparat wurde kaudal über einen 6-Komponenten-Kraft-Momentaufnehmer auf einem x-y-z-Tisch fixiert, über den die Translationen sowie die Rotation um die z-Achse (Axialrotation) eingeleitet wurden. Kranial wurde das Präparat an einer Schwinge montiert, über die Flexion-Extensions- sowie Seitneigungs-Bewegungen (Rotation um die y- bzw. x-Achse) eingeleitet wurden. Bis auf

die axiale Kompression (Kraft entlang der z-Achse) wurden alle Komponenten weggeregelt. Innerhalb der Softwarelimits (Tab. 2.2) wurden Rotationen bis ±20,5° sowie eine axiale Verschiebung bis maximal ±6,0 mm aufgebracht. Aus einer Kombination dieser Bewegungen resultierten Lasten von bis zu 10 kN in axialer Kompression, Scherkräfte bis zu 2 kN sowie Drehmomente von bis zu 100 Nm in Flexion-Extension und Seitneigung bzw. 80 Nm in Axialrotation (Tab. 2.2). Die Lastapplikation war bis zu einer Frequenz von 5 Hz möglich. Zum Schutz der Prümaschine, vor allem der Motoren und des Kraft-Momenten-Sensors wurden die Maximalkräfte und –momente sowie Rotationen und Translationen softwareseitig limitiert (Tab. 2.2).

Tab. 2.2 Übersicht der Softwarelimitierungen für die jeweiligen Kanäle

Komponente	Raumrichtung	Messbereich (Hardware)	Obere Grenze (Software)	Untere Grenze (Software)
Rotation in °	Flexion-Extension	±45,0	+20,5	-20,5
	Seitneigung	±45,0	+20,5	-20,5
	Axialrotation	±45,0	+20,5	-20,5
Translation in mm	Anteriore/posteriore Scherung	±20,0	+10,5	-5,0
	Laterale Scherung	±20,0	+6,5	-9,0
	Axiale Verschiebung	±50,0	+6,0	-6,0
Kraft in N	anteriore/posteriore Scherkraft F_x	±2000	+1500	-1500
	laterale Scherkraft F_y	±2000	+1500	-1500
	Axiale Kompression F_z	±10000	+800	-4000
Moment in Nm	Flexion / Extension M_x	±100	+70	-70
	Seitneigung M_y	±100	+70	-70
	Axialrotation M_z	±80	+40	-40
Druck in bar	Intradiskaler Druck IDP	±50	+40	-40

An den Regler des dynamischen Bandscheibenbelastungssimulators (Flextest 40, MTS Systems GmbH, Berlin, Deutschland) können bis zu zwei externe Sensoren angeschlossen werden. Für die neue physiologische Methode wurde die intradiskale Druckmesssonde angeschlossen, die auch für den Flexibilitätstest im Wirbelsäulenbelastungssimulator genutzt wurde.

2.0.3 Bildgebende Verfahren

Für die Auswahl der Präparate, zur Bestimmung anatomischer Parameter wie der Bandscheibenhöhe oder zur Auswahl der geeigneten Implantate (Wirbelkörperersatz,

Anulusverschluss) sowie zur Kontrolle der verschiedenen Testschritte wurden diverse bildgebende Verfahren angewandt.

Mit einem Röntgengerät (Faxitron 8050-010, Rohde & Schwarz GmbH & Co. KG, München, Deutschland bzw. AJEX 140H, Blach Röntgensysteme, Assamstadt, Deutschland) wurden standardisierte Röntgenbilder aus den verschiedenen relevanten anatomischen Richtungen (antero-posterior, latero-lateral, kranio-kaudal) aufgenommen. Dazu wurde ein speziell entwickelter Fixationsrahmen verwendet, in dem die Präparate standardisiert eingespannt werden konnten. Der Abstand von der Quelle zur Folie lag konstant bei 60 cm. Die standardisierte Bildgebung wurde nach jedem relevanten Testschritt wie einer Defektsetzung, Implantation oder nach dynamischen Testungen wiederholt.

Der C-Bogen (Exposcop CB7-D, Ziehm Imaging GmbH, Nürnberg, Deutschland) hingegen ist ein mobiles Röntgengerät, das hauptsächlich zur Positionskontrolle der Druckmesssonde (2.0.1) und der Implantate eingesetzt wurde. Zudem wurde der C-Bogen genutzt, um den Verlauf der Position der Wirbelkörperersatzimplantate während der Flexibilitätstests zu beurteilen.

Von jedem Präparat wurden vor der Präparation ganzheitliche Aufnahmen mittels Computertomographie (CT, Somatom Definition AS, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) und Magnetresonanztomographie (MRT, Feldstärke 1,5 T, Magnetom Aera, Siemens GmbH, Deutschland) durchgeführt. Diese wurden genutzt, um die Präparate auszuwählen und anhand der MRT-Aufnahmen den Degenerationsgrad zu bestimmen. Bei alterskritischen Präparaten, die für die Testung des Nukleusersatzes (2.1) oder für die Übertragung der Methode auf osteoporotische Präparate genutzt wurden, wurde die Knochendichte mittels Quantitativer Computertomographie (QCT, Somatom Definition AS, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) bestimmt.

Bei den Untersuchungen zur Entstehung von Bandscheibenvorfällen (2.3.4 – 2.3.8) wurde der posteriore Anulus fibrosus mit einer Endoskopkamera (Endoskop, 4 mm und Optik: PANOVIEW, Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Deutschland; Lichtquelle: D-Light-N, 20t33420 KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland; Kamera: xiQ, XIMEA GmbH, Münster, Deutschland) während der dynamischen Belastung aufgenommen (Abb. 2.4). Über diese Videos wurde analysiert, welche Belastung und welcher Belastungszyklus genau zum Bandscheibenvorfall geführt hat.

Die Präparate, an denen die Methodenvalidierung durchgeführt wurde (2.3.4), wurden nach der Testung in einem hochauflösenden Kleintier-MRT (Feldstärke 11,7 T, Auflösung 100 µm, BioSpec 117/16, Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland)

aufgenommen. Dafür mussten einige Strukturen der Präparate entfernt werden, sodass diese maximal einen Durchmesser von 72 mm hatten. Die Einbettungen wurden vollständig entfernt und die posterioren Elemente reseziert. Dabei blieben die Wirbelkörper intakt und die Bandscheibe mit dem hervorgetretenen Material unangetastet. Die Präparate wurden bis zum Tag der MRT-Aufnahme eingefroren und während des Scans im aufgetauten Zustand mit in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Kompressen feucht gehalten.

Bestimmung des Degenerationsgrads

Der Degenerationsgrad der Segmente wurde sowohl für die lumbale als auch für die zervikale Wirbelsäule mittels Klassifikationen bestimmt, die auf T2-gewichteten MRT-Aufnahmen beruhen. Für die Lendenwirbelsäule wurde die Klassifikation nach Pfirrmann et al. [136] genutzt. Dabei wird die Signalintensität in der Bandscheibe, die Nukleusstruktur, die Unterscheidung zwischen Nucleus pulposus und Anulus fibrosus sowie die Bandscheibenhöhe beurteilt. Ein Pfirrmann-Grad von 1 entspricht einer nicht-degenerierten Bandscheibe, ein Pfirrmann-Grad von 5 einer starken Degeneration. Die Bestimmung des Pfirrmann-Degenerationsgrads erfolgte über den von Niemeyer et al. entwickelten Deep Learning Algorithmus [139]. Das Klassifikationsschema für die Halswirbelsäule beruht auf ähnlichen Kriterien und wurde von Miyazaki et al. [137] entwickelt. Die Bestimmung des Degenerationsgrads zervikaler Segmente erfolgte durch einen Wirbelsäulenchirurgen.

2.0.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (IBM® SPSS® Statistics Version 25, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Bei der geringen Anzahl an Präparaten musste jedoch auch unabhängig davon davon ausgegangen werden, dass es sich nicht um normalverteilte Stichproben handelte, die entsprechend deskriptiv beschrieben wurden. Bei allen Studien zur Untersuchung von Bandscheibenvorfällen, handelte es sich um verbundene Stichproben mit Messwiederholung. Daher wurde nichtparametrisch mit dem Friedman-Test getestet, ob sich die zentralen Tendenzen der Änderung der Bandscheibenhöhe, des Bewegungsumfangs oder des intradiskalen Drucks zwischen den Testschritten unterschieden. Dazu wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}05$ festgelegt, um Signifikanzen zu detektieren. Mit einem Bonferroni Post-Hoc-Test wurden die Fehlerraten innerhalb des Tests korrigiert.

2.1 Biomechanische Testung einer neuartigen Implantatkombination eines Nukleusersatzes mit einem Anulusverschluss[1]

2.1.1 Kombination aus Nukleusersatz und Anulusverschlussimplantat

Nukleusersatzimplantate wurden mit dem Ziel entwickelt, nach einem Bandscheibenvorfall mit operativer partieller oder totaler Nukleotomie das extrudierte und zusätzlich entnommene Volumen zu ersetzen und dadurch die biomechanischen Eigenschaften einer intakten Bandscheibe wiederherzustellen. Grundsätzlich war dies im Hinblick auf die Bandscheibenhöhe, den Bewegungsumfang und den intradiskalen Druck in vorangegangenen Studien auch erfolgreich, jedoch kam es zum Implantatversagen aufgrund des Defekts im Anulus fibrosus [67, 78, 140]. Entweder extrudierte das Implantat selbst oder verbliebenes Nukleusmaterial aus der Bandscheibe durch den Defekt im Anulus. In dieser Studie wurde daher ein vielversprechendes Nukleusersatzimplantat mit einem Anulusverschluss [83] kombiniert, das klinisch im Prinzip gute Ergebnisse zeigte.

Das Nukleusersatzimplantat (*Restore*, 3D Spine MatriX Biotechnologie GmbH, Krems an der Donau, Österreich), das in dieser Studie verwendet wurde (Abb. 2.5), bestand aus einer hochverdichteten 98,5%igen Kollagen-Typ-I-Matrix. Diese entsprach dem Material des Implatats einer vorangegangenen Studie [67] und wurde über eine Applikationshilfe in die Nukleuskavität eingebracht. Nach Implantation des Nukleusersatzes wurde ein Anulusverschlussimplantat (*Barricaid*, Intrinsic Therapeutics Inc, Woburn, MA, USA) zum Verschluss des Defekts im Anulus fibrosus eingebracht (Abb. 2.5). Ein Titan-Knochenanker diente dabei der mechanischen Verankerung des Implantats im kranial oder kaudal benachbarten Wirbelkörper. Der Defekt an der Anulusinnenseite wurde durch die flexible Polyester-Okklusionskomponente verschlossen. Ziel war es, zu untersuchen, ob diese Implantatkombination in der Lage ist, sowohl die biomechanischen Parameter der intakten Bandscheibe wiederherzustellen als auch Reherniationen durch den Anulusdefekt vorzubeugen.

[1] Ethikvotum Nr. 138/18

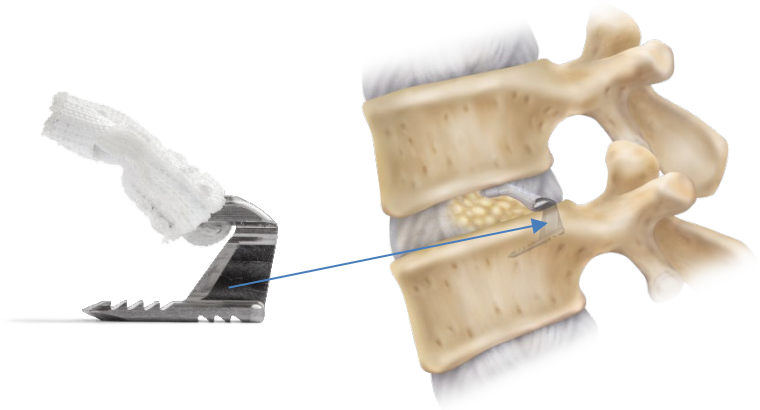


Abb. 2.5: Anulusverschlussimplantat *Barricaid* (links) mit dem Titan-Knochenanker, über den das Implantat in der Endplatte des benachbarten Wirbelkörpers verankert wird. (Rechts) Nach Einbringen des Implantats klappt die flexible Okklusionskomponente auf und verschließt den Anulusdefekt von innen heraus. (Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Intrinsic Therapeutics Inc, Woburn, MA, USA.)

2.1.2 Provokation eines Worst-Case-Bandscheibenvorfalls durch einen großen Anulusdefekt

Für diese Studie wurden 8 Segmente aus vier humanen lumbosakralen Spenderwirbelsäulen (L2-S1, Altersmedian 64,5 Jahre (57 Jahre – 72 Jahre), BMD-Median 100,1 mgCaHA/cm³ (78,3 mgCaHA/cm³ – 163,5 mgCaHA/cm³), 2m:2w) ausgewählt. Diese hatten einen Degenerationsgrad von 2 oder 3 (nach Pfirrmann [136]) und eine minimale posteriore Bandscheibenhöhe von 6,5 mm (A.Appendix 2.1).

Für die Testung der neuartigen Implantatkombination wurde ein Worst-Case-Szenario eines Bandscheibenvorfalls mit großem Anulusdefekt (Typ 2 nach Carragee et al., Mindestgröße 6 mm x 6 mm [59]) geschaffen. Dazu wurde mit einem maßgeschneiderten rechteckigen Stanzwerkzeug (6 mm x 7 mm, Höhe x Breite) seitenalternierend ein Defekt im posterolateralen Anulus fibrosus gesetzt (Abb. 2.6, Abb. 2.7). Der dadurch tatsächlich entstandene Defekt wurde nach Eröffnung vermessen.

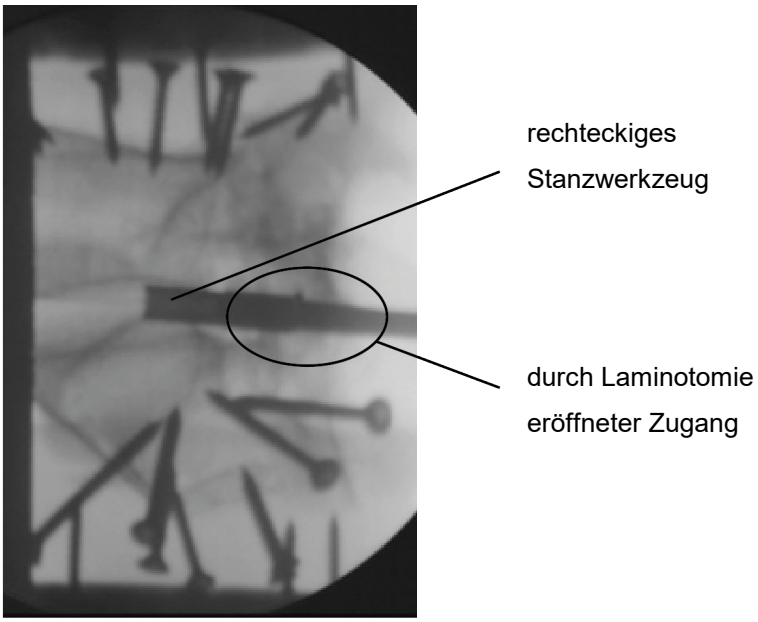


Abb. 2.6: Laterale Röntgenaufnahme während des Setzens des Anulusdefekts mit dem rechteckigen Stanzwerkzeug über einen posterolateralen, durch die Laminotomie eröffneten Zugang.

Die Präparate wurden dann in der servohydraulischen Materialprüfmaschine mit dem „Hula-Hoop"-Testprotokoll (1.3.5, 2.0.2) für 5.000 Lastzyklen belastet, um durch den posterioren Defekt einen Bandscheibenvorfall zu provozieren. Zwei Präparate mussten daraufhin aus dem weiteren Verlauf der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihnen kein Bandscheibenvorfall durch den Anulusdefekt provoziert werden konnte.

2.1.3 Implantation und Testung der neuartigen Kombination aus Nukleusersatz und Anulusverschluss

An den verbliebenen n = 6 Präparaten wurde eine partielle Nukleotomie durchgeführt (Abb. 2.7) und das Volumen sowie Gewicht des entnommenen Nukleusgewebes quantifiziert (2.0.1). Die entstandene Kavität wurde dann durch Implantation des Nukleusersatz wieder gefüllt und der Defekt im Anulus fibrosus mit dem Anulusverschlussimplantat verschlossen (Abb. 2.7). Die knöcherne Verankerung des Anulusverschlussimplantats wurde präparatespezifisch im kranialen oder im kaudalen Wirbelkörper durchgeführt. Die implantierten Präparate wurden dann einem dynamischen „Hula-Hoop"-Test mit 100.000 Zyklen (1.3.5, 2.0.2) unterzogen, um das Langzeitverhalten zu simulieren.
Zur Bestimmung und zum Vergleich der biomechanischen Eigenschaften wurden Flexibilitätstests mit Druckmessung im Intaktzustand, nach Setzen des rechteckigen Anulusdefekts, nach der Nukleotomie, nach Implantation des Nukleusersatz- und des

Anulusverschlussimplantats und nach der zyklischen Belastung mit dem „Hula-Hoop“-Test (100.000 Zyklen) duchgeführt (Abb. 2.7). In diesen Zuständen wurde auch die Änderung der Bandscheibenhöhe gemessen.

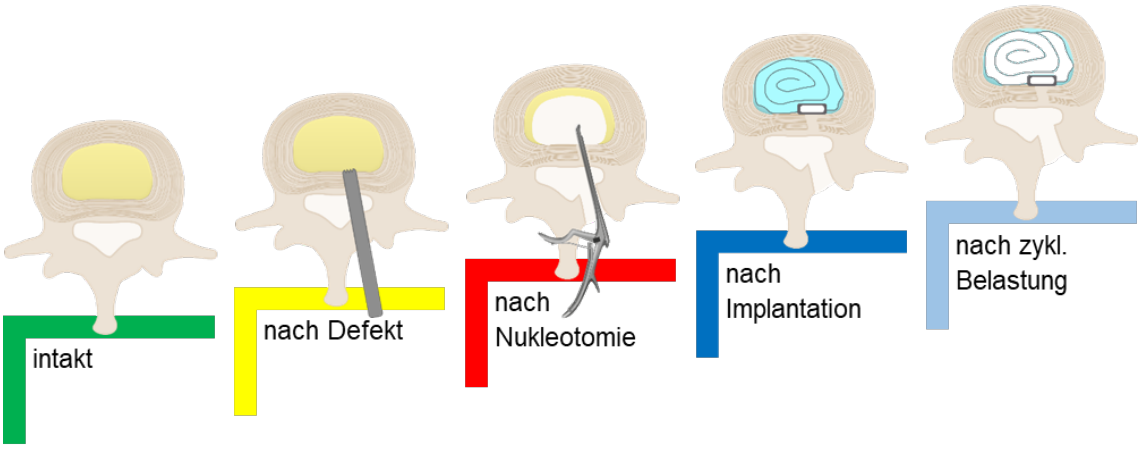


Abb. 2.7: Untersuchung der neuartigen Kombination eines Nukleusersatzimplantats mit einem Anulusverschluss. Im Intaktzustand des Präparats (grün), nach Setzen des rechteckigen Anulusdefekts (gelb), nach der Nukleotomie (rot), nach Implantation des Nukleusersatz- und des Anulusverschlussimplantats (blau) und nach der zyklischen Belastung mit dem „Hula-Hoop“-Test (100.000 Zyklen, hellblau) wurden die biomechanischen Eigenschaften (Änderung der Bandscheibenhöhe, Bewegungsumfang, Intradiskaler Druck) bestimmt.

2.2 Evaluierung existierender Standards und Normen[2]

Für die Evaluierung existierender Standard-Testprotokolle wurden einerseits der „Hula-Hoop“-Test (2.0.2) ausgewählt, welcher für dynamische In-vitro-Untersuchungen mit komplexen Belastungen und vielen Belastungszyklen entwickelt wurde. Andererseits wurden der amerikanische Standard ASTM F2423-11 [129] und die internationale Norm ISO 18192-1 [128], die angewendet werden, um den mechanischen Verschleiß von lumbalen Bandscheibenprothesen zu testen, evaluiert. Bei diesen Standards handelt es sich um komplexe Belastungsprotokolle, die die Bandscheibe in drei („Hula-Hoop“-Test) bzw. vier Freiheitsgraden (ASTM, ISO) belastet. Der „Hula-Hoop“-Test wurde entwickelt, um alltägliche Dauerbelastungen wie sie beim Stehen oder Gehen auftreten, in vitro zu simulieren (1.3.5). Der ASTM-Standard und die ISO-Norm hingegen sollen extreme Belastungsszenarien abbilden, die wiederkehrend im Leben eines Patienten auftreten, wie beispielsweise das Heben schwerer Lasten (1.3.6), und einen mechanischen Verschleiß der

[2] Ethikvotum Nr. 35/16; Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Elisabeth Debout im Rahmen ihrer Masterarbeit durchgeführt und die Ergebnisse teilweise darin veröffentlicht.

Prothesen zur Folge haben können. Ziel der Evaluierung dieser Standard-Testprotokolle war es herauszufinden, inwieweit sie physiologische Belastungen abbilden und welche alltäglichen Aktivitäten mit ihnen tatsächlich simuliert werden.

2.2.1 „Hula-Hoop"-Testprotokoll

Beim „Hula-Hoop"-Testprotokoll [120, 121] greift eine exzentrisch wirkende Axiallast zirkumferent am Präparat an. Dadurch werden Flexion-Extensions-, Seitneigungs- sowie eine daraus kombinierte Bewegung provoziert. Die Axiallast von 100 N – 600 N wird sinusförmig mit einer Frequenz von üblicherweise 0,2 Hz aufgebracht. Für die Übertragung des Protokolls auf den dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator wurden die folgenden zwei Annahmen getroffen: (1) Durch die exzentrische Applikation der Last werden segmentale Verkippungen von etwa ±5,0° erreicht. (2) Die Maxima in Flexion-Extension und Seitneigung treten um 90° phasenverschoben zueinander auf (Tab. 2.4).

2.2.2 ISO 18192-1

In der ISO 18192-1 [128] setzen sich die komplexen Lastfälle aus sinusförmigen, zueinander phasenverschobenenen Flexion-Extensionsbewegungen und Bewegungen in Seitneigung und Axialrotation zusammen. Die maximalen Auslenkungen betragen für die Testung lumbaler Prothesen in Flexion +6,0°, in Extension -3,0° sowie in Axialrotation und Seitneigung ±2,0°. Die Axialkraft wird ebenfalls sinusförmig (600 – 2000 N) mit der doppelten Frequenz wie die Rotationsbewegungen eingeleitet (Tab. 2.4), sodass die Maxima bei Flexion bzw. Extension auftreten.

2.2.3 ASTM F2423-11

Bei der ASTM F2423-11 [129] wird eine Axiallast mit Flexions- und Extensionsbewegungen von ± 7,5°, einer Axialrotation von ± 3,0° oder Seitneigungen von ±6,0° kombiniert (Tab. 2.4). Die Axiallast kann, je nach Art der Prothese, entweder konstant mit 1200 N oder alternierend im Bereich von 900 - 1850 N (Tab. 2.4) aufgebracht werden. Die alternierende Axiallast sollte vor allem bei Prothesen angewendet werden, welche aus gelenkig verbundenen Teilen bestehen. Die Testfrequenz ist frei zu bestimmen und zu begründen, sie darf 2 Hz allerdings nicht überschreiten.

2.2.4 Evaluierung der Standards im dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator

Die Evaluierung erfolgte an 6 lumbalen Wirbelsäulensegmenten von vier jungen humanen Spendern (L2-L5, Altersmedian 26 Jahre (24 Jahre – 33 Jahre), 3m:1w, Tab. 2.3) mit sehr geringer Bandscheibendegeneration (Degenerationsgrad von ≤ 2, nach Pfirrmann [136], A.Appendix 2.2).

Tab. 2.3: Präparate, die für die Untersuchung der bereits existierenden Standards und Normen genutzt wurden.

Präparat	Segment	Geschlecht	Alter in Jahren	Degenerationsgrad nach Pfirrmann [136]
2130	L2-L3	m	26	2
2133	L2-L3	w	24	1
	L4-L5			1
2134	L3-L4	m	26	1
2138	L2-L3	m	33	1
	L4-L5			2
Median (Min, Max)			26 (24, 33)	1 (1, 2)

Alle Belastungskomponenten eines Standards (Tab. 2.4) wurden dazu kombiniert mit dem dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator (2.0.2) auf die Präparate aufgebracht. Durch die Kombination sollte die maximale Auswirkung der einzelnen Standards auf das Bewegungssegment untersucht werden. Die Präparate wurden insgesamt mit 6 Testzyklen der kombinierten Bewegungen und Lasten je eines Standards bei einer Frequenz von 0,1 Hz belastet. Für die kontinuierliche Drucküberwachung während der Belastung wurde eine intradiskale Druckmesssonde im Zentrum des Nucleus pulposus eingebracht (2.0.1). Zudem wurde eine Laminotomie durchgeführt, um eventuelle Schädigungen im posterioren Bereich des Anulus fibrosus detektieren zu können (2.0.1). Der posteriore Anulus fibrosus wurde mit einer Endoskopkamera beobachtet und synchron mit der Belastung auf Video aufgenommen.

Die verschiedenen Belastungsprofile wurden in der Testsoftware MPE (MTS TestSuite, MTS Systems Corporation, Eden Prairie, MN, USA) programmiert und auf die Präparate angewendet. Damit die intradiskale Druckmesssonde während der Belastung nicht beschädigt wurde, wurden die Seitneigungs-Bewegungen nur zur linken Seite und auch die Axialrotation nur nach links aufgebracht. Um die endoskopische Kamera für die Begutachtung des posterioren Anulus fibrosus zu schützen, wurde nur eine Flexion, keine

Extension, ausgeführt (Tab. 2.4). Das heißt, es wurde nur der antero-laterale linke Quadrant der Bandscheibe belastet.

Tab. 2.4: Programmierung der verschiedenen Protokolle im **dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator**: Werte für die verschiedenen Belastungskomponenten, um die Testprofile (Axiallasten in N und Bewegungsdaten) der verschiedenen Standards „Hula-Hoop"-Testprotokoll [120, 121], ASTM F2423-11 (mit konstanter bzw. alternierender Last) und ISO 18192-1 für die Testung lumbaler Bandscheibenprothesen [128, 129] zu programmieren

Standard	Axiallast in N	Frequenz in Hz	Bewegungen und Phasenverschiebung Δφ in°			Frequenz in Hz
			Flexion-Extension	Axial-rotation	Seit-neigung	
Hula-Hoop	100 – 600	0,2	0 – 5,0 Δφ: 90	0°	0 – (-5,0)	0,1
ASTM F2423-11 (konst. Last)	1200	0,1	0 – 7,5	0 – 6,0	0 – (-6,0)	0,1
ASTM F2423-11 (altern. Last)	900 – 1850	0,1	0 – 7,5	0 – 6,0	0 – (-6,0)	0,1
ISO	600 – 2000	0,2	0 – 6,0 Δφ: 90	0 – 2,0 Δφ: 180	0 – (-2,0)	0,1

2.3 Entwicklung neuer physiologischer Methoden für die dynamische Simulation von Alltagsaktivitäten

Auf den Erkenntnissen der zuvor durchgeführten Studien beruhend wurde eine neue physiologische Testmethode entwickelt, um verschiedene Alltagsaktivitäten dynamisch zu simulieren. Die neue Methode wurde in ersten Studien angewendet, um unter physiologischen Bedingungen lumbale Bandscheibenvofälle in vitro zu provozieren und das Versagensmuster zu untersuchen (2.3.5 – 2.3.7). Daher wurden für das Belastungsprotokoll Aktivitäten ausgewählt, die oft mit einem Bandscheibenvorfall in Verbindung gebracht werden. In der Literatur wurde oft ein Zusammenhang zwischen schwerer physischer Arbeit und der Entstehung von lumbalen Bandscheibenvorfällen beschrieben [35, 141]. Im Speziellen waren das Aktivitäten, bei denen mit rundem Rücken Lasten gehoben wurden, also Kraft beanspruchende Aktivitäten mit einem hohen Flexionsanteil [35, 36, 142].

2.3.1 Dynamisches Belastungsprotokoll zur Simulation von Alltagsaktivitäten

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurden im dynamischen Belastungsprotokoll sowohl Aktivitäten mit reiner Flexion des Oberkörpers sowie komplexe Bewegungen, jeweils ohne

und mit zusätzlicher Last berücksichtigt. Alle Aktivitäten wurden aus dem *Stand* heraus und aufeinander aufbauend simuliert (Abb. 2.8). Nach Anfahren der Startbelastung im *Stand* wurden je Aktivität n = 6 Zyklen mit einer Frequenz von 0,1 Hz ausgeführt. Die erste Aktivität war das *Schuhebinden*, bei dem eine reine Flexion ohne zusätzliche Last aufgebracht wurde. Der Einfluss komplexer Bewegungen auf das Risiko eines Bandscheibenvorfalls wurde bei der Simulation von *Handfegen mit rotiertem Oberkörper* untersucht. Dabei wurden zusätzlich zur Flexion auch eine Seitneigung und Axialrotation aufgebracht. Das *Kisteheben* (Gewicht von 20 kg) wurde sowohl mit reiner Flexion als auch mit gedrehtem Oberkörper (*Kisteheben mit rotiertem Oberkörper*) simuliert. Jede Aktivität wurde für 6 Wiederholungszyklen mit einer Frequenz von 0,1 Hz auf die Präparate aufgebracht.

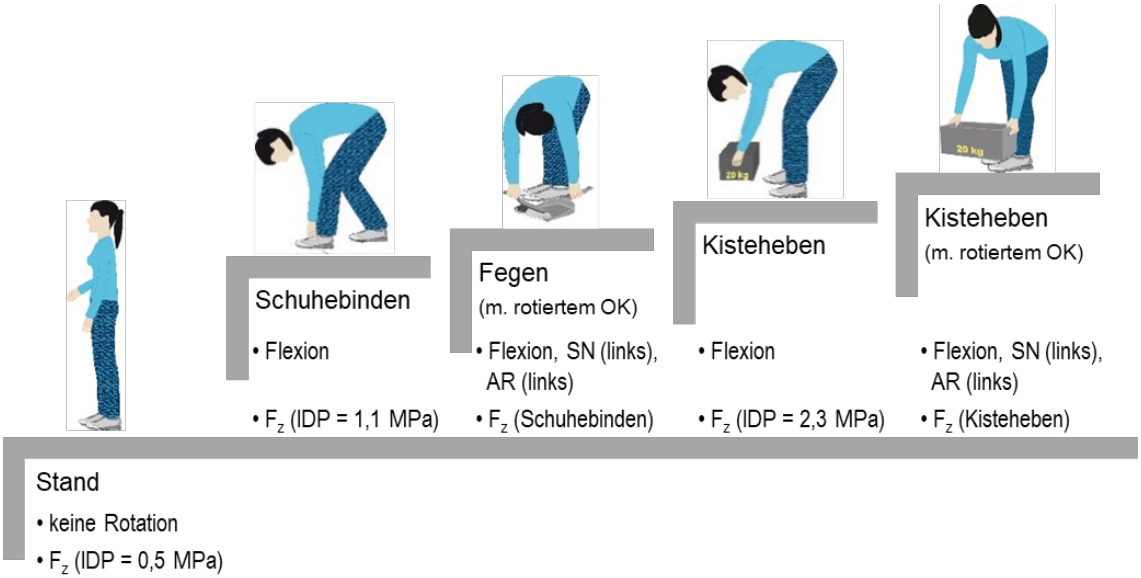


Abb. 2.8: Lastschema zur dynamischen Simulation physiologischer Aktivitäten aus dem Stand heraus. Ausgewählt wurden *Schuhebinden* als Aktivität, bei der Belastungen in reiner Flexion aufgebracht werden, das *Fegen mit rotiertem Oberkörper (OK)*, bei dem die Flexion in Kombination mit einseitiger Seitneigung und Axialrotation (nach links) auftritt, sowie das *Kisteheben* und *Kisteheben mit rotiertem Oberkörper (OK)* mit einer zusätzlichen externen Last von 20 kg. Die Axiallast bei dem Intradiskaldruck von 1,1 MPa bzw. 2,3 MPa für die Aktivitäten unter reiner Flexion wurden für die Aktivitäten mit kombinierter Bewegung beibehalten. Pro Aktivität wurden n = 6 Zyklen simuliert.

Die Simulation der physiologischen Aktivitäten erfolgte im dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator (2.0.2). Jede Aktivität konnte über den maximalen segmentalen Bewegungsumfang sowie den maximalen Bandscheibeninnendruck auf Basis von Pearcy [105] und Wilke et al. [91] reproduziert werden (Abb. 2.8). Durch die Möglichkeit der Wegregelung des dynamischen Bandscheibenbelastungssimulators konnte der aufzubringende Bewegungsumfang pro Aktivität im Programm direkt eingegeben werden. Der intradiskale Druck wurde indirekt über die Axiallast eingestellt, da eine

Druckregelung mit dem dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator nicht möglich war, die Kraftregelung der axialen Kompression hingegen schon (2.0.2). Das erforderte eine präparatespezifische initiale Kalibrierung des Belastungsprotokolls über den intradiskalen Druck. Der Druck sowie alle Bewegungs- und Lastkomponenten wurden während der dynamischen Belastung kontinuierlich aufgezeichnet.

Maximale Bewegungsumfänge

Für jede Aktivität wurden die in vivo ermittelten spezifischen Bewegungsumfänge [105] über den dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator (2.0.2) aufgebracht. Da das Koordinatensystem, das in der Studie von Pearcy zur Bestimmung der Relativbewegungen zwischen den Wirbelkörpern festgelegt wurde (Abb. 2.9, [105]), nicht dem in der ISO 2631 vorgeschlagenen Koordinatensystem (Abb. 1.2) entsprach, wurden die zur Simulation ausgewählten Bewegungsumfänge [105] an das allgemeingültige Koordinatensystem der ISO 2631 angepasst (Abb. 2.9).

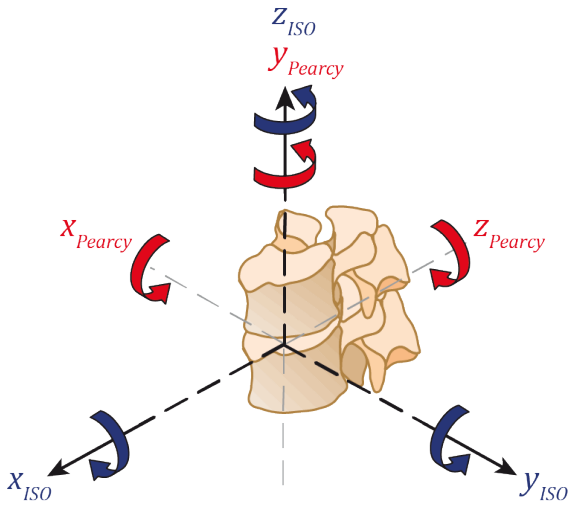


Abb. 2.9: Gedrehtes Koordinatensystem von Pearcy [105] auf das der ISO 2631, das üblicherweise zur Beschreibung der Bewegungen eines spinalen Bewegungssegments genutzt wird [11]. Dargestellt sind die Rotationen bei Einleitung eines positiven Moments.

Bei Aktivitäten mit einer reinen Flexion wurde die Primärbewegung Flexion mit den gekoppelten Begleitbewegungen in Seitneigung und Axialrotation [105] aufgebracht. Bei den komplexen Bewegungen wurden jeweils die Primärbewegungen in allen Bewegungsebenen (Flexion, Seitneigung nach links, Axialrotation nach links) kombiniert simuliert. Die Simulation der Bewegungsumfänge erfolgte präparatespezifisch mit den jeweiligen segmentabhängigen Primär- und Begleitbewegungen (Tab. 2.5).

Tab. 2.5: Mittlere Bewegungsumfänge der lumbalen Wirbelsäulensegmente bei freiwilliger Primärbewegung mit den begleitenden komplexen Bewegungen [105]. Die Werte wurden an das Koordinatensystem laut ISO 2631 angepasst.

Primäre Bewegung	*Segment*	*Begleitbewegungen*		
		Flexion in °	Seitneigung nach links in °	Axialrotation nach links in °
Rotation um		y-Achse	x-Achse	z-Achse
Flexion	L1/L2	**8**	-1	1
	L2/L3	**10**	0	0
	L3/L4	**12**	-1	-1
	L4/L5	**13**	0	0
	L5/S1	**9**	0	-1
Seitneigung nach links	L1/L2	-4	**-6**	0
	L2/L3	-3	**-6**	-1
	L3/L4	-2	**-5**	-1
	L4/L5	-1	**-2**	-1
	L5/S1	0	**+2**	-2
Axialrotation nach links	L1/L2	0	+3	**1**
	L2/L3	0	+3	**1**
	L3/L4	0	+3	**2**
	L4/L5	0	+2	**2**
	L5/S1	0	-1	**0**
Maximal komplexe gekoppelte Bewegung (FE, LB, AR)	L1/L2	**8**	**-6**	**1**
	L2/L3	**10**	**-6**	**1**
	L3/L4	**12**	**-5**	**2**
	L4/L5	**13**	**-2**	**2**
	L5/S1	**9**	**+2**	**0**

Kalibrierung des Testprotokolls über In-vivo-Druckwerte

Die In-vivo-Druckwerte aus der Studie von Wilke et al. [91] bildeten die Grundlage für die Kalibrierung des physiologischen Belastungsprotokolls der neuen Testmethode. Die in vivo gemessen, bekannten Bandscheibeninnendruckwerte für den *Stand*, das *Schuhebinden* sowie das *Kisteheben* (20 kg, mit rundem Rücken) wurden über Einstellung der entsprechenden Bewegung und Aufbringen einer Axiallast repliziert. Der Zusammenhang zwischen der wirkenden Axiallast und dem daraus resultierenden Bandscheibeninnendruck war präparate- und segmentabhängig. Der Druck wurde über eine intradiskale Druckmesssonde gemessen, die an den dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator angeschlossen war. Bei jedem Präparat wurde dann eine Axiallast aufgebracht, bis in Neutralposition der intradiskale

Druck von 0,5 MPa (*Stand,* [91]) erreicht war. Diese spezifische Axiallast wurde im Belastungsprotokoll hinterlegt. Aus dem *Stand* heraus wurde dann der maximale Bewegungsumfang in Flexion [105] zur Simulation des *Schuhebindens* sowie des *Kistehebens* (Abb. 2.8) auf das individuelle Präparat aufgebracht und die axiale Kraft so angepasst, bis der für die Aktivität spezifische, in vivo gemessene intradiskale Druck (*Schuhebinden*: 1,1 MPa, *Kisteheben*: 2,3 MPa, [91]) erreicht wurde. Die Werte für die spezifischen Axiallasten dieser Aktivitäten wurden in das Belastungsprotokoll eingefügt.
Bezüglich der komplexen Bewegungen konnten aus der Literatur keine Referenzwerte dafür entnommen werden, wie sich der intradiskale Druck bei den ausgewählten Aktivitäten bei reiner Flexion und mit maximal rotiertem Oberkörper verhält. Daher wurde die Annahme getroffen, dass die Axiallast bei komplexer Bewegung ohne zusätzliche Last gehalten werden kann. Der durch die zusätzlichen Bewegungskomponenten veränderte intradiskale Druck wurde gemessen.

2.3.2 Messung der Änderung der Bandscheibenhöhe anhand des intradiskalen Drucks

Mit dieser neuen physiologischen Testmethode wurde die Änderung der Bandscheibenhöhe nicht mehr über Aufbringen einer konstanten Axiallast von 500 N (2.0.2) gemessen. Die Messung erfolgte nun über den Verfahrweg entlang der z-Achse des dynamischen Bandscheibenbelastungssimulators während der Belastung im *Stand*. Dafür wurde die spezifische Axiallast im *Stand*, mit der in der intakten Bandscheibe in jedem Präparat der gleiche Druck von 0,5 MPa erzeugt wurde, auf das Präparat aufgebracht. Die Kraft wurde für 2 Sekunden gehalten, bevor das weitere Belastungsprotokoll ablief. Die für jedes Präparat spezifische Axiallast wurde für jeden darauffolgenden Zustand beibehalten, um die Änderung der Bandscheibenhöhe vom unbelasteten zum initial belasteten Zustand *(Stand)* zu messen.

2.3.3 Hydratation

Um den intradiskalen Druck auf einem physiologischen Niveau zu halten [143], wurden die Präparate initial 1 h sowie nach jeder dynamischen Belastung für mindestens 30 min in physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%-Lösung, Fresenius Kabi France, Sévres Cedex, Frankreich) hydriert. Die Flüssigkeitsaufnahme wurde vor und nach Hydratation mit einer digitalen Waage (Auflösung 0,1 g, Ohaus LS5000 Portable Standard 5000 g, Ohaus Europe

GmbH, Nänikon, Schweiz) quantifiziert. Die Flansche und der IDP-Sensor wurden während der Hydratation aufgrund der Reproduzierbarkeit der anderen Messungen nicht entfernt.

2.3.4 Validierung der neuen physiologischen Testmethode[3]

Die Methode wurde anhand der in 2.2 verwendeten Präparate validiert (Abb. 2.10). Nach dem Flexibilitätstest mit Messung des intradiskalen Drucks im Intaktzustand wurde eine Laminotomie durchgeführt. Nach der Laminotomie (2.0.1) wurden die Präparate hydriert und Trocken- sowie Nassgewicht bestimmt. In diesem Zustand (nach Laminotomie und Hydratation) wurde das physiologische Belastungsprotokolls präparatespezifisch kalibriert. Nach einer Rehydrationsperiode folgte die Validierung des physiologischen Belastungsprotokolls (Abb. 2.10), währenddessen der posteriore Anulus fibrosus über eine Endoskopkamera beobachtet und aufgenommen wurde, um die Entstehung einer eventuellen Herniation aufzeichnen zu können.

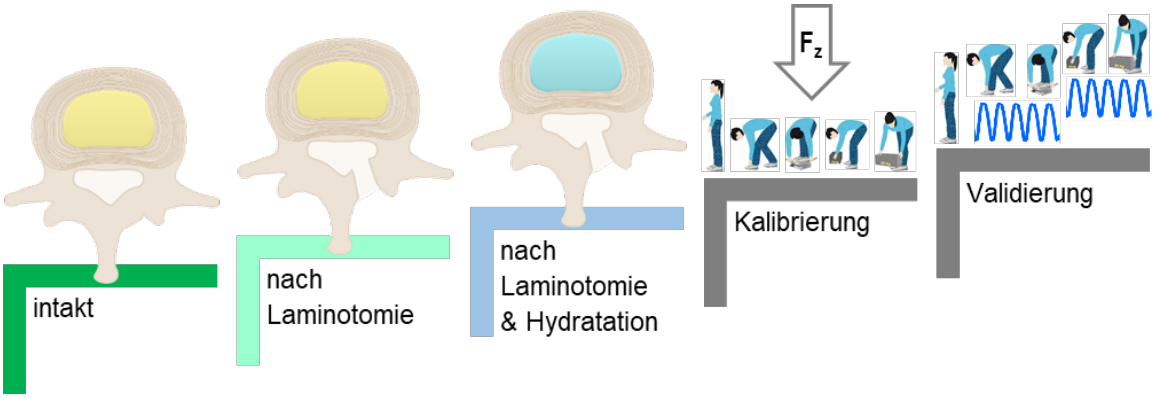


Abb. 2.10: Validierung der neuen Testmethode zur Simulation physiologischer Aktivitäten, um Bandscheibenvorfälle in vitro provozieren zu können. Die Kalibrierung des Belastungsprotokolls und die physiologische Belastung selbst erfolgten nach einem Flexibilitätstest im intakten Zustand (grün), Setzen der Laminotomie (türkis) und Hydratation (hellblau). In diesen Zuständen wurden die biomechanischen Eigenschaften (Änderung der Bandscheibenhöhe, Bewegungsumfang, Intradiskaler Druck) bestimmt.

In jedem Zustand der Präparate, auch nach Defekten (2.3.5, 2.3.6) oder Operationsmethoden (2.3.7, 2.3.8), wurden Flexibilitätstests, Druckmessungs und Röntgenaufnahmne aus antero-posteriorer, latero-lateraler und kranio-kaudaler Richtung durchgeführt.

[3] Ethikvotum Nr. 35/16; Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Elisabeth Debout im Rahmen ihrer Masterarbeit durchgeführt und die Ergebnisse teilweise darin veröffentlicht.

2.3.5 Untersuchung vertikaler Defekte im posterolateralen Anulus[4]

Da im intakten Zustand der Bandscheibe durch Anwendung des physiologischen Belastungsprotokolls keine Herniation provoziert werden konnte, wurden in den gleichen Präparaten (Tab. 2.3) im posterolateralen Anulus fibrosus auf der rechten Seite artifiziell definierte vertikale Defekte gesetzt. Dazu wurde der Anulus fibrosus zunächst mit einem vertikalem Skalpellschnitt (Abb. 2.11, Klingengröße 11, 0,4 mm x 4 mm, Carbon Steel Skalpellklinge, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) geschädigt. Um sicherzustellen, dass alle Anulusfasern durchtrennt wurden, wurde das Skalpell unter Röntgenkontrolle mehrmalig mit der Spitze bis in den Nucleus pulposus geführt. In zwei weiteren Schritten wurde der Defekt sukzessiv vergrößert, indem dieser mit einem Flachschraubendreher der Größe 1,0 mm x 5,5 mm (Abb. 2.11) und mit einem weiteren, größeren Flachschraubendreher der Größe 1,2 mm x 6,5 mm (Abb. 2.11) aufgeweitet wurde. Sobald es zu einer Herniation kam, wurde der Defekt nicht weiter aufgeweitet.

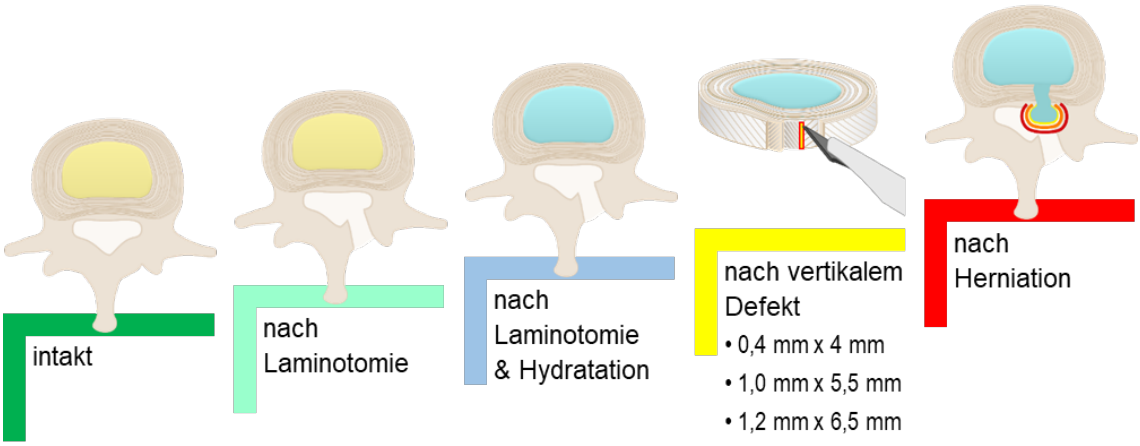


Abb. 2.11: Untersuchung vertikaler Defekte entsprechend der neuen physiologischen Testmethode. Im posterolateralen Anulus fibrosus (rechts) wurde ein vertikaler Defekt (0,4 mm x 4 mm) gesetzt und sukzessiv auf eine Größe 1,0 mm x 5,5 mm bzw. 1,2 mm x 6,5 mm aufgeweitet (gelb), bis es zu einer Herniation kam (rot). In diesen Zuständen wurden die biomechanischen Eigenschaften (Änderung der Bandscheibenhöhe, Bewegungsumfang, Intradiskaler Druck) bestimmt.

[4] Ethikvotum Nr. 35/16; Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Elisabeth Debout im Rahmen ihrer Masterarbeit durchgeführt und die Ergebnisse teilweise darin veröffentlicht.

2.3.6 Untersuchung runder Defekte im posterolateralen Anulus[5]

In einer weiteren Studie wurden insgesamt 8 monosegmentale Präparate der lumbosakralen Wirbelsäule (L2-S1) von 4 Spendern mit sehr guter Bandscheibenqualität (Degenerationsgrad < 2, nach Pfirrmann [136], Tab. 2.6, A.Appendix 2.3) verwendet, um runde Defekte sowie das Rezidivrisiko in Abhängigkeit verschiedener Operationsmethoden zu untersuchen. Das Alter der Spender betrug im Median 35,5 Jahre (19 – 53). Drei Spender waren männlich, bei einem Spender war das Geschlecht nicht bekannt. Auf Grundlage der hervorgegangenen Methodenvalidierung und der Erkenntnisse, die daraus gezogen wurden (2.3.3, 2.3.4), wurden die Präparate bereits initial hydriert. Messungen im Intaktzustand sowie nach Setzen der Laminotomie wurden daher bereits im hydrierten und nicht mehr zusätzlich im unhydrierten Zustand durchgeführt.

Tab. 2.6: Präparate und Auswertung der Bandscheibenqualität für die Untersuchung des Rezidivrisikos von lumbalen Bandscheibenvorfällen unter physiologischen Bedingungen.

Präparat	Segment	Geschlecht	Alter in Jahren	Pfirrmann-Grad
2036	L2-L3	m	40	1
	L4-L5			1
2072	L3-L4	m	53	1-2
	L5-S1			1-2
2129	L2-L3	d	19	1
	L4-L5			1
2132	L2-L3	m	31	1
	L4-L5			1
Median (Min, Max)			35,5 (19, 53)	1 (1, 1-2)

Um runde Defekte zu untersuchen, wurden diese ähnlich wie in der vorangegangenen Studie (2.3.5) im posterolateralen Anulus fibrosus auf der rechten Seite artifiziell gesetzt und der Defektdurchmesser in verschiedenen Testschritten vergrößert. Dafür wurden spitz zulaufende Bohrwerkzeuge unterschiedlicher Durchmesser (4 mm, 6 mm und 8 mm, Abb. 2.12) mit drei scharfen, konisch angeordneten Klingen genutzt. Zunächst wurde der kleinste Defekt (Durchmesser 4 mm) gesetzt und bei Nicht-Versagen sukzessiv aufgeweitet, zunächst auf einen Defekt mit 6 mm Durchmesser, dann auf 8 mm Durchmesser. Das Setzen des Defekts wurde unter Röntgenkontrolle durchgeführt. Durch die Simulation der physiologischen Aktivitäten wurde versucht, nach Setzen oder Vergrößern des Defekts,

[5] Ethikvotum Nr. 35/16; Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Lena Zöllner im Rahmen ihrer medizinischen Doktorarbeit durchgeführt und die Ergebnisse werden teilweise darin veröffentlicht.

einen Bandscheibenvorfall zu provozieren. Sobald es zu einer Herniation kam, wurde der Defekt nicht weiter aufgeweitet.

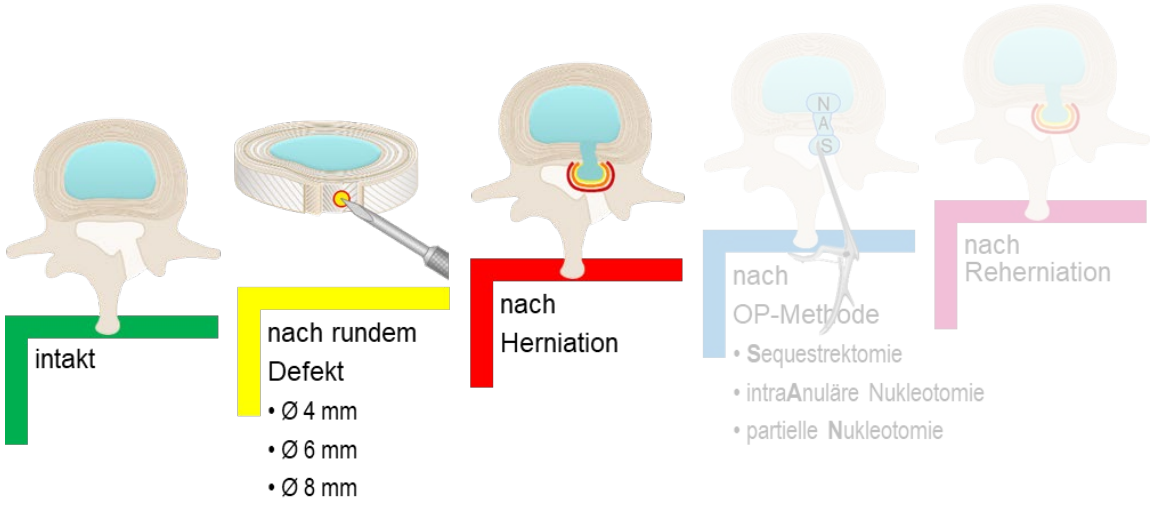


Abb. 2.12: Untersuchung runder Defekte entsprechend der neuen physiologischen Testmethode. An den Präparaten mit intakter Bandscheibe (grün) wurde im posterolateralen Anulus fibrosus (rechts) ein runder Defekt (Ø 4 mm) gesetzt und sukzessiv auf einen Durchmesser von 6 mm bzw. 8 mm aufgeweitet (gelb), bis es zu einer Herniation kam (rot). In diesen Zuständen wurden die biomechanischen Eigenschaften (Änderung der Bandscheibenhöhe, Bewegungsumfang, Intradiskaler Druck) bestimmt. Diese Präparate wurden weiter genutzt, um das Rezidivrisiko zu untersuchen (ausgegraut, 2.3.7).

2.3.7 Untersuchung des Rezidivrisikos in Abhängigkeit verschiedener Operationsmethoden[6]

Aufbauend auf der Teilstudie, in der runde Defekte untersucht wurden (2.3.6), wurden dieselben Präparate genutzt, um das Rezidivrisiko in Abhängigkeit verschiedener Operationsmethoden nach initialer Herniation zu untersuchen.

Die Operationsmethoden, die für die Therapie von Bandscheibenvorfällen üblicherweise angewandt und klinisch kontrovers diskutiert wurden [23, 59], wurden in dieser Teilstudie gegenübergestellt. Verglichen wurden neben der Sequestrektomie und der partiellen Nukleotomie auch eine hier sogenannte „intraanuläre Nukleotomie“ als Zwischenlösung (Abb. 2.13). Bei der Sequestrektomie wurde nur der vorstehende Sequester resiziert. Nukleusmaterial, das sich nach der Herniation noch in der Bandscheibe befand, wurde nicht entfernt. Bei der „intraanulären Nukleotomie“ wurde, zusätzlich zum Sequester, auch das Nukleusmaterial entfernt, das sich nach der Herniation auch im Anulus fibrosus befand. Bei der partiellen Nukleotomie wurde sowohl das hervorgetretene als auch das im Anulus

[6] Ethikvotum Nr. 35/16; Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Lena Zöllner im Rahmen ihrer medizinischen Doktorarbeit durchgeführt und die Ergebnisse werden teilweise darin veröffentlicht.

fibrosus befindliche Nukleusmaterial sowie Gewebe aus dem Nucleus pulposus selbst entfernt, welches aus dem Gewebsverbund gelöst war. Das entnommene Material wurde in jedem Schritt quantifiziert und zur Hydratation in physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %-Lösung, Fresenius Kabi France, Sévres Cedex, Frankreich) aufbewahrt. Nach Anwendung der einzelnen Operationsmethoden wurde jeweils das physiologische Belastungsprotokoll angewendet, um eine Reherniation zu provozieren.

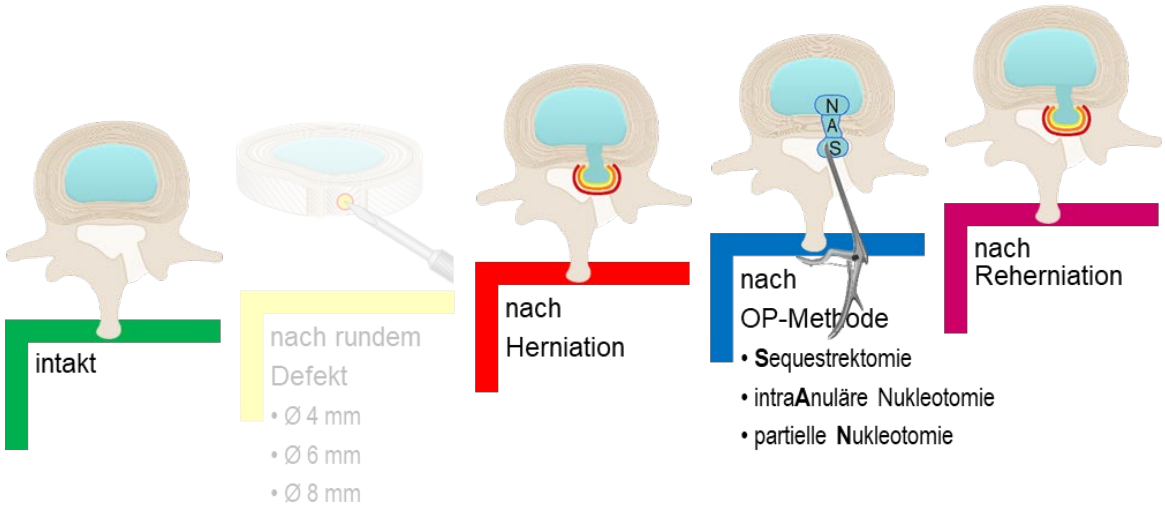


Abb. 2.13: Untersuchung verschiedener Operationsmethoden (blau: Sequestrektomie, „intraanuläre Nukleotomie“, partielle Nukleotomie), die nach einer provozierten Herniation (rot) angewendet wurden, um deren Einfluss auf das Risiko einer Reherniation und somit eines Rezidivs zu betrachten (dunkelrot). In diesen Zuständen wurden die biomechanischen Eigenschaften (Änderung der Bandscheibenhöhe, Bewegungsumfang, Intradiskaler Druck) bestimmt. Der Defekt, durch den die Herniation hervorgerufen wurde, (2.3.6) wurde bei der Untersuchung des Rezidivrisikos nicht weiter betrachtet (ausgegraut).

2.3.8 Untersuchung eines neuartigen Anulusverschlussimplantats unter physiologischen Bedingungen[7]

Das neuartige Anulusverschlussimplantat, das in diesem Teil der Studie verwendet wurde, unterschied sich hauptsächlich dadurch von existierenden Anulusverschlussimplantaten (2.1.1), dass es nicht im knöchernen Teil des Wirbelkörpers verankert wurde. Das Implantat und dessen Mechanismus lässt sich am besten mit dem Gerüst eines Regenschirms, allerdings ohne Bezug, vergleichen[8]. Das Implantat wurde im zusammengeklappten Zustand durch den Defekt in das Innere der Bandscheibe eingebracht und erst in situ, ähnlich wie

[7] Ethikvotum Nr. 325/18; Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Saskia Brendle im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt und die Ergebnisse wurden teilweise darin veröffentlicht.
[8] Aus Geheimhaltungsgründen darf keine Abbildung dieses Implantats gezeigt werden.

beim Mechanismus des Regenschirms, aufgeklappt. Im Vergleich zu dem Implantat mit der knöchernen Verankerung (2.1.1), existiert hier keine Okklusionskomponente aus Gewebe. Der Defekt soll rein über die Metallkomponenten des Implantats von innen heraus verschlossen und durch den hydrostatischen Druck zusätzlich zirkumferent an der Defektstelle verhakt werden.

Für die Untersuchung dieses Anulusverschlusses wurden die Präparate genutzt, in denen zuvor der runde Defekt (2.3.6) sowie das Rezidivrisiko in Abhängigkeit der Operationsmethode (2.3.7) untersucht wurden. Es wurden alle Präparate genutzt, die einen Bandscheibenvorfall aufwiesen, unabhängig davon, ob es zu einer Reherniation kam. Bei allen Präparaten wurde zuletzt eine partielle Nukleotomie (2.3.7) durchgeführt. Das entnommene, hydrierte Nukleusmaterial wurde vor der Implantation des Anulusverschlusses in die Bandscheibe reimplantiert. Für die Implantation des Anulusverschlusses wurde das dazugehörige Implantationsinstrument verwendet und die Implantation unter Röntgenkontrolle durchgeführt (Abb. 2.14).

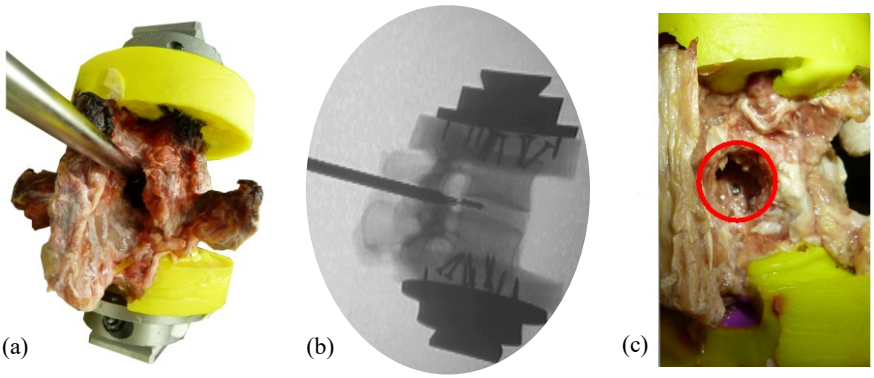


Abb. 2.14: Implantation des Anulusverschlussimplantats (a) mit dem dazugehörigen Implantationsinstrument. (b) Implantation des Anulusverschluss in ein Präparat unter Röntgenkontrolle. (c) Dorsale Ansicht auf den implantierten Anulusverschluss durch die Fensterung der dorsolateralen Laminotomie.

Im implantierten Zustand wurden die Präparate mit dem physiolgischen Belastungsprotokoll zur Simulation der Alltagsaktivitäten belastet. Wenn das Implantat den Belastungen standhielt, folgte das „Hula-Hoop“-Belastungsprotokoll dreimal mit je 20.000 Zyklen und einem daran angeschlossenen Durchlauf des physiologischen Belastungsprotokolls. Hielt das Implantat auch diesen Testsequenzen stand, folgte eine letzte Sequenz mit 40.000 Zyklen „Hula-Hoop“- und physiologischer Belastung.

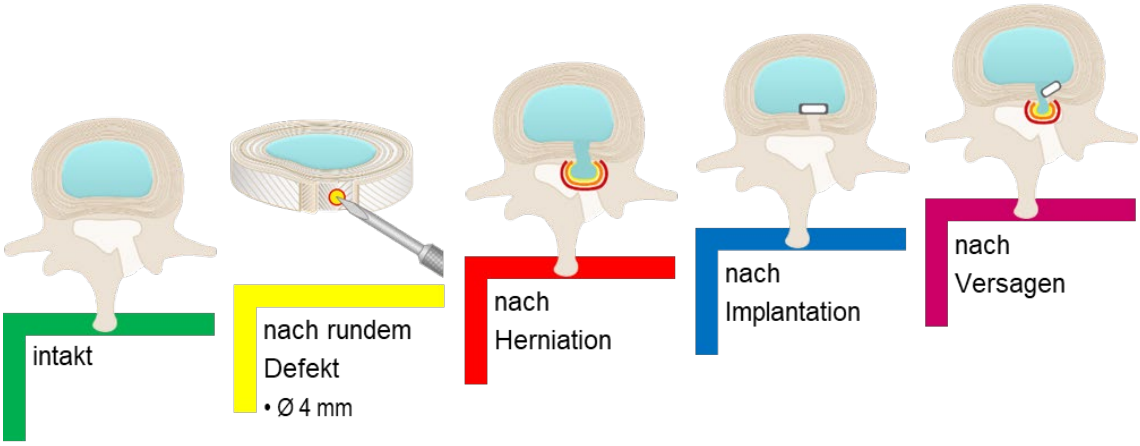


Abb. 2.15: Untersuchung eines neuartigen Anulusverschlussimplantats (blau), das nach einer provozierten Herniation (rot) durch einen runden Defekt (Durchmesser von 4 mm) (gelb) implantiert wurde. Falls es zu einem Versagen der Verschlussmethode infolge der dynamischen Belastung kam (dunkelrot), wurde das Präparat aus dem dynamischen Test genommen und in diesem Zustand biomechanisch untersucht (Änderung der Bandscheibenhöhe, Bewegungsumfang, Intradiskaler Druck), wie auch in allen vorangegangenen Zuständen.

2.3.9 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung des Sinterungsrisikos von Wirbelkörperersatzimplantaten in osteoporotischen Wirbelsäulen [9]

Mit dieser weiterentwickelten Testmethode sollte das Sinterungsrisiko von Wirbelkörperersatzimplantation in osteoporotischen Patienten unter physiologischen Bedingungen untersucht werden. Die Herausforderung bei dieser Studie resultierte aus den degenerativ stark veränderten Wirbelsäulenpräparaten, die eine intradiskale Druckmessung nicht mehr zuließen. Somit fiel die Grundlage der physiologischen Testmethode, nämlich die Kalibrierung des Prüfprotokolls anhand des intradiskalen Drucks weg. Eine Weiterentwicklung war nötig, um das Prüfprotokoll auch bei stark degenerierten Präparaten standardisiert anwenden zu können. Das weiterentwickelte Prüfprotokoll wurde dann in dieser Studie angewendet um zu untersuchen, bei welchen physiologischen Aktivitäten das Sinterungsrisiko von Wirbelkörperersatzimplantaten am höchsten war und ob daraus postoperative Empfehlungen für die Patienten abgeleitet werden konnten. Zudem wurde experimentell untersucht, ob das Sinterungsrisiko von Wirbelkörperersatzimplantaten von der Geometrie der artifiziellen Endplatten abhing.

[9] Ethikvotum Nr. 142/17

Wirbelkörperersatz-Implantate

In dieser Studie wurde das Sinterungsverhalten von Wirbelkörperersatzimplantaten an osteoporotischen Wirbelsäulen unter physiologischen Bedingungen untersucht. Dazu wurden Endplattenansätze verschiedener Geometrien (runde bzw. laterale Auflagefläche) verglichen. Wirbelkörperersatzimplantate mit runden Ansätzen wurden zentral auf den Endplatten der benachbarten Wirbelkörper platziert, wobei sie im anterioren Bereich auf dem apophysären Ring auflagen. Wirbelkörperersatzimplantate mit lateralen Ansätzen lagen nach Implantation bilateral auf dem apophysären Ring der Endplatte auf. Optimalerweise stützten sie auch den antero-lateralen Bereich ab. Zur dorsalen Stabilisierung der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule wurde ein Pedikelschrauben-Stab-System mit monoaxialen, augmentierbaren Schrauben verwendet.

Präparate

In dieser Studie wurden 12 Segmente (Th11-L1, L2-L4) von 10 humanen degenerierten thorakolumbalen Spenderwirbelsäulen eingeschlossen (Tab. 2.7). Neben den allgemeinen Ausschlusskriterien wurde darauf geachtet, dass die Knochendichte so gering und das Alter so hoch wie möglich war (Tab. 2.7).

Tab. 2.7: Präparate für die Untersuchung des Sinterungsrisikos von Wirbelkörperersatzimplantaten in osteoporotischen Wirbelsäulen unter physiologischen Bedingungen.

Implantat Gruppe	Präparat	Segment	Geschlecht	Alter in Jahren	Knochendichte in mgCaHA/cm³
rund	1422	L2-L4	w	78	61,7
	1423	L2-L4	m	78	66,7
	1424	L2-L4	m	80	75,2
	1425	Th11-L1	w	75	61,5
	1489	Th11-L1	w	83	49,3
	1712	Th11-L1	m	36	92,2
Median (Min, Max)				78 (36, 83)	64,2 (49,3, 92,2)
lateral	1303	Th11-L1	w	87	103,6
	1423	Th11-L1	m	78	66,7
	1426	L2-L4	w	84	0,0
	1490	L2-L4	w	69	66,7
	1565	Th11-L1	m	60	55,5
	1712	L2-L4	m	36	92,2
Median (Min, Max)				73,5 (36, 87)	66,7 (0,0, 103,6)

Die Präparate wurden in zwei Gruppen eingeteilt, bei denen die zwei unterschiedlichen Ansatzgeometrien der Wirbelkörperersatzimplantate (Abb. 2.16) zum Einsatz kamen. Die Einteilung der Präparate erfolgte gleichmäßig unter Berücksichtigung des Segments (3 thorakolumbal : 3 lumbal), der mittleren Knochendichte und des mittleren Spenderalters (Tab. 2.7). Eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung erfolgte untergeordnet.

Implantation des Wirbelkörperersatzes mit posteriorer Stabilisierung

Nach der Implantation des Pedikelschraubensystems mit zementaugmentierten Schrauben (je 2 ml pro Schraube, aap Implantate AG, Berlin, Deutschland) wurde der mittlere Wirbelkörper mit den benachbarten Bandscheiben bis auf eine posteriore Verbindung vollständig entfernt. Der Wirbelkörper Th12 wurde standardisiert durch ein Zentralelement der Höhe 53 mm – 87 mm, der Wirbelkörper L3 durch ein Zentralelement der Höhe 76 mm – 132 mm ersetzt. Im thorakalen Bereich wurden runde Endplattenansätze mit einem Durchmesser von 26 mm und laterale Ansätze mit einer Länge von 35 mm genutzt. Im lumbalen Bereich wurden runde Ansätze mit einem Durchmesser von 29 mm und laterale Ansätze mit einer Länge von 45 mm eingesetzt. Die Auswahl der Winkelung erfolgte individuell aufgrund unterschiedlicher Lordosierung der Wirbelsäulen. Das Implantat wurde dann anstelle des korpektomierten Wirbelkörpers eingebracht und longitudinal bis auf Kontakt zu den benachbarten Endplatten expandiert.

Weiterentwickeltes dynamisches Prüfprotokoll zur Untersuchung stark degenerierter Präparate

Aufgrund des stark degenerierten Zustands der Präparate war eine Weiterentwicklung des dynamischen Prüfprotokolls zur Simulation physiologischer Alltagsaktivitäten erforderlich. Zum einen war eine intradiskale Druckmessung in den stark degenerierten Präparaten nicht möglich, weshalb eine Kalibrierung des Belastungsprotokolls anhand des Bandscheibeninnendrucks unmöglich war. Zum anderen konnten aufgrund der Fusionierung der Präparate die in vivo gemessenen Bewegungsumfänge (nach Pearcy [105]) ebenfalls nicht aufgebracht werden. Ziel war es daher, die bekannten Belastungen, die in einer gesunden Bandscheibe auftreten, auf die degenerierten Präparate zu übertragen. Außerdem wurden an das Patientenkollektiv und die klinische Relevanz angepasste Aktivitäten zur Simulation ausgewählt: *Treppensteigen* und *Schuhebinden* sowie das *Lastenheben* als

Worst-Case-Szenario. Dazu wurden Umrechnungsfaktoren genutzt, die Brinckmann und Grooetenboer 1991 herleiteten [70], um über den Bandscheibenquerschnitt die wirkende Axiallast bei dem entsprechenden Druck zu berechnen. Die maximale Axialkraft, die in den ausgewählten Aktivitäten (*Stand*, *Treppensteigen*, *Schuhebinden*, *Lastenheben*) wirkte, wurde über die Division des Bandscheibeninnendrucks durch den größten von Brinckmann und Grooetenboer errechneten Divisor 1,8 [70] berechnet. Um beim *Lastenheben* den Worst-Case-Fall abzudecken, wurde der kleinste errechnete Divisor 1,3 [70] genutzt.

Um das Sinterungsverhalten der Implantate über einen längeren Zeitraum zu untersuchen, wurde ein Langzeitverhalten über eine hohe Zyklenzahl simuliert, ähnlich wie beim „Hula-Hoop"-Testprotokoll (2.2.1). Die berechnete axiale Last wurde sinusförmig mit einer Amplitude von 100 N und einer Frequenz von 0,5 Hz aufgebracht, wobei die mittlere Axiallast nach jeweils 100 Zyklen um 50 N erhöht wurde. Die Maximalkraft bestimmte daher die Gesamtanzahl an Belastungszyklen pro Aktivität (Abb. 2.16).

Der Bewegungsumfang wurde in Flexion-Extension sowie linker/rechter Seitneigung auf eine Auslenkung von ±0,25° bis maximal ±1,0° minimiert. Während der ersten 50 Zyklen des Belastungsprotokolls wurde kein Bewegungsumfang aufgebracht. Die danach folgende Auslenkung von ±0,25° erfolgte in Flexion-Extension und Seitneigung sinusförmig und gegeneinander phasenverschoben und wurde nach jeweils 100 Belastungszyklen um ±0,25° bis zum Maximum erhöht.

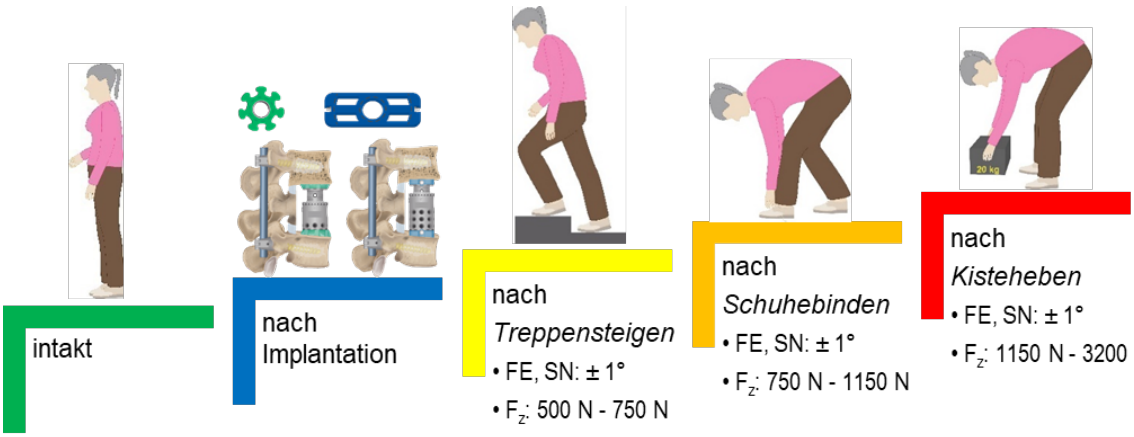


Abb. 2.16: Untersuchung des Sinterungsverhaltens von Wirbelkörperersatzimplantaten in osteoporotischen Wirbelsäulen. FE: Flexion-Extension, SN: Seitneigung, F_z: axiale Last. Im intakten Präparat (grün), nach Implantation (blau), nach Simulation des *Treppensteigens* (gelb), *Schuhebindens* (orange) und *Kistehebens* (rot) wurde ein Flexibilitätstest zur Bestimmung des Bewegungsumfangs durchgeführt.

Nach der posterioren Stabilisierung und der Implantation des Wirbelkörperersatzes wurden die einzelnen Aktivitäten (*Treppensteigen*, *Schuhebinden* und *Kisteheben*) im dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator sukzessiv simuliert und das Sinterungsverhalten in

Abhängigkeit dieser Aktivitäten untersucht (Abb. 2.16). Dazu wurden in allen Testschritten sowohl Flexibilitätstests zur Bestimmung des Bewegungsumfangs als auch zur Bestimmung der Sinterungstiefe mit einem C-Bogen aufgenommen (Abb. 2.17).

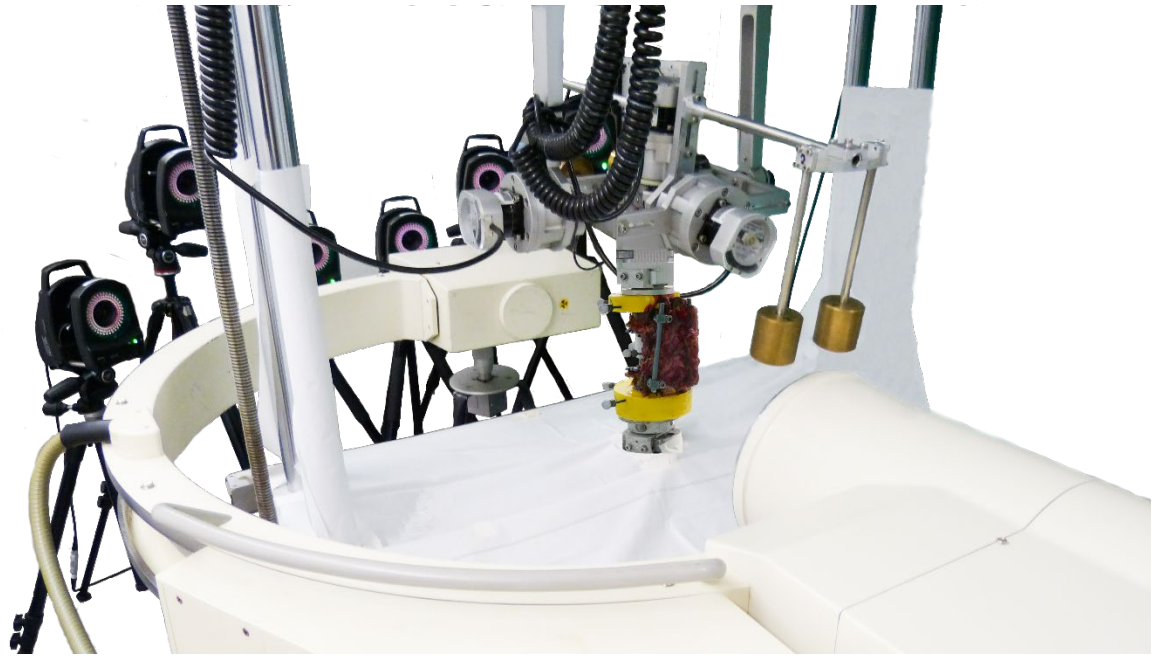


Abb. 2.17: Testaufbau des Flexibilitätstests am Wirbelsäulenbelastungssimulator mit Bewegungsanalysesystem und C-Bogen

Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde ein lineares gemischtes Modell angewandt, bei dem als Kovariable die Geometrie der Endplattenansätze der Wirbelkörperersatzimplantate eingesetzt wurde. Zudem wurden Einflüsse durch weitere Faktoren wie die Knochendichte oder die Höhe bzw. Wirbelsäulenregion des operierten Segments (Th11-L1 bzw. L2-L4), sogenannte „zufällige Effekte“, untersucht. Das Signifikanzniveau lag bei $p \leq 0{,}05$.

2.3.10 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung von zervikalen Bandscheibenvorfällen[10]

In einem weiteren Schritt sollte die physiologische Methode weiterentwickelt werden, um ähnlich wie in der lumbalen Wirbelsäule auch in der zervikalen Wirbelsäule Bandscheibenvorfälle unter physiologischen Bedingungen hervorzurufen und zu

[10] Ethikvotum Nr. 35/16; Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Theresa Schilpp im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt und die Ergebnisse wurden teilweise darin veröffentlicht.

untersuchen. Zur Entstehung von Bandscheibenvorfällen in der Halswirbelsäule existieren deutlich weniger Studien als zu lumbalen Bandscheibenvorfällen. Nur wenige Aktivitäten wurden mit der Entstehung zervikaler Bandscheibenvorfälle in Verbindung gebracht. Darunter wurden explizit schwere körperliche Arbeit und Lastenheben [35] sowie häufige Flexionsbewegungen [144] als Risikofaktoren genannt. Zudem schien das Risiko für einen zervikalen Bandscheibenvorfall bei Lastkraftfahrern erhöht und auf die Vibrationen, die beim Fahren schwerer Fahrzeuge auftreten, zurückzuführen zu sein [145, 146]. Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Kopfbewegungen und der Entstehung eines Bandscheibenvorfalls in der zervikalen Wirbelsäule wurden daher neben den Risikoaktivitäten auch Aktivitäten ausgewählt, die Bewegungen in die anderen Bewegungsrichtungen repräsentieren.
Um die für die lumbale Wirbelsäule entwickelte Methode auf die Halswirbelsäule zu übertragen, wurden die physiologischen Bewegungsumfänge der zervikalen Wirbelsäule (Tab. 2.8) einer In-vivo-Studie von Anderst et al. 2015 [147] entnommen. Anderst et al. bestimmten die zervikalen Segmentbewegungen über biplanare Röntgenfilme von 29 Probanden, ähnlich wie Pearcy für die lumbale Wirbelsäule [105]. Das komplexe Bewegungsmuster mit den für die Halswirbelsäule charakteristischen, sehr ausgeprägten gekoppelten Bewegungen wird hauptsächlich durch die Orientierung der Facettengelenke sowie durch die Unkovertebralgelenke beeinflusst [89, 147, 148].

Aus der Literatur konnten für die Halswirbelsäule keine In-vivo-Druckmessungen wie die im lumbalen Bereich von Nachemson et al. [86] und Wilke et al. [91] entnommen werden. Mehrere Studien untersuchten jedoch die Axiallasten, die auf die zervikale Wirbelsäule wirkten. Miura et al. fanden heraus, dass in der aufrechten, ruhenden Position des Kopfes 75 N auf die zervikale Wirbelsäule wirken [149]. Während Kopfbewegungen wirken laut Studien von Bernhard et al. und Bell et al. 100 N [150, 151]. Der intradiskale Druck konnte in dieser Studie nicht gemessen und als zusätzlicher Parameter herangezogen werden. Einerseites war in der zervikalen Bandscheibe eine Implantation von lateral aufgrund der Unkovertebralgelenke nicht möglich. Andererseits war die zervikale Bandscheibe (auch für die anteriore Implantation mit der größten Bandscheibenhöhe) zu klein, um die Druckmesssonde zu implantieren ohne sie bei Bewegung zu zerstören. Zur Simulation der physiologischen Aktivitäten wurden daher die In-vivo-Bewegungsumfänge mit den aus der Literatur vorgeschlagenen Axiallasten in der gleichen Weise wie im Belastungsprotokoll für die Lendenwirbelsäule kombiniert und dynamisch auf die zervikalen Segmente aufgebracht.

Tab. 2.8: Mittlere Bewegungsumfänge (±SD) der zervikalen Wirbelsäulensegmente bei Flexion, Extension, Seitneigung und Axialrotation mit begleitenden komplexen Bewegungen nach Anderst et al. [147]

Primärbewegung	*Segment*	*Begleitbewegungen in °*				
		Flexion-Extension	Flexion	Extension	Seitneigung	Axialrotation
Flexion-Extension	C1-2	**15,6 ±5,8**	**7,7 ±3,8**	**8,0 ±5,5**	2,3 ±1,3	8,6 ±3,8
	C2-3	**12,7 ±2,6**	**7,7 ±2,6**	**5,2 ±2,6**	3,2 ±1,4	1,9 ±0,7
	C3-4	**17,1 ±3,3**	**9,8 ±2,6**	**7,4 ±3,3**	2,3 ±0,7	1,9 ±0,7
	C4-5	**19,5 ±3,4**	**9,3 ±3,1**	**10,3 ±4,5**	2,0 ±0,7	1,8 ±0,6
	C5-6	**19,7 ±3,7**	**9,3 ±3,3**	**10,6 ±4,6**	2,1 ±0,6	1,7 ±0,7
	C6-7	**15,8 ±4,8**	**9,3 ±3,5**	**6,7 ±4,3**	2,4 ±1,0	1,6 ±0,7
	C7-Th1	**8,3 ±3,5**	**6,8 ±2,6**	**1,8 ±2,6**	2,0 ±0,8	1,4 ±1,1
	Kopf-Brust	**119,0 ±13,8**	n.a.		9,3 ±4,3	8,5 ±3,3
Seitneigung	C1-2	----------n.a.----------				
	C2-3	----------n.a.----------				
	C3-4	6,9 ±3,1	----n.a.----		**14,3 ±2,8**	11,6, ±2,1
	C4-5	5,1 ±2,2			**13,1 ±3,2**	9,4 ±2,5
	C5-6	4,6 ±1,9			**12,3 ±3,2**	6,7 ±2,1
	C6-7	3,9 ±1,6			**14,5 ±3,9**	5,5 ±2,2
	C7-Th1	3,3 ±1,4			**5,6 ±2,4**	2,9 ±1,2
	Kopf-Brust	12,9 ±5,6			**83,9 ±14,5**	29,7 ±14,3
Axialrotation	C1-2	----------n.a.----------				
	C2-3	----------n.a.----------				
	C3-4	5,1 ±1,6	----n.a.----		13,4 ±2,1	**11,8 ±2,1**
	C4-5	4,7 ±2,0			12,8 ±2,8	**11,3 ±1,7**
	C5-6	4,5 ±2,0			11,7 ±3,0	**9,3 ±1,9**
	C6-7	3,4 ±1,2			12,6 ±3,1	**6,5 ±1,7**
	C7-Th1	3,5 ±1,4			4,8 ±2,0	**3,8 ±1,2**
	Kopf-Brust	10,5 ±3,3			51,4 ±33,6	**142,8 ±13,1**

Belastungsprotokoll

Bei der Implementierung des physiologischen Belastungsprotokolls für die Halswirbelsäule gab es wegen der geringeren Axialkräfte weniger Limitationen aufgrund der Grenzwerte des dynamischen Bandscheibenbelastungsimulators. Daher konnten die Aktivitäten dynamisch mit einer höheren Zyklenanzahl (100 – 1000 Zyklen) und einer leicht höheren Frequenz (1 Hz – 3 Hz) aufgebracht werden. Zudem wurde das physiologische Belastungsprotokoll (Abb. 2.18) zu einem extremeren Belastungsprotokoll (Abb. 2.19) und einem maximal komplexen Belastungsprotokoll (Abb. 2.20) variiert, um möglicherweise Langzeiteffekte und -Schäden simulieren zu können.

Für jede dynamische Belastung war der Ausgangszustand die aufrechte Position des Kopfes im *Stand*. Danach wurden physiologische Flexions- und Extensionsbewegungen wie bei der

übermäßigen *Nutzung des Smartphones* bzw. bei der *Überkopfarbeit* simuliert. Anschließend wurden Einflüsse durch Seitneigungs- und Axialrotationsbewegungen, wie sie bei *seitlicher* oder *rotierter Fehlhaltung* vermutet werden können, untersucht. Jede Bewegungsrichtung wurde für 100 Zyklen mit einer Frequenz von 1 Hz aufgebracht. An diese Einzelbewegungen schloss sich die Simulation von vibrationsähnlichen bzw. wiederholten Bewegungen an, wie sie beim Fahren von schweren Fahrzeugen wie Bussen oder LKW auftreten. Dafür wurde die gleiche Axiallast wie zuvor bei den Bewegungen für 1000 Lastzyklen mit einer Maximalfrequenz von 3 Hz aufgebracht.

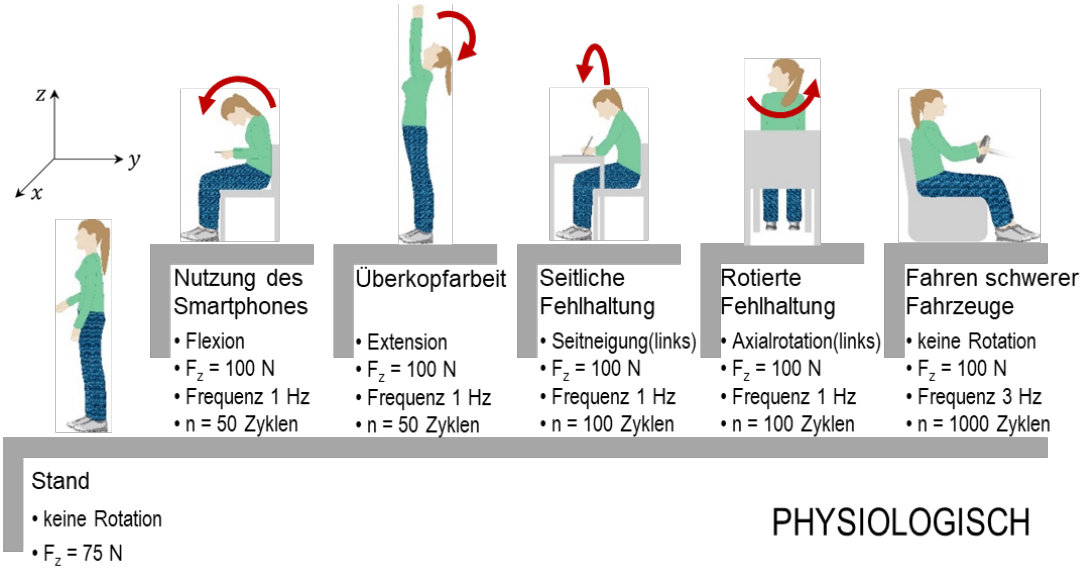


Abb. 2.18: Lastschema zur Simulation von alltäglichen Aktivitäten mit physiologischem Lastprotokoll. Dabei wurden zyklisch aus dem simulierten Stand (keine Rotation, Axiallast von 75 N) heraus Flexionsbewegungen zur Simulation von übermäßiger *Nutzung des Smartphones*, Extensionsbewegungen zur Simulation von *Überkopfarbeit*, Seitneigung und Axialrotation nach links zur Simulation von *Seitlicher* und *Rotierter Fehlhaltung* mit Axiallasten F_z von 100 N kombiniert aufgebracht. Beim *Fahren schwerer Fahrzeuge* wie Bussen oder LKW zur Simulation von vibrierenden Lasten wurde lediglich die Axiallast (100 N) mit einer Frequenz von 3 Hz, aber keine Rotationsbewegungen aufgebracht.

Bei dem extremeren Belastungsprotokoll (Abb. 2.19) wurde versucht, über höhere Bewegungsumfänge (150 % des physiologischen) und höhere Axiallasten (250 N) Langzeitschäden in der Bandscheibe hervorzurufen.

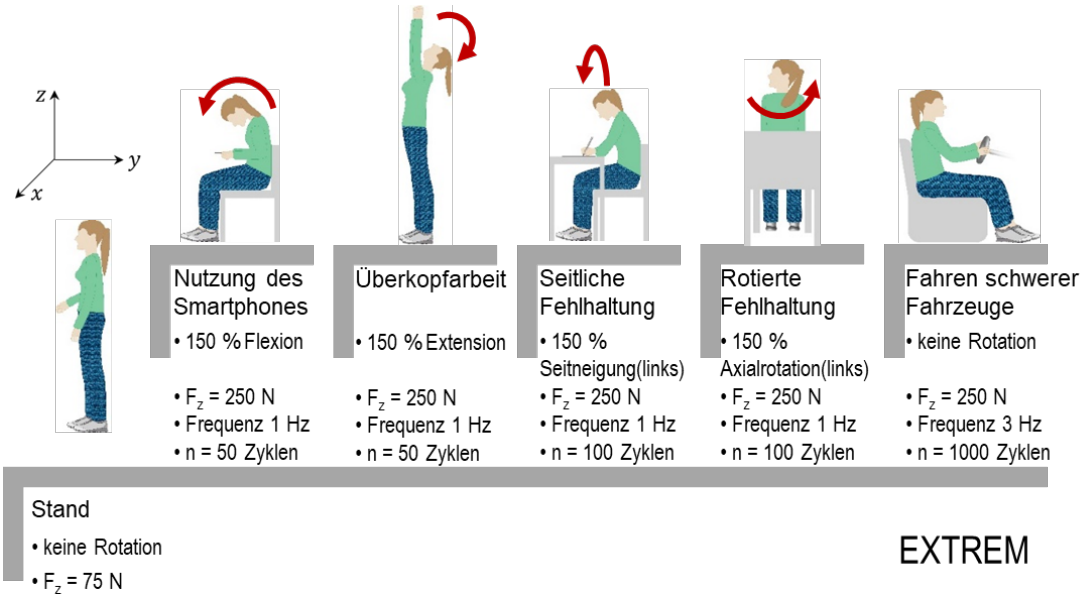


Abb. 2.19: Lastschema zur Simulation von alltäglichen Aktivitäten mit extremem Lastprotokoll. Im Vergleich zum physiologischen Lastprotokoll wurden die Bewegungen auf 150 % der physiologischen Werte sowie die Axiallast Fz auf 250 N erhöht. Alle Bewegungen wurden aus dem Stand heraus (keine Rotation, Axiallast von 75 N) zyklisch mit unveränderter Frequenz f = 1 Hz und Zyklenanzahl aufgebracht (insgesamt n = 1300 Lastzyklen).

Für das maximal komplexe Bewegungsszenario (Abb. 2.20) wurden alle Bewegungskomponenten mit den extremen Werten zu einer komplexen Bewegung zusammengefasst.

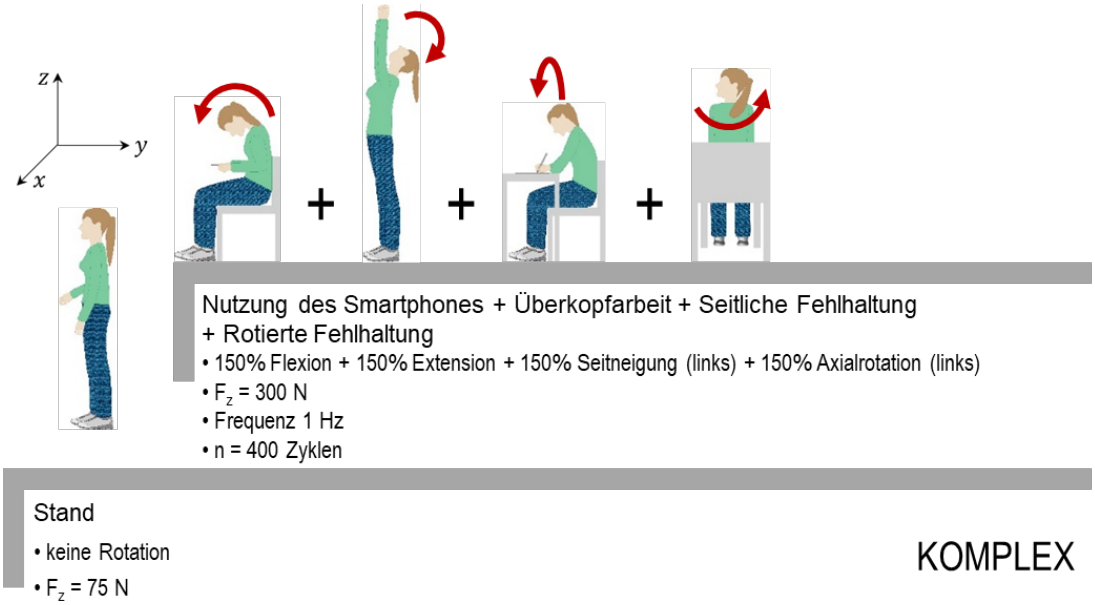


Abb. 2.20: Lastschema zur Simulation von alltäglichen Aktivitäten mit maximal komplexem Lastprotokoll, bei dem alle zuvor simulierten extremen Aktivitäten *Nutzung des Smartphones*, *Überkopfarbeit*, *Seitliche* und *Rotierte Fehlhaltung* mit 150 % des Bewegungsumfangs kombiniert wurden. Zudem wurde die Axiallast Fz auf 300 N erhöht und die maximal komplexe Belastung aus dem Stand heraus (keine Rotation, Axiallast von 75 N) für 400 Zyklen aufgebracht.

Hydratation

Bei der weiterentwickelten Methode für die zervikale Wirbelsäule wurden Hydratationsphasen in Anlehnung an die neue physiologische Methode an der lumbalen Wirbelsäule eingefügt. Aufgrund des kleineren Querschnitts der zervikalen Bandscheibe und des kleineren Nucleus pulposus wurden die Hydratationsphasen halbiert. So wurden die zervikalen Segmente vor Beginn der Testung für 30 min in physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %-Lösung, Fresenius Kabi France, Sévres Cedex, Frankreich) hydriert und nach jeder dynamischen Belastung für 15 min. Für eine bessere Reproduzierbarkeit der Messungen wurden die Flansche während der Hydratation nicht entfernt. Die Flüssigkeitsaufnahme wurde vor und nach der Hydratationsphase mit einer Digitalwaage (Auflösung 0,1 g, Ohaus LS5000 Portable Standard 5000 g, Ohaus Europe GmbH, Nänikon, Schweiz) quantifiziert.

Präparate

Diese Studie wurde an sechs zervikalen Wirbelsäulensegmenten von vier humanen Spendern durchgeführt (Tab. 2.9). Soweit möglich wurden nur leicht degenerierte Segmente von jungen, gesunden Spendern ausgewählt (Tab. 2.9). Die Bandscheibenqualität wurde über T2-gewichtete MRT-Aufnahmen und Klassifikation nach Miyazaki et al. [137] beurteilt (A.Appendix 2.4).

Tab. 2.9: Zervikale monosegmentale Präparate (C4-C5, C6-C7) von nur leicht degenerierten (Myanzaki-Grad 3 (2, 4)) jungen, gesunden Spendern (33 Jahre (19, 58), 3 m: 1 n.a.) für die Untersuchung der Entstehung eines zervikalen Bandscheibenvorfalls unter physiologischen Bedingungen.

Präparat	Segment	Geschlecht	Alter in Jahren	Degenerationsgrad nach Miyazaki [137]
2128	C4-C5	m	58	4
	C6-C7			4
2129	C6-C7	m	19	2
2130	C4-C5	m	26	3
	C6-C7			2
2131	C4-C5	n.a.*	40	3
Median (Min, Max)			33 (19, 58)	3 (2, 4)

*Geschlecht unbekannt

Schädigung des posterioren Längsbands

Als Defektmodell wurde in diesem Versuch die Schädigung des posterioren Längsbands gewählt. In einem ersten Schritt wurde das posteriore Längsband mithilfe eines Skalpells in horizontaler Richtung angeritzt, was eine Schädigung einzelner Fasern darstellen sollte. Dieser Defekt wurde als *Anriss* bezeichnet. Wenn dieser Defekt nicht zu einem Bandscheibenvorfall führte, wurde in einem zweiten Schritt das posteriore Längsband mit dem Skalpell komplett durchtrennt. Die komplette Durchtrennung sollte eine *Ruptur* des Bands wiederspiegeln und wurde im Versuchsprotokoll auch als solches bezeichnet. Bei der Durchtrennung wurde genau darauf geachtet, den Anulus fibrosus nicht zu beschädigen.

Testprotokoll

Zu Beginn der gesamten Testung (Abb. 2.21) wurde ein Flexibilitätstest (±1,5 Nm statt 2 Nm [11]) am intakten, hydrierten Bewegungssegment durchgeführt. Um eine mögliche Herniation makroskopisch beurteilen zu können, wurde rechts dorsolateral eine Laminotomie (2.0.1) gesetzt. Danach wurden die Präparate mit dem physiologischen, extremen und komplexen Belastungsprotokoll belastet. Zwischen den Durchläufen wurde das Präparat hydriert und überprüft, ob es zu einer Herniation kam.

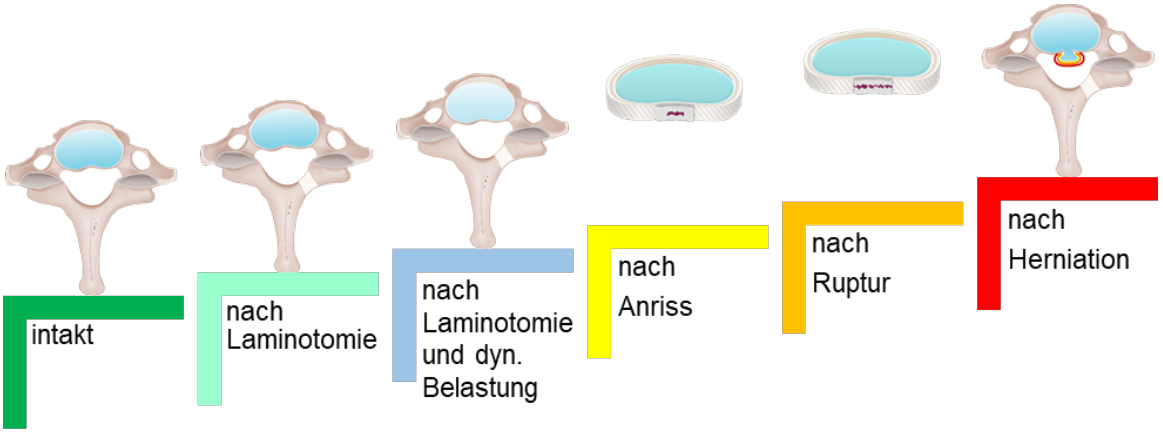


Abb. 2.21: Untersuchung von Bandscheibenvorfällen in der Halswirbelsäule. Nach einer Laminotomie (türkis) und initialer dynamischer Belastung (hellblau) wurden das posteriore Längsband zunächst nur leicht geschädigt (horizontaler *Anriss*, gelb) und dann vollständig durchtrennt (*Ruptur*, orange), um unter physiologischen, extremen und komplexen Belastungen eine Herniation hervorzurufen (rot). In diesen Zuständen wurde ein Flexibilitätstest zur Bestimmung des Bewegungsumfangs durchgeführt.

Wenn es nach keinem der drei Protokolle zu einem Bandscheibenvorfall kam, wurde zentral der erste Defekt (*Anriss* des posterioren Längsbands) gesetzt, das Präparat hydriert und das gesamte dynamische Belastungsprotokoll nochmals durchlaufen. Im nächsten Schritt wurde

das posteriore Längsband komplett durchtrennt (Defekt *Ruptur*), das Präparat wieder hydriert und dynamisch belastet. Sobald eine Herniation festgestellt werden konnte, wurde ein Flexibilitätstest in diesem Zustand durchgeführt und der Test beendet.

2.4 Entwicklung eines Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren[11]

Um die biomechanischen Testmethoden aus der humanen Wirbelsäulenforschung auf die an Hunden zu übertragen, mussten zunächst relevante biomechanische Parameter von Hundewirbelsäulen bestimmt werden. Primär fiel darunter die Messung des Bewegungsumfangs unter standardisierten und reproduzierbaren Bedingungen unter Verwendung reiner Momente. Dafür wurde eine Prüfmaschine zur quasistatischen Flexibilitätstestung von Kleintierwirbelsäulen entwickelt.

2.4.1 Anforderungen

Die Anforderungen an die Prüfmaschine (A.Appendix 3) resultierten aus den allgemeinen Empfehlungen zur Standardisierung quasistatischer In-vitro-Testungen [11] sowie der Größe der zu untersuchenden Spezies. Die Prüfmaschine sollte eine quasistatische Flexibilitätstestung um alle drei Bewegungsachsen ermöglichen und währenddessen alle Freiheitsgrade des Präparats erlauben. Die zyklische Bewegung sollte für mindestens 3,5 Zyklen bei einer Geschwindigkeit von 0,5°/s bis maximal 5,0°/s erfolgen. Das aufzubringende Prüfmoment sollte abhängig von der Spezies und der zu testenden Wirbelsäulenregion gewählt werden können und maximal 7,5 Nm betragen. Hofstetter et al. testeten zervikale Hundewirbelsäulen (C3-C6) unter Verwendung reiner Momente von 1,0 Nm [152]. Andere Forschungsgruppen haben Momente von 1,1 – 1,4 Nm auf zervikale Hundesegmente (C5-C6) [153] und lumbal zwischen 2,5 Nm und 5,6 Nm (L1-S1) (Vier-Punkt-Biegung) aufgebracht [154, 155]. Neben Hunden sollten mit der neuen Prüfmaschine auch andere Kleintierspezies wie Kaninchen getestet werden können. Grauer et al. nutzten für die Testung der Lendenwirbelsäule (L4-L7) von Weißen Neuseeländer-Kaninchen ein maximales Prüfmoment von 0,27 Nm [156]. Mit der neuen

[11] Der Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator wurde in Zusammenarbeit mit Marcel Steiner im Rahmen seiner Masterarbeit und Anne Köhler im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt und die Ergebnisse wurden teilweise darin veröffentlicht.

Prüfmaschine sollte es daher auf jeden Fall möglich sein, Flexibilitätstests mit kleinen Prüfmomenten von bis zu 0,27 Nm durchführen zu können. Alle wirkenden Kräfte und Momente sollten während der Flexibilitätstestung kontinuierlich aufgezeichnet werden und das jeweilige Prüfmoment als Regelgröße dienen. Sowohl mono- als auch polysegmentale Präparate bis zu einer Länge von etwa 40 cm sollten getestet werden können. Zudem soll die Prüfmaschine in unterschiedlichen Laboren anderer Forschungseinrichtungen einsetzbar und somit transportabel sein. Dadurch ergaben sich weitere Anforderungen an die Bedienerfreundlichkeit der Prüfmaschine und es galt, einen hohen Grad an Standardisierung der Testumgebung zu gewährleisten. Der Prüfstand sollte transportabel, modular und gleichzeitig robust gestaltet sein. Daher durfte der Bauraum eine maximale lichte Ausdehnung von 1,20 m entsprechend der Mindestbreite für Fluchtwege bei Arbeitsstätten (mit bis zu 200 Personen) [157] nicht überschreiten. Außerdem wurde das Maximalgewicht auf 100 kg festgesetzt.

Die Prüfmaschine sollte mit wenig Fachwissen aufgebaut, an europäische Standard-Versorgungsspannung angeschlossen sowie intuitiv und über standardisierte Schnittstellen bedient werden können. Eine Einweisung muss binnen kürzester Zeit, auch per Video möglich sein. Die Präparate müssen in der Prüfmaschine einfach, aber fest und mit Standard-Werkzeug montiert werden können. Aufgrund der organischen Materialien, die in dieser Prüfmaschine getestet werden sollen, müssen alle Oberflächen leicht zu reinigen und desinfizierbar oder leicht abzudecken sein, um eine Verschmutzung und Beschädigung der Prüfmaschine durch organische Rückstände zu vermeiden.

2.4.2 Konzept der neuen Prüfmaschine

Über allgemein anerkannte Werkzeuge der Entwicklungsmethodik [158] wurden aus den Anforderungen (A.Appendix 3) verschiedene Konzepte zur Umsetzung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators aufgestellt. Die Konzepte unterschieden sich hauptsächlich in der Position der Aktoren und ob diese fest oder schwenkbar waren. Anhand verschiedener Kriterien, die aus dem Anforderungsvergleich resultierten, wurde über eine Bewertungsmatrix das beste Konzept (A.Appendix 4) identifiziert.

Bei dem finalen Konzept der neuen Prüfmaschine (A.Appendix 4) sollte die Momenteinleitung kranial des Präparats über drei Aktoren erfolgen, die ähnlich wie bei dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] über einen Flansch direkt am

Präparat angreifen. Die Aktoren sollen jedoch direkt am Gerüst der Prüfmaschine montiert werden. Die Bewegungsmöglichkeit des Präparats in allen 6 Freiheitsgraden sollte über Kardanwellen gewährleistet werden, wie es auch Goertzen et al. bei ihrer Prüfmaschine umsetzten [159]. Durch die Möglichkeit der Ein- und Auskopplung dieser Wellen sollte das Prüfmoment in das Präparat eingeleitet werden.

Das Eigengewicht der Wellen sowie des kranialen Flansches sollte über Gegengewichte, die sich in x- und y-Richtung mitbewegen können, ausgeglichen werden. Die Maximalabmessungen sollten 1 m x 1,5 m x 1,5 m nicht überschreiten. Die Grundplatte mit dem kaudalen Flansch und einem 6-Komponenten-Kraft-Momenten-Sensor sollte höhenverstellbar sein. Dieses finale Konzept wurde mit Creo (PTC Creo 5.0, Boston, MA, USA) umgesetzt und konnte in einem Aufbau mit maximalen Abmessungen von 1 m x 1,2 m x 1,2 m realisiert werden (Abb. 2.22).

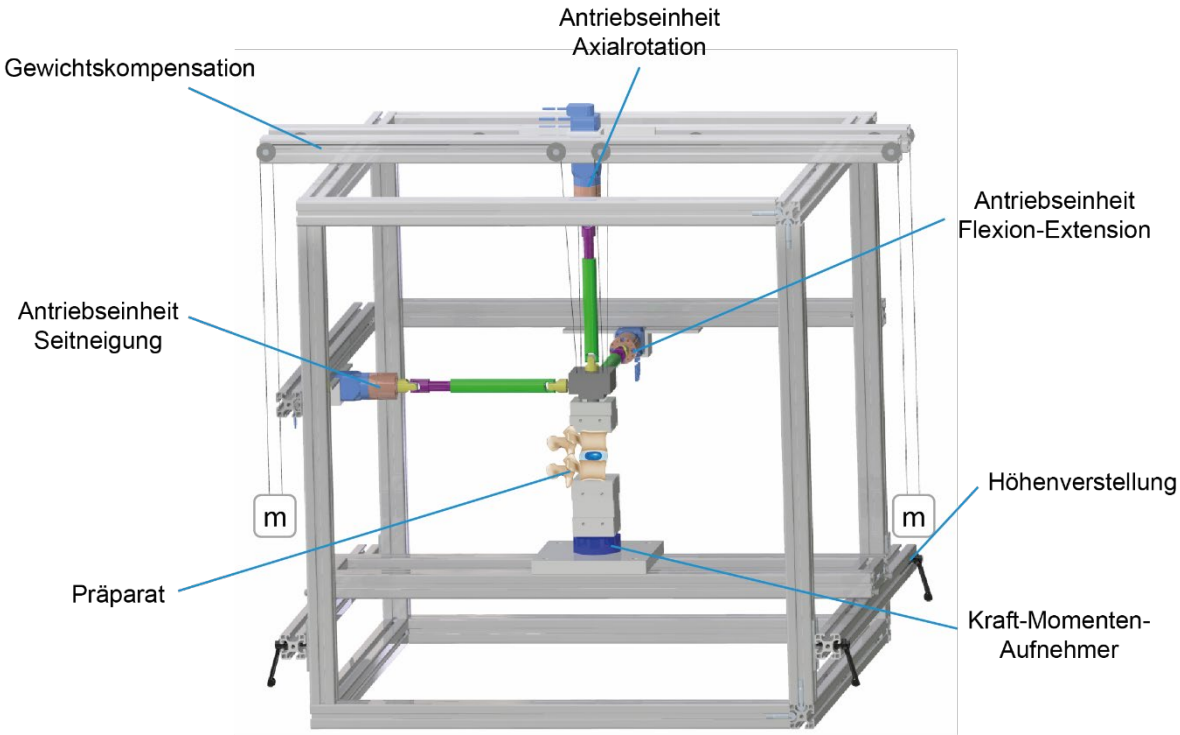


Abb. 2.22: Dreidimensionales Modell des umgesetzten finalen Konzepts (A.Appendix 3) der neuen Prüfmaschine mit einem dreimotorigen kranialen Antrieb, Gewichtskompensation über Gegengewichte und einer Höhenverstellbarkeit der kaudalen Aufnahme des Präparats.

2.4.3 Neuer Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator

Der Gesamtaufbau des neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators beinhaltet neben dem Grundgerüst die Aktorik für jede der 3 Rotationsachsen (bestehend aus je einer Motor-Getriebeeinheit sowie einer Kardangelenkwelle) einen Kraft-Momenten-Aufnehmer zur Messung von 6 Komponenten, die gesamte Elektronik, eine einfache Regelung und die Software zur Durchführung der Messung und Aufzeichnung der Messdaten (A.Appendix 4, A.Appendix 6).

Das würfelförmige Grundgerüst des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators (Abb. 2.23) besteht aus standardisierten Aluminium-Profilen (Typ 8 40x40, Werkstoff AlMgSi0,5F25, item Industrietechnik GmbH, Solingen, Deutschland) [160]. Zur Sicherung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators während der Testung und zur Erleichterung des Transports wurden vier antistatische Heberollen (Typ D80 140x110 mit ESD-Fußpedal, item Industrietechnik GmbH, Solingen, Deutschland) angebracht. Über zwei Handgriffe (Typ Al 120, item Industrietechnik GmbH, Solingen, Deutschland) lässt sich der Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator beim Transport schieben oder leicht anheben.



Abb. 2.23: Neuer Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator zur Flexibilitätstestung von Kleintier-Wirbelsäulen mit Vicon Bewegungsanalysesystem

Die Motoren wurden über speziell angefertigte Motorhalterungen an den Profilen des Grundgerüsts befestigt. Die Antriebseinheiten greifen direkt am kaudalen Flansch des

Präparats an. Dieses wird über sogenannte Schwalbenschwanzflansche kaudal frei und kranial fest eingespannt. Die kraniale Befestigung ist direkt mit dem Kraft-Momenten-Aufnehmer und diese wiederum mit dem Grundgerüst verbunden. Position und Richtung aller Achsen sowie die Position des Kraft-Momenten-Aufnehmers und der kranialen Einspannung lassen sich über Schnellspanner individuell auf das Präparat anpassen.

Die Elektronik zur Ansteuerung der Motoren, bestehend aus einem Netzteil (24 V) und drei Servoreglern, wurde in einem Sicherungskasten zusammengeführt. Die Kabel, die zu den Motoren führen, wurden innerhalb der Profilnuten und in Kabelführungsprofile (Typ 8 40x16, item Industrietechnik GmbH, Solingen, Deutschland) verlegt. Über einen Ein-/Ausschalter kann die Stromversorgung am Sicherungskasten zentral an- bzw. ausgeschaltet werden.

Antriebseinheit

Alle drei Antriebseinheiten bestehen jeweils aus einem bürstenlosen Gleichstrommotor mit vorangeschaltetem Plantetengetriebe (Abb. 2.24, Ott GmbH & Co. KG, Deißlingen, Deutschland). Über die Untersetzung des Planetengetriebes (i = 45,56) kann ein Drehmoment von maximal 7,5 Nm erreicht werden. Zur Positionsbestimmung sind ein Hallsensor und ein Encoder integriert, mit denen eine Positionierung mit einer Genauigkeit von 0,015° erreicht werden kann.

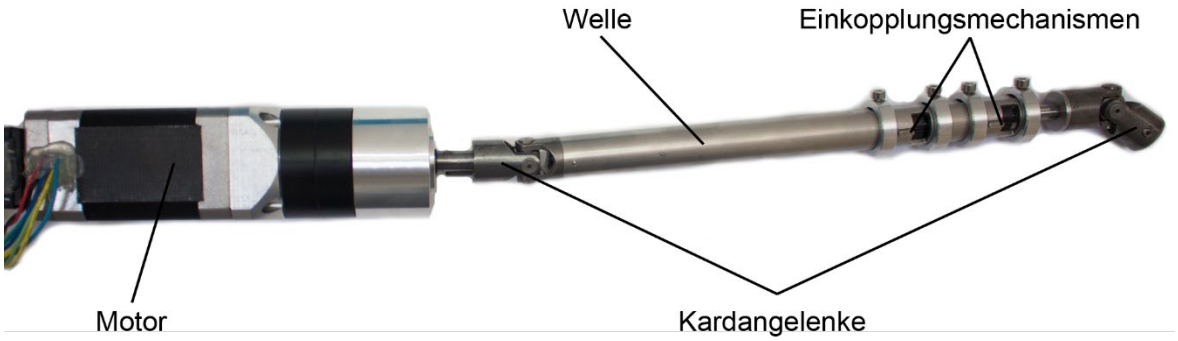


Abb. 2.24: Antriebseinheit, bestehend aus einem Gleichstrommotor, der Kugelkeilwelle und je zwei Kardangelenken an deren Enden. Die Rotation des Gleichstrommotors wird über ein Planetengetriebe mit i = 45,56 untersetzt. Ein Hallsensor und Encoder dienen der Positionsbestimmung. Für die Kugelkeilwelle wurde ein einfach zu bedienender Einkopplungsmechanismus entwickelt, Darstellung im eingekoppelten Zustand.

Die Ansteuerung der Motoren erfolgt über Servoregler (AMI1060-01, Ott GmbH & Co. KG, Deißlingen, Deutschland), die die Motorsteuerung, Sensorverarbeitung, die CAN-Bus-Kommunikation sowie digitale Eingänge vereinen. Die Kommunikation zwischen der

Motorsteuerung und der Software erfolgt über ein CAN-Bussignal, auf das ein Schnittstellenadapter (AMI1050-01, Ott GmbH & Co. KG, Deißlingen, Deutschland) über die USB-Schnittstelle des Laptops zugreift.

Das von der Motor-Getriebe-Einheit erzeugte Drehmoment wird über eine Kardanwelle, bestehend aus einer Kugelkeilwelle (Typ LT6X, THK GmbH, Ratingen, Deutschland) und je einem Kardangelenk an jedem Ende (Typ GE16K1, DE Gelenke & Antriebselemente GmbH, Wendlingen, Deutschland) übertragen (Abb. 2.24). Die Kugelkeilwellen sind aufgrund eines Kugelkäfigs besonders reibungsarm. Für die x- und y-Achse wurden Wellen mit einer Gesamtlänge von 170 mm verwendet, für die z-Achse eine Welle mit 130 mm. Die Außenführung der Wellen wurden mit zwei T-Nuten versehen, um den rotatorischen Freiheitsgrad der Welle sperren zu können und so die Welle ein- bzw. auszukoppeln (Abb. 2.24). Über eine Passfeder und einen Stift ist das Kardangelenk der Kardanwelle auf der einen Seite am Motor, auf der anderen Seite am kaudalen Flansch befestigt. Über diesen Flansch wird das Präparat kaudal eingespannt.

Sensorik

Zur Messung der wirkenden Kräfte und Momente wurde ein 6-Komponenten-Kraft-Momenten-Aufnehmer (Abb. 2.25, Schunk GmbH & Co. KG, Lauffen am Neckar, Deutschland) in Kombination mit der entsprechenden Auswerteeinheit (Schunk GmbH & Co. KG, Lauffen am Neckar, Deutschland) verwendet. Der maximale Messbereich beträgt 250 N für die Kraftmessung und 15 Nm für Momente. An diesem Kraft-Momenten-Aufnehmer wird das Präparat an seinem kranialen Ende fixiert.



Abb. 2.25: Aufbau der Sensorik mit dem Kraft-Momenten-Aufnehmer, der dazugehörigen Auswerteeinheit, der DAQ-Karte, mit der das Signal umgewandelt und über die USB-Schnittstelle zum PC an die Softwaree weitergegeben wird.

Über die analoge Schnittstelle werden die Sensormesswerte an die DAQ-Karte weitergegeben (USB-6210, National Instruments Corp., Austin, Texas, USA), die diese wiederum über die USB-Schnittstelle an die Software sendet.

Software des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators

Die Software zur Durchführung von momentengeregelten Flexibilitätsttests mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator wurde in LabVIEW (LabVIEW 2018, National Instruments Corp., Austin, Texas, USA) implementiert (Abb. 2.26). Über die DAQ-Karte werden die Daten des Kraft-Momenten-Aufnehmers mit einer Abtastrate von 50 Hz ausgelesen und ausgewertet. Außerdem werden über diese Schnittstelle die Befehle zur Motorsteuerung gesendet.

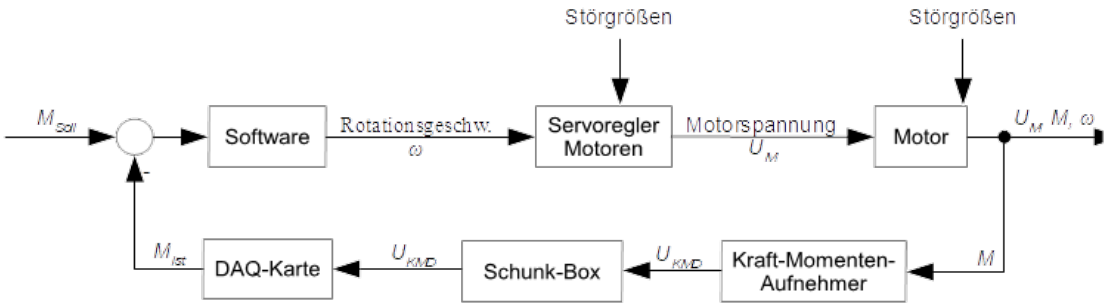


Abb. 2.26: Schematische Darstellung der kommunizierenden Komponenten im Regelkreis des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators. Die Führungsgröße ist das Moment M_{Soll}, das in das Präparat eingeleitet wird. Dieses wird in der Software mit dem Moment des Kraft-Momenten-Aufnehmers M_{Ist} verglichen, welches über die Spannungswerte des Aufnehmers u_{KMD} berechnet wurde. Bei einer positiven oder negativen Regeldifferenz e wird der entsprechende Motor mit einer Rotationsgeschwindigkeit ω über die Motorspannung u_M angesteuert.

Das Programm basiert auf verschiedenen Sequenzen und einer Case-Struktur für die verschiedenen Bewegungsrichtungen. Die erste Sequenz beinhaltet die Initialisierung der Parameter, bei der die Grundeinstellungen der Motoren an den Servoregler gesendet werden sowie die Initialisierung der Speicher-Arrays und der DAQ-Schnittstelle. Die zweite Sequenz dient der Abfrage der Buttons, die in der grafischen Benutzeroberfläche implementiert wurde. Über diese Oberfläche wird der Benutzer schrittweise durch das Testprogramm geleitet (Abb. 2.27, A.Appendix 6). Durch das Klicken eines Buttons bzw. das Umschalten von Kontrollleuchten wird das entsprechende Unterprogramm aktiviert. Sobald das Unterprogramm korrekt beendet wurde, wird die Buttonabfrage-Sequenz immer wieder aufgerufen, bis das Programm beendet wird. In einer letzten Sequenz werden beim Stoppen der Messung alle Werte aus dem Software-internen Array in einer Excel-Datei abgelegt und alle Daten aus dem DAQ-Speicher gelöscht.

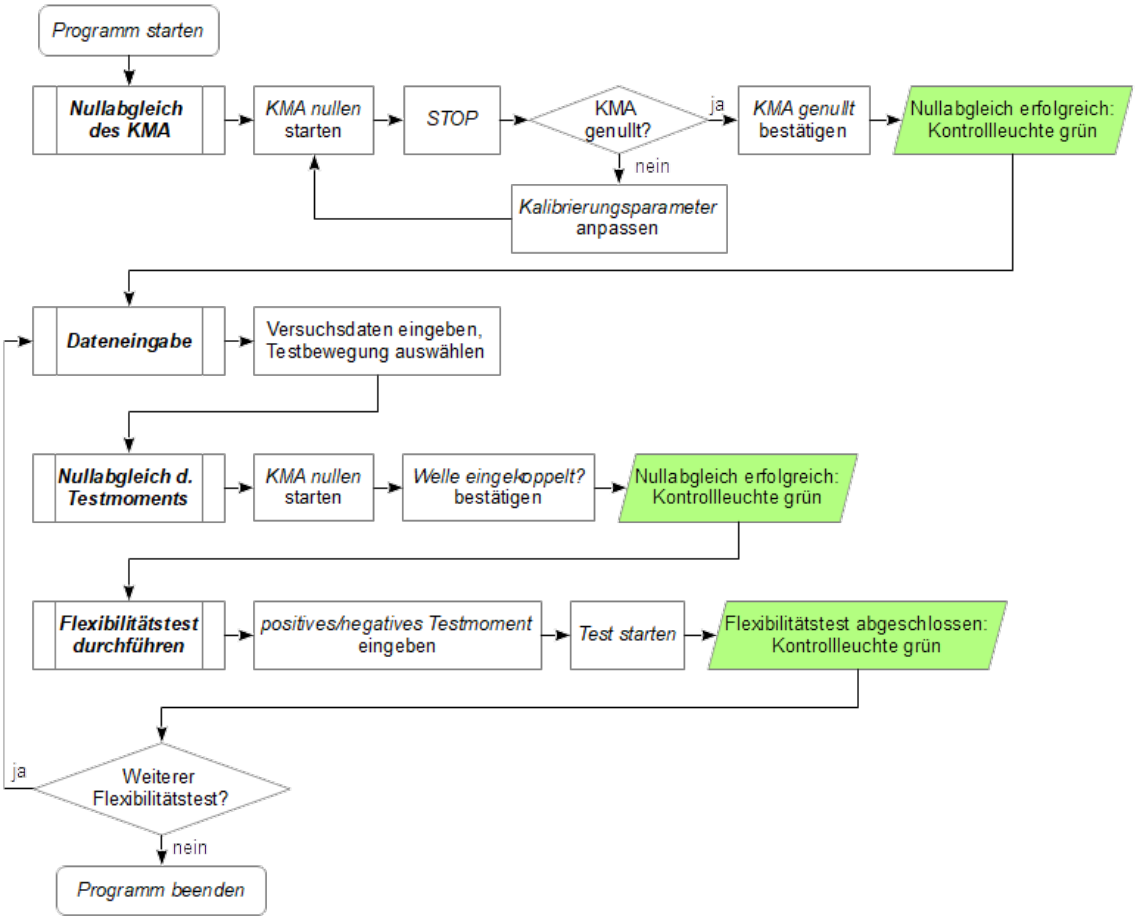


Abb. 2.27: Programmablaufplan der Software zur Bedienung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators. Dieses beginnt immer mit einem Nullabgleich des Kraft-Momenten-Aufnehmers (KMA). An diesen schließt sich die Dateneingabe und die Auswahl der Testbewegungsrichtung für den jeweiligen Flexibilitätstest an. Das Drehmoment in dieser Richtung wird danach genullt, sodass der Flexibilitätstest durchgeführt werden kann.

Nullabgleich des Kraft-Momenten-Aufnehmers

Vor Beginn der Testung erfolgt einmalig der *Nullabgleich des Kraft-Momenten-Aufnehmers* ohne Präparat. Dabei werden die Kalibrierungsparameter so eingestellt, dass nach Starten des Nullabgleichs der Offset der einzelnen Komponenten des Kraft-Momenten-Aufnehmers zurückgesetzt werden. Der erfolgreiche Nullabgleich muss bestätigt werden, wodurch die Kontrollleuchte auf *Grün* wechselt und die nächsten Programmschritte freigeschaltet werden.

Dateneingabe

In der Maske für die *Dateneingabe* werden die Projekt- und Präparatenummer sowie weitere Bemerkungen wie der Zustand des Präparats oder die vorangegangene Behandlung eingegeben. Des Weiteren wird in dieser Maske der Dateipfad zur Speicherung der

Messwerte festgelegt. Außerdem muss die Testbewegung (Flexion-Extension, Seitneigung oder Axialrotation) für den Flexibilitätstest ausgewählt werden.

Nullabgleich des Testmoments

Um den Flexibilitätstest nach Einspannen des Präparats tatsächlich aus der Nullposition heraus zu starten, muss ein *Nullabgleich des Testmoments* gemacht werden. Dazu wird zunächst die Welle mechanisch eingekoppelt, um die Übertragung des Testmoments auf das Präparat zu gewährleisten. Nachdem der Benutzer dies im erscheinenden Hinweisfenster bestätigt hat, wird der Nullabgleich gestartet und endet nach erfolgreicher Durchführung automatisch. Die Kontrollleuchte wechselt auf *Grün*.

Durchführung des Flexibilitätstests

In der nächsten Maske wird der Flexibilitätstest in der ausgewählten Bewegungsrichtung durchgeführt. Dafür müssen zunächst die positiven und negativen Grenzen des Testmoments (abhängig von der zu testenden Spezies und Wirbelsäulenregion) eingegeben werden. Anschließend kann der Flexibilitätstest gestartet werden. Das Messmoment wird während des Flexibilitätstests kontinuierlich mit den Grenzen des Testmoments verglichen. Bei Erreichen einer der Grenzwerte wechselt der Motor seine Drehrichtung. Nach 3,5 Zyklen stoppt das Programm automatisch. Über einen Notausbutton lässt sich der Flexibilitätstest jederzeit beenden.
Nach erfolgreichem Durchlauf des Flexibilitätstests in einer Bewegungsrichtung muss der Nutzer von der *Durchführung des Flexibilitätstests* zur *Dateneingabe* zurückwechseln, um die nächste Bewegungsrichtung auszuwählen. Wenn kein weiterer Flexibilitätstest durchgeführt werden soll, kann das Programm in dieser Maske beendet werden.

Triggerung der Bewegungsmessung

Um die Aufnahme des Bewegungsmesssystems (2.0.2) mit dem Flexibilitätstest des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zu synchronisieren, wurde in den Prüfstand ein Trigger integriert (Abb. 2.28). Bei Anliegen der Grundspannung eines Servoreglers der Motoren für die verschiedenen Bewegungsrichtungen schaltet der Trigger das Startsignal und leitet es an den *Remote-Start*-Eingang des Bewegungsmesssystems. Das Wegfallen

dieser Spannung führt zum Stopsignal für das Bewegungsmesssystem über den *Remote-Stop*-Eingang.

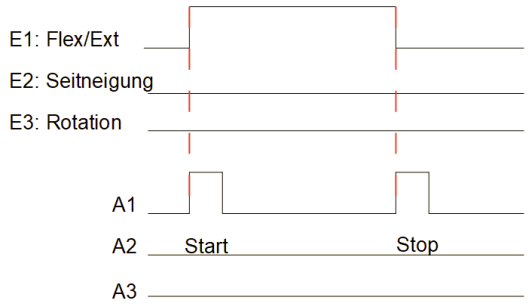


Abb. 2.28: Funktionsweise der Triggerung des Bewegungsmesssystems am Beispiel des Flexibilitätstests in Flexion-Extension: Beim Start des Flexibilitätstests wird durch das Anliegen der Spannung des Motors (E1) das Start-Signal (A1) an das Bewegungsmesssystem gesendet. Das Wegfallen der Spannung (E1) führt zum Stop-Signal (A1) an das Bewegungsmesssystem.

2.4.4 Erste Validierungsversuche

Die ersten Validierungsversuche wurden an 3 trisegmentalen Hunde-Lendenwirbelsäulen (L4-L7, Tab. 2.10) durchgeführt. Die Hundewirbelsäulen stammten von einem 11 Jahre alten Beagle (chondrodystroph) sowie einem Mischling und einem Hund unbekannter Rasse (beide nicht-chondrodystroph, Alter: 1-2 Jahre). Die Flexibilitätstests wurden in allen drei Bewegungsrichtungen unter Verwendung reiner Momente von ±1,5 Nm durchgeführt. Zuerst fand die Flexibilitätstestung im Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator und anschließend im quasistatischen Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] statt. Die Bewegungsmessung erfolgte in beiden Fällen mit dem Vicon Bewegungsmesssystem. Die Auswertung der Flexibilitätstestungen erfolgte über das Auswerteprogramm des bereits existierenden Wirbelsäulenbelastungssimulators in Matlab (R215b, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).
Die beiden Prüfmaschinen wurden qualitativ über die Form der Hysterese sowie quantitativ über den gemessenen Bewegungsumfang in den einzelnen Bewegungsrichtungen miteinander verglichen.

Tab. 2.10: Canine Präparate für die Validierung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintierwirbelsäulen.

Präparat	Segment	Rasse	Alter in Jahren	Gewicht in kg
2790	L4-L7	Mischling, nicht chondrodystroph	1-2	20-30
2791	L4-L7	nicht chondrodystroph	1,5	24
2792	L4-L7	Beagle, chondrodystroph	11	n.a.

3. Ergebnisse

In der ersten Studie dieser Arbeit wurde ein neuartiges Nukleusersatzimplantat erfolgreich in Kombination mit einem Anulusverschluss getestet. In der zweiten Studie wurden existierende Testprotokolle verschiedener Normen und Standards dahingegehend evaluiert, welcher intradiskale Druck damit im Bewegungssegment und in der Bandscheibe generiert werden. Basierend auf den Erkenntnissen der ersten und zweiten Studie konnte im dritten Teil dieser Doktorarbeit erfolgreich eine neue physiologische Testmethode für die lumbale und zervikale Wirbelsäule entwickelt und validiert werden. Diese Testmethode wurde dann erfolreich in mehreren Studien angewendet, um die Entstehung und Therapie degenerativer Erkrankungen unter physiologischen und alltäglich auftretenden (Worst-Case-) Bedingungen zu untersuchen. Im letzten Teil dieser Doktorarbeit wurde ein neuer Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator für die biomechanische Untersuchung an Kleintierwirbelsäulen unter quasistatischen Bedingungen entwickelt. Die Validierung der neuen Prüfmaschine erfolgte an drei Hundewirbelsäulen.

3.1 Nukleusersatz in Kombination mit einem Anulusverschluss[12]

In allen Präparaten konnte eine Herniation mit einer Nukleusextrusion durch den zuvor gesetzten rechteckigen Anulusdefekt erzeugt werden. Die Herniation wurde spätestens nach 5.000 Zyklen Belastung mit dem „Hula-Hoop“-Protokoll makroskopisch festgestellt. In drei Präparaten kam es bereits nach Setzen des Defekts zu einer spontanen Nukleusextrusion infolge des Flexibilitästests. Das anschließend entfernte Nukleusmaterial wurde durch den Nukleusersatz ersetzt und der Defekt mit dem Anulusverschluss verschlossen. Die implantierten Präparate wurden abschließend einer zyklischen Belastung (100.000 Zyklen) entsprechend des „Hula-Hoop“-Protokolls ausgesetzt. Makroskopisch konnte weder eine Extrusion von weiterem Nukleus oder -ersatzmaterial noch eine Migration des Anulusverschlusses festgestellt werden.

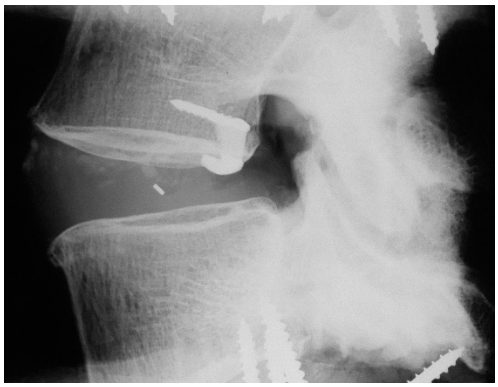
3.1.1 Extrusionsrisiko und Implantatverhalten

Nach der zyklischen Belastung mit 100.000 Zyklen konnte durch makroskopische Beurteilung des posterioren Anulus fibrosus weder eine Nukleusextrusion noch eine

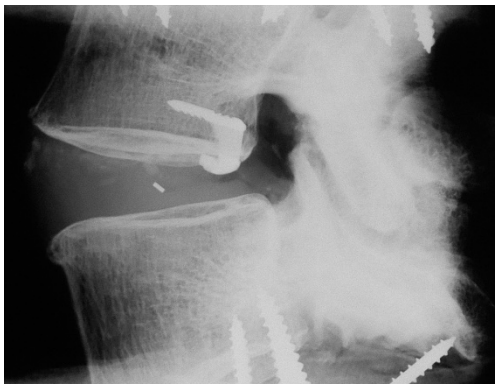
[12] Die Ergebnisse dieser Studie wurden von Zengerle et al. unter dem Titel *Nucleus replacement could get a new chance with annulus closure.* im European Spine Journal 29(7):1733-1741 veröffentlicht.

Implantatmigration in einem der Präparate festgestellt werden. Auch beim Vergleich von lateralen Röntgenaufnahmen vor und nach der Langzeitbelastung konnte keine Migration des Anulusverschlusses nachgewiesen werden, genausowenig wie eine Implantatsinterung oder Endplattenfrakturen aufgrund von Implantatbewegungen (Abb. 3.1a und Abb. 3.1b).

(a)



(b)



(c)

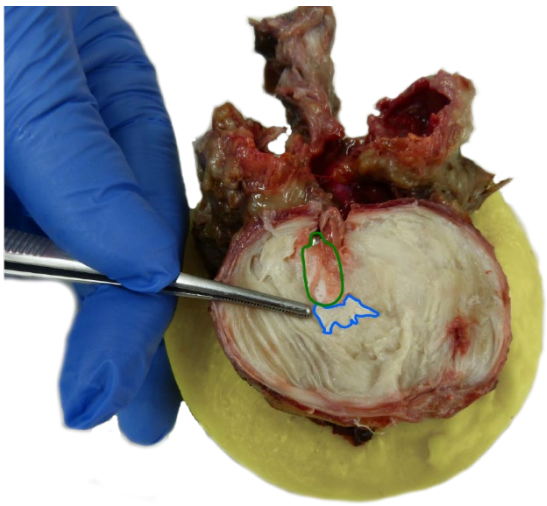


Abb. 3.1: Laterale Röntgenaufnahme eines Präparats (a) direkt nach Implantation vor und (b) nach der zyklischen Langzeitbelastung sowie (c) nach Durchtrennung der Bandscheibe in der Transversalebene mit Sicht auf den Nukleusersatz (blau umrahmt) und den Anulusverschluss (grün umrahmt).

Im transversalen Schnitt durch die Bandscheibe nach der Testung war erkennbar, dass der Nukleusersatz in jedem Präparat formschlüssig in die durch die partielle Nukleotomie entstandene Kavität eingebettet war (Abb. 3.1c). Das Nukleusersatzmaterial ließ sich trotzdem leicht vom umgebenden Nukleus, Anulus fibrosus und der Endplatte lösen und es kam nicht zu einem bemerkbaren Verbund mit den Strukturen.

3.1.2 Implantatauswahl

Der Defekt, der durch das rechteckige Stanzwerkzeug gesetzt wurde, hat sich infolge der Belastung während des „Hula-Hoop“-Belastungstests auf einen Defekt von 6 mm x 10 mm (5 mm x 9 mm – 7 mm x 10 mm) aufgeweitet (Tab. 3.1). Durch die partielle Nukleotomie wurde 0,24 cm^3 (0,15 cm^3 – 0,30 cm^3) Nukleusmaterial entfernt, was einem Gewicht von

0,26 g (0,17 g – 0,33 g) entsprach. Implantiert wurden daraufhin leicht größere Volumina des Nukleusersatzimplantats von 0,33 cm³ (0,24 cm³ – 0,37 cm³) (Tab. 3.1). Zum Verschluss des Defekts wurde bei allen Präparaten ein Anulusverschluss der Größe 10 gewählt, der gleichermaßen in der Endplatte des kranial oder kaudal benachbarten Wirbelkörpers verankert wurde (Tab. 3.1).

Tab. 3.1: Parameter, die während der Defektsetzung und Implantation des neuartigen Nukleusersatzes in Kombination mit einem Anulusverschluss aufgenommen wurden, wie die Defektseite und –größe, das Gewicht und Volumina des entfernten Nucleus pulposus und des Ersatzmaterials sowie die Größe des Anulusverschlusses und der Wirbelkörper, in dem dieses verankert wurde.

Präparat	Segment	Defekt	Tatsächliche Defektgröße	Entferntes Nukleusmaterial		Nukleus-implantat	Anulusverschluss	
		Seite	Höhe x Breite in mm	Gewicht in g	Volumen in cm³	Volumen in cm³	Größe	fixiert
1647	L3-L4	rechts	6x9	0,17	0,15	0,24	10	kranial
	L5-S1	links	6x10	0,21	0,17	0,24	10	kaudal
1652	L2-L3	rechts	7x10	0,31	0,28	0,37	10	kaudal
	L4-L5	links	5x9	0,26	0,24	0,30	10	kranial
1809	L3-L4	links	6x10	0,33	0,30	0,37	10	kaudal
1603	L5-S1	links	6x10	0,26	0,24	0,36	10	kranial
Median (Min, Max)			6x10 (5x9-7x10)	0,26 (0,17-0,33)	0,24 (0,15-0,30)	0,33 (0,24-0,37)	10	

3.1.3 Änderung der Bandscheibenhöhe

Nach Setzen des Defekts und der spontanen Herniation in drei Präparaten änderte sich die Bandscheibenhöhe (Abb. 3.2) nur geringfügig und es konnte kein Trend der Zunahme oder Abnahme festgestellt werden. Das partielle Entfernen von Nukleusmaterial (0,24 cm³ (0,15 cm³ – 0,30 cm³), Tab. 3.1) führte jedoch zu einer deutlichen Abnahme der Bandscheibenhöhe um 0,5 mm (0,3 mm – 0,7 mm) im Vergleich zum Intaktzustand. Durch die Implantation des Nukleusersatzes und Verschluss des Defekts mit dem Anulusverschluss konnte die Bandscheibenhöhe in den meisten Präparaten vollständig wiederhergestellt oder sogar erhöht werden. Die dynamische, zyklische Langzeitbelastung führte jedoch wieder zu einer deutlichen, signifikanten Reduktion der Bandscheibenhöhe um 0,8 mm (0,3 mm - 1,2 mm).

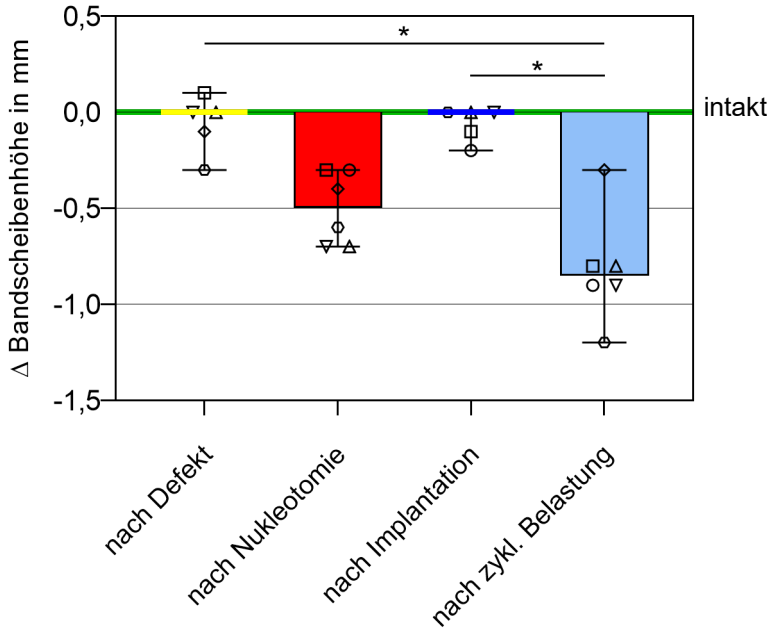


Abb. 3.2: Untersuchung der Implantatkombination: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm durch Belastung mit einer Axiallast von 100 N im Vergleich zum Intaktzustand (grün). Die Änderung der Bandscheibenhöhe wurde nach Defekt (und spontaner Herniation in 3 Präparaten, gelb), nach Nukleotomie (rot), nach Implantation (blau) und nach der zyklischen Belastung (hellblau) gemessen. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Belastung, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.1.4 Bewegungsumfang und neutrale Zone

Der Bewegungsumfang der Präparate nahm durch den Defekt im posterioren Anulus fibrosus im Vergleich zum Intaktzustand minimal zu. Die Nukleotomie jedoch führte zu einer deutlicheren Vergrößerung des Bewegungsumfangs, vor allem in Flexion-Extension von insgesamt 9,7° (5,4° – 16,2°) auf 12,1° (6,8° – 22,2°) (Abb. 3.3). In Seitneigung und Axialrotation nach rechts war die Zunahme signifikant. Durch die Implantation des Nukleusersatzes und des Anulusverschlussimplantat wurde der Bewegungsumfang des intakten Präparats in allen Bewegungsrichtungen wiederhergestellt. In Flexion sowie linker Seitneigung führten die Implantate sogar zu einer leicht erhöhten Stabilität (um je 0,3°). Durch die zyklische Belastung während des „Hula-Hoop“-Tests kam es jedoch wieder zu einem deutlichen Flexibilitätsverlust in allen Bewegungsrichtungen auf bis zu 13,5° (6,4° – 24,0°) in Flexion-Extension (Abb. 3.3). In einem Präparat wurde in allen Zuständen und allen Bewegungsrichtungen, vor allem aber in Flexion-Extension und Axialrotation ein deutlich größerer Bewegungsumfang gemessen. Die neutrale Zone verhielt sich in allen Zuständen und Bewegungsrichtungen sehr ähnlich wie der Bewegungsumfang.

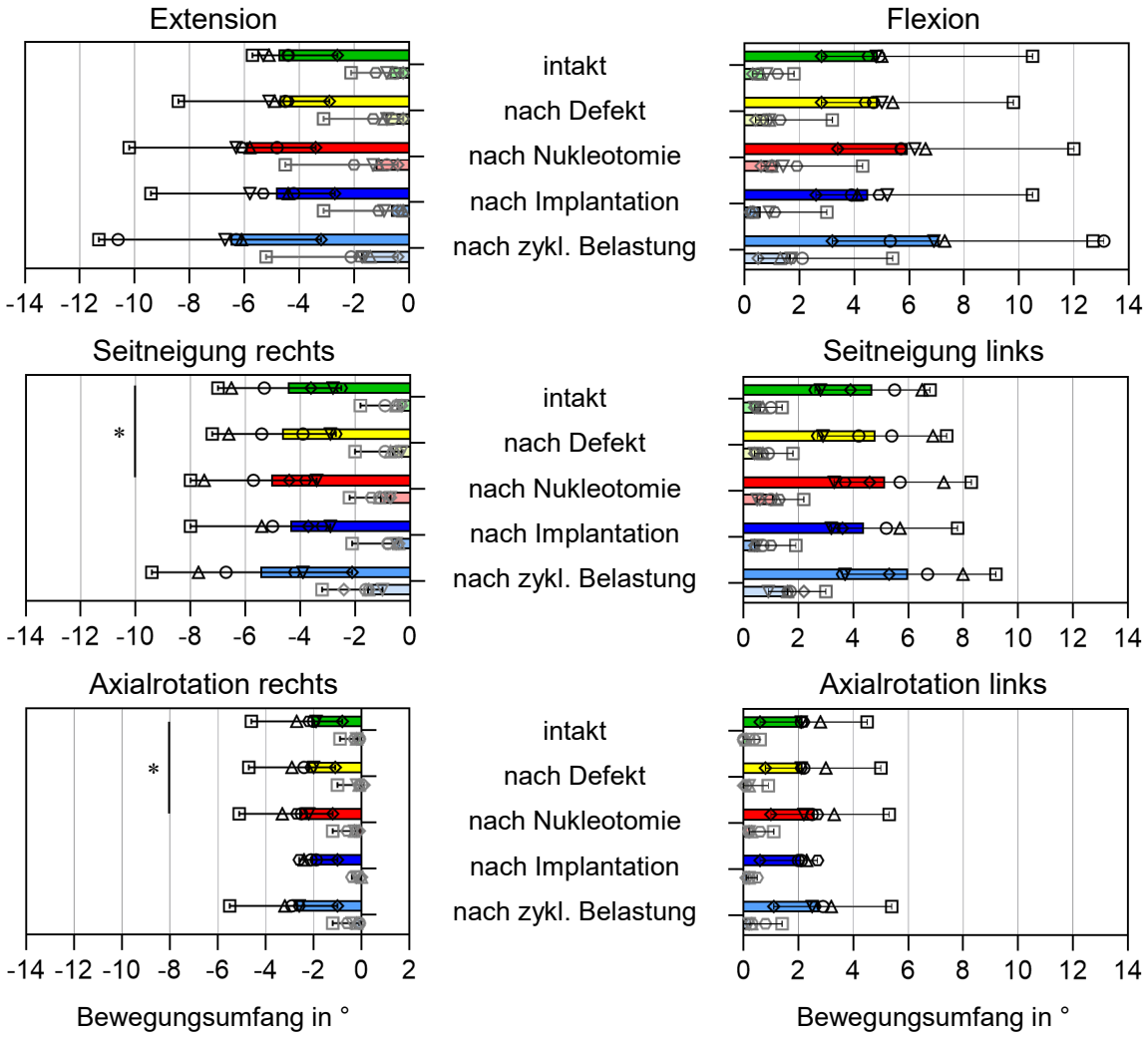


Abb. 3.3: Untersuchung der Implantatkombination: Bewegungsumfang und neutrale Zone in ° in allen Bewegungsrichtungen Flexion-Extension, Seitneigung links/rechts und Axialrotation links/rechts unter der Belastung mit reinen Momenten von ±7,5 Nm im Wirbelsäulenbelastungssimulator. Der Bewegungsumfang wurde im intakten Zustand (grün), nach Defekt (gelb). nach Nukleotomie (rot), nach Implantation (blau) und nach der zyklischen Belastung (hellblau) gemessen. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Belastung, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.1.5 Intradiskaler Druck

Der Bandscheibeninnendruck (Abb. 3.4) spiegelte die Tendenzen des Bewegungsumfangs sehr gut wider. Bereits durch den Defekt kam es in allen Bewegungsrichtungen zu einer leichten Verringerung des Drucks um etwa 75 % des Intaktwerts (in Flexion: 0,07 MPa (0,02 MPa – 0,12 MPa)). Die Druckabnahme war nach der Nukleotomie noch ausgeprägter, außer in Flexion. Infolge der Implantation des Nukleusersatzes und des Anulusverschlusses konnte der Bandscheibeninnendruck in allen Bewegungsrichtungen auf mehr als in der intakten Bandscheibe erhöht werden (in Flexion: 0,09 MPa (0,05 MPa – 0,12 MPa)). Infolge der zyklischen Belastung konnte dieses hohe Niveau des Intradiskaldrucks nur in Flexion

und Seitneigung nach rechts gehalten werden. Die gemessenen Intradiskaldrücke wiesen eine hohe präparatespezifische Streuung auf und erreichten vor allem in Seitneigung auch negative Werte.

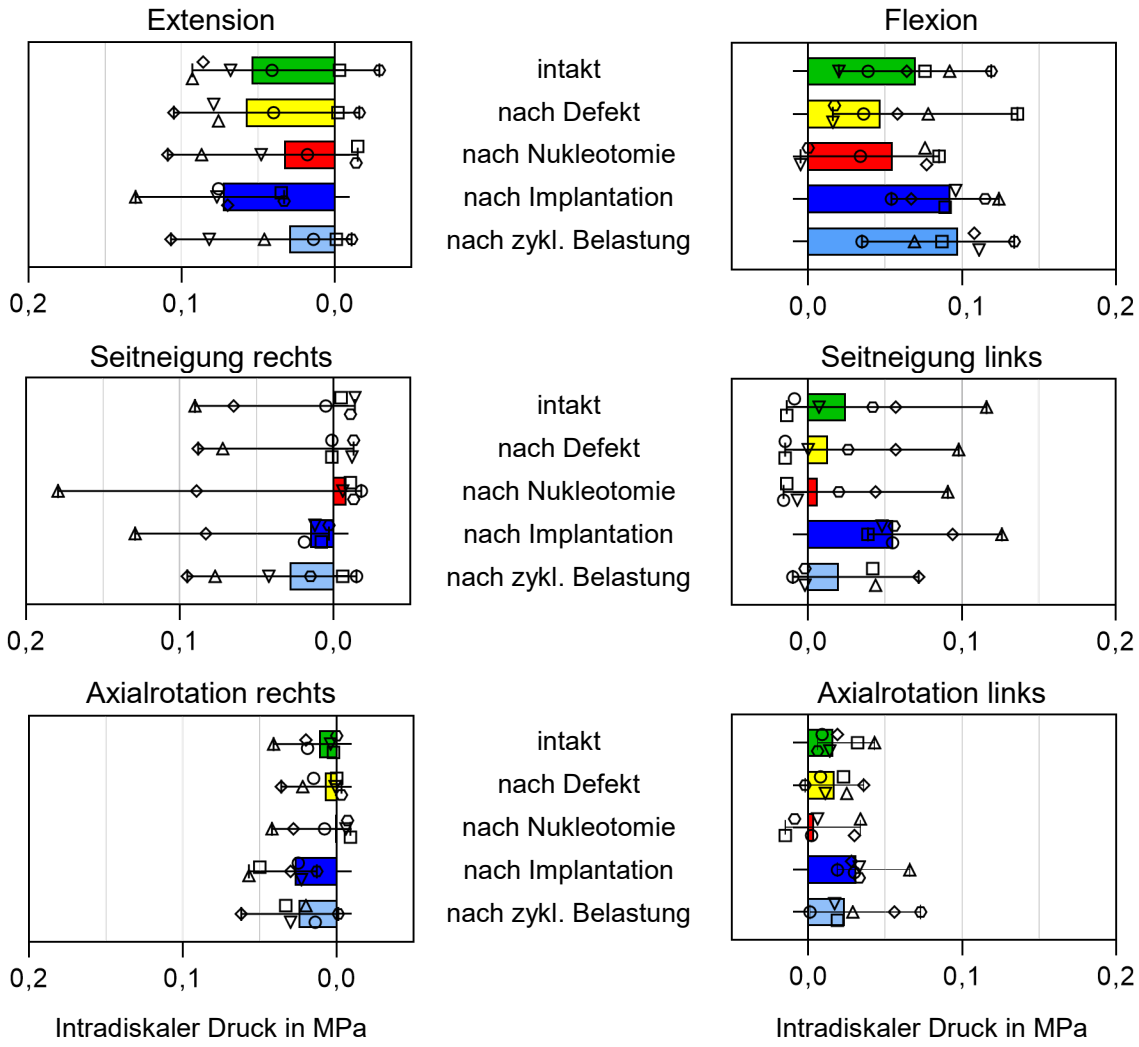


Abb. 3.4: Untersuchung der Implantatkombination: Intradiskaler Druck in MPa in allen Bewegungsrichtungen Flexion-Extension, Seitneigung links/rechts und Axiale Rotation links/rechts unter der Belastung mit reinen Momenten von ±7,5 Nm im Wirbelsäulenbelastungssimulator. Der intradiskale Druck wurde im intakten Zustand (grün), nach Defekt (gelb), nach Nukleotomie (rot), nach Implantation (blau) und nach der zyklischen Belastung (hellblau) gemessen. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Belastung, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.2 Evaluierung existierender Standards und Normen

Über die kontinuierliche Druckmessung konnte während des „Hula-Hoop“-Tests ein maximaler Druck von 0,3 MPa (0,19 MPa - 0,4 MPa) über den gesamten Verlauf der Belastung aufgezeichnet werden. Deutlich höhere Werte für den Intradiskaldruck wurden während der Belastungen mit der ASTM Norm und dem ISO Standard erreicht. Dabei lag der maximale Druck bei der ASTM-Norm (mit konstanter Axiallast) bei 1,2 MPa (0,7 MPa - 1,7 MPa), bei dem ISO-Standard bei 2,0 MPa (1,6 MPa - 2,8 MPa). Die höchsten Intradiskaldrücke von 2,9 MPa (1,9 MPa - 4,0 MPa) wurden während der Belastung entsprechend der ASTM-Norm mit dynamischer Axiallast gemessen.

3.3 Validierung der neuen physiologischen Testmethode für die dynamische Simulation von Alltagsaktivitäten

Die Validierung der neuen Methode erfolgte am hydrierten Präparat mit intakter Bandscheibe. Zur Validierung wurde der intradiskale Druck herangezogen, der während der dynamisch aufgebrachten Aktivitäten über die axiale Last erzeugt wurde (Abb. 3.5).

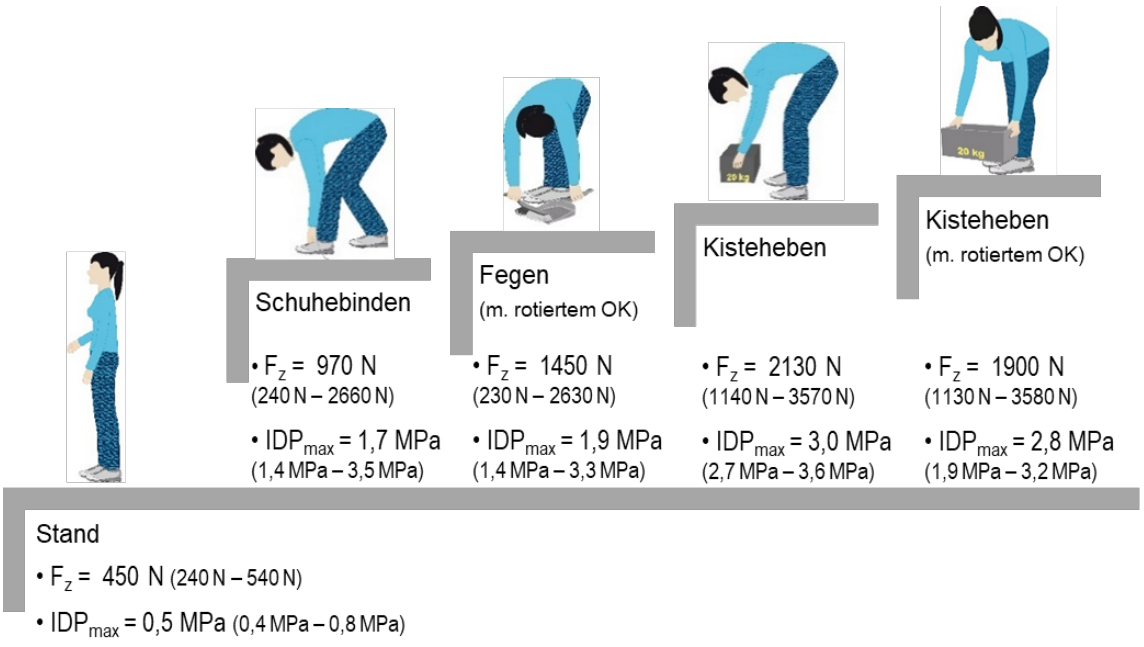


Abb. 3.5: Validierung der neuen physiologischen Testmethode zur Simulation physiologischer Aktivitäten über den während der dynamischen Belastungen gemessenen Wert des intradiskalen Drucks, der über die Axiallast auf die Präparate erzeugt wurde.

Bei der Validierung konnte für den *Stand* über eine mittlere Axialkraft von 450 N ein mittlerer Druck von 0,5 MPa erreicht werden. Beim *Schuhebinden* betrug der maximale

Intradiskaldruck 1,7 MPa, die aufgebrachte Axialkraft 970 N. Um in der Bandscheibe einen ähnlichen Druck von 1,9 MPa beim *Handfegen mit rotiertem Oberkörper* zu messen, wurde eine Kraft von 1450 N aufbracht. Durch die zusätzlich simulierte Last von 20 kg beim *Kisteheben* wurde mit einer Axialkraft von 2130 N ein Druck von 3,0 MPa in der Bandscheibe gemessen. Um diesen Druck annähernd beizubehalten (2,8 MPa), wurde beim *Kisteheben mit rotiertem Oberkörper* die Axiallast auf 1900 N reduziert.

Der intradiskale Druck sowie die Axiallast, durch die der Druck in der Bandscheibe erzeugt wurde, variierten während der sechs Belastungszyklen für die vier physiologischen Aktivitäten *Schuhebinden*, *Handfegen mit rotiertem Oberkörper*, *Kisteheben* und *Kisteheben mit rotiertem Oberkörper* kaum (Abb. 3.6). Der Intradiskaldruck sowie die Axiallast veränderten sich zudem kaum zwischen den Aktivitäten mit reiner Flexion (*Schuhebinden, Kisteheben*) oder maximal rotiertem Oberkörper (*Handfegen mit rotiertem Oberkörper, Kisteheben mit rotiertem Oberkörper*). Einen deutlichen Anstieg gab es jedoch vom *Stand* zu den unbelasteten (*Schuhebinden*, *Handfegen*) und von den unbelasteteten zu den belasteten Aktivitäten (*Kisteheben*) (Abb. 3.6).

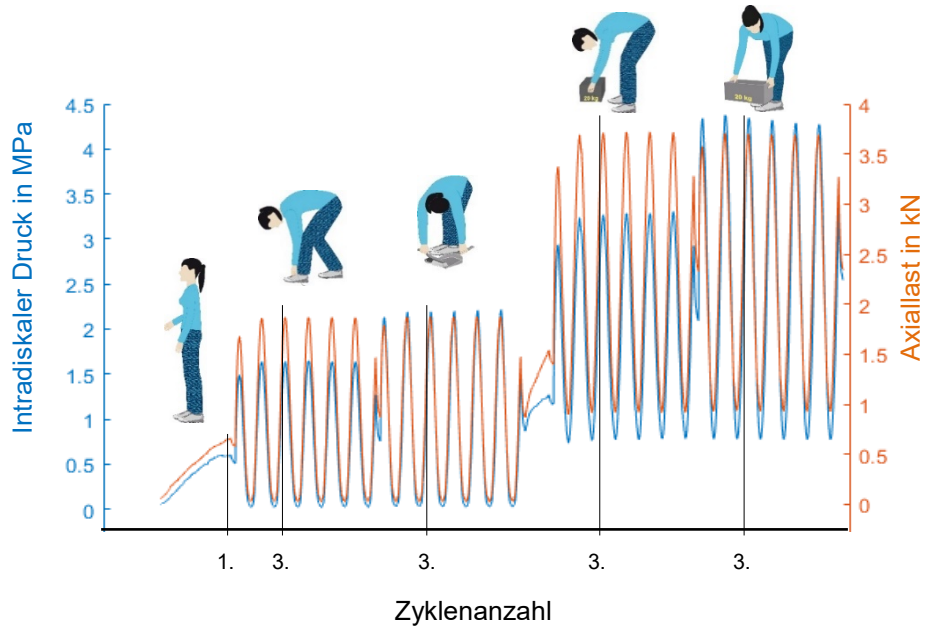


Abb. 3.6: Verlauf des intradiskalen Drucks und der äquivalenten Axiallast während der dynamischen Belastung mit dem neuen physiologischen Testprotokoll am Beispiel eines Präparats, das zur Validierung genutzt wurde. Während der dynamischen Simulation der Aktivitäten *Stand*, *Schuhebinden*, *Handfegen mit rotiertem Oberkörper*, *Kisteheben* und *Kisteheben mit rotiertem Oberkörper* wurde der intradiskale Druck (blau) über die vorgegebene Axiallast (orange) erzeugt.

Änderung der Bandscheibenhöhe

Die Änderung der Bandscheibenhöhe wurde während des gesamten physiologischen Testprotokolls über den axialen Verfahrweg des dynamischen Bandscheibenbelastungs-simulators aufgenommen (Abb. 3.7). Während des physiologischen Belastungsprotokolls nahm die Bandscheibenhöhe mit zunehmender Belastung bei komplexerer Aktivität immer weiter ab (Abb. 3.7). Dieses Verhalten wurde in ähnlicher Weise in allen getesteten Präparatezuständen beobachtet. Zum Vergleich der Höhenänderung in Abhängigkeit der dynamisch simulierten Aktivität wurde jeweils der dritte Zyklus ausgewertet.

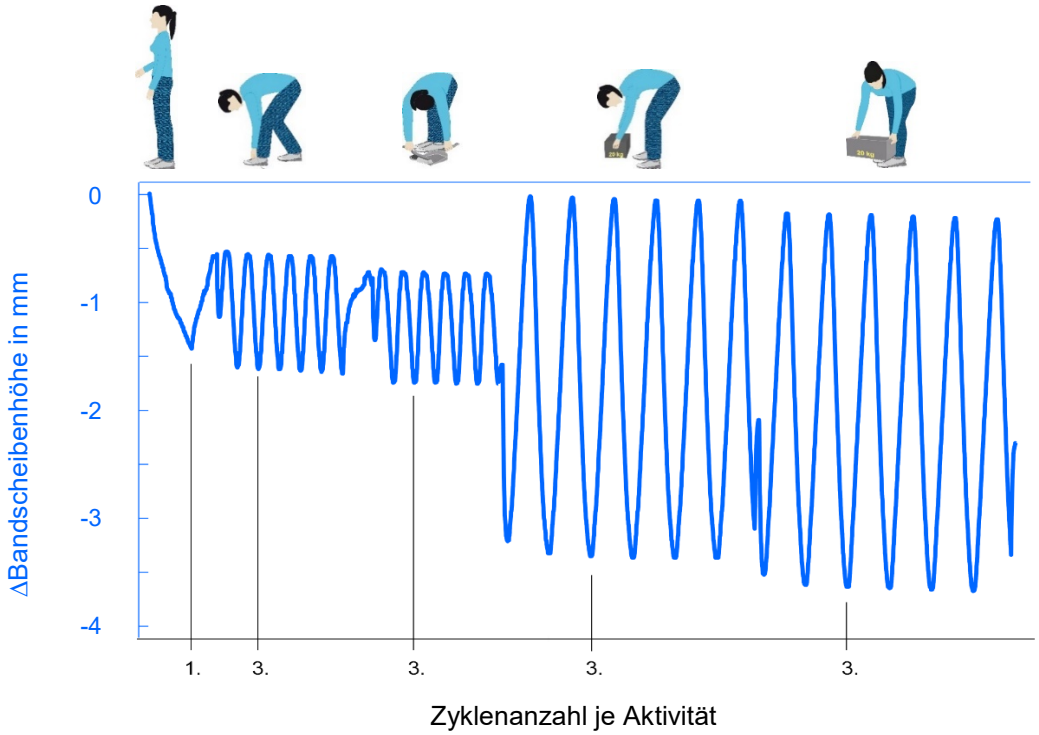


Abb. 3.7: Verlauf der Änderung der Bandscheibenhöhe in mm während der Simulation der verschiedenen physiologischen Aktivitäten im Zuge der Validierung, exemplarisch an einem Präparat. Die Bandscheibenhöhenänderung wurde im Stand (1. Zyklus) sowie im dritten Zyklus jeder Aktivität ausgewertet.

Initial nahm die Bandscheibenhöhe vom unbelasteten Zustand zur Ausgangsbelastung (*Stand*) um 1,4 mm (0,7 mm – 2,5 mm) ab (Abb. 3.8). Beim *Schuhebinden* kam es zu einer weiteren deutlichen Abnahme der Bandscheibenhöhe. Eine signifikante Änderung zeigte sich aber nur beim *Kisteheben* mit einer weiteren Abnahme um 1,5 mm (0,2 mm – 2,4 mm) im Vergleich zum *Stand* ($p = 0{,}047$) (Abb. 3.8). Die zusätzlichen komplexen Bewegungen sowohl beim *Handfegen mit rotiertem Oberkörper* als auch beim *Kisteheben mit rotiertem Oberkörper* führten nur zu einer gering veränderten Bandscheibenhöhe im Vergleich zu den äquivalenten Belastungen mit reiner Flexion (Abb. 3.8).

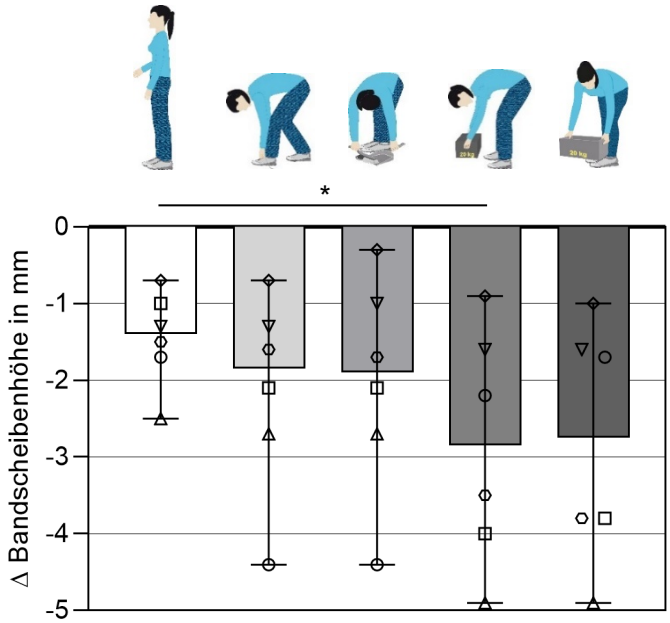
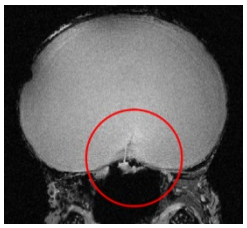
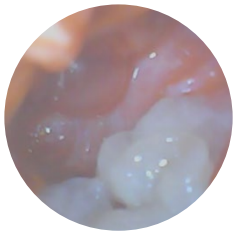
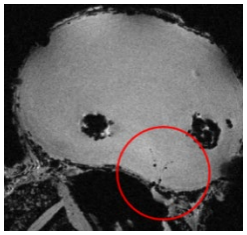
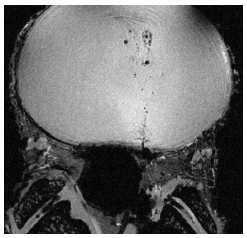
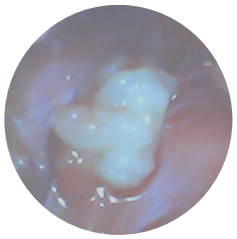
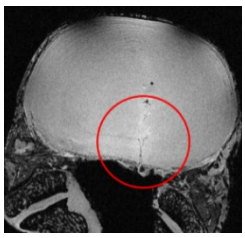
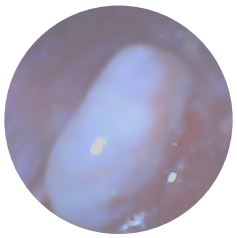
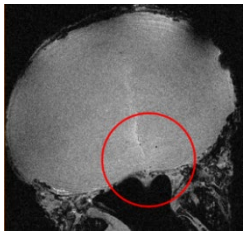


Abb. 3.8: Änderung der Bandscheibenhöhe in Abhängigkeit der physiologischen Aktivitäten während des Validierungsdurchlaufs. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Belastung, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3.1 Einfluss vertikaler Defekte auf das Risiko eines Bandscheibenvorfalls

Mit der neuen Methode zur Simulation alltäglicher Aktivitäten mit physiologischen Belastungsszenarien war es möglich, in n = 5 von 6 Präparaten einen Bandscheibenvorfall zu provozieren. Jedoch wurden zuvor in jedem Fall artifiziell vertikal ausgedehnte Defekte im Anulus fibrosus gesetzt (A.Appendix 7), da in der intakten Bandscheibe keine Herniation provoziert werden konnte (Tab. 3.2). Nach Setzen des ersten Defekts, einem vertikalen Schnitt im posterolateralen Anulus, und physiologischer Belastung zeigte nur n = 1 Präparat eine Herniation. Nach Aufweiten dieses Defekts auf eine Größe von 1,0 mm x 5,5 mm und erneuter Belastung trat bei n = 1 weiteren Präparat Bandscheibenmaterial aus dem Anulus fibrosus hervor. Durch den noch weiter vergrößerten Defekt (1,2 mm x 6,5 mm) kam es infolge der Simulation der physiologischen Aktivitäten bei weiteren n = 2 Präparaten zu einer Nukleusextrusion. Bei n = 1 Präparat konnte ein sogenannter pendelnder Prolaps beobachtet werden, eine wiederholte Extrusion und Retraktion des Nukleusmaterial. Bei n = 1 Präparat konnte der Defekt aufgrund der geringen Höhe des Bandscheibenfachs nicht auf eine Größe von 1,2 mm x 6,5 mm aufgeweitet werden, weswegen die Testung dieses Präparat vorzeitig beendet werden musste.

Tab. 3.2: Übersicht über die in vitro provozierten Herniationen, die Art der Herniation sowie den Zeitpunkt des Versagens im Testprotokoll. Die verschiedenen Versagensfälle sind visuell aus Sicht des posterioren Anulus fibrosus und im hochauflösenden Kleintier-MRT (11,7 T) in der Transversalebene dargestellt.

Observationszeitpunkt	Posteriorer Anulus	Anzahl der Herniationen	Versagen bei Aktivität (Zyklus)	Kleintier-MRT
Intakte Bandscheibe		n = 0		
mit Defekt 0,4 mm x 4,0 mm	n.a.	n = 1	 (1.)	
mit Defekt 1,0 mm x 5,5 mm		n = 1	 (6.)	
		*keine Herniation aufgetreten		
mit Defekt 1,2 mm x 6,5 mm		n = 3	 (1.)	
			 (6.)	
	 pendelnder Prolaps		 (2.)	

* Test musste vor Setzen des Defekts von 1,2 mm x 6,5 mm beendet werden, da dieser in dem Präparat aufgrund der geringen Höhe des Bandscheibenfachs nicht gesetzt werden konnte

Durch die hochauflösende Bildgebung im Kleintier-MRT konnten die Defekte im posterioren Anulus fibrosus sichtbar gemacht werden (Tab. 3.2). Das Nukleusmaterial extrudierte immer durch diesen Defekt. Die Extrusion trat posterozentral oder posterolateral gegenüber der Seite auf, zu der die kombinierten Belastungen aufgebracht wurden. In keinem Fall konnte eine Extrusion durch eine Fraktur der Wirbelkörperendplatte festgestellt werden.

Änderung der Bandscheibenhöhe

Im Durchlauf des physiologischen Protokolls, währenddessen es zur Herniation kam, verhielt sich die Bandscheibenhöhe ähnlich wie während des Testdurchlaufs der intakten Bandscheibe oder an defekten Bandscheiben, die nicht zur Herniation führten. Jedoch gab es in den Testdurchläufen, in denen eine Herniation provoziert werden konnte, reproduzierbar einen Ausschlag mit abruptem Abfall der Bandscheibenhöhe (Abb. 3.9). Dieser Zeitpunkt stimmte mit dem Herniationszeitpunkt überein, der aus den endoskopischen Betrachtungen des posterioren Anulus fibrosus hervorging.

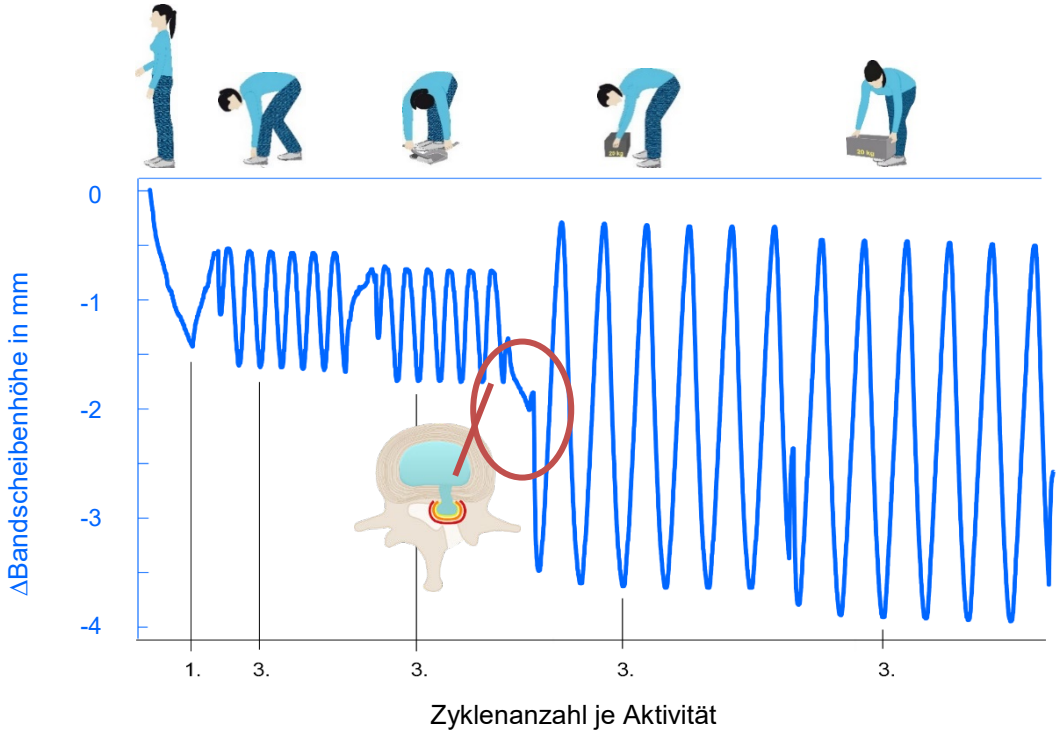


Abb. 3.9: Verlauf der Änderung der Bandscheibenhöhe in mm während bei der Simulation der verschiedenen physiologischen Aktivitäten eine Herniation provoziert wurde, exemplarisch an einem Präparat. Markiert ist der Zyklus, bei welchem die Nukleusextrusion auftrat.

Auch im Belastungsdurchlauf, der zur Herniation führte, nahm die Bandscheibenhöhe im Vergleich zum Stand mit zunehmender Belastung weiter ab, jedoch nicht übermäßig im Vergleich zum Validierungsdurchlauf. Auffällig war, dass die Abnahme bei Anfahren der Belastung im *Stand* über die Präparate weniger streute (Abb. 3.10) als beim Validierungsdurchlauf, bei dem die Präparate das allererste Mal belastet wurden (Abb. 3.8).

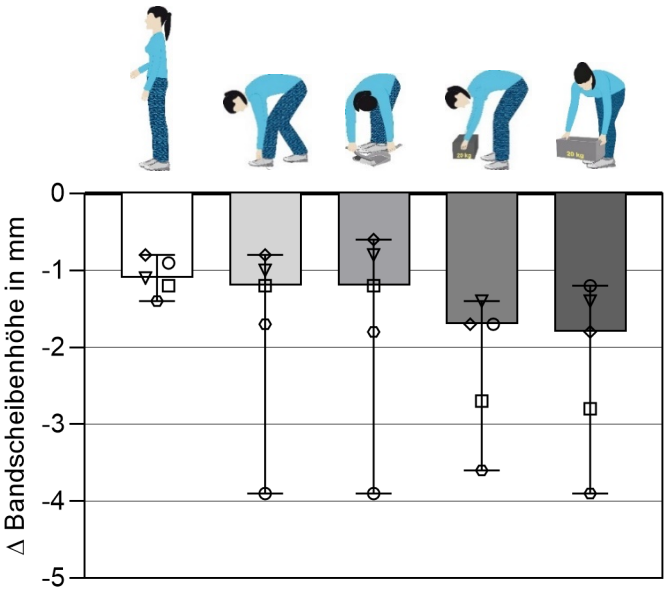


Abb. 3.10: Änderung der Bandscheibenhöhe aller Präparate während der Belastung mit dem physiologischen Belastungsprotokoll, die zu einer Herniation führte (n = 5). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Belastung.

Um den Einfluss der verschiedenen definierten Defekte auf die Bandscheibenhöhe zu untersuchen, wurde die Bandscheibenhöhenänderung im *Stand* am intakten Präparat als Referenz herangezogen (Abb. 3.11, grüne Referenzlinie). Durch das Setzen der Defekte nahm die Bandscheibenhöhe sukzessive mit der Größe der Defekte ab. Verglichen mit dem intakten Präparat wurde beim kleinsten Defekt (0,4 mm x 4 mm) eine Abnahme von 0,9 mm (0,7 mm – 1,4 mm) gemessen, bei dem größten Defekt (1,2 mm x 6,5 mm) von 1,1 mm (0,5 mm – 1,2 mm). Die Herniation führte tendenziell weiter zu einer reduzierten Bandscheibenhöhe von 1,13 mm (0,83 mm – 1,45 mm) im Vergleich zum intakten Präparat. Interessanterweise war die Bandscheibenhöhenänderung mit einer Abnahme um 1,4 mm (0,7 mm – 2,5mm) am größten, als das Präparat nach Laminotomie und zusätzlicher Hydratation erstmalig belastet wurde.

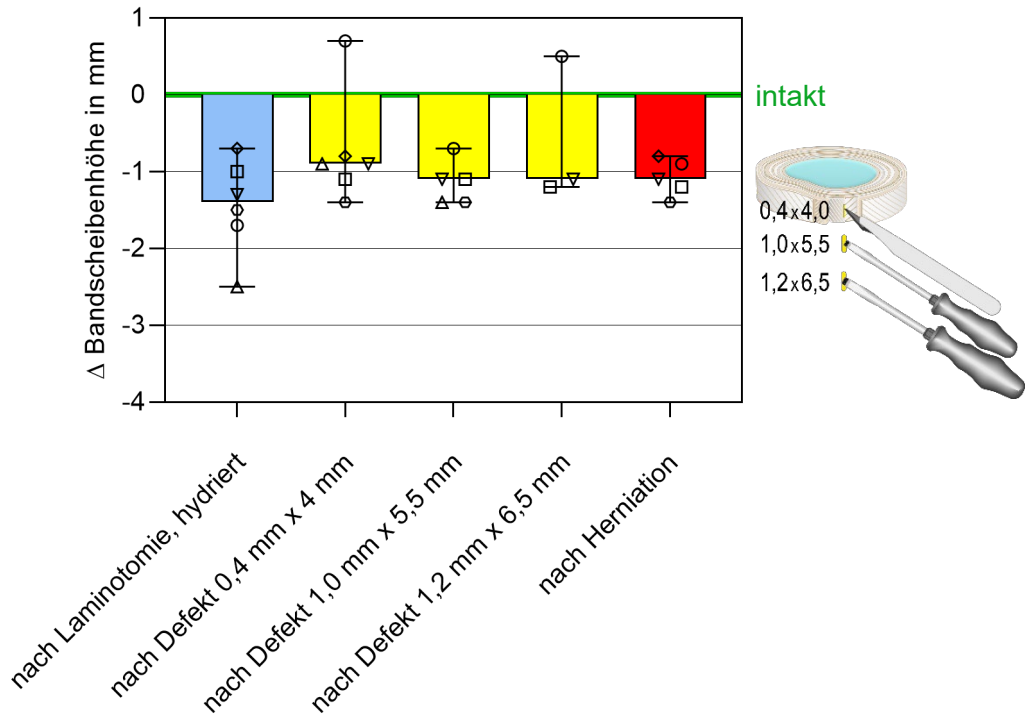


Abb. 3.11: Untersuchung vertikaler Defekte: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm der Bewegungssegmente (n = 6) im *Stand*, verglichen mit dem Intaktzustand (grüne Referenzlinie), nach Laminotomie und zusätzlicher Hydratation (hellblau), nach Setzen der Defekte (gelb) der Größen 0,4 mm x 4 mm (n = 6), 1,0 mm x 5,5 mm (n = 5) und 1,2 mm x 6,5 mm (n = 3) sowie nach der provozierten Herniation (rot, n = 5). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand.

Bewegungsumfang

Die erfolgreiche Provokation eines lumbalen Bandscheibenvorfalls in Form einer Herniation durch einen Defekt im Anulus fibrosus führte tendenziell zu einer Zunahme des Bewegungsumfangs in allen Bewegungsrichtungen (Abb. 3.12). Im Vergleich zur intakten Bandscheibe, nach Setzen der Laminotomie und zusätzlicher Hydratation des Segments nahm der Bewegungsumfang durch die Herniation in Flexion-Extension im Median um ±0,5°, in Seitneigung um +0,6° nach links bzw. -1,1° (nach rechts) und in Axialrotation um +0,6° nach links zu. Auch bei der neutralen Zone zeichnete sich eine leichte Vergrößerung aufgrund der Herniation ab. In Axialrotation nach rechts zeigte sich keine Veränderung. Bereits durch den Defekt selbst (Skalpellschnitt, 0,4 mm x 4 mm) nahm in Flexion der Bewegungsumfang um +0,7° zu, in Extension nahm er signifikant um (-)0,4° (*p = 0,014) zu. In den anderen Bewegungsrichtungen konnte kein eindeutiger Trend festgestellt werden. Interessanterweise zeigten sich zwischen dem intakten Präparat, dem Präparat nach Laminotomie und nach Laminotomie kombiniert mit Hydratation kaum Unterschiede. Generell war die Neutrale Zone sehr klein, sodass nur marginale Unterschiede zu beobachten waren.

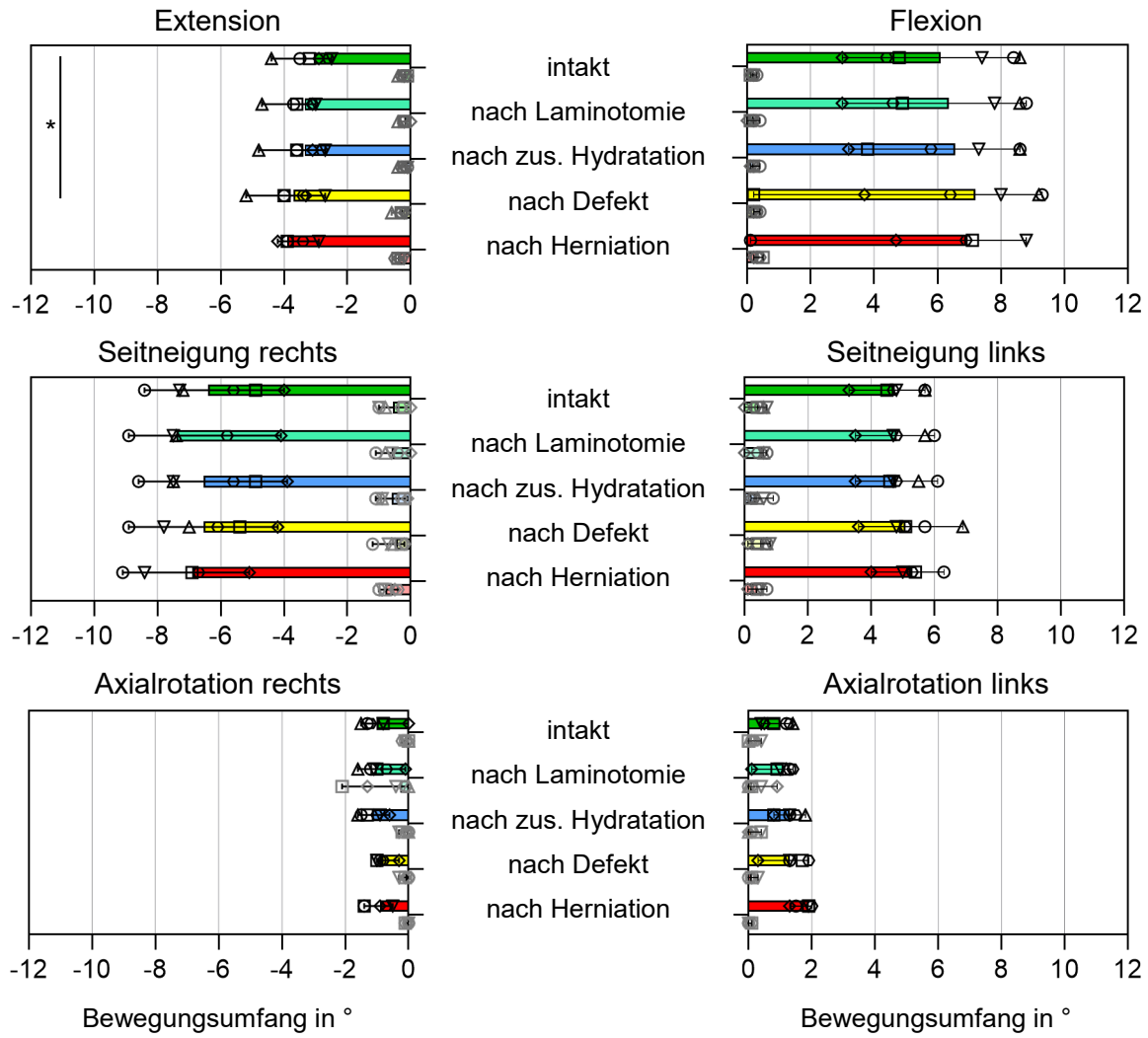


Abb. 3.12: Untersuchung vertikaler Defekte: Bewegungsumfang in ° der Bewegungssegmente (n = 6) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Intaktzustand (grün), nach Laminotomie (türkis), nach zusätzlicher Hydratation (hellblau), nach Setzen des Defekts der Größe 0,4 mm x 4 mm durch einen Skalpellschnitt (gelb) und nach der provozierten Herniation (rot, n = 5). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Intradiskaler Druck

Aufgrund der Herniation durch den Anulusdefekt kam es tendenziell zu einer Abnahme des intradiskalen Drucks (Abb. 3.13) in allen Bewegungsrichtungen um bis zu 0,2 MPa (in Extension), verglichen mit dem Wert für die intakte Bandscheibe, nach Laminotomie und zusätzlicher Hydratation. In Axialrotation nach rechts war die Abnahme um 0,09 MPa signifikant (*p = 0,027). Lediglich in Axialrotation nach rechts war der Intradiskaldruck im Median leicht erhöht. Auch die Defektsetzung mit dem Skalpell (0,4 mm x 4 mm) führte global bereits zu einer leichten Abnahme des Bandscheibeninnendrucks. Zwischen dem intakten Präparat und nach Setzen der Laminotomie und zusätzlicher Hydratation blieb der intradiskale Druck, ähnlich wie der Bewegungsumfang auch, bis auf ein Ausreißerpräparat

weitestgehend gleich. Dadurch kam es bei der Flexion und Extension nach der Laminotomie zu einer Zu- und nach zusätzlicher Hydratation wieder zu einer Abnahme des Medians um etwa je 0,1 MPa (Abb. 3.13). Ein ähnliches Verhalten des Drucks in dem Ausreißerpräparat zeigte sich in Axialrotation. In Seitneigung nach links nahm der intradiskale Druck des Ausreißerpräparats infolge der Laminotomie sowie der zusätzlichen Hydratation deutlich ab.

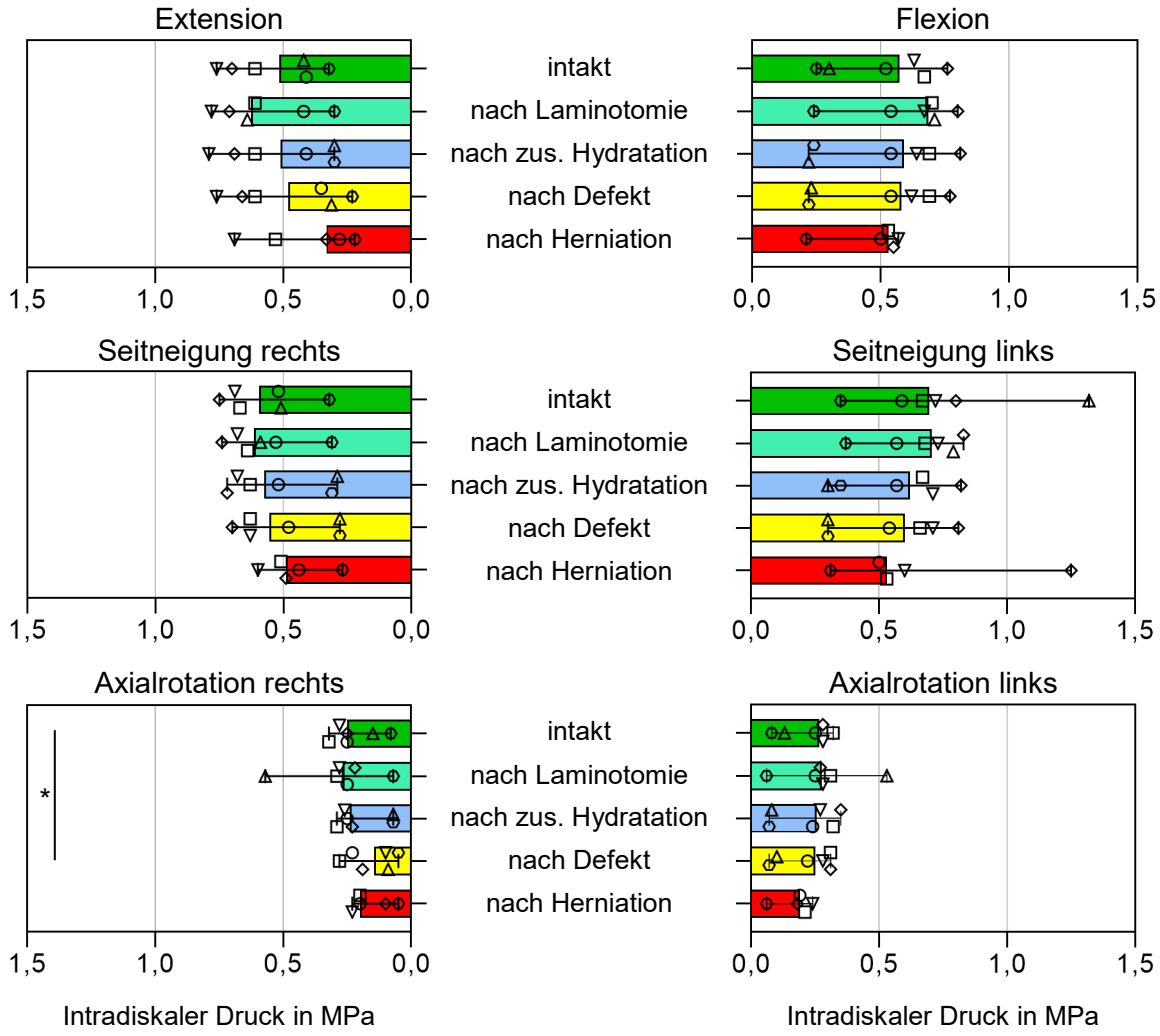


Abb. 3.13: Untersuchung vertikaler Defekte: Intradiskaler Druck in MPa der Bewegungssegmente (n = 6) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Intaktzustand (grün), nach Laminotomie (türkis), nach zusätzlicher Hydratation (hellblau), nach Setzen des Defekts der Größe 0,4 mm x 4 mm durch einen Skalpellschnitt (gelb) und nach der provozierten Herniation (rot, n = 5). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Ergebnisse der Hydratation

Durch die Hydratationphasen konnte das Gewicht der Präparate wieder erhöht werden, nachdem dieses durch die dynamische Belastung vor Setzen des Defekts und vor Auftreten der Herniation deutlich reduziert wurde (Abb. 3.14). Während der Hydratationsphasen nach der Laminotomie und nach Setzen des Defekts wurde die größte Gewichtszunahme gemessen, nach der Herniation konnte durch die Hydratation nur noch die Hälfte der Gewichtszunahme bewirkt werden.

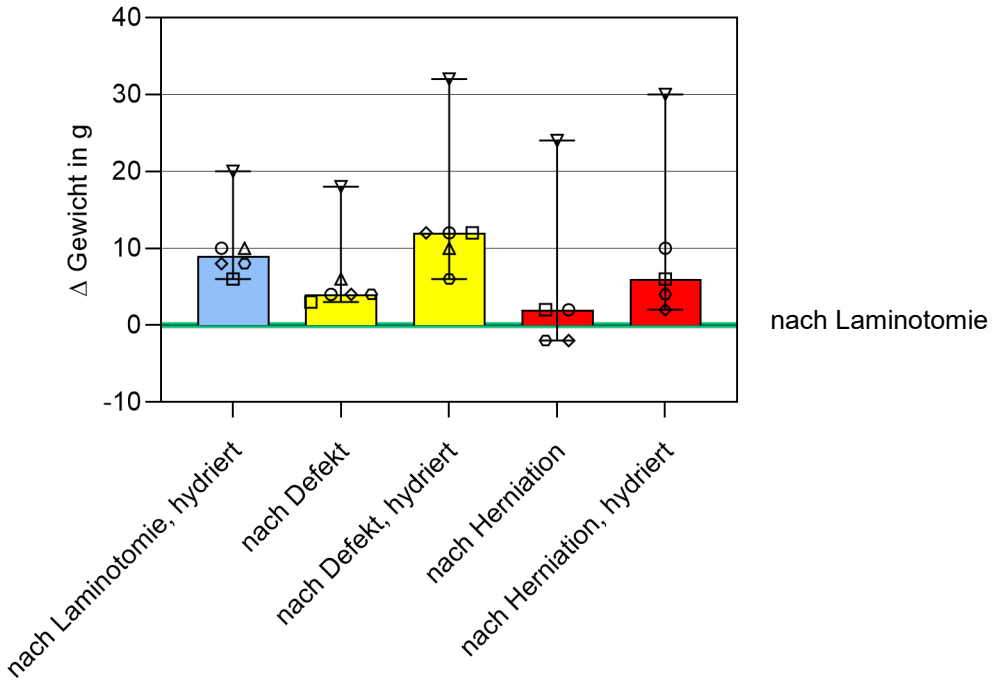


Abb. 3.14: Änderung der Präparategewichts in g vor bzw. nach Hydratation in den verschiedenen Zuständen nach Laminotomie (türkise Referenzlinie bzw. hellblau), nach Defekt (gelb) und nach Herniation (rot). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Belastung.

3.3.2 Einfluss runder Defekte auf das Herniationsrisiko

In n = 6 von acht Präparaten konnte eine Herniation durch einen Anulusdefekt von 4 mm Durchmesser herbeigeführt werden. An n = 3 Präparaten trat die Herniation während der Simulation des *Kistehebens* (bei reiner Flexion) auf. Bei n = 3 Präparaten trat die Herniation bereits beim Flexibilitätstest direkt nach Setzen des Defekts von 4 mm auf. Eine Aufweitung des Defekts auf 6 mm und 8 mm Durchmesser fand nicht statt. Insgesamt konnte in zwei Präparaten keine Herniation infolge physiologischer Belastung, weder durch Defekte mit einem Durchmesser von 4 mm, 6 mm noch von 8 mm, provoziert werden.

Bandscheibenhöhe

Infolge der Herniation war die Bandscheibenhöhe in allen Präparaten deutlich um 2,44 mm (1,87 mm – 3,25 mm) im Vergleich zur intakten Bandscheibe (Abb. 3.15, grüne Referenzlinie) reduziert. Bereits die Defekte führten ebenfalls in allen Präparaten zu einer deutlichen Abnahme der Bandscheibenhöhe. Nach einem Defekt von 4 mm Durchmesser (n = 8) war die Bandscheibenhöhe um 1,2 mm (0,7 mm – 1,7 mm) im Vergleich zum Intaktzustand reduziert. Der Ø6-mm-Defekt (n = 2) führte zu einer weiteren Verringerung um 0,15 mm, der Ø8-mm-Defekt jedoch reduzierte nur in einem Präparat die Bandscheibenhöhe weiter um 0,04 mm (Abb. 3.15).

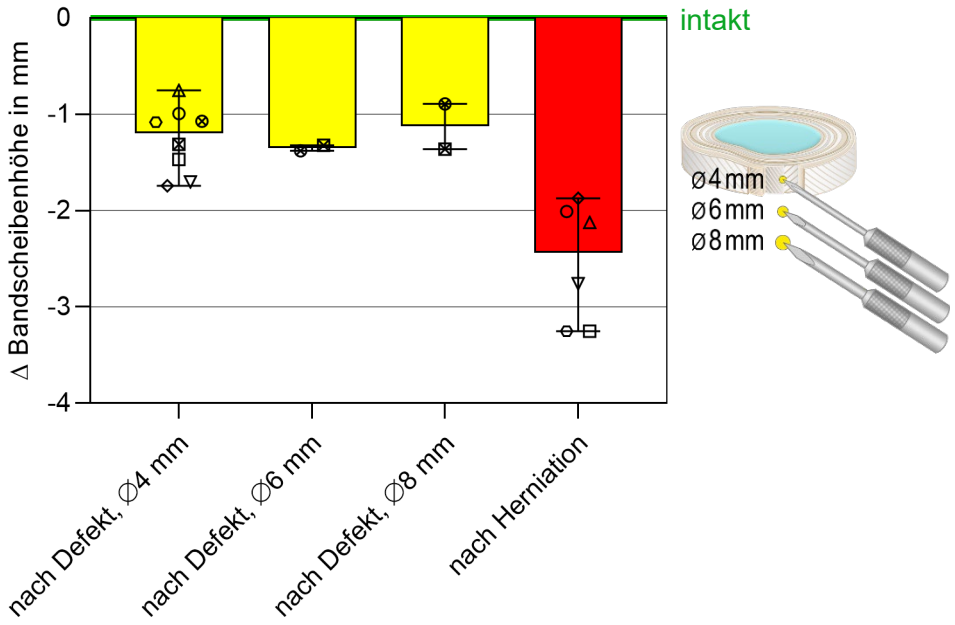


Abb. 3.15: Untersuchung runder Defekte: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm der Bewegungssegmente (n = 8) im *Stand*, verglichen mit dem Zustand mit intakter Bandscheibe (grüne Referenzlinie), nach den runden Defekten (gelb) mit Durchmessern von 4 mm (n = 8), 6 mm (n = 2) und 8 mm (n = 2) sowie nach der Herniation (rot), die jedoch nur in n = 6 Präparaten nach Setzen des Ø4-mm-Defekts hervorgerufen wurde. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand.

Bewegungsumfang

Interessanterweise war der gemessene Bewegungsumfang nach der Herniation ähnlich im Vergleich zu dem der Segmente mit intakter Bandscheibe, obwohl der Bewegungsumfang nach Setzen der Defekte zunächst vergrößert war (Abb. 3.16). In allen Bewegungsrichtungen wiesen vor allem der Ø6 mm-Defekt einen erhöhten Bewegungsumfang auf. Wenn auch weniger deutlich, aber dennoch größer war der Bewegungsumfang nach Setzen des Ø8 mm großen Defekts (Abb. 3.16).

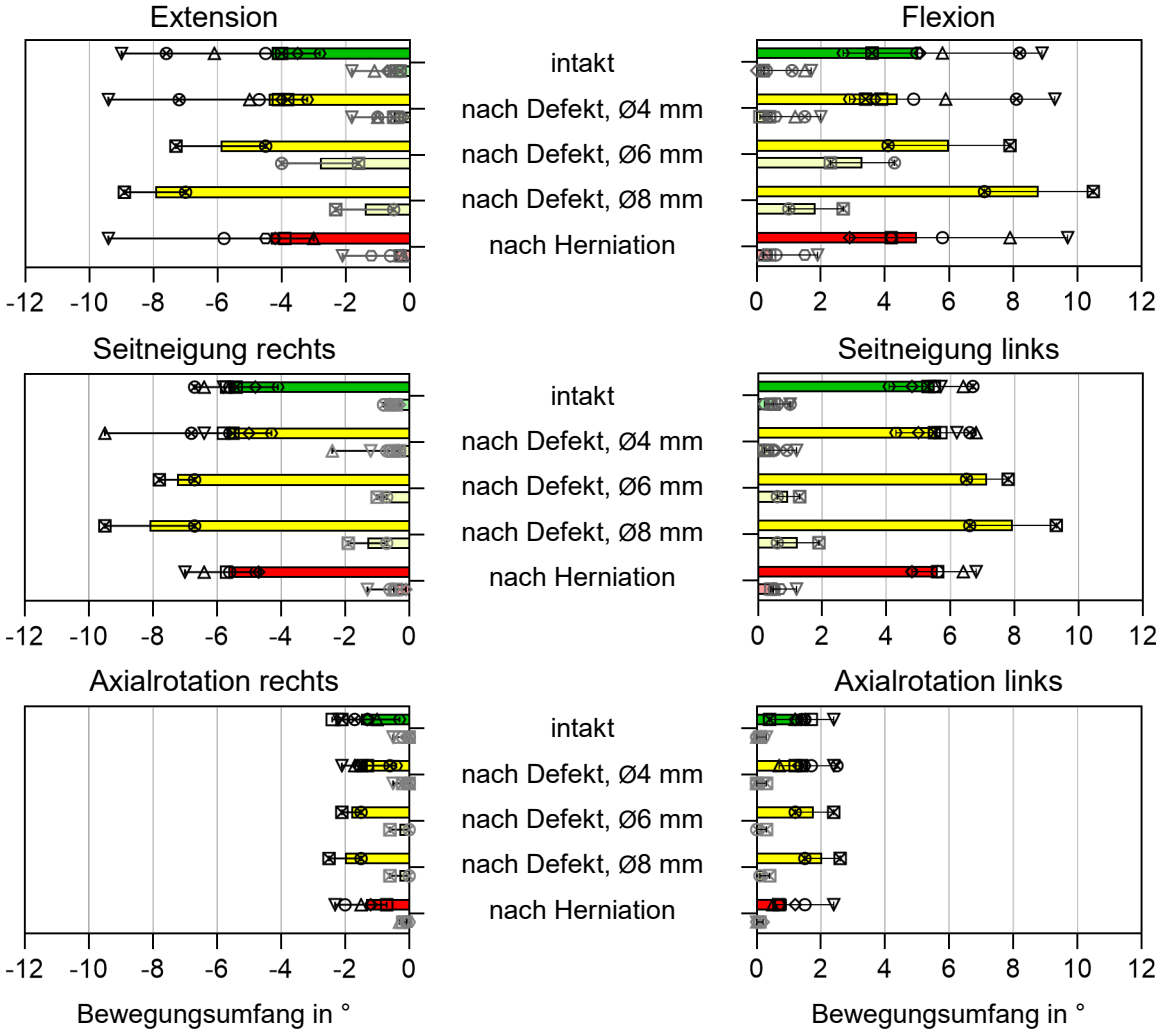


Abb. 3.16: Untersuchung runder Defekte: Bewegungsumfang in ° der Bewegungssegmente (n = 8) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Zustand mit intakter Bandscheibe (grün), nach den runden Defekten (gelb) mit Durchmessern von 4 mm (n = 8), 6 mm (n = 2) und 8 mm (n = 2) sowie nach der Herniation (rot), die jedoch nur in n = 6 Präparaten nach Setzen des Ø4-mm-Defekts hervorgerufen wurde. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand.

Intradiskaler Druck

Auch der intradiskale Druck, der nach der Herniation gemessen wurde, war ähnlich wie in den Segmenten mit intakter Bandscheibe (Abb. 3.17). Auffällig war allerdings die große Streuung der gemessenen Werte. Die verschiedenen Defekte führten mit zunehmender Größe zu einer immer stärkeren Abnahme des intradiskalen Drucks in allen Bewegungsrichtungen außer in der Seitneigung nach rechts (Abb. 3.17).

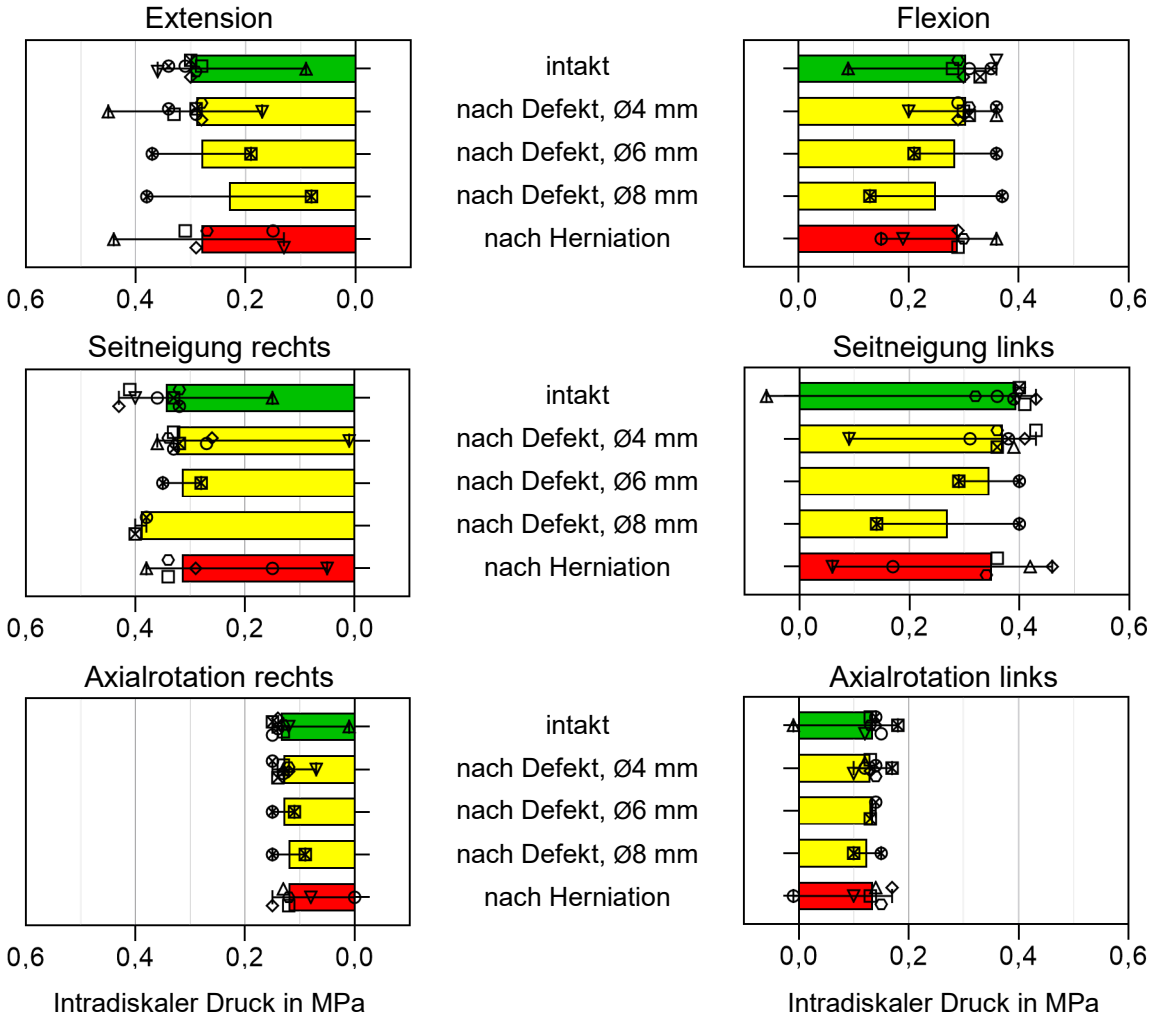


Abb. 3.17: Untersuchung runder Defekte: Intradiskaler Druck in MPa der Bewegungssegmente (n = 8) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Zustand mit intakter Bandscheibe (grün), nach den runden Defekten (gelb) mit Durchmessern von 4 mm (n = 8), 6 mm (n = 2) und 8 mm (n = 2) sowie nach der Herniation (rot), die jedoch nur in n = 6 Präparaten nach Setzen des Ø4-mm-Defekts hervorgerufen wurde. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand.

3.3.3 Einfluss der Operationsmethode auf das Rezidivrisiko

Reherniationsrate

In dieser Studie konnte eine Reherniation infolge verschiedener Operationsmethoden an n = 3 von sechs Präparaten provoziert werden (Tab. 3.3), während diese physiologisch belastet wurden. Dabei traten n = 2 Reherniationen nach Durchführung einer partiellen Nukleotomie auf. Eines dieser Präparate rehernierte bereits nach der „intraanulären Nukleotomie“, das heißt des Entfernens des im Anulus fibrosus befindlichen hernierten Nukleusmaterials. Durch Anwendung einer Sequestrektomie zur Behandlung der Herniation kam es in keinem Präparat (n = 0) zu einer Reherniation. Alle Reherniationen traten bei der Bewegung des *Kistehebens* (bei reiner Flexion) auf. Zuvor konnte durch einen 4 mm großen runden Defekt eine Herniation durch physiologische Belastung provoziert werden (3.3.2).

Tab. 3.3: Übersicht der Reherniationen, die in Folge der verschiedenen Operationsmethoden zur Therapie lumbaler Bandscheibenvorfälle auftraten sowie die Aktivität, die zu den jeweiligen Reherniationen geführt hat.

Operationsmethode	Anzahl der Reherniationen	Reherniation bei Aktivität
Sequestrektomie	n = 0	
„Intraanuläre Nukleotomie“	n = 1	 *Kisteheben*
Partielle Nukleotomie	n = 2	 *Kisteheben*

Entferntes Nukleusmaterial

Bei der Sequestrektomie wurde in den Bandscheiben aller sechs hernierten Präparaten einzig der Sequester entfernt, was einem Gewicht von 0,06 g (0,02 g – 0,11 g) entsprach. Bei der „intraanulären Nukleotomie“ wurde an denselben sechs Präparaten ein Volumen von zusätzlich 0,05 g (0,02 g – 0,12 g) entfernt. Dabei wurde bei den Präparaten eine Reherniation provoziert, bei denen 0,05 g bzw. 0,04 g entfernt wurden. Bei der partiellen Nukleotomie wurde signifikant mehr Nukleusmaterial entfernt als bei der Sequestrektomie (*p = 0,042) und bei der „intraanulären Nukleotomie“ (*p = 0,018), nämlich 0,38 g (0,27 g – 0,67 g). Bei dem zuvor bereits rehernierten Präparat wurden inklusive des (rehernierten) Sequesters 0,36 g entfernt, hingegen bei dem (neu) rehernierten Präparat nur 0,27 g (Abb. 3.18).

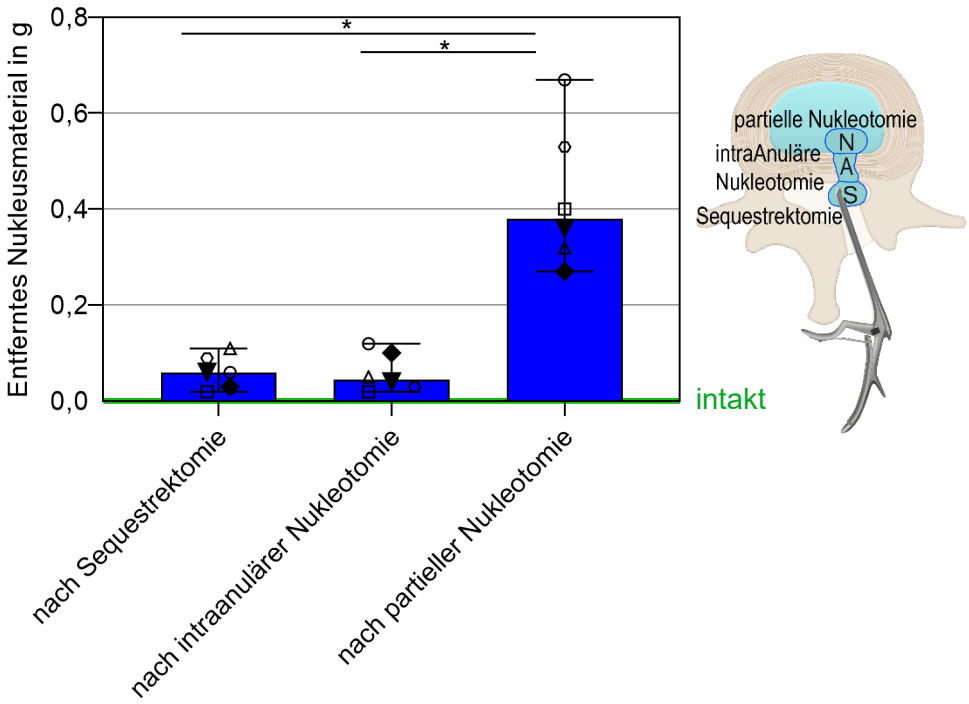


Abb. 3.18: Übersicht über das Gewicht des entfernten Nukleusmaterials bei den drei durchgeführten Operationsmethoden Sequestrektomie, „intraanuläre Nukleotomie“ und partielle Nukleotomie. Nach der „intraanulären Nukleotomie“ kam es in einem Präparat (▼) und nach der partiellen Nukleotomie in zwei Präparaten (▼,◆) zu einer Reherniation. Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Änderung der Bandscheibenhöhe

Die Bandscheibenhöhe nahm nach der Sequestrektomie (n = 6) um 1,2 mm (0,6 mm – 1,5 mm), verglichen mit dem Zustand mit intakter Bandscheibe, ab (Abb. 3.19, grüne Referenzlinie). Nach „intraanulärer Nukleotomie“ (n = 6) bzw. partieller Nukleotomie (n = 6) war die Bandscheibenhöhe im Vergleich zur intakten Bandscheibe nur noch um 0,9 mm (0,6 mm – 1,6 mm bzw. 0,5 mm – 1,8 mm) reduziert (Abb. 3.19). Im Vergleich zur Sequestrektomie war sie also um etwa 0,3 mm höher. Der größte Bandscheibenhöhenverlust wurde nach Provokation der initialen Herniation gemessen. Verglichen mit der intakten Bandscheibe war diese um 2,4 mm (1,9 mm – 3,3 mm) verringert (Abb. 3.19).

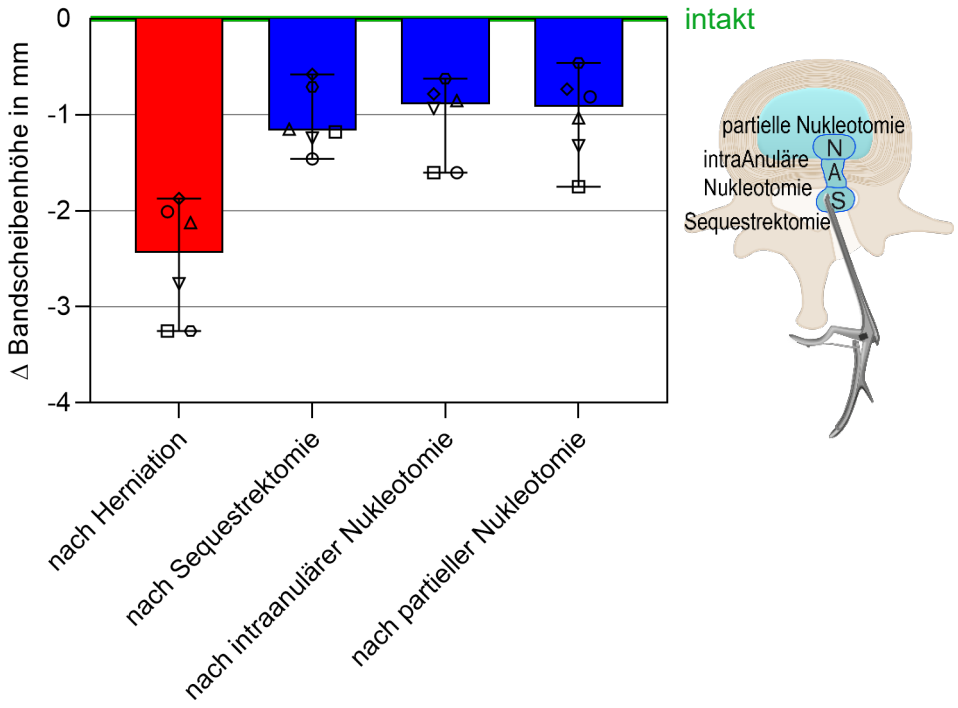


Abb. 3.19: Untersuchung der Operationsmethode: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm der Bewegungssegmente (n = 8) im *Stand*, verglichen mit dem Zustand mit intakter Bandscheibe (grüne Referenzlinie), nach der Herniation (rot), die durch einen runden Defekt (Ø 4 mm) hervorgerufen wurde, sowie nach Anwendung der verschiedenen Operationsmethoden Sequestrektomie, „intraanuläre Nukleotomie“ und partielle Nukleotomie (blau). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand.

Bewegungsumfang

Durch die Sequestrektomie schien der Bewegungsumfang teilweise wieder verringert zu sein im Vergleich zur Herniation. Zum Teil konnte der Bewegungsumfang der intakten Bandscheibe wiederhergestellt werden (Abb. 3.20). Diese Tendenz war vor allem in Flexion-Extension deutlich und in Seitneigung weniger ausgeprägt. Bei der Axialrotation nach links verhielt sich der Trend genau umgekehrt. Nach der „intraanulären Nukleotomie“ konnte in den meisten Präparaten zwar eine leichte Zunahme des Bewegungsumfangs, aber kein genereller Trend festgestellt werden. In allen Bewegungsrichtungen eindeutig erhöht und größer als nach der Herniation war der Bewegungsumfang nach der partiellen Nukleotomie. In Seitneigung nach links (*p = 0,003) war der Bewegungsumfang im Vergleich zu dem in der intakten Bandscheibe signifikant vergrößert (Abb. 3.20). Auch im Hinblick auf den Zustand nach der Sequestrektomie war der Bewegungsumfang in Seitneigung nach links signifikant erhöht (*p = 0,044) und in Seitneigung nach rechts die Neutrale Zone (*p = 0,028) (Abb. 3.20). Die Reherniationen führten weder nach der „intraanulären Nukleotomie“ noch nach der Nukleotomie zu einer Veränderung des Bewegungsumfangs

im Vergleich zur zuvor durchgeführten Operationsmethode (A.Appendix 8.1, A.Appendix 8.2).

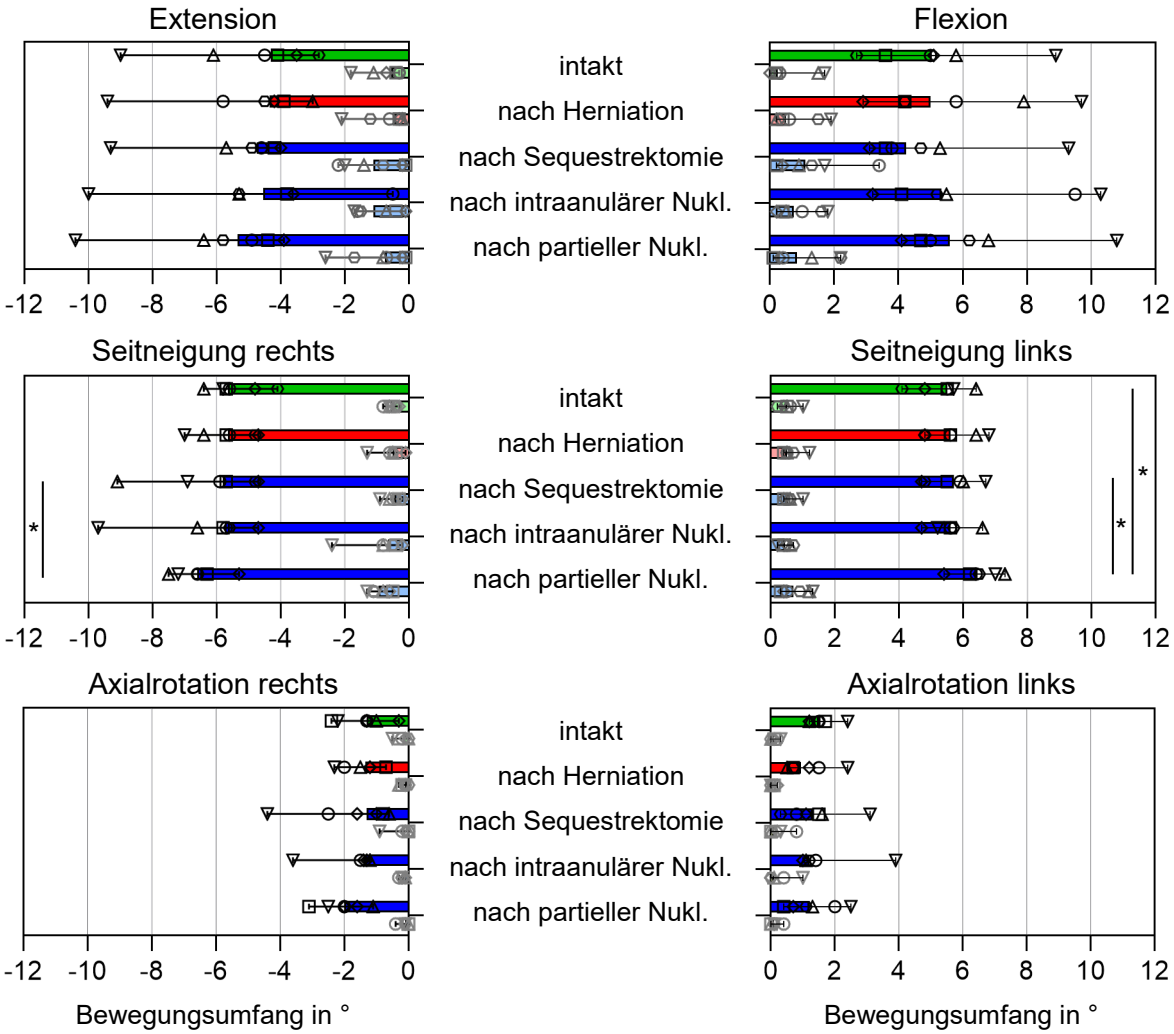


Abb. 3.20: Untersuchung der Operationsmethode: Bewegungsumfang in ° der Bewegungssegmente (n = 6) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Zustand mit intakter Bandscheibe (grün), nach der Herniation (rot), die durch einen runden Defekt (Ø 4 mm) hervorgerufen wurde, sowie nach Anwendung der verschiedenen Operationsmethoden Sequestrektomie, „intraanuläre Nukleotomie“ (Nukl.) und partielle Nukleotomie (Nukl., blau). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Intradiskaler Druck

Generell war beim intradiskalen Druck über alle Bewegungsrichtungen hinweg ein Trend erkennbar, dass sowohl durch die Herniation als auch durch die Operationsmethoden der Druck in der Bandscheibe sukzessiv abnahm (Abb. 3.21). Vor allem nach der partiellen Nukleotomie kam es zu einer deutlichen und in Seitneigung nach rechts ($*p = 0,035$) signifikanten Abnahme des intradiskalen Drucks um 0,14 MPa verglichen mit dem Zustand nach der „intraanulären Nukleotomie“ (Abb. 3.21). Allerdings war der Druck nach der

„intraanulären Nukleotomie“ in allen Bewegungsrichtungen tendenziell erhöht im Vergleich zur Sequestrektomie und Herniation. Auch der intradiskale Druck änderte sich durch die Reherniationen kaum im Vergleich zu den entsprechenden, zuvor durchgeführten Operationsmethoden (A.Appendix 8.1, A.Appendix 8.2).

Generell war auffällig, dass die Druckwerte der Präparate in allen Zuständen sehr stark aber gleichmäßig streuten. In einem Präparat wurden im Zustand mit intakter Bandscheibe in allen Richtungen und in Axialrotation in einem weiteren Präparat nach der Herniation und Sequestrektomie auffällig niedrige Druckwerte gemessen.

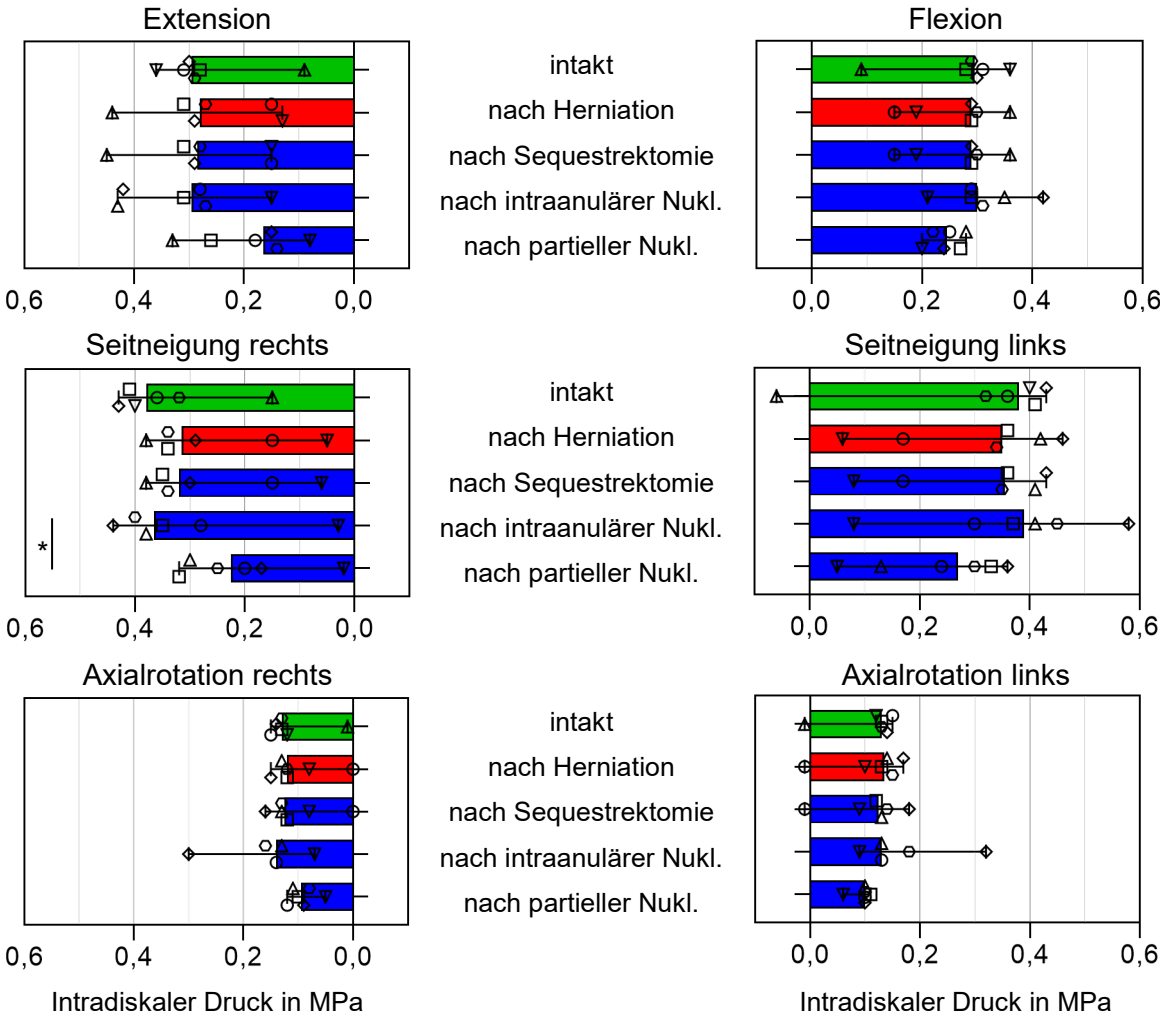


Abb. 3.21: Untersuchung der Operationsmethode: Intradiskaler Druck in MPa der Bewegungssegmente (n = 6) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Zustand mit intakter Bandscheibe (grün), nach der Herniation (rot), die durch einen runden Defekt (Ø 4 mm) hervorgerufen wurde, sowie nach Anwendung der verschiedenen Operationsmethoden Sequestrektomie, „intraanuläre Nukleotomie“ (Nukl.) und partielle Nukleotomie (Nukl., blau). Deskriptive Darstellung der Einzelwerte mit Median und Spannweite je Zustand, signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3.4 Untersuchung eines neuartigen Anulusverschlussimplantats unter physiologischen Bedingungen

Extrusionsrisiko und Implantatverhalten

Das Implantat konnte in allen Präparaten erfolgreich implantiert werden. Jedoch versagten n = 5 von 6 Präparaten im Verlauf der anschließenden dynamischen Testungen (Abb. 3.22). Dabei kam es bereits nach dem ersten Durchlauf des physiologischen Belastungsprotokolls bei 2 Präparaten zu einer Nukleusextrusion. Bei einem Präparat kam es zu einer starken Migration des Implantats aus dem Anulus fibrosus heraus. Während des Langzeittests kam es in einem Präparat zu einer klaren Nukleusextrusion nach 60.000 Zyklen „Hula-Hoop"-Protokoll und anschließender physiologischer Belastung. Ein weiteres Präparat versagte aufgrund einer Nukleusextrusion und Implantatmigration nach 100.000 Zyklen dynamischer Testung mit dem „Hula-Hoop"-Testprotokoll. Nur ein Präparat konnte das dynamische Testprotokoll ohne Versagen für 20.000 Zyklen durchlaufen, musste dann aber aus dem Versuch genommen werden, da Wirbelkörperfrakturen auftraten.

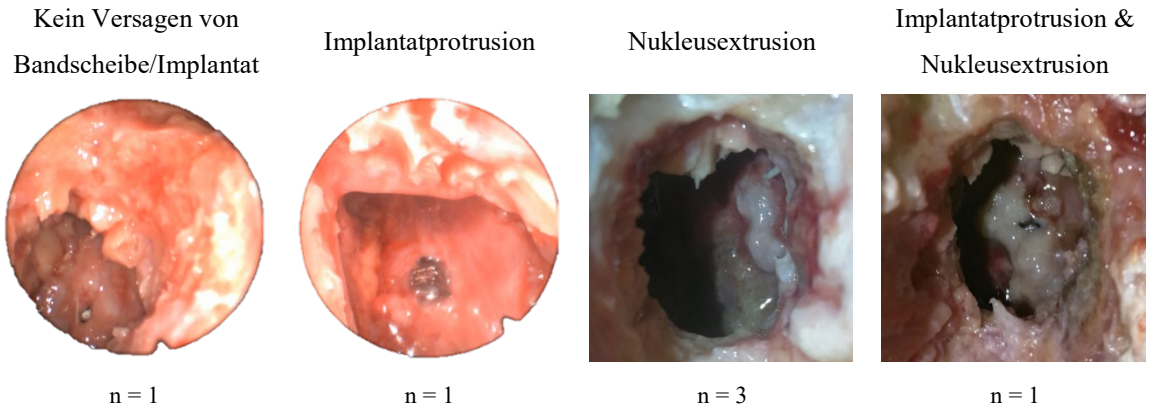
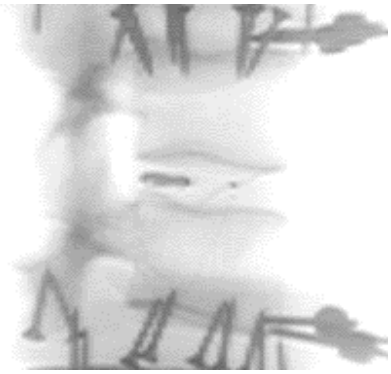
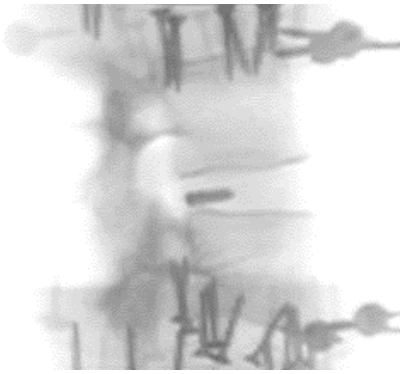
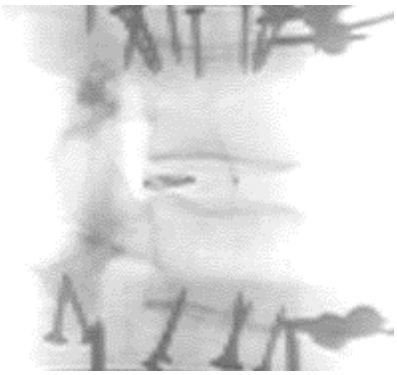
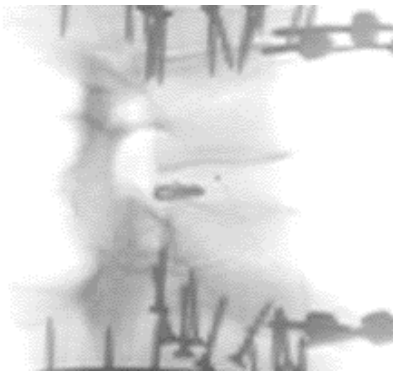


Abb. 3.22: Extrusionsrisiko und Implantatverhalten des neuartigen Anulusverschlusses (a) n = 1 Präparat zeigte kein Versagen der Bandscheibe oder des Implantats nach 20.000 Zyklen, musste dann aber aufgrund von Wirbelkörperfrakturen aus dem Test genommen werden. (b) Eine Implantatprotrusion konnte bei n = 1 Präparat nach physiologischem Belastungsprotokoll festgestellt werden. (c) Zu einer Nukleusextrusion kam es in n = 2 Präparaten nach physiologischem Belastungsprotokoll und in n = 1 Präparat nach 60.000 Zyklen. (d) Eine kombinierte Implantatprotrusion und Nukleusextrusion konnte in n = 1 Präparat nach 100.000 Zyklen festgestellt werden.

Die Migration der Implantate konnte durch den Vergleich lateraler Röntgenbilder belegt werden. Bei beiden Präparaten, die das gesamte Testprotokoll durchlaufen hatten, ließ sich ein deutliches Hervortreten des Implantats nach dem Langzeittest im Vergleich zur Position direkt nach Implantation feststellen (Tab. 3.4).

Tab. 3.4: Versagen des neuartigen Anulusverschlusimplantats in zwei Präparaten durch Implantatprotrusion: Vergleich der Implantatlage direkt nach Implantation mit der Implantatlage nach Langzeittestung (a) mit 60.000 Zyklen, (b) mit 100.000 Zyklen.

	(a)	(b)
nach Implantation		
nach Langzeittestung	Versagen nach 60.000 Zyklen	Versagen nach 100.000 Zyklen
		

Änderung der Bandscheibenhöhe

Durch den Defekt nahm die Bandscheibenhöhe um 1,3 mm im Vergleich zum Intaktzustand (Abb. 3.23, grüne Referenzlinie) ab. Die Reimplantation des extrudierten Nukleusmaterials und Implantation des Anulusverschlussimplantats führte nur in n = 1 Präparat zu einer ausreichenden Wiederherstellung der Bandscheibenhöhe mit 0,5 mm mehr als im intakten Zustand. In einem anderen Präparat kam es sogar zu einer Abnahme durch die Implantation. Global konnte eine leicht zunehmende Tendenz in der Bandscheibenhöhe infolge der Implantation festgestelt werden.

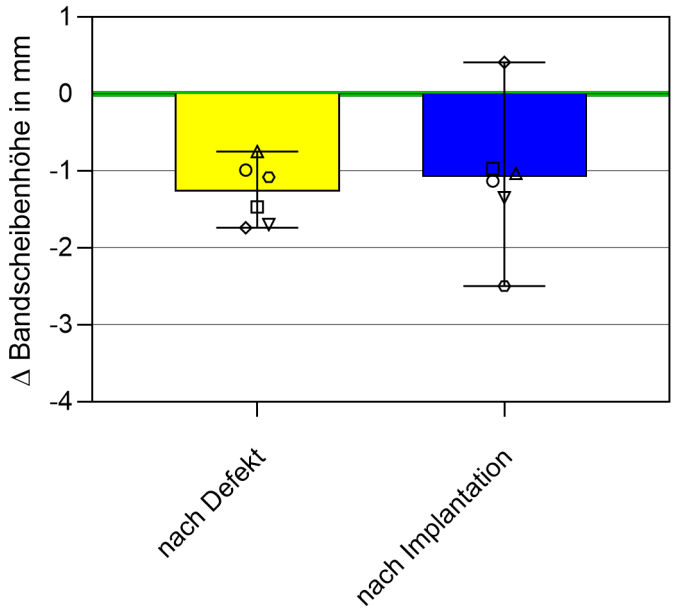


Abb. 3.23: Untersuchung des neuartigen Anulusverschlusses: Änderung der Bandscheibenhöhe in mm der Bewegungssegmente (n = 6) im *Stand*, verglichen mit dem Zustand mit intakter Bandscheibe (grüne Referenzlinie), nach dem runden Defekt mit einem Durchmesser von 4 mm (gelb) und nach Implantation (blau). Dargestellt werden sowohl Einzelwerte als auch Median und Spannweite der Zustände.

Bewegungsumfang

Nach Implantation des Anulusverschlusses kam es in Seitneigung und Axialrotation nach rechts zu einer Reduktion des Bewegungsumfangs im Vergleich zur hernierten Bandscheibe (Abb. 3.24). Interessanterweise zeigte sich in den anderen Bewegungsrichtungen ein konträres Verhalten des Bewegungsumfangs, nämlich eine Zunahme in Flexion-Extension sowie Axialrotation nach links. Dementsprechend war der Bewegungsumfang in diesen Bewegungsrichtungen im Vergleich zur intakten Bandscheibe tendenziell erhöht. Die neutrale Zone schien nach Implantation sowie nach Herniation und nach Defekt in allen Bewegungsrichtungen sukzessiv vergrößert im Vergleich zur intakten Bandscheibe. In den Präparaten, die sofort nach Implantation während des Flexibilitätstests versagten, konnte eine Zunahme des Bewegungsumfangs in Flexion-Extension sowie in Seitneigung und Axialrotation gemessen werden. Durch die dynamische Belastung kam es zu einer sukzessiven Zunahme des Bewegungsumfangs in allen Bewegungsrichtungen (A.Appendix 8.3).

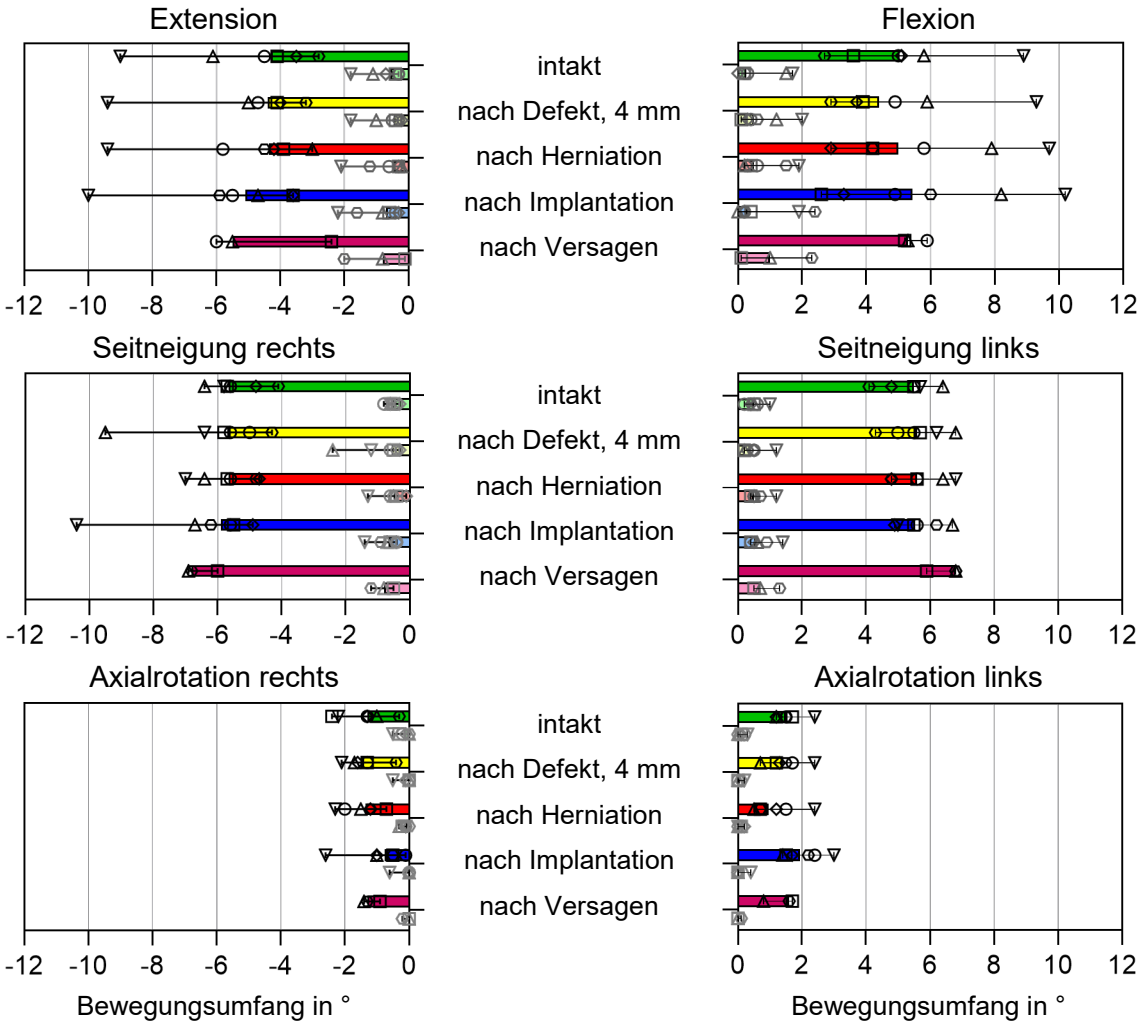


Abb. 3.24: Untersuchung des neuartigen Anulusverschlusses: Bewegungsumfang in ° der Bewegungssegmente (n = 6) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Zustand mit intakter Bandscheibe (grün), nach dem runden Defekt mit einem Durchmesser von 4 mm (gelb) und nach der provozierten Herniation (rot) sowie nach Implantation (blau) und nach Versagen des Implantats durch Nukleusextrusion oder Implantatprotrusion vor dem dynamischen Langzeittest (violet, n = 3). Dargestellt werden sowohl Einzelwerte als auch Median und Spannweite der Zustände.

Intradiskaler Druck

Der in der hernierten Bandscheibe verringerte intradiskale Druck konnte durch die Implantation wieder geringfügig erhöht werden. Der Druck in der intakten Bandscheibe wurde allerdings nur in Flexion-Extension erreicht. Nach Versagen der Präparate direkt nach Implantation war der Intradiskaldruck deutlich verringert, in Seitneigung sogar mehr als nach Herniation (Abb. 3.25). Die dynamische Belastung führte zu einem immer weiter abnehmendem Intradiskaldruck mit zunehmender Zyklenzahl (A.Appendix 8.3). Auffallend war der deutlich geringere, teilweise negative Intradiskaldruck in einem Präparat bereits im Intaktzustand.

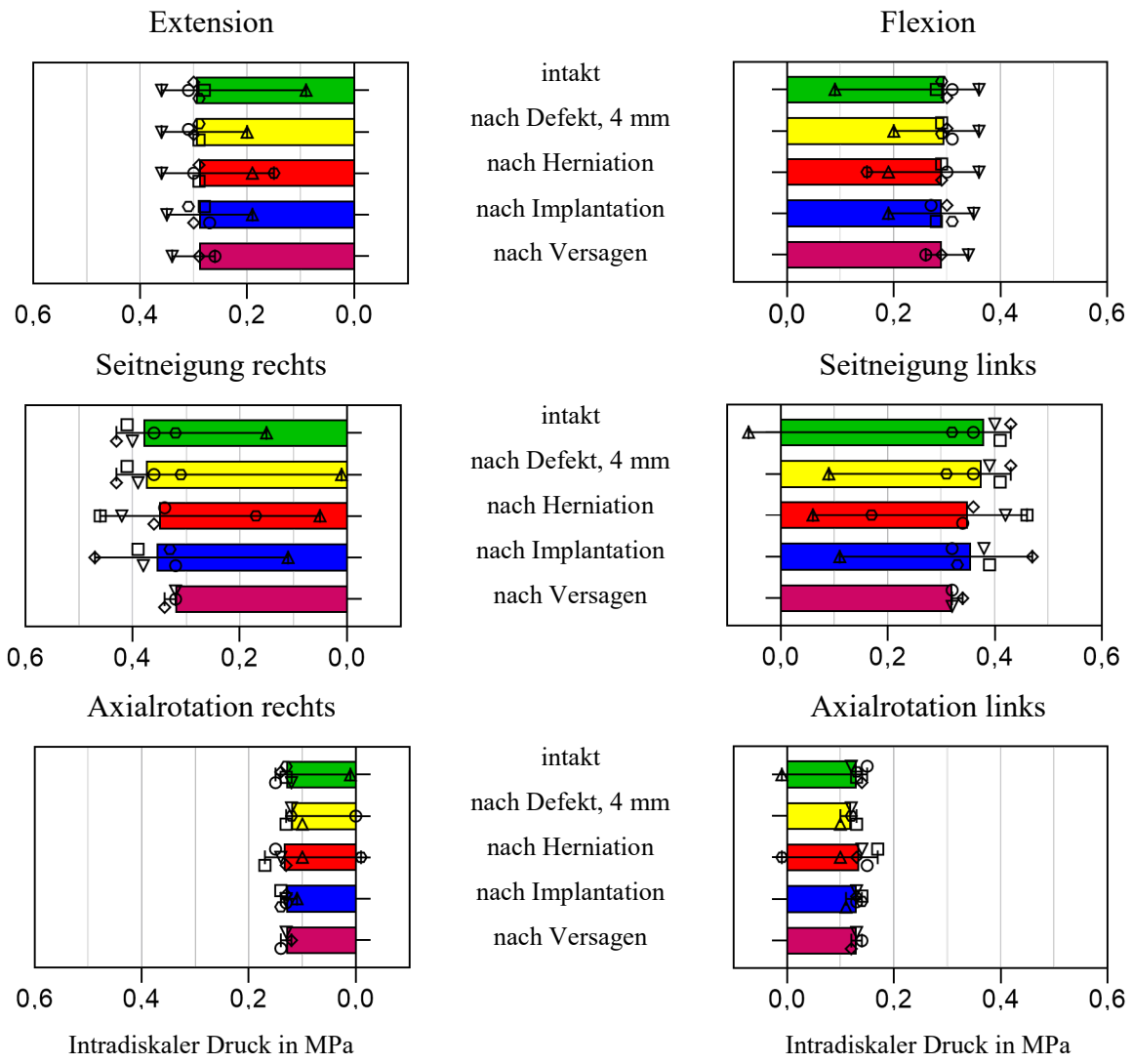


Abb. 3.25: Untersuchung des neuartigen Anulusverschlusses: Intradiskaler Druck in MPa der Bewegungssegmente (n = 6) in allen Bewegungsrichtungen bei ±7,5 Nm im Zustand mit intakter Bandscheibe (grün), nach dem runden Defekt mit einem Durchmesser von 4 mm (gelb) und nach der provozierten Herniation (rot) sowie nach Implantation (blau) und nach Versagen des Implantats durch Nukleusextrusion oder Implantatprotrusion vor dem dynamischen Langzeittest (violet, n = 4). Dargestellt werden sowohl Einzelwerte als auch Median und Spannweite der Zustände.

3.3.5 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung des Sinterungsrisikos von Wirbelkörperersatzimplantaten in osteoporotischen Wirbelsäulen

Sinterungsverhalten

In dieser Teilstudie war es möglich, unter Verwendung der weiterentwickelten physiologischen Methode ein klinisch bekanntes Bild des Sinterungsverhaltens von Wirbelkörperersatzimplantaten zu reproduzieren. Dabei war makroskopisch nach Explantation/Materialentnahme oft ein deutlicher Abdruck im Wirbelkörper (Footprint) durch die Implantate bzw. deren Endplatten zu sehen. Es kam bei den runden Ansätzen zu deutlicheren Footprints und sogar zur kompletten Dislokation des Implantats (Abb. 3.26).

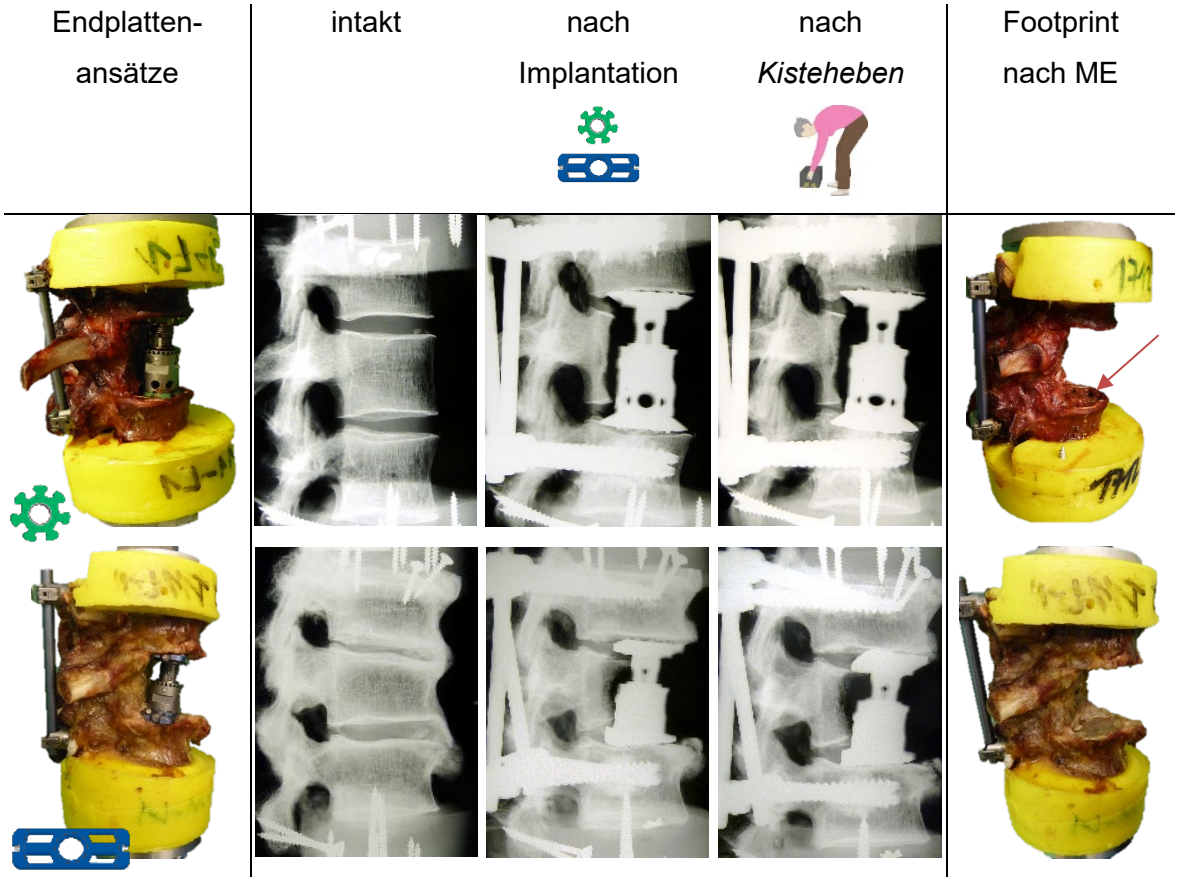


Abb. 3.26: Sinterungstendenz der Wirbelkörperersatzimplantate mit den verschiedenen Endplattenansätzen (rund, grün vs. lateral, blau) nach Implantation und nach Kisteheben. Nach Materialentnahme (ME) ist ein deutlicher Footprint (roter Pfeil) bei den in den Präparaten zu erkennen, in denen Implanate mit runden Ansätzen eingesetzt waren.

Die Implantation des Wirbelkörperersatzes in Kombination mit einer posterioren Stabilisierung konnte in allen Präparaten erfolgreich durchgeführt werden. Trotz sorgfältig ausgewählter Winkelung der Endplattenansätze wurden die Implantate im anterioren

Bereich nicht verankert und nur mit einem gewissen Abstand zur Endplatte eingesetzt (runde Ansätze: +1,5 mm, laterale Ansätze: +0,7 mm, Abb. 3.27). Im posterioren Bereich wurden die Implantate mit beiden Ansätzen exakt (0,0 mm) bzw. tendenziell mit leichter Verankerung eingesetzt (Abb. 3.27).

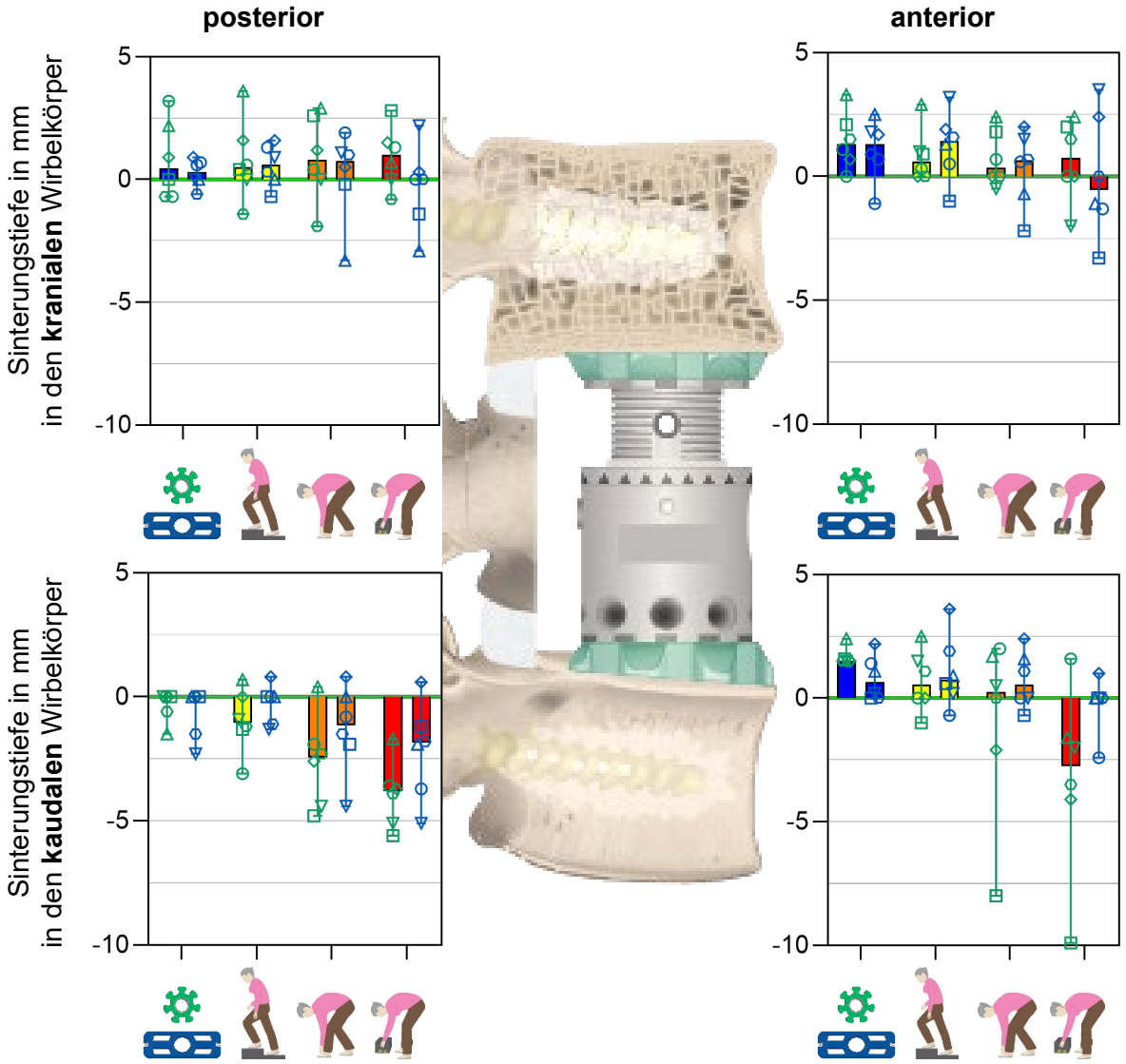


Abb. 3.27: Sinterungstiefe der Wirbelkörperersatzimplantate in den posterioren und anterioren Bereich des kranial bzw. kaudal benachbarten Wirbelkörpers. Die Sinterungstiefe wurde jeweils in den Maximalbewegungen von Flexion-Extension über Röntgenfilme bestimmt, nach Implantation und nach Simulation von *Treppensteigen*, *Schuhebinden* und *Lastenheben*. Dargestellt werden sowohl Einzelwerte als auch Median und Spannweite für die Gruppe der zentral lokalisierten Implantate mit runden Endplatten (grüne Symbole) und der apophysär abstützenden Implantaten mit lateral ausgedehnten Endplatten (blaue Symbole).

Die Tendenz des stärkeren Sinterungsverhaltens der runden Ansätze im Vergleich zu den lateralen Ansätzen infolge der dynamischen Belastung konnte durch die Messung der Sinterungstiefe aus den Röntgenaufnahmen und -filmen bestätigt werden (Abb. 3.27). Die Sinterungstendenz war in Flexion-Extension am deutlichsten erkennbar und quantifizierbar,

vor allem im anterioren Bereich des kaudal benachbarten Wirbelkörpers. Bei zunehmenden Belastungsszenarien aufgrund der gesteigerten physiologischen Aktivitäten nahm die Implantatsinterung weiter zu. Nach der Simulation des Kistehebens wurde bei den runden Implantatansätzen eine anteriore Sinterungstiefe von -2,7 mm in den kaudal benachbarten Wirbelkörper gemessen. Im posterioren Bereich sanken Implantate mit runden Ansätzen deutlich tiefer (-3,8 mm) in den kaudalen Wirbelkörper ein. Im Gegensatz dazu sanken die Implantate mit den lateralen Ansätzen im anterioren Bereich nicht, im posterioren Bereich aber -0,6 mm ein. Bereits nach Simulation des Treppensteigens konnte der Trend des tieferen Einsinkens der Implantate mit den runden Ansätzen bereits beobachtet werden. Dies manifestierte sich nach Simulation des Schuhebindens. In den Ergebnissen konnte keine statistische Abhängigkeit der Knochendichte oder der instrumentierten Segmenthöhe festgestellt werden.

Bewegungsumfang

Nach Implantation wurde bei allen Präparaten eine Primärstabilität (des Bewegungsumfangs) in allen gemessenen Bewegungsrichtungen erreicht (Abb. 3.28). In allen Bewegungsebenen nahm der Bewegungsumfang für beide Implantate deutlich auf nur noch etwa ±1° ab. Dies galt für beide Implantatendplatten, sowohl für die runden als auch die lateralen. Die Simulation von Alltagsaktivitäten führte zu einer Lockerung des fusionierten Segments und zu einem erhöhten Bewegungsumfang. Der Anstieg war bei Tätigkeiten mit höherer Belastung zunehmend ausgeprägter. Die Simulation des Treppensteigens führte zu einem stetigen Anstieg des Bewegungsumfangs in allen Ebenen für beide Endplattengeometrien auf Medianwerte von ±1,3° bis ±1,9°. In Flexion-Extension und Seitneigung führte die Simulation von Schuhebinden zu einem stetig erhöhten Bewegungsumfang in beiden Gruppen, mit Medianwerten von ±3,3° bis ±4,3°. In axialer Rotation war der Zuwachs geringer, aber für die lateralen Endplatten (2,3° nach links und -2,4° nach rechts) leicht erhöht, verglichen mit den runden Endplatten (±1,9°). Dieser Trend wurde nach der Simulation von Lastenheben verstärkt, bei der der Bewegungsumfang in der linken axialen Rotation auf 3,1° für die lateralen Endplatten stieg, verglichen mit 1,7° für die runden Endplatten ($p = 0,11$). Bei der Axialrotation nach rechts war der Bewegungsumfang signifikant erhöht auf -3,3° für die apophysär abgestützten Präparate und -1,7° für die zentral platzierten Implantate mit runden Endplatten ($p = 0,05$). Im Allgemeinen

zeigte sich auch in den Ergebnissen des Bewegungsumfangs kein Einfluss der Knochendichte oder der instrumentierten Segmenthöhe.

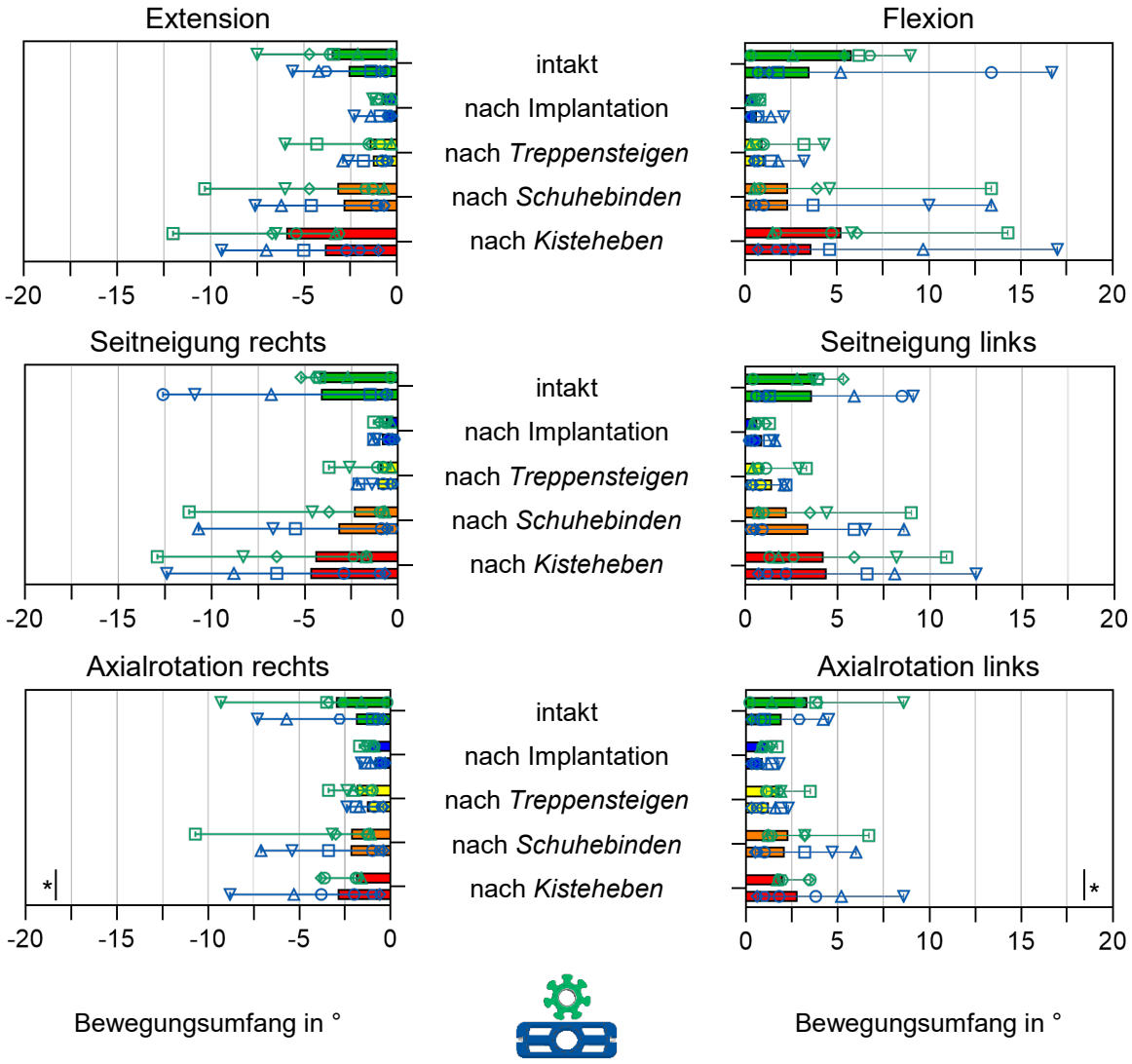


Abb. 3.28: Untersuchung des Sinterungsrisikos: Bewegungsumfang in ° in allen Bewegungsrichtungen bei ±3,75 Nm im intakten Zustand (grün), nach Implantation (blau) und nach Simulation von *Treppensteigen* (gelb), *Schuhebinden* (orange) und *Lastenheben* (rot). Dargestellt werden sowohl Einzelwerte als auch Median und Spannweite für die Gruppe der zentral lokalisierten Implantate mit runden Endplatten (grüne Symbole) und der apophysär abstützenden Implantaten mit lateral ausgedehnten Endplatten (blaue Symbole). Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3.6 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung von zervikalen Bandscheibenvorfällen

Provokation von Bandscheibenvorfällen an der zervikalen Wirbelsäule

Die weiterentwickelte physiologische Methode konnte erfolgreich zur Untersuchung von zervikalen Bandscheibenvorfällen an n = 6 Präparaten angewandt werden. In 1 von 6 Präparaten konnte dadurch ein deutlicher Bandscheibenvorfall in Form einer Extrusion erzeugt werden (Abb. 3.29). In einem weiteren Präparat war eine Protrusion zu erkennen. In beiden Fällen wurde zuvor das posteriore Längsband angerissen. Bei den verbleibenden 4 Präparaten kam es weder nach der teilweisen Schädigung (*Anriss*) noch nach vollständiger *Ruptur* des Längsbands zu einer Extrusion oder einer Protrusion. Jedoch war in den Videos während der Extensionsbewegung (*Überkopfarbeit*) eine deutliche Ausbauchung der posterioren Bandscheibe erkennbar, sowohl beim physiologischen als auch beim extremen und maximal komplexen Belastungsprotokoll. In allen anderen Bewegungsrichtungen und bei der Vibrationssimulation konnte dies nicht beobachtet werden.

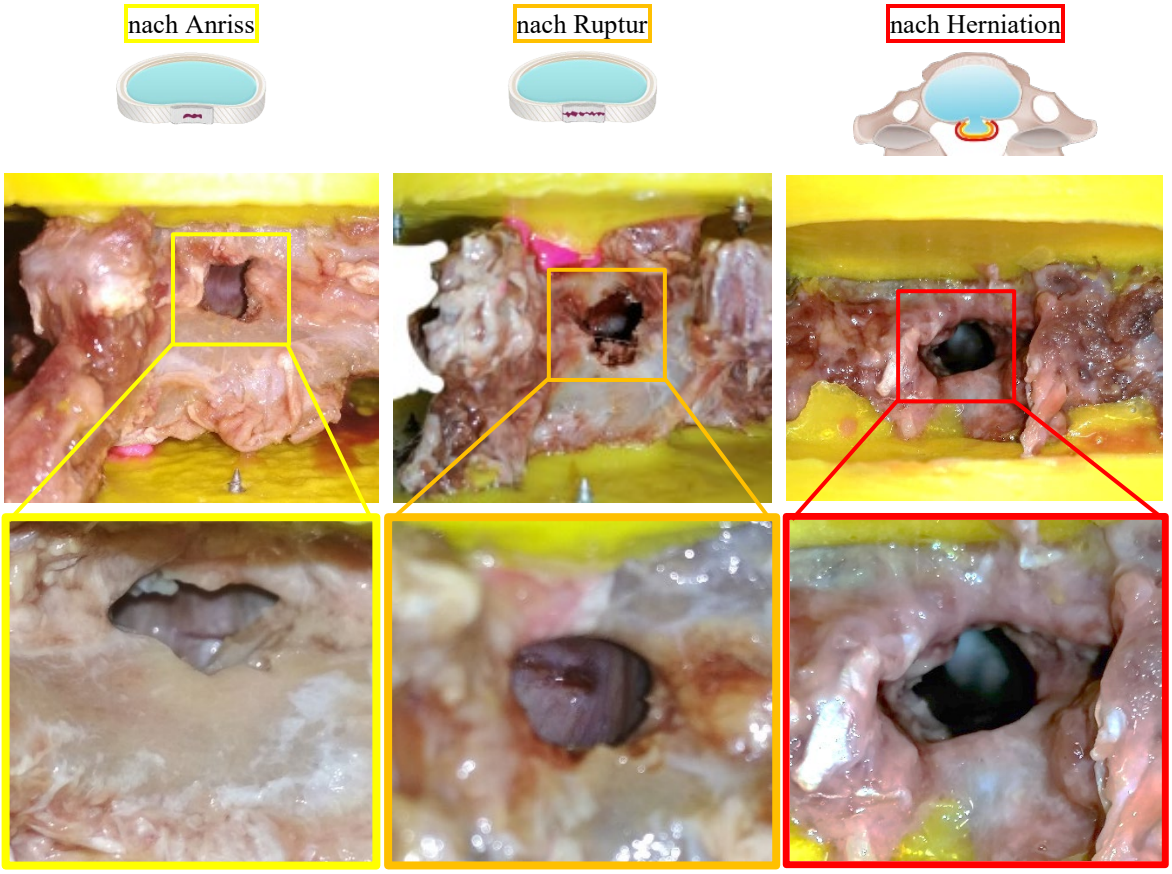


Abb. 3.29: Posteriore Sicht auf die zervikale Bandscheibe durch die Fensterung der Laminotomie nach *Anriss* des posterioren Längsbands (gelb), nach vollständiger *Ruptur* des Bands (orange) und nach Herniation durch den Defekt (rot)

Bewegungsumfang

Die Herniation im Präparat 2129 (Segment C6-C7) führte zu einer Zunahme des Bewegungsumfangs in allen Bewegungsrichtungen um 0,85° im Median über alle Richtungen (0,7° in Axialrotation links – 1,3° in Flexion, A.Appendix 8.4). Infolge der Defekte (Anriss und Ruptur des posterioren Längsbands) kam es zu einem leicht vergrößerten Bewegungsumfang. Eine deutliche Zunahme konnte nur bei der Axialrotation nach rechts festgestellt werden. Insgesamt schien sowohl die Laminotomie, aber vor allem die dynamische Belastung zu einer Zunahme des Bewegungsumfangs zu führen (Abb. 3.30).

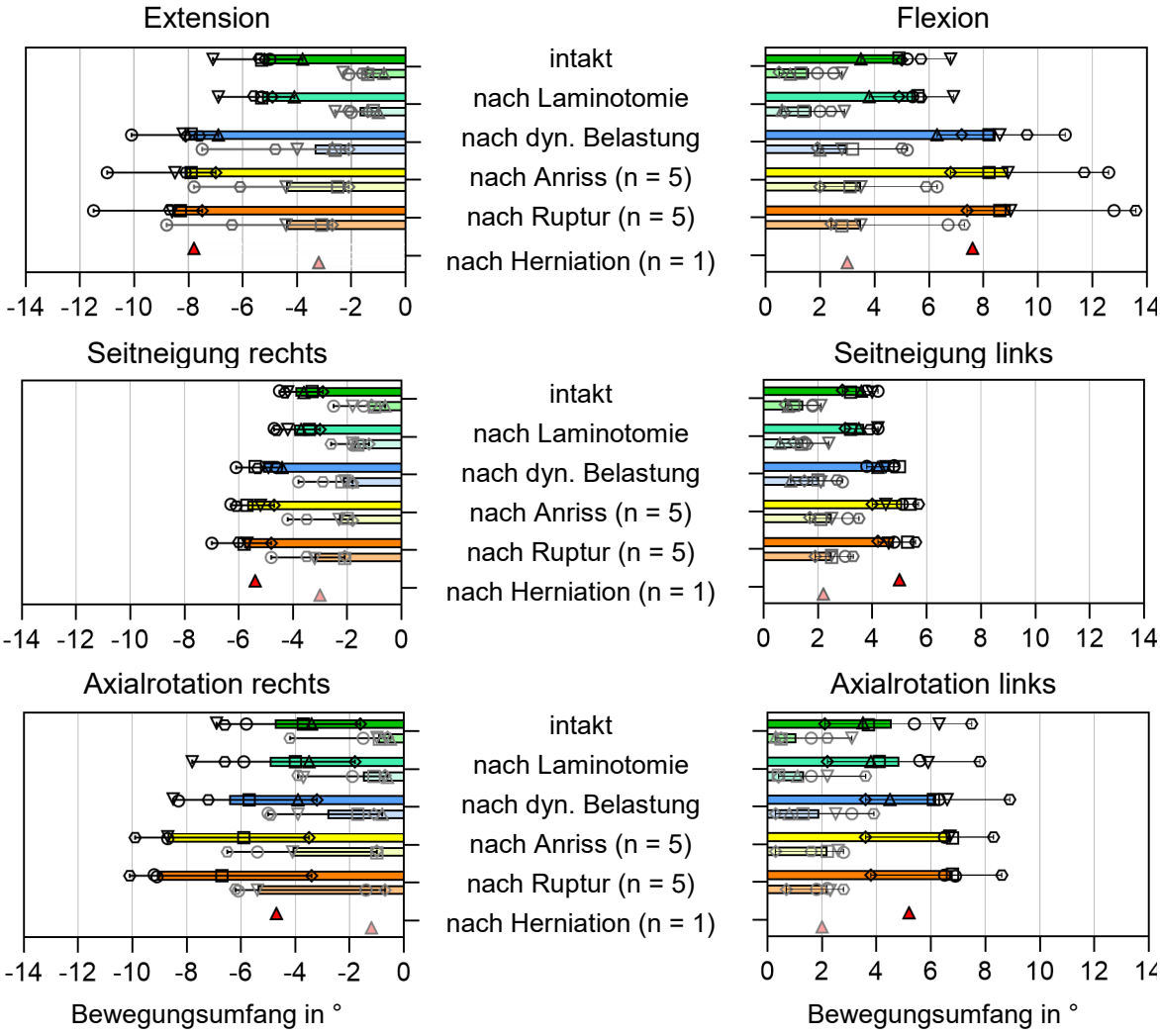


Abb. 3.30: Untersuchung zervikaler Bandscheibenvorfälle: Bewegungsumfang in ° der Bewegungssegmente (n = 6) in allen Bewegungsrichtungen bei ±1,5 Nm im Intaktzustand (grün), nach Laminotomie (türkis), nach darauffolgender dynamischer Belastung bei intakter Bandscheibe (blau), nach Anriss des posterioren Längsbands (gelb, n = 5), nach vollständiger Ruptur des posterioren Längsbands (orange, n = 5) und nach Herniation (rot, n = 1), die nur in einem Präparat hervorgerufen werden konnte. Dargestellt werden sowohl Einzelwerte als auch Median und Spannweite der Zustände.

Eine große Streuung der gemessenen Werte war vor allem nach der dynamischen Belastung, nach Anriss und nach Ruptur und besonders stark in Flexion-Extension zu beobachten.

Dabei verhielten sich Präparate der gleichen Höhe sehr ähnlich. Die Segmente der Höhe C4-C5 (n = 2) zeigten generell einen größeren Bewegungsumfang und eine größere neutrale Zone als die Segmente der Höhe C6-C7 (n = 3). Allgemein spiegelte die neutrale Zone alle Tendenzen ebensogut wider.

3.4 Validierung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren

Mit dem neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator konnte an drei lumbalen Hundewirbelsäulen erfolgreich ein Flexibilitätstest unter Verwendung reiner Momente in den drei Bewegungsrichtungen Flexion-Extension, Seitneigung und Axialrotation durchgeführt werden.

3.4.1 Qualitativer Vergleich der Hysteresekurven

Beim qualitativen Vergleich der Hysteresekurven, die beim Flexibilitätstest mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator bzw. dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] aufgenommen wurden (Abb. 3.31), fällt auf, dass die Form eine ähnliche Charakteristik aufweist. Die Last-Verformungsdiagramme des Wirbelsäulenbelastungssimulators jedoch weisen eine ausgeprägtere Hysterese auf als die des neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators, vor allem in Axialrotation. Zudem ist die Hysteresekurve des Tests mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. entlang der y-Achse verschoben. Die des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators verläuft meist nahezu punktsymmetrisch vom Ursprung aus. Allerdings weist die Kurve des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators erhebliche Ausschläge bezüglich des Moments aus, vor allem in Flexion-Extension und Seitneigung.

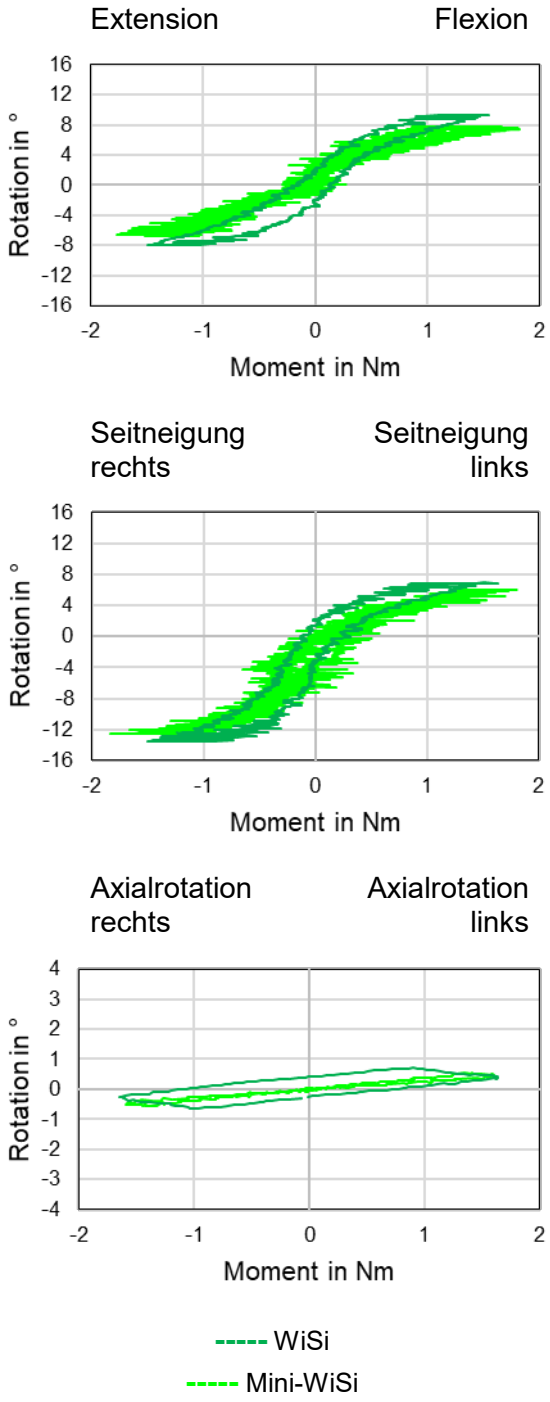


Abb. 3.31: Last-Verformungs-Hysteresen der ersten Validierungsversuche, die mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator (Mini-WiSi) und mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator (WiSi) aufgenommen wurden.

3.4.2 Vergleich der gemessenen Bewegungsumfänge der neuen mit der Vergleichsprüfmaschine

Mit dem neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator wurden grundsätzlich in allen Bewegungsrichtungen vergleichbare segmentale Bewegungsumfänge (Abb. 3.32) gemessen wie mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115]. Im mittleren Lumbalsegment der Hundewirbelsäule (L4-L5) wurden mit beiden Prüfmaschinen in Flexion und Extension deutlich kleinere Bewegungsumfänge gemessen als im kaudalen Lumbalsegment (L6-L7), das etwa einen doppelt so großen Bewegungsumfang hatte. In Seitneigung nahm der Bewegungsumfang nach kaudal hin um etwas mehr als 25 % ab. Auch diese Charakteristik konnte mit beiden Prüfmaschinen gleichermaßen gemessen werden. Ebenfalls vergleichbar fiel die Messung der Axialrotation mit beiden Wirbelsäulenbelastungssimulatoren aus, die in allen Segmenten nur sehr gering ausgeprägt war.

Das gesamte Segment L4-L7 wies jedoch deutliche, kummulierte Unterschiede zwischen den beiden Prüfmaschinen auf. In Flexion betrug der Gesamtbewegungsumfang des Miniatur-Wirbelsäulensimulators mit 6,7° (1,6° – 8,0°) nur etwa 80 % von dem, der mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] gemessen wurde. Dieser Unterschied wurde vor allem durch den Unterschied im Segment L6-L7 bestimmt, bei dem die Bewegungsumfänge 3,4° (1,5° – 4,1°) bzw. 4,1° (2,8° – 5,5°) betrugen. Auffällig war, dass in einem Präparat mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator in Flexion um die Hälfte reduzierte Werte der mit der Vergleichsprüfmaschine gemessenen Bewegungsumfänge gemessen wurden, in L4-L5 1,3° statt 1,7°, in L5-L6 0,5° statt 2,4° und in L6-L7 1,5° statt 2,8°. Auch die Messwerte für die Neutrale Zone waren beim Miniatur-Wirbelsäulensimulator kleiner als bei der Vergleichsprüfmaschine, was am stärksten in Flexion-Extension ausgeprägt war. Das bestätigt die Erkenntnisse aus dem qualitativen Vergleich, dass die Hysterese bei den Flexibilitätstests, die mit dem Miniatur-Wirbelsäulensimulator durchgeführt wurden, schmaler waren als mit der Vergleichsprüfmaschine.

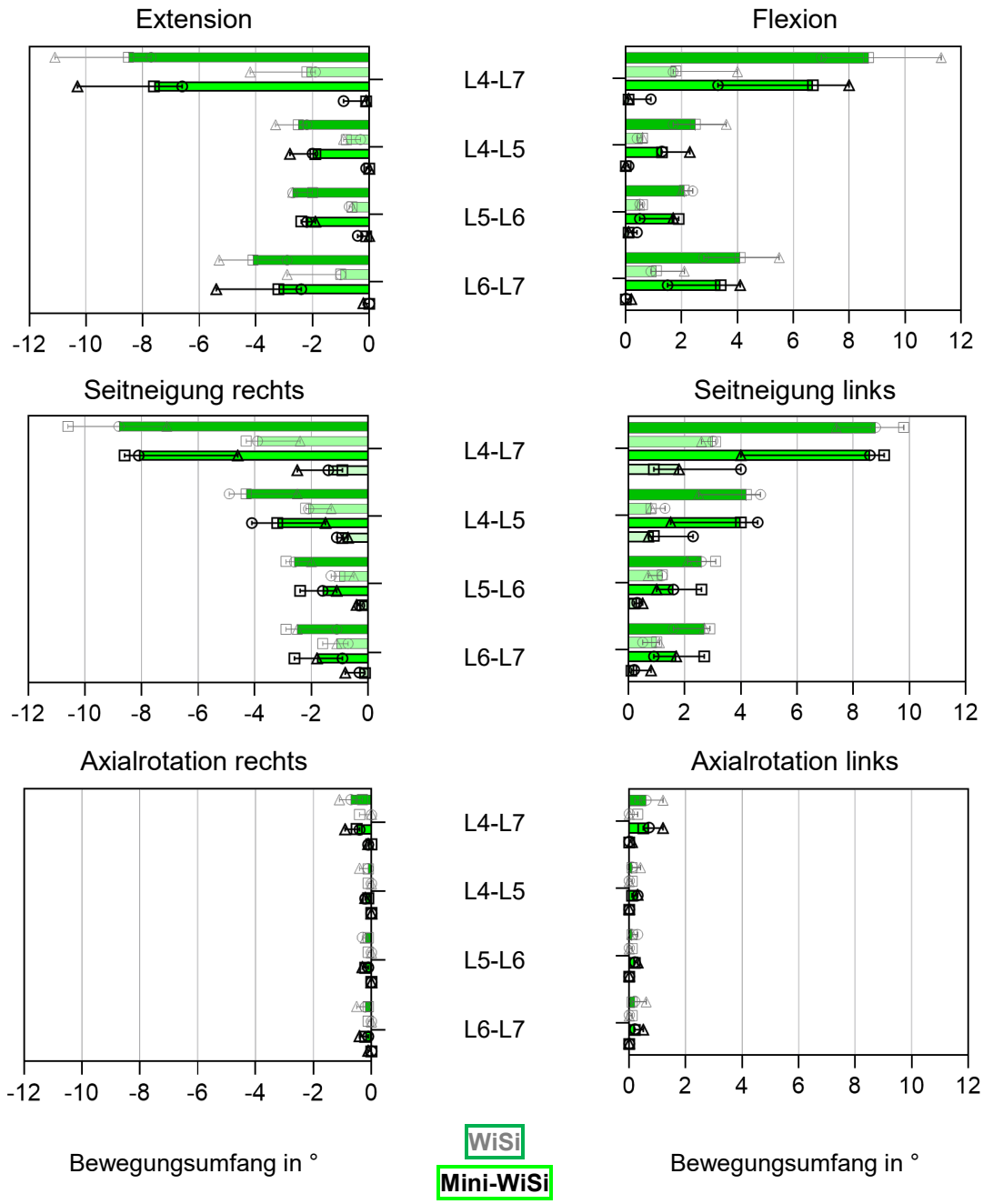


Abb. 3.32: Bewegungsumfang (grün) und Neutrale Zone (hellgrün) in ° während der ersten Validierungsversuche in allen Bewegungsrichtungen bei ±1,5 Nm für das gesamte Präparat L4-L7 sowie die Monosegmente (L4-L5, L5-L6, L6-L7), gemessen mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] (**WiSi**, **graue** Symbole) und mit dem neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator (**Mini-WiSi**, **schwarze** Symbole). Dargestellt werden sowohl Einzelwerte als auch Median und Spannweite.

4. Diskussion

In dieser Doktorarbeit konnten neue Methoden und Prüfmaschinen für die Wirbelsäulenforschung erfolgreich entwickelt und etabliert werden, mit denen Erkrankungen der Wirbelsäule und verschiedene Therapieansätze mithilfe dynamischer In-vitro-Experimente unter physiologischen Bedingungen untersucht werden können. Zunächst wurde dafür eine neuartige Implantatkombination unter einem existierenden dynamischen Testprotokoll untersucht sowie Protokolle aus internationalen Normen und Standards evaluiert. Auf Basis der Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen konnte die neue physiologische Methode für die lumbale Wirbelsäule entwickelt werden. Mit dieser Methode und den daraus resultiertenden physiologischen Belastungsprotokolle konnten für verschiedene In-vitro-Untersuchungen von degenerativ bedingten Erkrankungen der Wirbelsäule ein Bezug zu Aktivitäten aus dem Patientenalltag geschaffen werden.

Die neuen physiologischen Methoden konnten erfolgreich validiert und in mehreren Studien angewandt werden, um vor allem die Entstehung von Bandscheibenvorfällen näher zu untersuchen. So war es möglich, Bandscheibenvorfälle sowohl in der lumbalen als auch in der zervikalen Wirbelsäule in vitro zu provozieren und Erkenntnisse über den komplexen Versagensmechanismus zu erhalten. Aber auch Herausforderungen aus der geriatrischen Wirbelsäulenchirurgie mit osteoporotischen Patienten konnten mit einer der neuen Methoden näher beleuchtet werden. Um derartige In-vitro-Testmethoden zur Untersuchung menschlicher Erkrankungen und Therapien in Zukunft auch auf tierische Patienten zu übertragen, wurde im letzten Teil der Arbeit eine Prüfmaschine zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren entwickelt. Dieser neue Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator ermöglicht die quasistatische Testung von Kleintierwirbelsäulen, um vergleichbare biomechanische Parameter unter standardisierten Bedingungen auch an kleinen Wirbelsäulen wie denen von Hunden oder Kaninchen zu ermitteln.

4.1 Neue physiologische Testmethode für die dynamische Simulation von Alltagsaktivitäten

Ein Hauptziel dieser Arbeit war es, eine neue physiologische dynamische Testmethode zu entwickeln, mit der Alltagsaktivitäten dynamisch simuliert werden können. Diese Methode sollte angewandt werden, um Pathologien sowie Therapieverfahren biomechanisch unter

physiologischen Lastbedingungen untersuchen zu können. In der vorliegenden Arbeit konnte eine solche Methode erfolgreich entwickelt und an 6 humanen lumbalen Wirbelsäulensegmenten von jungen, gesunden Spendern validiert werden. Unter Nutzung dieser Testmethode wurden dann lumbale Bandscheibenvorfälle näher untersucht.

Für die dynamische Simulation von Aktivitäten aus dem Patientenalltag wurden Belastungsszenarien ausgewählt, die in der Literatur oft mit Bandscheibenvorfällen in Zusammenhang gebracht werden. Das waren vor allem Bewegungen mit hohem Flexionsanteil in Kombination mit schwerer physischer Arbeit [35, 36, 141, 142], was mit der Simulation des *Kistehebens* widergespiegelt wurde. Um jedoch auch den Einfluss der Flexion ohne Last zu untersuchen, wurde das *Schuhebinden* zur Simulation einer reinen Flexion ausgewählt. Für diese beiden Aktivitäten konnten aus In-vivo-Studien [91, 105] zuverlässige Absolutwerte für den maximalen segmentalen Bewegungsumfang in Flexion mit seinen Begleitbewegungen sowie für den wirkenden Intradiskaldruck herangezogen werden. Um jedoch auch Aktivitäten mit rotiertem Oberkörper (*Fegen* bzw. *Kisteheben mit rotiertem Oberkörper*) zu untersuchen, mussten zwei Annahmen getroffen werden, da Aktivitäten mit rotiertem Oberkörper in den In-vivo-Studien nicht untersucht wurden. Die komplexe Bewegung wurde über den maximalen Bewegungsumfang der drei einzelnen Bewegungskomponenten zusammengesetzt. Wahrscheinlich überstieg diese Bewegung den in vivo tatsächlich auftretenden maximalen komplexen Bewegungsumfang, was eine Limitation der Methode darstellt. Der Bewegungsumfang wird jedoch auch vom Muskelapparat des Patienten [161] bestimmt, der in dieser In-vitro-Studie nicht explizit, sondern als Resultierende simuliert wurde. Zudem konnte über die Kombination der einzelnen maximalen Bewegungsumfänge eine standardisierte komplexe Bewegung im physiologischen Bereich simuliert werden. Es konnte also davon ausgegangen werden, dass durch die Kombination der Bewegungen dem Segment per se kein Schaden zugefügt wurde. Für das In-vivo-Verhalten des intradiskalen Drucks bei komplexen Aktivitäten mit rotiertem Oberkörper konnten aus der Literatur keine Referenzwerte entnommen werden. Aufgrund der Ergebnisse der In-vivo-Studie von Wilke et al. [91] und den stark schwankenden Druckwerten beim Treppensteigen war allerdings davon auszugehen, dass sich der Druck in Abhängigkeit der Bewegung ändert. Der Druck in der Bandscheibe wurde bei der neuen Methode durch den dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator über das Aufbringen einer Axiallast erzeugt. Diese Axiallast, über die wirkende äußere Kräfte wie Muskelkräfte, die Gewichtskraft der Kiste beim *Kisteheben* oder das Eigengewicht des Oberkörpers

simuliert wurden, wird quasistatisch vermutlich deutlich weniger von der Bewegung beeinflusst. Daher wurde bei den Aktivitäten mit reiner Flexion und rotiertem Oberkörper die entsprechende Axiallast (ohne bzw. mit Kiste) beibehalten.

Eine weitere Limitation resultierte aus den zugrundeliegenden In-vivo-Studien und der Übertragung auf In-vitro-Versuche. Dadurch konnten die Bewegungs- und Druckwerte nicht individualisiert auf das Präparat aufgebracht werden. Der Vergleich zwischen den in vivo von Pearcy (Tab. 2.5, [105]) und in vitro während des Flexibilitätstest am intakten Präparat gemessenen Bewegungsumfängen (Abb. 3.12) zeigte jedoch eine relativ gute Übereinstimmung der Werte. Ziel der neu entwickelten Methode war es, physiologische, also in vivo gemessene Bewegungsumfänge aufzubringen. Daher wurde auf die von Pearcy publizierten Daten zurückgegriffen. So konnte ein präparateunabhängiges, sehr standardisiertes Testprotokoll entwickelt werden. Falls bei einer anderen Fragestellung der für das Präparat spezifische, individuelle Bewegungsumfang bei der dynamischen Belastung eine höhere Rolle spielen sollte, kann auf die zuvor im Flexibilitätstest bei 7,5 Nm gemessenen Werte zurückgegriffen werden.

Bei den Druckmessungen aus der Literatur [91] resultierte die größte Limitation daraus, dass der Druck nur in einer Bandscheibe L4-L5 von einem Probanden (m, 45 Jahre, 168 cm groß, 70 kg schwer) gemessen wurde. Diese Druckmessungen wurden in der vorliegenden Arbeit auf alle lumbalen Segmente übertragen. Die ausführlichen In-vivo- und In-vitro-Studien von Nachemson [86, 99, 111-113, 162] zeigten, dass der intradiskale Druck ein sehr reproduzierbarer und vergleichbarer biomechanischer Parameter ist. Der intradiskale Druck schien sich vor allem hinsichtlich der Segmenthöhe, des Degenerationsgrads der Bandscheibe und des Alters [86] zu unterscheiden, aber innerhalb eines homogenen Patientenkollektivs sehr ähnliche Absolutwerte zu liefern. In der vorliegenden Arbeit stammten alle Bandscheiben von jungen und gesunden Spendern und wiesen kaum Degenerationsanzeichen auf (Tab. 2.3). Die Absolutwerte des intradiskalen Drucks während des Flexibilitätstests zeigten zwar eine leichte Streuung innerhalb der Stichprobe, die auf die unterschiedliche Segmenthöhe zurückzuführen sein könnte. Generell verhielten sie sich aber sehr ähnlich im Verlauf der durchgeführten Testschritte (Abb. 3.13). Da bei der dynamischen Belastung deutlich höhere Drücke in der Bandscheibe erzeugt wurden, war die leichte Streuung bei der quasistatischen Messung vernachlässigbar.

Die Aktivitäten mit rotiertem Oberkörper wurden nur einseitig ausgeführt. Ähnlich wie bei der Evaluierung existierender Standards und Normen (2.2) diente das hauptsächlich dem

Schutz der Druckmesssonde und des Endoskops. Zusätzlich konnten durch die unilaterale Belastung aber auch bilaterale Koeinflüsse vermieden werden. Die Schlussfolgerungen, die aus den Ergebnissen der unilateralen Belastungen gezogen werden konnten, sollten weitestgehend auf die kolaterale Seite übertragbar sein, sofern die Anatomie des untersuchten Segments symmetrisch ist. Dies war bei dem jungen, gesunden Patientenkollektiv, dessen Wirbelsäulenpräparate für die Studien zu den Bandscheibenvorfällen (2.3.4-2.3.8) genutzt wurden, der Fall.

4.1.1 Validierung des physiologischen Belastungsprotokolls

Die neue physiologische Testmethode konnte erfolgreich über die reproduzierbare Erzeugung des Bandscheibeninnendrucks während des Durchlaufs des Belastungsprotokolls an Segmenten mit intakter Bandscheibe validiert werden. Im zyklischen Verlauf der Aktivitäten nahm der aufgebrachte intradiskale Druck mit zunehmender Zyklenzahl leicht ab. Eine ähnlich geringe Abnahme ließ sich auch bei der Axiallast und der Bandscheibenhöhe beobachten. Daher war anzunehmen, dass diese Abnahme auf die biomechanischen viskoelastischen Materialeigenschaften der Bandscheibe zurückzuführen war. Allgemein war zu beobachten, dass der intradiskale Druck bei den komplexen Aktivitäten tendenziell höher war als bei den Aktivitäten mit reiner Flexion, sowohl während der quasistatischen Kalibrierung als auch während der dynamischen Belastung beim Validierungsdurchlauf. Scheinbar führte eine zunehmend komplexe Bewegung zu einer höheren Belastung der Bandscheibe.

Während der Validierung wurden teilweise deutlich höhere intradiskale Druckwerte gemessen (Abb. 3.5) als die, auf die das Belastungsprotokoll kalibriert wurde. Auch die Axiallast war zum Teil deutlich höher als die bei der Kalibrierung festgelegte Last. Dieses Verhalten könnte auf die Spitzen im Kraftverlauf der Axiallast zurückführbar sein, die durch den Regler des dynamischen Bandscheibenbelastungssimulators verursacht wurden. Der intradiskale Druck schien auch schon in der In-vivo-Studie von Wilke et al. sehr sensitiv auf Laständerungen zu reagieren, was dem Druckverlauf entnommen werden konnte [91]. Das machte sich jedoch erst bei der dynamischen Belastung bemerkbar, da dies im quasistatischen Bereich durch die langsamen Laständerungen eine untergeordnete Rolle spielte. In Vorversuchen zu dieser Doktorarbeit waren diese Spitzen wesentlich ausgeprägter und lagen schon bei leicht erhöhten Belastungsfrequenzen (0,5 Hz, 1 Hz, 2 Hz) über den Software-Grenzwerten des dynamischen Bandscheibenbelastungssimulators. Durch eine

Anpassung der Regelparameter und eine Reduzierung der Belastungsfrequenz auf 0,1 Hz konnten diese Spitzen deutlich verringert, aber nicht gänzlich eliminiert werden. Eine gänzliche Eliminierung gestaltete sich zudem schwierig, da der Regler auf die einzelnen Präparate und Zustände angepasst werden müsste. Denn die Unterschiede in Anatomie und Pathologie der Präparate würden die Regelparameter vermutlich ebenso beeinflussen wie die strukturellen Unterschiede, die sich aus den verschiedenen Test- und Operationsschritten ergaben. Diese präparatespezifische Anpassung der Regelparameter war in einem derartigen In-vitro-Versuch nicht realistisch.

Für zukünftige Versuche sollte im Rahmen einer Weiterentwicklung des dynamischen Bandscheibenbelastungssimulators eine Druck- sowie Kraft- und Momentenregelung realisiert werden. In diesem Zuge wäre es interessant, die dynamischen biomechanischen Eigenschaften von Präparaten in Abhängigkeit der Degeneration der Bandscheibe zu untersuchen. Vor diesem Hintergrund ließen sich zudem Regelparameter in Abhängigkeit von degenerativ bedingten Unterschieden in der Bandscheibenelastizität definieren. Diese könnten ebenso im dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator hinterlegt werden wie aktuell Regelparameter für unterschiedliche Testfrequenzen hinterlegt sind.

4.1.2 Validierung des Hydratationsprotokolls

Bei früheren In-vitro-Versuchen wurde im getesteten Segment und in der Bandscheibe ein erheblicher Flüssigkeitsverlust beobachtet [96], vor allem aber aufgrund von dynamischen Belastungen [143, 163], wodurch es zu Änderungen der biomechanischen Eigenschaften und insbesondere des Bewegungsumfangs [147] und des intradiskalen Drucks [163] kam. Auch in vivo wurde im Laufe des Tages durch Bewegung und Belastung eine Abnahme des Volumens, der Höhe und des Drucks in der Bandscheibe [91, 97, 104] festgestellt. Beim Schlafen über Nacht oder während Erholungsphasen wird diese Abnahme offensichtlich durch Rehydrationsprozesse kompensiert [91, 98, 104]. Wilke et al. konnten morgens einen auf 0,24 MPa erhöhten Druck in der Bandscheibe als vor dem Zubettgehen (0,1 MPa) messen [91]. Um den intradiskalen Druck in vitro ebenfalls auf einem möglichst hohen Niveau zu halten, wie es in vivo in der gesunden Bandscheibe der Fall ist [102], wurden die Präparate initital und nach jedem Durchlauf des dynamischen Protokolls hydriert. Diese (Re-)Hydratation erfolgte nach einem standardisierten Hydrationsprotokoll, welches angelehnt war an die Erkenntnisse von Pflaster et al. [143]. Pflaster et al. hydrierten die Bandscheiben für 7 Stunden, wobei in den ersten 30 Minuten bereits 44 % der maximalen

Hydratationskapazität erreicht wurde [143]. Nach 3 – 5-Stunden wurde ein Plateau in der Flüssigkeitsaufnahme erreicht [96, 143]. Die intitale Hydratatationszeit wurde dementsprechend auf 1 Stunde und die Rehydratationsperiode auf 30 Minuten festgesesetzt, was ein Kompromiss aus Hydratation und Einhaltung der maximal empfohlenen Testlänge von 20 Stunden [11] darstellte. Die Ergebnisse des Vergleichs von Trocken- und Nassgewicht (Abb. 3.14) der Präparate für jeden Hydratationszyklus deuteten jedoch darauf hin, dass eine ausreichende Hydratation auch innerhalb von 30 Minuten in allen Präparaten erreicht werden konnte. Zudem wurden die Präparate während der Testungen in Kompressen eingewickelt, die in physiologischer Kochsalzlösung getränkt waren [11], um der Austrocknung der Präparate während der Testung vorzubeugen.

Der Einfluss der Hydratation auf die biomechanischen Eigenschaften wurde nach Setzen der Laminotomie untersucht. Die durch die auf der rechten Seite durchgeführte Laminotomie erhöhte Flexibilität und der dadurch erhöhte Intradiskaldruck (in Seitneigung nach rechts) konnte durch die Hydratation wieder rückgängig gemacht werden. Das bestätigt die Erkenntnisse von Costi et al., nach denen eine Hydratation die Steifigkeit der isolierten Bandscheibe in allen Bewegungsrichtungen um 20 – 30 % erhöhte [96]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten ebenfalls kaum Änderungen des Bewegungsumfangs infolge der Hydratation. Eine Abnahme des intradiskalen Drucks und der Bandscheibenhöhe bei einer reduzierten Hydrierkapazität [164] konnte ebenfalls bestätigt werden. Generell schien es, dass die biomechanischen Eigenschaften des intakten Präparats nahezu wiederhergestellt werden konnten. Bei den nachfolgenden Untersuchungen zur Entstehung von Bandscheibenvorfällen wurde daher auf die Messung des intakten Präparats und nach Setzen der Laminotomie verzichtet und der intakte Zustand der Bandscheibe zum Vergleich herangezogen.

Aufgrund der zunehmenden Dehydratation der Präparate während des physiologischen Belastungsprotokolls kam es zu einem starken Verlust der Bandscheibenhöhe (Abb. 3.7). Dadurch war eine erhöhte Translation entlang der z-Achse zur Aufbringung der gleichen axialen Kompressionskraft durch den dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator nötig. Um einen Testabbruch durch Erreichen der softwareinternen Grenzwerte zu vermeiden, wurde nur eine begrenzte Anzahl an Aktivitäten und maximal sechs Lastzyklen pro Aktivität simuliert. Im Gegensatz zu vorherigen Studien [16, 17, 29] konnten Langzeitauswirkungen von komplexen Belastungen auf die intakte Bandscheibe wie etwa Bandscheibenvorfälle durch Verletzungen der Anulusfasern oder ein Endplattenversagen nicht untersucht werden.

4.1.3 Validierung der Messmethode zur Änderung der Bandscheibenhöhe

Die Änderung der Bandscheibenhöhe wurde vom unbelasteten zum belasteten Zustand bei einem intradiskalen Druck von 0,5 MPa (*Stand*) gemessen. Im Vergleich zur ursprünglichen Methode wurde keine standardisierte Axialkraft auf das Segment aufgebracht. Die Axialkraft, die notwendig war, um in jedem Präparat den gleichen Druck aufzubringen, war präparatespezifisch verschieden.
Die Messung der Bandscheibenhöhe erfolgte zu Anfang des dynamischen Testprotokolls, als die Vorlast (*Stand*) aufgebracht wurde. Das limitierte die Messung der Änderung der Bandscheibenhöhe im Zustand, wenn es zur Herniation infolge des physiologischen Belastungsprotokolls kam. Für diesen Fall wurde die Änderung der Bandscheibenhöhe nach Durchlaufen des physiologischen Belastungsprotokolls und Zurückfahren aus dem *Stand* zum unbelasteten Zustand gemessen. Diese Messungen sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da diese den Verlust der Bandscheibenhöhe aufgrund der Herniation und über den Verlauf des dynamischen Protokolls kumulierten.

4.1.4 Spiegeln existierende Standards physiologische Belastungsszenarien wider?

Im Vergleich mit Testprotokollen international anerkannter Standards und Normen zur Testung von Bandscheibenprothesen konnte mit der neuen Testmethode eine wesentlich größere Bandbreite verschiedener physiologischer Belastungen aus dem Patientenalltag abgedeckt werden. Das resultierte aus der Messung des intradiskalen Drucks während der Belastung mit dem sogenannten „Hula-Hoop“-Test nach Wilke et al. und Kettler et al. [120, 121], dem ASTM-Standard [129] oder der ISO-Norm [128] und dem Vergleich mit in vivo auftretenden Druckwerten bei verschiedenen alltäglichen Aktivitäten.
Beim „Hula-Hoop“-Testprotokoll [120, 121] wurden Druckwerte gemessen, die dem Druck entsprachen, der in vivo während des *Stands* bzw. stehenden Aktivitäten oder *entspanntem Gehen* [91] gemessen wurde (Tab. 4.1). Im Hinblick darauf, dass das „Hula-Hoop“-Testprotokoll entwickelt wurde, um alltägliche Dauerbelastungen auf die Bandscheibe zu simulieren, wie sie beim Stehen oder Gehen auftreten, spiegelt dieses Testprotokoll sehr gut die Physiologie ab. Das „Hula-Hoop“-Testprotokoll sollte vorrangig genutzt werden, wenn das Langzeitbelastungsverhalten von Implantaten ohne Extrembelastungen in vitro zu untersuchen.

Die ISO-Norm [128] wurde auf Grundlage der in vivo gemessenen Druckwerte in L4-L5 [91] sowie des in der Literatur beschriebenen, natürlichen Bewegungsumfangs der Lendenwirbelsäule bei maximal ±7,5 Nm [89] entwickelt. Das Ergebnis der Evaluierung der ISO-Norm deutet darauf hin, dass diese tatsächlich extreme physiologische Belastungszenarien aus dem Patientenalltag sehr realistisch abbildet. Die erreichten intradiskalen Druckwerte entsprachen denen, die während komplexer Aktivitäten wie *Handfegen mit rotiertem Oberkörper* oder extremer Belastungen wie dem *Kisteheben* unter reiner Flexion [91] herrschen. Mit dem ASTM-Standard [128, 129] konnten nur durch Kombination aller Bewegungskomponenten (Tab. 2.4) Druckwerte erreicht werden, die denen komplexer Aktivitäten mit oder ohne zusätzliche Last wie beim *Kisteheben* entsprachen. Jedoch ist zu beachten, dass diese, vor allem in Axialrotation deutlich höher sind als In-vivo-Werte für diese Bewegungsrichtung (Tab. 4.1, [105]). Zudem war der Unterschied des gemessen Intradiskaldrucks, der zwischen der ASTM mit konstanter und mit schwellender Applikation der Axiallast auftrat, mit mehr als dem Doppelten enorm. Trotz Kombination aller Bewegungskomponenten konnte bei konstanter Last lediglich ein Druck wie beim *Schuhebinden* erzeugt werden. Mit einer schwellenden Last wurde ein Bandscheibeninnendruck gemessen, der eher der Aktivität des *Kistehebens mit rotiertem Oberkörper* (Tab. 4.1) entspricht.

Tab. 4.1: Vergleich der Teststandards mit den in vivo auftretenden intradiskalen Druckwerten während physiologischer Aktivitäten.

Teststandard	Hula-Hoop	ASTM F2423-11	ISO 18192-1		ASTM F2423-11 altern.	
Intradiskaler Druck in MPa	0,3 (0,2 - 0,4)	1,2 (0,7 - 1,7)	2,0 (1,6 - 2,8)		2,9 (1,9 - 4,0)	
Äquivalente physiologische Aktivität						
Intradiskaler Druck, in vivo in MPa ([91])	0,5	1,1	n.a.	2,3	2,3	n.a.

Die Kombination der Bewegungskomponenten bei der Untersuchung der ASTM stellt sicher eine Limitation dar. Diese Limitation wurde in Kauf genommen, um vor allem die Testzeit

und die Zyklenanzahl zu verringern, wodurch ein übermäßiges Dehydrieren der Präparate im Falle einer Testung der einzelnen Bewegungskomponenten vermieden wurde. Zudem konnte auf Grundlage von Vorversuchen zur Validierung der neuen physiologischen Methode die Annahme getroffen werden, dass die erzeugten Drücke bei Kombination der Bewegungen in jedem Fall höher waren als bei der Applikation von Einzelbewegungen. Das unterstreicht, dass Testungen lumbaler Bandscheibenprothesen mit der ASTM nur dann eine Testung unter Extrembedingungen darstellen, wenn die Axiallast schwellend appliziert und alle Bewegungskomponenten kombiniert werden. Aufgrund dessen und weil der aufgebrachte Bewegungsumfang bei der ASTM F2423-11 zum Teil erheblich höher als in vivo ist, sollte zur Simulation extremer physiologischer Aktivitäten, die tatsächlich im Patientenalltag auftreten können, die ISO 18192-1 als mechanischer Abriebtest für lumbale Bandscheibenprothesen herangezogen werden. Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass Abriebmuster, die beim Verschleißtest mit dieser ISO-Norm erzeugt werden, denen von explantierten Implantaten sehr nahe kommen [165].

Eine weitere Limitation bei dem Vergleich existierender Teststandards mit physiologischen Belastungen ergibt sich auch aus der Testfrequenz. Diese musste aufgrund der Reglereigenschaften (4.1.1) auf 0,1 Hz reduziert werden. Allerdings war so ein guter Vergleich mit den durch die neue physiologische Methode aufgebrachten Belastungen in der Bandscheibe möglich. Eine weitere Limitation resultierte aus der Implementierung des „Hula-Hoop“-Testprotokolls im dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator. Bei diesem Testprotokoll wurde über einen Hebelarm von 30 mm eine schwellende Last von 100 – 600 N aufgebracht [120, 121]. In Vorversuchen wurde ermittelt, welche Bewegungen in Flexion-Extension und Seitneigung in Kombination mit dieser Last ein maximales Moment von 18 Nm ergaben. Diese Bewegungen wurden dann mit dem dynamischen Bandscheibenbelastungssimulator aufgebracht.

4.1.5 Neue Erkenntnisse für die Entstehung lumbaler Bandscheibenvorfälle

Mit der neuen Testmethode war es möglich, in vitro an 12 humanen lumbalen Wirbelsäulensegmenten Bandscheibenvorfälle unter physiologischen Lastbedingungen reproduzierbar durch klinisch relevante, vertikale Defekte im Anulus fibrosus [90] zu provozieren. Dabei konnte der Einfluss unterschiedlicher alltäglicher Aktivitäten und verschiedener Defekte auf die Entstehung der Bandscheibenvorfälle untersucht werden.

Bei welchen Aktivitäten entstehen lumbale Bandscheibenvorfälle?

Die Ergebnisse der Studien, in denen lumbale Bandscheibenvorfälle während Alltagsaktivitäten durch einen Defekt im Anulus fibrosus provoziert wurden, deuteten darauf hin, dass vor allem das Heben schwerer Lasten das Risiko einer Herniation erhöhten. Insgesamt kam es in 7 von 11 Präparaten zu einem Vorfall während des *Kistehebens* (bei reiner Flexion und *mit rotiertem Oberkörper*). Zudem schienen komplexe Bewegungen die Entstehung von lumbalen Bandscheibenvorfällen weiter zu begünstigen. Sowohl beim *Handfegen* als auch *Kisteheben mit rotiertem Oberkörper* kam es in 1 bzw. 3 Fällen zu einer Herniation. Diese Erkenntnisse bestätigten und ergänzten die Studie von Kelsey et al., die bereits 1984 die Inzidenz lumbaler Bandscheibenvorfälle mit häufigen Hebeaktivitäten in Zusammenhang brachten [35]. Das könnte auch erklären, wieso der lumbale Bandscheibenvorfall im Sport auch bei jungen Gewichthebern als typisches Krankheitsbild beschrieben wurde [36, 142]. In vitro konnten Adams und Hutton bereits 1985 [166] durch eine allmähliche Provokation von Ermüdungs-Bandscheibenvorfällen kritische Kombinationen aus Flexion und Axiallast definieren. Die dafür aufgebrachten Werte ähnelten denen der in dieser Studie kombinierten physiologischen Flexions- und Axialkraftwerte. Der Einflussfaktor komplexer Bewegungen wurde im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit von Adams und Hutton nicht untersucht und auch in den erwähnten klinischen Studien bisher noch nicht explizit genannt.

In Patienten entwickeln sich Bandscheibenvorfälle aufgrund von Langzeitschädigungen der Bandscheibe oft über Jahrzehnte. Durch In-vitro-Experimente an Wirbelsäulenpräparaten kann dieser Prozess nicht simuliert werden, da mit der Zeit Zersetzungsprozesse einsetzen, durch die eine Veränderung der biomechanischen Eigenschaften nicht ausgeschlossen werden kann [11]. Langzeittestungen sind daher zeitlich limitiert und betragen üblicherweise zwischen 8 – 12 Stunden. In vorherigen In-vitro-Studien, in denen Bandscheibenvorfälle unter komplexen Lastbedingungen zunächst an Schafsegmenten provoziert werden konnten, mussten daher extreme Bewegungen und Belastungen [29, 123] auf die zu untersuchenden Segmente aufgebracht werden. Diese extremen Werte wurden gezielt so gewählt, dass sie höher waren als physiologische Werte, um eine Kummulation von Langzeitschädigungen der Bandscheibe innerhalb von 8 – 12 Stunden bzw. einigen Tausend Lastzyklen hervorzurufen. Auch Adams und Hutton wählten diesen Ansatz und konnten dabei sowohl einen Einfluss von Hyperflexion [15] als auch von extremen Druckbelastungen [18] feststellen. Das erhöhte Herniationsrisiko aufgrund extremer Druckbelastungen [18] konnte

in der vorliegenden Arbeit mit dem *Kistenheben* als Hauptursache für Herniation ebenfalls bestätigt werden. Eine Erklärung für diesen Zusammenhang könnte in der Dehnung und Verschlankung des posterioren Anulus fibrosus [18, 32] bei gleichzeitiger dorsaler Ausbauchung der Bandscheibe [167] liegen, was bei Flexionsbewegungen in vitro wie in silico beobachtet wurde. Unter extremen komplexen Belastungen konnten Wade und Berger-Roscher et al. an ovinen Segmenten sowie Adams mit seiner Arbeitsgruppe an humanen Segmenten Bandscheibenvorfälle hervorrufen [16, 17, 29, 168]. Bei dem Lastprotokoll, das Berger-Roscher et al. [29] anwendeten, wurden Bewegungsumfänge aufgebracht, die etwa dem doppelten der unter reinen Momenten von 7,5 Nm gemessenen Bewegungsumfänge [123] entsprachen. Allerdings wurden die posterioren Elemente zuvor entfernt, was zu einer erhöhten Flexibilität im Segment und einem erhöhten intradiskalen Druck führt [169]. Durch diese extremen Belastungsszenarien wurden im Segment Verletzungen hervorgerufen, in deren Folge es dann zu einem Bandscheibenvorfall kam. In den in dieser Arbeit durchgeführten Studien konnten solche Verletzungen am intakten Segment genausowenig hervorgerufen werden wie ein Bandscheibenvorfall an einer intakten Bandscheibe (Tab. 4.2). Nach Setzen eines artifiziellen Defekts jedoch schien das Risiko eines Bandscheibenvorfalls bei Aktivitäten mit komplexen Bewegungen erhöht im Vergleich zu Aktivitäten mit reiner Flexion (Tab. 4.2).

Tab. 4.2: Übersicht über die Aktivitäten, die bei den unterschiedlichen Defekten zu einem Bandscheibenvorfall (BSV) in Form einer Herniation geführt haben.

Aktivität	keine					provozierte BSV (getestete Präparate)
vertikal	-	-	1	1	3	5 (6)
rund	3	-	-	3	-	6 (8)
total	3*	-	1	4	3	11 (14)

*Es kam schon während des Flexibilitätstests vor der dynamischen Simulation der Aktivitäten zur Herniation.

Interessanterweise wurde der Bewegungsumfang und der intradiskale Druck durch die Herniation nur wenig verändert. Die Bandscheibenhöhe nahm jedoch deutlich ab, bereits bei Auftreten der Herniation während der dynamischen Belastung. Eine Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass im Nucleus pulposus aufgrund der durch die partielle Extrusion reduzierten Bandscheibenhöhe die Kavität dem tatsächlichen Volumen angepasst wurde und immer noch ein ausreichend hoher hydrostatischer Druck generiert werden konnte. Zudem

wurde das Nukleusnetzwerk durch die Herniation scheinbar nicht zerstört. Dafür sprechen auch die hochauflösenden Aufnahmen der hernierten Bandscheiben im Kleintier-MRT (A.Appendix 7). Das extrudierte Nukleusmaterial konnte nicht mehr identifiziert werden und schien ins Innere der Bandscheibe zurückgezogen worden zu sein, vermutlich aufgrund der nicht mehr wirkenden Axiallast und der Entfernung der posterioren Strukturen. Die nur geringfügig geringere segmentale Steifigkeit infolge der Herniation lässt sich darauf zurückführen, dass die Steifigkeit zusätzlich zum Nucleus pulposus durch die Struktur und biomechanischen Eigenschaften des Anulus fibrosus sowie andere bewegungseinschränkender Strukturen (Facettengelenke, Sehnen, Bänder) beeinflusst wird.

Welche Vorschädigungen im Anulus fibrosus können einen lumbalen Bandscheibenvorfall begünstigen?

In allen Präparaten, in denen ein Bandscheibenvorfall provoziert werden konnte, wurde zuvor ein Defekt im Anulus fibrosus gesetzt. In der intakten Bandscheibe konnte keine Herniation erzeugt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden vertikale, runde wie auch große Anulusdefekte untersucht. Aus den Ergebnissen konnten folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Bereits kleine, rissartige (vertikale) Defekte können bei Belastung zu einer Herniation führen.

   In einem Präparat konnte bereits nach Setzen des schmalsten Defekts (0,4 mm x 4 mm) eine Herniation provoziert werden. Dies bestätigt mehrere klinische Beobachtungen [90, 170, 171], bei denen im MRT rissartige Anulusschädigungen in vertikaler Richtung sowohl bei symptomatischen als auch asymptomatischen Patienten festgestellt wurden. Interessanterweise führten diese kleinen Defekte selbst nur zu einer geringen Veränderung der biomechanischen Eigenschaften.

2. Das Risiko für eine Herniation nimmt mit der Ausdehnung der Defekte zu.
   Nach Setzen eines vertikalen, rissartigen Anulusdefekts kam es in einem Präparat zu einer Herniation. Über die Aufweitung dieses Defekts konnte das strukturelle progressive Versagen des Anulus fibrosus [166] (0,4 mm x 4 mm) sehr gut nachgeahmt werden. In der Folge der Aufweitung kam es bei weiteren 4 Präparaten zu einer Nukleusextrusion durch den Anulusdefekt. Bei einer Defektgröße von 1,0 mm x 5,5 mm kam es zu einer weiteren Herniation, beim größten Defekt (1,2 mm x 6,5 mm) hernierten auch die anderen Präparate. Limitierend war die Tatsache, dass in einem Präparat aufgrund der geringeren Bandscheibenhöhe der Defekt nicht maximal aufgeweitet wurde und daher nach der ersten Aufweitung aus dem Versuch genommen werden musste.
   Die Ergebnisse der Herniationen bei den runden Defekten deuten darauf hin, dass das Risiko für eine Herniation mit radialer Ausdehnung der Defekte zunimmt. Bereits vergleichsweise kleine Defekte mit einem Durchmesser von 4 mm, aber einer zweidimensionalen Ausdehnung, führten zu einer Herniation, jedoch nur in den Präparaten, bei denen überhaupt eine Herniation provoziert werden konnte.

3. Nicht jede Bandscheibe herniert, auch nicht bei großen Defekten.
   In zwei weiteren Präparaten konnte trotz der Aufweitung der runden Defekte auf Durchmesser von 6 mm und 8 mm keine Herniation provoziert werden. Laut der Klassifikation von Carragee et al. [59] entsprachen diese Defekte bereits einem großen Anulusdefekt. Nach Aufweitung des kleinen Defekts (Ø4 mm) kam es allerdings sukzessiv zu einer deutlichen Zunahme der Flexibilität des Segments und einer Abnahme des Intradiskaldrucks in den beiden betroffenen Präparaten. Gleichzeitig kam es aber nicht zu einer Änderung der Bandscheibenhöhe. Einen Zusammenhang zwischen reduziertem Intradiskaldruck und reduziertem Herniationsrisiko konnten Wilke et al. bereits in Abhängigkeit des Degenerationsgrads feststellen [83]. Auch bei dem Setzen der rechteckigen, großen Defekte (6 mm x 7 mm), die sich sogar auf eine Größe von 6 mm x 10 mm aufweiteten, konnte in 2 Präparaten keine Herniation provoziert werden. Scheinbar kommt es auch bei großen Defekten nicht in jeder Bandscheibe zu einer Herniation. Interessant wäre es, die Nukleusqualität bei diesen Präparaten auf biochemischer

Ebene zu beurteilen und mit Präparaten zu vergleichen, bei denen eine Herniation provoziert werden konnte.

Eine Limitation bei der Defektuntersuchung war, dass weder Bandscheibenvorfälle durch horizontale Anulusdefekte noch durch das klinisch deutlich relevantere Endplattenversagen [24] untersucht wurde. Dieses trat in der Literatur 65 % der Bandscheibenvorfälle auf im Gegensatz zu 35 %, bei denen ein Anulusdefekt festgestellt wurde [24]. In vitro konnte diese Verteilung der Versagensmuster an ovinen Bandscheiben durch extreme Überbelastungen reproduziert werden [29]. Zudem wurde durch die Analyse der hochaufgelösten transversalen Kleintier-MRT-Aufnahmen (A.Appendix 7) festgestellt, dass einer der vertikalen Defekte zentral und ein anderer vertikaler Defekt sogar leicht nach links lateral versetzt gesetzt wurden. Das kann dadurch begründet werden, dass die Defekte bei diesem Versuch nicht unter Röntgenkontrolle gesetzt wurden. Diese Abweichung schien jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben, da in beiden Fällen trotzdem eine Herniation provoziert werden konnte. In der Studie zur Untersuchung der runden Defekte wurden diese trotzdem unter Röntgenkontrolle gesetzt.

Welches Patientenkollektiv ist betroffen?

Alle Präparate, an denen Bandscheibenvorfälle unter physiologischen Lastbedingungen hervorgerufen werden konnten, stammten von jungen Spendern und waren kaum degeneriert (Degenerationsgrad 1 (1 – 2) nach Pfirrmann [136]). Aus Vorversuchen zu der vorliegenden Arbeit konnte abgeleitet werden, dass selbst an degenerierten Segmenten unter gleichen Defekt- und Hydrationsbedingungen wie in den Hauptstudien in vitro kein Bandscheibenvorfall erzeugt werden konnte. Auch in der Klinik nahm die Prävalenz lumbaler Bandscheibenvorfälle mit zunehmendem Alter ab [24, 37].
Bereits 1985 konnten Adams und Hutton Bandscheibenvorfälle in vitro vorwiegend an Präparaten reproduzieren, die einen weichen, zähflüssigen Nucleus pulposus hatten [166]. Ebenso zeigten Wilke et al., dass das Herniationsrisiko vom Degenerationsgrad abhängt und in weniger degenerierten Bandscheiben höher ist als in degenerierten [83]. Auch in den in dieser Arbeit durchgeführten Studien wurden Bandscheibenvorfälle in vitro unter physiologischen Bedingungen ausschließlich in Präparaten provoziert, die sich durch eine sehr gute Bandscheibenqualität auszeichneten. In Vorversuchen wurde zunächst versucht, einen Bandscheibenvorfall an moderat degenerierten Präparaten hervorzurufen, was jedoch

fehlschlug. Daher wurde bei der Auswahl der Präparate für die Hauptstudie besonders auf die Bandscheibenqualität geachtet und nur nicht-degenerierte bzw. leicht degenerierte Präparate mit einem Degenerationsgrad ≤ 2 (nach Pfirrmann [136]) ausgewählt. Durch eine transversale Durchtrennung der Bandscheiben nach der Testung konnte nachgewiesen werden, dass der Nucleus pulposus eine weiche und zähflüssige Konsistenz sowie eine hellweiße Farbe hatte (Abb. 4.1), was im Einklang mit den Erkenntnissen von Adams und Hutton [166] stand.

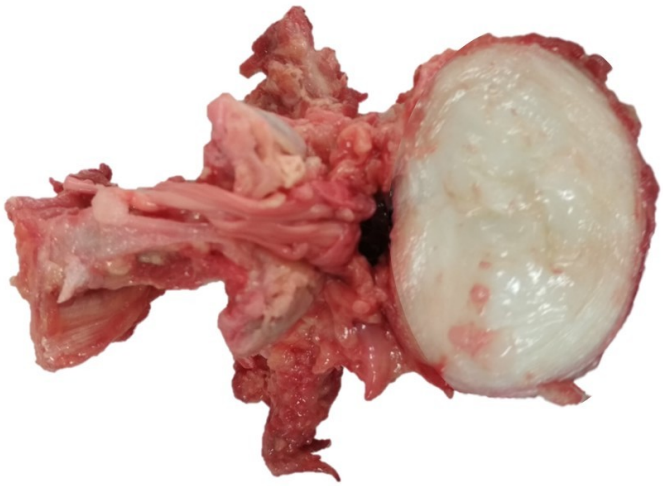


Abb. 4.1: Transversaler Schnitt durch die lumbale Bandscheibe eines Bewegungssegments mit einer sehr guten Bandscheibenqualität und keinen Degenerationserscheinungen (Degenerationsgrad 1 nach Pfirrmann [136]). Der Nucleus pulposus ist hellweiß und von weicher, zähflüssiger Konsistenz.

Bei Astronauten wurde nach ihrer Rückkehr zur Erde eine deutlich erhöhte Inzidenz an Bandscheibenvorfällen beobachtet als in der normalen Population [172]. Dies wurde auf den übermäßig gequollenen Zustand der Bandscheiben durch die fehlende Erdanziehungskraft im Weltall zurückgeführt [103]. Dadurch kann es auf der Erde sowohl zu Schädigungen in der Bandscheibe oder gar zu spontanen Bandscheibenvorfällen kommen, wenn plötzlich wieder deutlich höhere Belastungen auf die gequollene Bandscheibe wirken [103, 172]. Die Vermutung liegt nahe, dass Bandscheibenvorfälle meist morgens auftreten, wenn die Bandscheibe nach der nächtlichen Ruhephase vollständig (re-)hydriert ist [91, 103, 172].
Interessanterweise konnte an zwei sehr wenig degenerierten Segmenten von teilweise äußerst jungen Spendern (19, 24 und 40 Jahre) keine Herniation durch einen Anulusdefekt während physiologischer Belastung provoziert werden. Diese Einzelfälle ergänzen die Erkenntnisse von Wilke und Adams et al., dass sich das Risiko einer Herniation mit zunehmendem Degenerationsgrad sowie abnehmender Qualität des Nucleus pulposus verringert [18, 83, 166]. Es ist zu untersuchen, ob vor allem bei sehr jungen Patienten mit

sehr geringer Bandscheibendegeneration das Risiko einer Herniation wieder deutlich geringer sein könnte als zunächst angenommen.
Adams und Hutton konnten in ihren In-vitro-Untersuchungen ein segmentabhängiges, nach kaudal erhöhtes Risiko für Bandscheibenvorfälle bei Abnahme der Anulusdicke [166] zeigen, was Rajasekaran et al. auch klinisch nachweisen konnte [24]. Dieser Zusammenhang zwischen einem erhöhten Herniationsrisiko bei kaudalen Segmenten konnten in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht bestätigt werden. In allen 4 getesteten Segmenten der Höhe L2-L3 wurden in jedem Fall Herniationen provoziert. Je ein Segment der Höhen L3-L4 (von 3), L4-L5 (von 2) und L5-S1 (von 2) hernierten nicht. Aufgrund der geringen Präparateanzahl pro Segment sollte dies nicht überinterpretiert werden. In den vorliegenden Studien wurde zudem die posteriore Anulusdicke nicht untersucht. In zukünftigen Untersuchungen sollte daher ein besonderes Augenmerk auf einen möglichen Einfluss der posterioren Anulusdicke und eventuell auch der Übergangszone gelegt werden.

4.1.6 Welche Operationsmethode hat das größte Potenzial Rezidiven vorzubeugen?

Die Ergebnisse der Untersuchung der einzelnen Operationsmethoden deuteten darauf hin, dass nach Durchführung einer Sequestrektomie, verglichen mit der sogenannten „intraanulären Nukleotomie“ (2.3.7) oder einer partiellen Nukleotomie, die Chance am höchsten war einem Rezidiv vorzubeugen. Nach der Sequestrektomie konnte keine Reherniation provoziert werden. Mit zunehmender Materialentfernung nahm die Anzahl an Reherniationen allerdings zu. Nach der „intraanulären Nukleotomie“ kam es in einem Präparat zu einer Reherniation und infolge der partiellen Nukleotomie in zwei Präparaten.
In der Klinik wurde teilweise ebenfalls dazu übergegangen, bei der Behandlung von Bandscheibenvorfällen mehr Nukleusvolumen zu erhalten. Gegenüber der partiellen Nukleotomie konnte die Rate der Reherniationen durch eine Sequestrektomie in der Studie von Thomé et al. von 10 % auf 5 % [23] reduziert werden. Dem entgegen steht die Aussage von Carragee et al. [56], derzufolge die Rezidivrate nach Sequestrektomie höher war als nach partieller Nukleotomie. Beide Studien liefern keinen Aufschluss über die tatsächlich entfernte Nukleusmenge. Auch die Definition der Sequestrektomie ist insofern unklar, als dass das im Anulus fibrosus befindliche Material nicht klar als zum Sequester oder Nukleusinneren gehörend abgegrenzt wurde. In der vorliegenden Studie wurde durch den neu eingeführten Begriff der „intraanulären Nukleotomie“ diese Definition mitberücksichtigt und untersucht. Die „intraanuläre Nukleotomie“ wurde nach bestem

Wissen bisher nicht in der Literatur beschrieben. Zudem wurde das entfernte Material quantifiziert. Bei der partiellen Nukleotomie wurde mehr als die 6-fache Menge an Nukleusmaterial entfernt als bei der „intraanulären Nukleotomie“. Dabei wurde versucht, nur den Teil zu entfernen, der schon bereits aus dem Nukleusnetz gelöst war und so ohne starke Manipulation entnommen werden konnte. Die große Streuung der entfernten Nukleusmenge sowie die unklare Definition der Sequestrektomie in den klinischen Studien [23, 56] deuten auf einen sehr subjektiven Eingriff hin. Dies könnte ein Grund für die widersprüchlichen Studienergebnisse sein. Generell könnte daher die Schlussfolgerung getroffen werden, dass nicht zwangsläufig so wenig wie möglich reseziert werden sollte, um das Rezidivrisiko möglichst gering zu halten. Vielmehr sollte darauf geachtet werden, den Sequester vollständig und ohne das im Anulus fibrosus verbliebene Nukleusmaterial zu entfernen.

Die Änderung der Bandscheibenhöhe aufgrund der verschiedenen Operationsmethoden zeigte im Hinblick auf die entfernte Nukleusmenge einen zunächst konträr erscheinenden Zusammenhang. Je mehr Nucleus pulposus entfernt wurde, desto geringer war die Änderung der Bandscheibenhöhe bei Aufbringung desselben intradiskalen Drucks. Allerdings verlor die Bandscheibe durch die Entfernung des Materials selbst wahrscheinlich bereits an Höhe. Durch die Entfernung von Nucleus pulposus wird die effektive Lastverteilung in der Bandscheibe gestört [63-67]. Beim Degenerationsprozess wird eine solche gestörte Lastverteilung als entscheidender Mechanismus angesehen und wurde in Zusammenhang mit der Entstehung von Bandscheibenvorfällen gebracht [87]. Dieser Zusammenhang würde aus biomechanischer Sicht die erhöhte Rezidivrate nach Durchführung der partiellen Nukleotomie erklären.

Außerdem schien die Flexibilität zwischen der Bandscheibe nach der Sequestrektomie und der nach der partiellen Nukleotomie leicht zugenommen zu haben. Der Intradiskaldruck nahm gleichzeitig ab. Diese Ergebnisse stehen im Einklang damit, dass die Bandscheibe aufgrund der Entfernung eines Großteils des Nucleus pulposus nicht mehr in der Lage war, einen hydrostatischen Druck aufzubauen. Auch die unklaren Tendenzen aufgrund der „intraanulären Nukleotomie“ würden bestätigen, dass eine Entfernung des im Anulus fibrosus befindlichen Nucleus pulposus das Gleichgewicht in der Bandscheibe deutlich stören würde und tendenziell ein Rezidiv begünstigen könnte.

4.1.7 Einsatz von Anulusverschlussimplantaten

Vor allem bei Patienten mit großen Anulusdefekten (> 6 mm in zwei Ausdehnungen) [56, 59] und hohen Bandscheiben im Vergleich zum darüberliegenden Wirbelkörper [173] konnte klinisch ein erhöhtes Risiko für einen Rezidivvorfall festgestellt werden. In dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass es auch schon bei kleineren Anulusdefekten zu Rezidiven kommen kann (4.1.5). Zudem konnte bestätigt werden, dass das Rezidivrisiko von der Operationsmethode abhängig ist, mit der der initiale Bandscheibenvorfall behandelt wurde (4.1.5, [23, 59]). Daher ist bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko neben der akuten Dekompression der Verschluss des Defekts im Anulus fibrosus ein wichtiger Aspekt in der Therapie von Bandscheibenvorfällen.

Allerdings fehlten bisher immer noch hinreichende Lösungsstrategien zur Behandlung von Anulusdefekten [59, 174, 175]. Frühere In-vitro-Experimente [83] und klinische Studien [82, 84] zeigten, dass es mit dem Anulusverschluss, der in der vorliegenden Arbeit in Kombination mit dem Nukleusersatz getestet wurde (2.1.1), generell möglich war, Anulusdefekte ausreichend zu verschließen. Auch in der vorliegenden Studie konnte mit diesem Anulusverschluss, auch in Kombination mit einem Nukleusersatz, der Anulusdefekt erfolgreich verschlossen werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Therapie von Bandscheibenvorfällen ist es, zu verhindern, dass es aufgrund der Entfernung (eines Teils) des Nucleus pulposus zu einer beschleunigten Degeneration kommt (4.1.6). Durch den Einsatz eines Nukleusersatzimplantats sollen die biomechanischen Eigenschaften einer intakten Bandscheibe wiederhergestellt und so eine gleichmäßige Lastverteilung wieder gewährleistet werden, um einer solchen beschleunigten Degeneration entgegenzuwirken [63, 64, 66].

Durch Einsetzen des in dieser Arbeit verwendeten, neuartigen Nukleusersatzes war es in Kombination mit dem Anulusverschluss tatsächlich möglich, diese Ziele zu vereinen. Zum einen wurden die biomechanischen Eigenschaften wiederhergestellt, was mit einem ähnlichen Nukleusersatz in einer vorangegangenen Studie schon gezeigt werden konnte [67]. Zum anderen konnte der Anulusdefekt erfolgreich verschlossen werden, um einer Reherniation vorzubeugen, was im Gegensatz zu früheren Studien mit konventionellen Verschlusstechniken nicht erreicht wurde [67, 78, 83]. Die biomechanischen Eigenschaften, die über die Implantatkombination erreicht wurden, übertrafen jedoch sogar leicht die der intakten Bandscheibe. Dadurch konnte einer Integration oder möglichen Kompression des

Materials in die durch die partielle Nukleotomie entstandene Kavität entgegengewirkt werden. Die Implantatkombination hielt der Belastung entsprechend des gleichen Langzeit-„Hula-Hoop“-Testprotokolls (100.000 Zyklen) wie in den zuvor durchgeführten Stand-alone-Studien [78, 83] stand. Infolge dieser Langzeitbelastung kam es makroskopisch offensichtlich nicht zu einer Migration der Implantate.

Das Anulusverschlussimplantat wurde in der Literatur aufgrund der Notwendigkeit der knöchernen Verankerung in einer der benachbarten Endplatten sowie aufgrund der limitierenden Indikationen für den Einsatz im Patienten teilweise auch kritisch betrachtet [176]. In einigen wenigen Fällen kam es zu einer Verletzung der Dura, epiduralen Hämatomen oder Wundinfektionen [176-180]. Eine extreme Komplikation ging mit einer Entzündung im Bereich der knöchernen Verankerung im Wirbelkörper einher [181]. Neuartige Anulusverschlusstechniken verzichten daher auf die ossäre Verankerung. Dieser Ansatz wurde auch mit dem zweiten Verschlussimplantat verfolgt, das in dieser Doktorarbeit untersucht wurde. Dieses wurde durch den Anulusdefekt in die Bandscheibe eingebracht und sollte den Defekt von innen verschließen. Um die biomechanischen Eigenschaften bei Anwendung dieses Implantats wiederherzustellen, wurde das extrudierte native Nukleusgewebe statt eines Nukleusersatzes vor Verschluss des Anulusdefekts in die Bandscheibe reimplantiert. Nach Implantation wurde der Anulusverschluss unter alltäglichen Worst-Case-Belastungen mit dem neuen Belastungsprotokoll der physiologischen Testmethode und zusätzlich in einem Langzeittest mit dem „Hula-Hoop“-Protokoll getestet. Der Anulusdefekt stellte unter diesen Bedingungen jedoch in keinem der 6 getesteten Präparate eine zuverlässige Lösung zur Therapie von Bandscheibenvorfällen dar. Zwei Präparate versagten bereits direkt nach dem ersten Durchlauf des physiologischen Belastungsprotokolls aufgrund einer Nukleusextrusion und ein weiteres aufgrund einer Implantatprotrusion. Im Langzeittest versagten auch die anderen 3 Präparate. Bei einem dieser Präparate kam es zur Extrusion von Nukleusmaterial nach 60.000 Zyklen, bei einem weiteren protrudierte zusätzlich das Implantat nach 100.000 Zyklen. Das dritte Präparat erlitt nach 20.000 Zyklen eine Wirbelkörperfraktur, wodurch es nicht weiter getestet werden konnte. Ein Grund dafür, dass Nukleusgewebe extrudieren konnte, könnte in der Geometrie des Implantats nach Auffaltung in der Bandscheibe liegen. Die geformte Fläche zum Verschluss des Defekts ist nicht vollständig geschlossen wie bei einem Regenschirm, sondern besteht aus einer netzartigen Struktur wie besonders dicke Speichen und Querstreben eines Regenschirms. Die Protrusion des Implantats deutete zudem darauf hin,

dass sich das Implantat nicht ausreichend in den Anulusfasern um den Defekt verhaken konnte.

Die größten Limitationen ergaben sich aus den unterschiedlichen Studiendesigns für die Testung der beiden Implantattherapien (A.Appendix 9). Der neuartige Nukleusersatz in Kombination mit dem ossär verankerten Anulusverschluss wurde mit einem Langzeittest (100.000 Zyklen „Hula-Hoop"-Protokoll) untersucht. Eine zusätzliche Testung unter physiologischen und extremen Lastbedingungen, wie es bei dem neuartigen Anulusverschluss der Fall war, fand allerdings nicht statt, da die physiologische Testmethode zu dem Zeitpunkt noch nicht entwickelt war. Um den Langzeit-Therapieerfolg der unterschiedlichen Implantate ausreichend vergleichen zu können, wäre es notwendig, die Kombination des Nukleusersatzes mit dem Anulusverschluss auch unter Verwendung der neuen physiologischen Testmethode zu untersuchen.

Zudem wurde der Anulusverschluss ohne ossäre Verankerung in Präparaten mit deutlich besserer Bandscheibenqualität getestet, die kaum degenerative Veränderungen aufwiesen, bei welchen ein höheres Risiko für Herniationen festgestellt wurde [83, 95]. Das und die Ergebnisse einiger in dieser Arbeit durchgeführten Studien (4.1.2, 4.1.5, 4.1.6) legten nahe, dass auch das Risiko für Reherniationen in diesen Bandscheiben aufgrund der höheren hydrostatischen Kapazität erhöht sein könnte.

Einflüsse der unterschiedlichen Defektmodelle (4.1.5) und Art der Provokation des initialen Bandscheibenvorfalls (4.1.1, 4.1.4) auf die Ergebnisse waren ebenfalls nicht auszuschließen, wurden allerdings als nicht relevant eingeordnet. Denn das agressivere und extremere Defektmodell wurde bei der Implantatkombination gesetzt, bei der infolge der Testung kein Versagen festgestellt wurde. Zudem wurden sowohl der rechteckige, große Defekt als auch der runde Defekt mit einem Durchmesser von 4 mm anhand einer erfolgreichen Provokation eines Bandscheibenvorfalls validiert. Diese Validierung beruhte auf einer deutlich makroskopischen Extrusion von Nukleusmaterial und wurde unabhängig des Defekts bewertet.

Eine weitere Limitierung, die aus dem Testprotokoll resultierte und als Grund für die Extrusion von Nucleus pulposus in Betracht kommt, lag in der Entnahme und Reimplantation des initial hernierten Nucleus pulposus in der Rezidivstudie. Die Integrität des Nukleusnetzwerks wurde dadurch massiv zerstört, was es kleineren Nukleusteilen erlauben könnte, leichter zu migrieren und extrudieren. Die biomechanischen Eigenschaften konnten durch die Reimplantation des nativen Nukleusgewebes nicht ausreichend

wiederhergestellt werden. Aufgrund der vorangegangenen Teilstudie zur Untersuchung verschiedener Operationsmethoden und der Lagerung des entnommenen Materials kam es allerdings zu einer erheblichen Beanspruchung des Gewebes. Trotz Lagerung des Materials in physiologischer Kochsalzlösung könnte es während der Entnahme und während der Implantation zu einer Austrocknung des Gewebes gekommen sein. Das könnte die biomechanischen Eigenschaften zusätzlich negativ beeinflusst haben [11, 96]. Zudem wurde bei der Implantation des Nukleusersatzes in Kombination mit dem ossären Anulusverschluss im Vergleich eine größere Menge des Nukleusersatzes implantiert als natives Nukleusgewebe entfernt wurde. Ein Vergleich der biomechanischen Eigenschaften zwischen den beiden Therapieformen ist daher nur eingeschränkt möglich. Es schien allerdings in beiden Fällen bedeutend für den Therapieerfolg zu sein, das ursprüngliche Nukleusvolumen zu erhalten und deswegen ein geeignetes Ersatzmaterial einzusetzen. Nur dadurch lassen sich die biomechanischen Eigenschaften der intakten Bandscheibe wiederherstellen.

4.2 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung des Sinterungsrisikos von Wirbelkörperersatzimplantaten in osteoporotischen Wirbelsäulen

Die in dieser Arbeit entwickelte physiologische Methode konnte erfolgreich für die Anwendung an osteoporotischen thorakolumbalen Präparaten weiterentwickelt werden. Klinisch bekannte Sinterungsmuster von Wirbelkörperersatzimplantaten [117] konnten damit in vitro reproduziert werden. Das zeigte, dass die weiterentwickelte Methode für die Anwendung an osteoporotischen, stark degenerierten Wirbelsäulen mit fusionierten Segmenten geeignet ist. Die weiterentwickelte Methode wurde erstmalig angewendet, um das Sinterungsverhalten für zwei verschiedene Implantatgeometrieen mit unterschiedlicher Auflagefläche zu untersuchen.

Bei welchen physiologischen Bewegungen und in welchen Bereichen der Wirbelkörperendplatten kommt es vorrangig zum Einsintern?

Bereits beim *Treppensteigen* konnte ein leichtes Einsintern durch Verschiebung der Implantatansätze hin zu den Wirbelkörpern beobachtet werden. Durch Begutachtung der Röntgenbilder und der Tatsache, dass es vor allem zum Eingraben der Verankerungszähne

der Implantatansätze in die Endplatten kam, konnte geschlussfolgert werden, dass es sich hierbei eher um einen Setzprozess handelte. Das Sinterungverhalten nahm jedoch deutlich mit zunehmender Belastung zu. Ausgeprägt war es vor allem nach der Simulation des *Schuhebindens* und noch stärker nach dem *Kisteheben,* welche in vivo einen hohen Flexionsanteil und beim *Kisteheben* zusätzlich eine hohe Axiallast auf die Wirbelsäule ausüben. Aus diesen Erkenntnissen könnten auch postoperative Therapieempfehlungen zur Verringerung des Sinterungsrisikos abgeleitet werden. Um vor allem ein postoperatives Sintern zu verhindern, sollten Bewegungen mit starkem Flexionsanteil unter zusätzlicher Lasteinwirkung vermieden werden, da zu diesem Zeitpunkt noch kein Einwachsen von Knochenmaterial stattfand. Zum Beispiel könnten weniger schwere Lasten und mit geradem Rücken gehoben werden oder Lasten könnten erhöht abgestellt werden, um eine komplette Flexion zu vermeiden.

Das Einsintern der Implantate fand vor allem im anterioren Bereich des kaudalen Wirbelkörpers statt. Generell waren die Sinterungstendenzen in den kaudalen Wirbelkörper ausgeprägter als in den kranialen. Auffällig geringer, aber sehr ähnlich verhielt sich die Sinterungstiefe der Implantate in den kranialen Wirbelkörper und in die posterioren Bereiche beider benachbarter Wirbelkörper. Eine Erklärung dafür lieferte eine experimentelle Studie von Oxland et al., in der gezeigt wurde, dass die Deckplatte eines Wirbelkörpers schwächer als dessen Grundplatte ist [182].

Wie sollten die Endplatten der Wirbelkörperersatzimplantate aussehen?

Sowohl die makroskopischen als auch die Ergebnisse der Messung der Sinterungstiefe lassen vermuten, dass grundsätzlich die lateralen Ansätze besser geeignet zu sein scheinen als die runden Absätze, vor allem bei osteoporotischen Präparaten. Aufgrund der vergrößerten apophysären Abstützung kam es bei den lateralen Ansätzen seltener und zu weniger ausgeprägten Sinterungserscheinungen als bei den runden Ansätzen, denn der knöcherne Anteil der Endplatte besitzt seinen stabilsten Bereich entlang des apophysären Rings und seinen schwächsten im Zentrum der Endplatte [182]. Interessanterweise sinterten jedoch die Implantate mit lateralen Ansätzen im anterioren Bereich des kranialen Wirbelkörpers tiefer ein als mit runden Ansätzen. Bei beiden Ansatztypen sollte während der Implantation allerdings immer auf einen korrekten Sitz der Wirbelkörperersatzimplantate geachtet werden, da dies einen erheblichen Einfluss auf das Outcome hat [183]. Die Auflagefläche der Implantate auf dem apophysären Ring sollte größtmöglich gewählt werden, um eine

höchstmögliche zusätzliche Abstützung zu gewährleisten und die Last auf eine größtmögliche Fläche zu verteilen.

Wie könnte das Sinterungsverhalten von Wirbelkörperersatzimplantaten reduziert werden?

Die einfachste und sehr wirkungsvolle Maßnahme, um das Sinterungsverhalten von Wirbelkörperersatzimplantaten zu reduzieren, ist eine optimale Implantation [183]. Durch Anpassen der Implantatposition mit Fokus auf eine größtmögliche Auflagefläche der Ansätze auf dem apophysären Ring hat das Implantat deutlich mehr Stabilität, da der apophysäre Ring die größte Knochendichte im osteoporotischen Wirbelkörper besitzt [182]. Zudem sollte bei der Präparation darauf geachtet werden, möglichst plane Flächen an den Endplatten zu schaffen, damit die Wirbelkörperersatzimplantate eine größtmögliche Auflagefläche haben. Des Weiteren könnte es möglich sein, durch eine zusätzliche deckplattennahe Zementaugmentation stark osteoporotische Bereiche im Wirbelköper mit Knochenzement zu füllen und so die Widerstandsfähigkeit des spongiösen Wirbelkörpers gegen mechanische Kraft zu erhöhen. Dies hätte zudem den Vorteil, dass eine weitere Auflagefläche für das Implantat geschaffen wird, für den Fall, dass dieses einsintert.
Das Sinterungsverhalten von Wirbelkörperersatzimplantaten in osteoporotischen Patienten könnte außerdem reduziert werden, indem individuell an die Grund- und Deckplattenform der Patienten angepasste Endplattenansätze hergestellt und verwendet werden. Über CT-Aufnahmen lässt sich die genaue Anatomie der knöchernen Endplatten rekonstruieren, sodass eine Fertigung anhand dieser Daten, z. B. über 3D-Druck- oder Sinterungstechniken realisiert werden könnte.

4.3 Weiterentwicklung der physiologischen Methode zur Untersuchung von zervikalen Bandscheibenvorfällen

Die physiologische Methode konnte erfolgreich weiterentwickelt werden, um auch an der Halswirbelsäule Bandscheibenvorfälle in vitro zu untersuchen. Außerdem wurden in das Prüfprotokoll superphysiologische und maximal komplexe Belastungsszenarien integriert und das Prüfprotokoll erfolgreich an zervikalen Segmenten angewendet.

Für die Anwendung der Methode an der Halswirbelsäule wurden physiologische Aktivitäten ausgesucht, die ebenfalls extreme Bewegungen und Belastungen widerspiegeln. So wurden Aktivitäten wie eine kontinuierliche Nutzung des Smartphones oder Arbeiten über Kopf in das Protokoll mit aufgenommen. Da nicht nur extreme Bewegungen mit zervikalen Bandscheibenvorfällen in Verbindung [35, 144] gebracht wurden, sondern auch Vibrationen [145, 146], die beim Fahren von schweren Fahrzeugen auftreten, wurden diese ebenfalls in das Prüfprotokoll mit aufgenommen. Bei den superphysiologischen Belastungsszenarien wurden sowohl die Bewegungen als auch die Axiallast erhöht. Vermutlich entsprach dies in etwa den Belastungen, die bei extremen Sportarten auf die Halswirbelsäule wirken könnten wie beim Tauchen, Fallschirm- bzw. Gleitschirmspringen oder Gewichtheben. Diese Sportarten wurden ebenfalls schon mit Bandscheibenvorfällen in der Halswirbelsäule in Verbindung gebracht [35, 36, 184, 185]. Das maximal komplexe Protokoll wurde als Worst-Case-Szenario mit einer Kombination aus extremer Bewegung um alle drei Bewegungsachsen und einer erhöhten Axiallast entwickelt, nachdem in Vorversuchen weder durch physiologische noch durch extreme Belastungen ein Bandscheibenvorfall erzeugt werden konnte.

4.3.1 Validierung des Prüfprotokolls

Die aufgebrachten Rotationsbewegungen der einzelnen Segmente wurden aus den Ergebnissen von In-vivo-Experimenten von Anderst et al. abgeleitet [147].

Über den in der zervikalen Bandscheibe wirkenden intradiskalen Druck ist so gut wie nichts bekannt. Ebensowenig existieren ausreichend In-vivo-Daten über die in der Halswirbelsäule wirkenden (Axial-) Kräfte, sodass auf In-vitro-Studien zurückgegriffen wurde. Die Studiendesigns, über die die wirkenden Axialkräfte bestimmt wurden, waren jedoch sehr individuell und schwer vergleichbar [149-151, 186]. Für die Simulation der Axialkraft im physiologischen Prüfprotokoll wurde daher ein Durchschnittswert aus den vorliegenden, in vitro gemessenen Werten [150, 151, 187, 188] bestimmt. Inwieweit damit tatsächlich physiologische Bedingungen reproduziert werden konnten, welchen Einfluss Muskelkräfte während bestimmter Bewegungen haben und welche Faktoren die Kraftverteilung in der Bandscheibe beeinflussen, ist nicht ausreichend bekannt. Moroney et al. berechneten in einem biomechanischen Muskelmodell mit elektromyographisch erfassten Daten, dass in der Halswirbelsäule auch im physiologischen Bereich höhere Kräfte von bis zu 1200 N auftreten können [189].

Während Vorversuchen wurde versucht, über die Messung des Intradiskaldrucks Aufschluss über die Belastungen und Lastverteilungen in der zervikalen Bandscheibe bei bestimmten Axialkräften und Bewegungen zu erlangen. Allerdings war eine Messung des Drucks wie in der lumbalen Wirbelsäule über eine intradiskale Druckmesssonde nicht möglich. Die anatomischen Gegebenheiten durch die Unkovertebralgelenke ließen keine Implantation des Drucksensors von lateral, sondern nur von anterior oder posterior zu. Da posterior kein zusätzlicher Defekt gesetzt werden sollte und der Bandscheibenvorfall posterior erwartet wurde, wäre nur eine Implantation von anterior möglich gewesen. Eine anteriore Implantation barg jedoch das große Risiko, dass der Drucksensor durch die Bewegungssimulation des Segments zwischen den Endplatten so sehr gequetscht wurde, dass es zu einer Zerstörung des Sensors gekommen wäre.

Messung der Änderung der Bandscheibenhöhe

Eine Höhenmessung der Bandscheibe wie bei der ursprünglichen Methode für die lumbale Wirbelsäule war für die zervikale Wirbelsäule nicht möglich. Die zervikale Bandscheibe ist einerseits deutlich niedriger als die lumbale Bandscheibe, andererseits auch anders aufgebaut [34]. Die Bandscheibenhöhe nimmt zu den lateral angrenzenden Unkovertebralgelenken hin deutlich ab und wird dadurch maßgeblich in der Höhe beschränkt. Außerdem ist der weiche Teil des Nucleus pulposus deutlich kleiner. Daher ist eine Höhenänderungsmessung in der zervikalen Wirbelsäule nicht als sinnvoll zu betrachten.

4.3.2 Protektiver Einfluss des posterioren Längsbands

In einem von 6 Präparaten konnte durch Anwendung der weiterentwickelten Testmethode ein Bandscheibenvorfall provoziert werden. Ein weiteres Präparat zeigte eine deutliche Protrusion. Es war in beiden Fällen notwendig, das posteriore Längsband anzureißen. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass das posteriore Längsband einen stark protektiven Einfluss auf die Entstehung von zervikalen Bandscheibenvorfällen hat. Mercer et al. wiesen darauf hin, dass die zervikale Bandscheibe deutlich verschieden von der lumbalen ist und der posteriore Anulus fibrosus nur aus ein paar wenigen Lamellen mit vertikalen Fasern besteht und vom posterioren Längsband überdeckt wird [34]. Bei den Präparaten, bei denen weder ein Bandscheibenvorfall noch eine Protrusion provoziert werden konnte, wurde das posteriore Längsband sogar komplett durchtrennt. Jedoch schien es auch in der zervikalen

Bandscheibe selten zu einem Bandscheibenvorfall zu kommen, wenn der Anulus fibrosus intakt war. Eine Erklärung könnte hier in dem anatomisch deutlich anderen Aufbau der zervikalen Bandscheibe als der lumbalen liegen [34].

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei dem einen Präparat, bei dem ein Bandscheibenvorfall provoziert werden konnte, während der Verletzung des posterioren Längsbands auch zu einer Schädigung der posterioren Anulusfasern gekommen ist. Zudem stammten die Präparate, bei denen ein Bandscheibenvorfall bzw. eine Protrusion provoziert werden konnte, von sehr jungen Spendern (19 bzw. 26 Jahre) mit geringer Degeneration (Grad 2, nach Miyazaki et al.[137]). Klinisch relevant sind zervikale Bandscheibenvorfälle jedoch bei einem Patientenkollektiv mittleren Alters [8, 35, 36], wobei die vorliegenden Studien Patienten eher in Abhängigkeit der Symptomatik als der Ursache eingeschlossen haben.

Alle anderen Segmente waren stärker degeneriert und hatten einen Degenerationsgrad von 3 oder 4. Es scheint, dass auch in zervikalen Bandscheiben das Risiko für einen Bandscheibenvorfall mit zunehmender Degeneration abnimmt wie es ebenfalls bei lumbalen Bandscheibenvorfällen herausgefunden wurde ([166]). Daher sollten für die Untersuchung von zervikalen Bandscheibenvorfällen mit Nukleusextrusion oder –protrusion unter Verwendung des neuen physiologischen Prüfprotokolls immer Präparate von jungen Spendern mit nicht bzw. wenig degenerierten Bandscheiben verwendet werden.

In Vorversuchen zeigte sich außerdem, dass es bei Präparaten mit sehr ausgeprägten Unkovertebralgelenken während des dynamischen Prüfprotokolls zu transversalen Abscherungen kam. Die Segmente wurden dadurch so stark beschädigt, dass sie nicht weiter dynamisch belastet und nicht weiter untersucht werden konnten.

4.4 Entwicklung eines Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators zur biomechanischen Untersuchung von Kleintieren

Im letzten Teil dieser Doktorarbeit konnte erfolgreich ein Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator entwickelt werden, um Kleintierwirbelsäulen biomechanisch zu untersuchen. Mit dem neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator können quasistatische Flexibilitätstestungen an mono- und polysegmentalen Kleintierwirbelsäulen durchgeführt werden. Diese Testungen können Aufschluss geben über

die biomechanischen Eigenschaften von Kleintierwirbelsäulen wie den Bewegungsumfang oder Belastungsverteilungen.

4.4.1 Validierung des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators

Erste Validierungsversuche erfolgten an lumbalen Hundewirbelsäulen unter Verwendung reiner Momente von ±1,5 Nm. Um die Momente aufzubringen, wurden Motoren genutzt, mit denen Momente von bis zu ±7,5 Nm bei einer Positionsgenauigkeit von 0,015° aufgebracht werden können.

Die Messung der Prüfmomente erfolgte über einen Kraft-Momenten-Aufnehmer mit einem Messbereich von 15 Nm. Der Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] diente als Vergleichsprüfmaschine. Die Ergebnisse der Versuche zeigten, dass es möglich war, mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator Hysteresekurven mit einer typischen Charakteristik für Wirbelsäulensegmente zu erzeugen. Im qualitativen Vergleich wurde deutlich, dass jedoch die mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator aufgenommene Hysterese deutlich schmaler war als die, die mit dem Vergleichssimulator aufgenommen wurden. Auch die absolut gemessenen Werte für den Bewegungsumfang waren in Seitneigung und Axialrotation vergleichbar. In Flexion-Extension kam es jedoch zu Unterschieden des gemessenen Bewegungsumfangs. Auch die neutrale Zone, die aus den Messungen mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator resultierte, war deutlich geringer als mit dem nach Wilke et al. [115]. Der Grund dafür liegt in den deutlich schmaleren Hysteresekurven, die maßgeblich die neutrale Zone beeinflussen [11]. Die Unterschiede in den Hysteresekurven können auf Reibungsverluste oder Verfälschung der reinen Momente durch zusätzliche Kräfte bei einer der Prüfmaschinen hinweisen.

Die größte Limitierung bei den Validierungsversuchen des neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators liegt in dem Kraft-Momenten-Aufnehmer. Bei der Auswertung der Validierungsversuche stellte sich heraus, dass dieser ein Rauschen von bis zu ±0,2 Nm zeigte. Dadurch wurde das maximale Prüfmoment früher erreicht, obwohl das mittlere Prüfmoment noch unter den eingestellten Grenzwerten von ±1,5 Nm lag, was unter anderem zu einem geringeren, gemessenen Bewegungsumfang geführt haben könnte. Zudem kann dies auch die Hysteresenform beeinflusst haben. Durch Filterung der Messdaten des Kraft-Momenten-Aufnehmers mittels eines gleitenden Mittelwerts konnte

die Hysterese geglättet werden (Abb. 4.2). Daraus lässt sich noch deutlicher die schmale Hysterese erkennen.

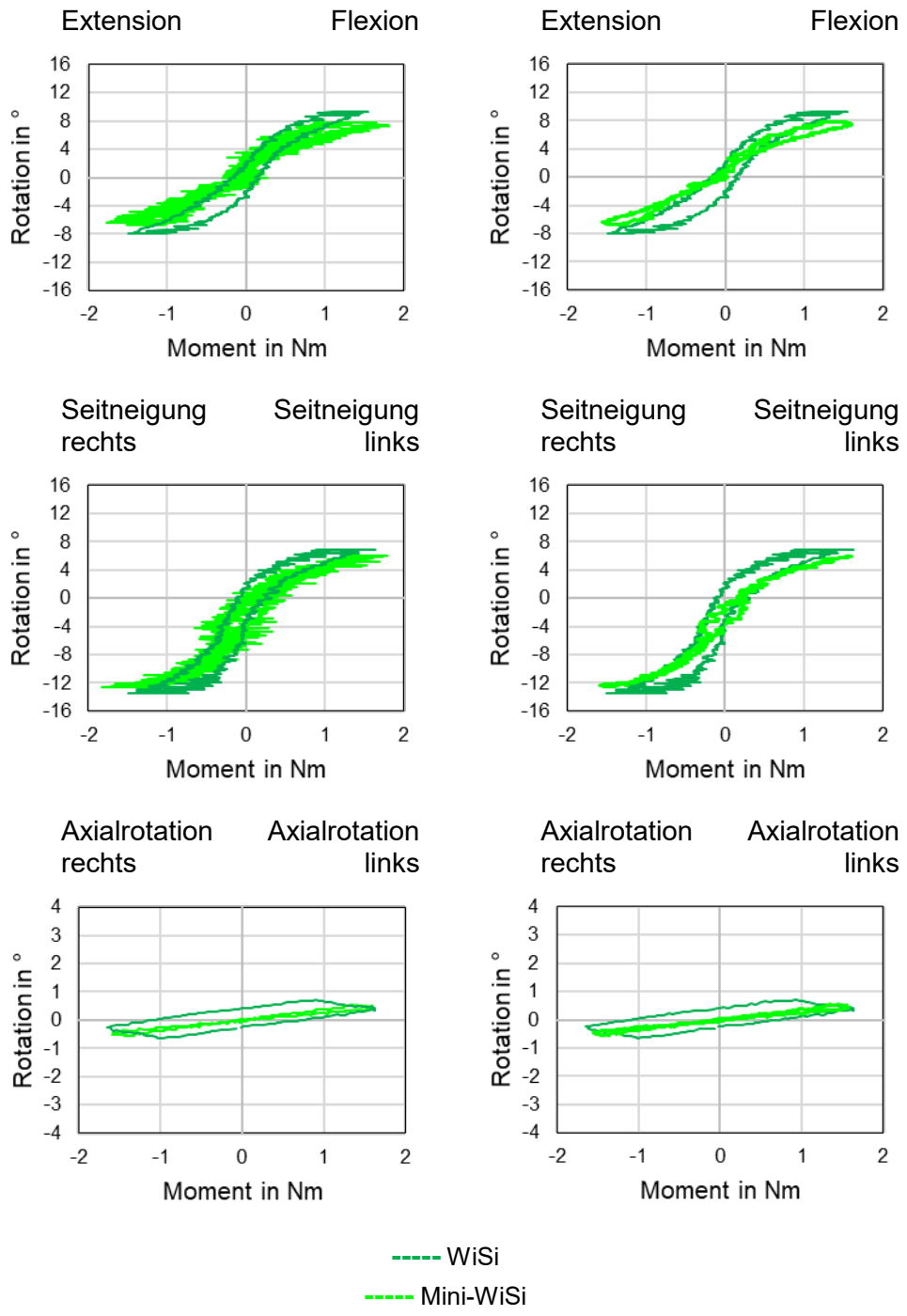


Abb. 4.2: Last-Verformungs-Hysteresen des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators (Mini-WiSi) (links) geplottet über den ungefilterten Werten und (rechts) über den gefilterten (mittels gleitenden Mittelwerts) Werten des Prüfmoments des Mini-WiSis im Vergleich zu den Hysterese, die mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator (WiSi) aufgenommen wurden.

Eine mögliche Quelle für die Beeinflussung der Messungen beim Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator lag in der Gewichtskompensation. Diese wurde so

ausgelegt, dass sowohl das Eigengewicht des freihängenden Teils des Prüfaufbaus, also der Wellen und des Flansches, kompensiert wurde als auch das präparatseitige Gewicht des Flansches und der Einbettung des Präparats. In Neutralposition lastete dieses präparatseitige Gewicht komplett auf dem unteren Flansch. Mit zunehmender Auslenkung wirkte durch dieses ein zusätzliches Biegemoment. Über die passive Gewichtskompensation wurde versucht, dieses Gewicht zu kompensieren. Aufgrund dessen Abhängigkeit von der Auslenkung fand wahrscheinlich eine Überkompensation statt. Das würde einerseits die schmalere Hysterese erklären und andererseits, dass ein leicht geringerer Bewegungsumfang gemessen wurde. Bei der Validierung zeigte sich außerdem, dass die Motoren sehr sensitiv auf Querkräfte reagierten, wodurch höhere Momente nur dann realisiert werden konnten, wenn es sich tatsächlich um reine Momente handelte. Das erforderte eine sehr genaue Einstellung der Motorenposition gegenüber dem Präparat.

Reibungsverluste können bei dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator weitestgehend ausgeschlossen werden, da diese einen größeren Bewegungsumfang und eine breitere Hysterese bedeutet hätten. Zudem wurde bei der Auslegung sehr darauf geachtet, reibungsfreie Bauteile zu verwenden, da die Reibung bei kleinerer Skalierung eine zunehmend stärkere Auswirkung auf die Messungen bedeutet.

Beim Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] wird die bewegte Masse an der Krafteinleitungsstelle, die kranial am Präparat angreift, ebenfalls über Gegengewichte kompensiert. Die zu kompensierende Masse besteht aus dem Kardangelenk, das die Rotationen erlaubt, der Aktorik, dem Einkopplungsmechanismus sowie der Sensorik für alle drei Bewegungsachsen und einem Kraftaufnehmer. Durch dieses Wirkprinzip bewegt sich die Gewichtskompensation in allen Freiheitsgraden mit. Das hat allerdings zur Folge, dass eine doppelte Masse mitbewegt werden muss. Sobald diese Gewichtskompensation nicht exakt ausgerichtet und austariert ist, kann es zu zusätzlichen Kräften oder Biegemomenten kommen, die zu einer Beeinflussung der Messergebnisse führen würden. Die Auswirkungen durch die größere Masse auf ein kleineres Präparat, das üblicherweise in dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] getestet wird (human, ovin, …), wären dann aus Skalierungsgründen deutlich größer. Aus den gleichen Gründen würden auch Reibungsverluste in den Führungsschienen des x-y-z-Tisches, an dem das Kardangelenk befestigt ist, einen größeren Einfluss auf die Messergebnisse haben.

Für die weitere Validierung sollte zunächst die Gewichtskompensation des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators optimiert werden sowie der Kraft-Momenten-Aufnehmer

repariert oder ausgetauscht werden. Zudem sollte in weiteren Versuchen untersucht werden, ob es aufgrund der Skalierung zu den leicht unterschiedlichen Ergebnissen der beiden Prüfmaschinen kam. Dafür sollten zunächst weitere Validierungsversuche an Wirbelsäulen von größeren Spezies wie zum Beispiel Schafen durchgeführt werden, die üblicherweise im Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] getestet werden. Segmente der ovinen zervikalen Wirbelsäule werden üblicherweise mit einem Prüfmoment von ±2,5 Nm [123] getestet. Diese sollten sowohl im Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] als auch im Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator innerhalb der möglichen Prüfmomente getestet werden können. Zudem sollten die Validierungsversuche mit einer größeren Anzahl an Präparaten durchgeführt werden, um auch eine statistische Aussagekraft der Validierung zu generieren.

4.4.2 Optimierungspotenzial des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators

Dynamische Testungen

Um die für In-vitro-Versuche an humanen Präparaten entwickelte dynamische, physiologische Methode auf die Testung von Hundewirbelsäulen mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator zu übertragen, müssten zunächst einige konstruktive Veränderungen durchgeführt werden. Eine dynamische Aufbringung von Bewegungen sind mit dem Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator zwar möglich, da die Motoren Rotationsgeschwindigkeiten von bis zu 88 U/min aufbringen können. Allerdings muss überprüft werden, welche Maximalgeschwindigkeiten bei wechselnder Belastung gelten. Zudem erfordert die Aufbringung von Axiallasten Konzept- und somit Designänderungen. Denn entweder müsste ein zusätzlicher Aktor für eine axiale Kompression hinzugefügt oder die Linearverschiebung der Kardanwelle gersperrt werden.

Integrierung externer Messsysteme

In einem nächsten Schritt sollen einige externe Messsysteme in den Prüfstand integriert werden bzw. die Schnittstelle dafür vorgesehen werden. Zum einen ist es wünschenswert, dass ein portableres und kleineres Bewegungsanalysesystem direkt in den Prüfstand integriert und mit der Auswerteeinheit gekoppelt wird. Darüber soll eine komplett unabhängige Flexibilitätstestung an verschiedenen Einsatzorten mit dem neuen Prüfstand

gewährleistet werden. Dieses Bewegungsanalysesystem soll außerdem in der Lage sein, verschiedenartige und sehr kleine Marker zu erkennen. Damit könnten dann auch Kaninchenwirbelsäulen getestet werden, was mit dem aktuellen Bewegungsanalysesystem nur sehr eingeschränkt möglich ist.
Zum anderen soll die Integrierung anderer Messsysteme vorbereitet werden. Dafür sollen Schnittstellen zur Verfügung gestellt werden, um Sensoren zur Messung des intradiskalen Drucks oder von Umgebungsparameters wie Temperatur, Feuchtigkeit, Luftdruck oder Sauerstoff- bzw. Kohlenstoffdioxid-Gehalt in den Prüfstand zu integrieren.

4.5 Schlussfolgerungen

Mit der in dieser Arbeit neu entwickelten Testmethode können Bandscheibenvorfälle in der lumbalen und in der zervikalen Wirbelsäule sowie Therapiemöglichkeiten unter alltäglichen, physiologischen Belastungsszenarien untersucht werden.
Bandscheibenvorfälle entstehen im normalen Alltag nicht in der intakten Bandscheibe. Es müssen bereits Schädigungen des Anulus fibrosus vorhanden sein, damit es zu einem Vorfall durch den Anulus fibrosus kommen kann. Allerdings kann es schon bei sehr kleinen Defekten bei entsprechender Belastung, die einen hohen intradiskalen Druck generiert, zu einer Herniation kommen. Das Risiko für einen lumbalen Bandscheibenvorfall nimmt mit Ausdehnung der Defekte zu. Junge Patienten scheinen dabei aufgrund der guten Bandscheibenqualität mit einer hohen hydrostatischen Kapazität des Nucleus pulposus einem erhöhten Risiko für einen spontanen Bandscheibenvorfall ausgesetzt zu sein.
Bei der Therapie von lumbalen Bandscheibenvorfällen scheint die Sequestrektomie ein besseres Outcome zu liefern als Operationsmethoden, bei der mehr Nukleusmaterial entfernt wird, wie die in dieser Arbeit definierte „intraanuläre Nukleotomie“ oder partielle Nukleotomie. Wenn jedoch mehr Nukleusmaterial entfernt werden muss, was zu einer Beeinträchtigung der biomechanischen Eigenschaften der Bandscheibe führt, kann ein Nukleusersatz verwendet werden, um diese Veränderungen zu kompensieren. Durch dessen Einsatz in Kombination mit einem geeigneten Anulusverschlussimplantat kann das Rezidivrisiko deutlich verringert werden.
Bei der Entstehung von zervikalen Bandscheibenvorfällen mit einer Extrusion des Nucleus pulposus spielt das posteriore Längsband eine entscheidende protektive Rolle. Zudem

scheinen solche Bandscheibenvorfälle in der Halswirbelsäule nur bei deutlich extremen und komplexen Aktivitäten aufzutreten.

Auch andere degenerative Erkrankungen und der Einsatz von Implantaten wie Wirbelkörperersatzimplantate in osteoporotischen Patienten können unter physiologischen Belastungen untersucht werden. Durch Anwendung der neuen Methode konnte das Sinterungsverhalten solcher Implantate, das bei osteoporotischen Patienten eine typische bekannte Problematik darstellt, nachgebildet werden. Dabei scheinen Implantate mit einer größeren apophysären Auflagefläche das Sinterungsrisiko zu reduzieren. Patienten könnten zudem zu einem geringeren Sinterungsrisiko beitragen, indem postoperativ bestimmte Aktivitäten mit hoher Flexionskomponente vermieden werden.

Mit dem neuen Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator konnten erstmalig Flexibilitätstests an Hundewirbelsäulen unter reinen Momenten durchgeführt und mit dem Wirbelsäulenbelastungssimulator nach Wilke et al. [115] verglichen werden. Mit dieser neuen portablen Prüfmaschine lassen sich zukünftig biomechanische Parameter von Wirbelsäulen verschiedener Spezies bestimmen, um degenerative Erkrankungen und mögliche Therapieansätze auch bei tierischen Patienten und in veterinärmedizinischen Instituten zu erforschen.

5. Literatur

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet;388(10053):1545-1602
2. Andersson GB (1999) Epidemiological features of chronic low-back pain. Lancet;354(9178):581-585
3. Hoy D, March L, Woolf A, Blyth F, Brooks P, Smith E, Vos T, Barendregt J, Blore J, Murray C, Burstein R, Buchbinder R (2014) The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis;73(7):1309-1315
4. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J (2006) The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. Eur Spine J;15(6):834-848
5. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA (2009) Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. Pain Physician;12(4):E35-70
6. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (2014) Leitlinie zur konservativen und rehabilitativen Versorgung bei Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik. AWMF online;033 - 048
7. Kim YK, Kang D, Lee I, Kim SY (2018) Differences in the Incidence of Symptomatic Cervical and Lumbar Disc Herniation According to Age, Sex and National Health Insurance Eligibility: A Pilot Study on the Disease's Association with Work. Int J Environ Res Public Health;15(10)
8. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT (1994) Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. Brain;117 (Pt 2):325-335
9. Dowdell J, Erwin M, Choma T, Vaccaro A, Iatridis J, Cho SK (2017) Intervertebral Disk Degeneration and Repair. Neurosurgery;80(3s):S46-s54
10. Panjabi MM (1988) Biomechanical evaluation of spinal fixation devices: I. A conceptual framework. Spine (Phila Pa 1976);13(10):1129-1134
11. Wilke HJ, Wenger K, Claes L (1998) Testing criteria for spinal implants: recommendations for the standardization of in vitro stability testing of spinal implants. Eur Spine J;7(2):148-154
12. Adams MA, Hutton WC (1981) The relevance of torsion to the mechanical derangement of the lumbar spine. Spine (Phila Pa 1976);6(3):241-248
13. Gordon SJ, Yang KH, Mayer PJ, Mace AH, Jr., Kish VL, Radin EL (1991) Mechanism of disc rupture. A preliminary report. Spine (Phila Pa 1976);16(4):450-456
14. Adams MA, McMillan DW, Green TP, Dolan P (1996) Sustained loading generates stress concentrations in lumbar intervertebral discs. Spine;21(4):434-438
15. Adams MA, Hutton WC (1982) Prolapsed intervertebral disc. A hyperflexion injury 1981 Volvo Award in Basic Science. Spine;7(3):184-191
16. Wade KR, Robertson PA, Thambyah A, Broom ND (2014) How healthy discs herniate: a biomechanical and microstructural study investigating the combined effects of compression rate and flexion. Spine;39(13):1018-1028
17. Wade KR, Robertson PA, Thambyah A, Broom ND (2015) "Surprise" Loading in Flexion Increases the Risk of Disc Herniation Due to Annulus-Endplate Junction Failure: A Mechanical and Microstructural Investigation. Spine (Phila Pa 1976);40(12):891-901
18. Adams MA, Hutton WC (1982) The mechanics of prolapsed intervertebral disc. Int Orthop;6(4):249-253

19. Carragee EJ, Kim DH (1997) A prospective analysis of magnetic resonance imaging findings in patients with sciatica and lumbar disc herniation. Correlation of outcomes with disc fragment and canal morphology. Spine (Phila Pa 1976);22(14):1650-1660
20. Dvorak J, Gauchat MH, Valach L (1988) The outcome of surgery for lumbar disc herniation. I. A 4-17 years' follow-up with emphasis on somatic aspects. Spine (Phila Pa 1976);13(12):1418-1422
21. Hirabayashi S, Kumano K, Ogawa Y, Aota Y, Maehiro S (1993) Microdiscectomy and second operation for lumbar disc herniation. Spine (Phila Pa 1976);18(15):2206-2211
22. Kotilainen E, Valtonen S, Carlson CA (1993) Microsurgical treatment of lumbar disc herniation: follow-up of 237 patients. Acta Neurochir (Wien);120(3-4):143-149
23. Thome C, Barth M, Scharf J, Schmiedek P (2005) Outcome after lumbar sequestrectomy compared with microdiscectomy: a prospective randomized study. J Neurosurg Spine;2(3):271-278
24. Rajasekaran S, Bajaj N, Tubaki V, Kanna RM, Shetty AP (2013) ISSLS Prize winner: The anatomy of failure in lumbar disc herniation: an in vivo, multimodal, prospective study of 181 subjects. Spine (Phila Pa 1976);38(17):1491-1500
25. Brinckmann P, Biggemann M, Hilweg D (1988) Fatigue fracture of human lumbar vertebrae. Clin Biomech (Bristol, Avon);3 Suppl 1:i-S23
26. Brinckmann P, Johannleweling N, Hilweg D, Biggemann M (1987) Fatigue fracture of human lumbar vertebrae. Clin Biomech (Bristol, Avon);2(2):94-96
27. Farfan HF, Cossette JW, Robertson GH, Wells RV, Kraus H (1970) The effects of torsion on the lumbar intervertebral joints: the role of torsion in the production of disc degeneration. J Bone Joint Surg Am;52(3):468-497
28. Wilke HJ, Kienle A, Maile S, Rasche V, Berger-Roscher N (2016) A new dynamic six degrees of freedom disc-loading simulator allows to provoke disc damage and herniation. Eur Spine J;25(5):1363-1372
29. Berger-Roscher N, Casaroli G, Rasche V, Villa T, Galbusera F, Wilke HJ (2017) Influence of Complex Loading Conditions on Intervertebral Disc Failure. Spine;42(2):E78-E85
30. Casaroli G, Villa T, Bassani T, Berger-Roscher N, Wilke HJ, Galbusera F (2017) Numerical Prediction of the Mechanical Failure of the Intervertebral Disc under Complex Loading Conditions. Materials (Basel);10(1)
31. Lu YM, Hutton WC, Gharpuray VM (1996) Do bending, twisting, and diurnal fluid changes in the disc affect the propensity to prolapse? A viscoelastic finite element model. Spine (Phila Pa 1976);21(22):2570-2579
32. Schmidt H, Kettler A, Rohlmann A, Claes L, Wilke HJ (2007) The risk of disc prolapses with complex loading in different degrees of disc degeneration - A finite element analysis. Clin Biomech (Bristol, Avon);22(9):988-998
33. Oda J, Tanaka H, Tsuzuki N (1988) Intervertebral disc changes with aging of human cervical vertebra. From the neonate to the eighties. Spine (Phila Pa 1976);13(11):1205-1211
34. Mercer S, Bogduk N (1999) The Ligaments and Anulus Fibrosus of Human Adult Cervical Intervertebral Discs. Spine;24(7):619-626
35. Kelsey JL, Githens PB, Walter SD, Southwick WO, Weil U, Holford TR, Ostfeld AM, Calogero JA, O'Connor T, White AA (1984) An epidemiological study of acute prolapsed cervical intervertebral disc. The Journal of bone and joint surgery American volume;66(6):907-914
36. Mundt DJ, Kelsey JL, Golden AL, Panjabi MM, Pastides H, Berg AT, Sklar J, Hosea T (1993) An epidemiologic study of sports and weight lifting as possible risk factors

for herniated lumbar and cervical discs. The Northeast Collaborative Group on Low Back Pain. Am J Sports Med;21(6):854-860
37. Jönsson B, Strömqvist B (1995) Influence of age on symptoms and signs in lumbar disc herniation. Eur Spine J;4(4):202-205
38. Arce CA, Dohrmann GJ (1985) Herniated thoracic disks. Neurol Clin;3(2):383-392
39. Chen G, Fan T, Yang X, Sun C, Fan D, Chen Z (2020) The prevalence and clinical characteristics of thoracic spinal stenosis: a systematic review. European Spine Journal
40. Rohde VM, Dorothee (2019) Der Zervikale Bandscheibenvorfall - Spontanverlauf, Therapieoptionen und klinische Ergebnisse. Die Wirbelsäule:6
41. Ernst CW, Stadnik TW, Peeters E, Breucq C, Osteaux MJ (2005) Prevalence of annular tears and disc herniations on MR images of the cervical spine in symptom free volunteers. Eur J Radiol;55(3):409-414
42. Yamazaki S, Kokubun S, Ishii Y, Tanaka Y (2003) Courses of cervical disc herniation causing myelopathy or radiculopathy: an analysis based on computed tomographic discograms. Spine (Phila Pa 1976);28(11):1171-1175
43. Kokubun S, Tanaka Y (1995) Types of cervical disc herniation and relation to myelopathy and radiculopathy. J Back Musculoskelet Rehabil;5(2):145-154
44. Mixter WJ, Barr JS (1934) Rupture of the Intervertebral Disc with Involvement of the Spinal Canal. New England Journal of Medicine;211(5):210-215
45. Caspar W (1977) A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach: Springer:74-80
46. Cauchoix J, Ficat C, Girard B (1978) Repeat surgery after disc excision. Spine (Phila Pa 1976);3(3):256-259
47. Caspar W, Campbell B, Barbier DD, Kretschmmer R, Gotfried Y (1991) The Caspar microsurgical discectomy and comparison with a conventional standard lumbar disc procedure. Neurosurgery;28(1):78-86; discussion 86-77
48. Dudek H, Michno T, Kozlowski A (2002) [Evaluation of surgical treatment results in extreme lateral lumbar disc prolapsed after 12 months of follow-up]. Neurol Neurochir Pol;36(2):285-292
49. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S (1996) The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. Spine (Phila Pa 1976);21(5):626-633
50. Osterman H, Sund R, Seitsalo S, Keskimaki I (2003) Risk of multiple reoperations after lumbar discectomy: a population-based study. Spine (Phila Pa 1976);28(6):621-627
51. Malakoutian M, Volkheimer D, Street J, Dvorak MF, Wilke HJ, Oxland TR (2015) Do in vivo kinematic studies provide insight into adjacent segment degeneration? A qualitative systematic literature review. Eur Spine J;24(9):1865-1881
52. Volkheimer D, Malakoutian M, Oxland TR, Wilke HJ (2015) Limitations of current in vitro test protocols for investigation of instrumented adjacent segment biomechanics: critical analysis of the literature. Eur Spine J;24(9):1882-1892
53. Spengler DM (1982) Lumbar discectomy. Results with limited disc excision and selective foraminotomy. Spine (Phila Pa 1976);7(6):604-607
54. Williams RW (1978) Microlumbar discectomy: a conservative surgical approach to the virgin herniated lumbar disc. Spine (Phila Pa 1976);3(2):175-182
55. Mazas S, Benzakour A, Castelain JE, Damade C, Ghailane S, Gille O (2019) Cervical disc herniation: which surgery? Int Orthop;43(4):761-766
56. Carragee EJ, Spinnickie AO, Alamin TF, Paragioudakis S (2006) A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy: short-term outcomes

in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior anular defect. Spine (Phila Pa 1976);31(6):653-657
57. Barth M, Diepers M, Weiss C, Thome C (2008) Two-year outcome after lumbar microdiscectomy versus microscopic sequestrectomy: part 2: radiographic evaluation and correlation with clinical outcome. Spine (Phila Pa 1976);33(3):273-279
58. Barth M, Weiss C, Thome C (2008) Two-year outcome after lumbar microdiscectomy versus microscopic sequestrectomy: part 1: evaluation of clinical outcome. Spine (Phila Pa 1976);33(3):265-272
59. Carragee EJ, Han MY, Suen PW, Kim D (2003) Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. J Bone Joint Surg Am;85-A(1):102-108
60. McGirt MJ, Eustacchio S, Varga P, Vilendecic M, Trummer M, Gorensek M, Ledic D, Carragee EJ (2009) A prospective cohort study of close interval computed tomography and magnetic resonance imaging after primary lumbar discectomy: factors associated with recurrent disc herniation and disc height loss. Spine (Phila Pa 1976);34(19):2044-2051
61. Meredith DS, Huang RC, Nguyen J, Lyman S (2010) Obesity increases the risk of recurrent herniated nucleus pulposus after lumbar microdiscectomy. Spine J;10(7):575-580
62. Wera GD, Dean CL, Ahn UM, Marcus RE, Cassinelli EH, Bohlman HH, Ahn NU (2008) Reherniation and failure after lumbar discectomy: a comparison of fragment excision alone versus subtotal discectomy. J Spinal Disord Tech;21(5):316-319
63. Hutton WC, Elmer WA, Boden SD, Hyon S, Toribatake Y, Tomita K, Hair GA (1999) The effect of hydrostatic pressure on intervertebral disc metabolism. Spine;24(15):1507-1515
64. Lotz JC, Colliou OK, Chin JR, Duncan NA, Liebenberg E (1998) Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: an in vivo mouse model and finite-element study. Spine;23(23):2493-2506
65. Meakin JR, Redpath TW, Hukins DW (2001) The effect of partial removal of the nucleus pulposus from the intervertebral disc on the response of the human annulus fibrosus to compression. Clin Biomech (Bristol, Avon);16(2):121-128
66. Frei H, Oxland TR, Rathonyi GC, Nolte LP (2001) The effect of nucleotomy on lumbar spine mechanics in compression and shear loading. Spine;26(19):2080-2089
67. Wilke HJ, Heuer F, Neidlinger-Wilke C, Claes L (2006) 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 3):S433-S438
68. Goel VK, Monroe BT, Gilbertson LG, Brinckmann P (1995) Interlaminar shear stresses and laminae separation in a disc. Finite element analysis of the L3-L4 motion segment subjected to axial compressive loads. Spine (Phila Pa 1976);20(6):689-698
69. Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan JW (1945) The Intervertebral Disc: its microscopic Anatomy and Pathology: Part III. Pathological Changes in the Intervertebral Disc. JBJS;27(3):460-474
70. Brinckmann P, Grootenboer H (1991) Change of disc height, radial disc bulge, and intradiscal pressure from discectomy. An in vitro investigation on human lumbar discs. Spine (Phila Pa 1976);16(6):641-646
71. Dunlop RB, Adams MA, Hutton WC (1984) Disc space narrowing and the lumbar facet joints. J Bone Joint Surg Br;66(5):706-710
72. Bao QB, McCullen GM, Higham PA, Dumbleton JH, Yuan HA (1996) The artificial disc: theory, design and materials. Biomaterials;17(12):1157-1167

73. Di Martino A, Vaccaro AR, Lee JY, Denaro V, Lim MR (2005) Nucleus pulposus replacement: basic science and indications for clinical use. Spine (Phila Pa 1976);30(16 Suppl):S16-22
74. Ray CD (2002) The PDN prosthetic disc-nucleus device. Eur Spine J;11 Suppl 2(Suppl 2):S137-142
75. Wilke HJ, Kavanagh S, Neller S, Haid C, Claes LE (2001) Effect of a prosthetic disc nucleus on the mobility and disc height of the L4-5 intervertebral disc postnucleotomy. J Neurosurg;95(2 Suppl):208-214
76. Bertagnoli R, Schönmayr R (2002) Surgical and clinical results with the PDN® prosthetic disc-nucleus device. European Spine Journal;11(2):S143-S148
77. Allen MJ, Schoonmaker JE, Bauer TW, Williams PF, Higham PA, Yuan HA (2004) Preclinical evaluation of a poly (vinyl alcohol) hydrogel implant as a replacement for the nucleus pulposus. Spine (Phila Pa 1976);29(5):515-523
78. Heuer F, Ulrich S, Claes L, Wilke HJ (2008) Biomechanical evaluation of conventional anulus fibrosus closure methods required for nucleus replacement. Laboratory investigation. J Neurosurg Spine;9(3):307-313
79. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, Deyo RA, Singer DE (2005) Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: 10 year results from the maine lumbar spine study. Spine (Phila Pa 1976);30(8):927-935
80. Schek RM, Michalek AJ, Iatridis JC (2011) Genipin-crosslinked fibrin hydrogels as a potential adhesive to augment intervertebral disc annulus repair. Eur Cell Mater;21:373-383
81. Yang JJ, Li F, Hung KC, Hsu SH, Wang JL (2018) Intervertebral disc needle puncture injury can be repaired using a gelatin-poly (gamma-glutamic acid) hydrogel: an in vitro bovine biomechanical validation. Eur Spine J;27(10):2631-2638
82. Parker SL, Grahovac G, Vukas D, Vilendecic M, Ledic D, McGirt MJ, Carragee EJ (2016) Effect of an Annular Closure Device (Barricaid) on Same-Level Recurrent Disk Herniation and Disk Height Loss After Primary Lumbar Discectomy: Two-year Results of a Multicenter Prospective Cohort Study. Clin Spine Surg;29(10):454-460
83. Wilke HJ, Ressel L, Heuer F, Graf N, Rath S (2013) Can prevention of a reherniation be investigated? Establishment of a herniation model and experiments with an anular closure device. Spine (Phila Pa 1976);38(10):E587-593
84. Thome C, Klassen PD, Bouma GJ, Kursumovic A, Fandino J, Barth M, Arts M, van den Brink W, Bostelmann R, Hegewald A, Heidecke V, Vajkoczy P, Frohlich S, Wolfs J, Assaker R, Van de Kelft E, Kohler HP, Jadik S, Eustacchio S, Hes R, Martens F (2018) Annular closure in lumbar microdiscectomy for prevention of reherniation: a randomized clinical trial. Spine J;18(12):2278-2287
85. Yamamoto I, Panjabi MM, Crisco T, Oxland T (1989) Three-dimensional movements of the whole lumbar spine and lumbosacral joint. Spine (Phila Pa 1976);14(11):1256-1260
86. Nachemson A (1960) Lumbar intradiscal pressure. Experimental studies on post-mortem material. Acta Orthop Scand Suppl;43:1-104
87. Adams MA, Roughley PJ (2006) What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? Spine (Phila Pa 1976);31(18):2151-2161
88. Humzah MD, Soames RW (1988) Human intervertebral disc: structure and function. Anat Rec;220(4):337-356
89. Panjabi MM, White AA, 3rd (1980) Basic biomechanics of the spine. Neurosurgery;7(1):76-93

90. Tenny S, Gillis CC (2020) Annular Disc Tear. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.:
91. Wilke HJ, Neef P, Caimi M, Hoogland T, Claes LE (1999) New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. Spine;24(8):755-762.
92. Wilke HJ, Wolf S, Claes LE, Arand M, Wiesend A (1996) Influence of varying muscle forces on lumbar intradiscal pressure: an in vitro study. J Biomech;29(4):549-555.
93. Adams MA, Hutton WC (1983) The effect of posture on the fluid content of lumbar intervertebral discs. SPINE;8:665-671
94. Volkheimer D, Galbusera F, Liebsch C, Wilke HJ. Even mild degeneration of the lumbar spine is associated with a loss of the hydrostatic behavior of the intervertebral disc. 44th Annual Meeting of the International Society for the Study of the Lumbar Spine (ISSLS); May 29 - June 02; Athens, Greece2017.
95. Wade KR, Schollum ML, Robertson PA, Thambyah A, Broom ND (2016) ISSLS Prize Winner: Vibration Really Does Disrupt the Disc: A Microanatomical Investigation. Spine;41(15):1185-1198
96. Costi JJ, Hearn TC, Fazzalari NL (2002) The effect of hydration on the stiffness of intervertebral discs in an ovine model. Clin Biomech (Bristol, Avon);17(6):446-455
97. Botsford DJ, Esses SI, Ogilvie-Harris DJ (1994) In vivo diurnal variation in intervertebral disc volume and morphology. Spine (Phila Pa 1976);19(8):935-940
98. Hutton WC, Malko JA, Fajman WA (2003) Lumbar disc volume measured by MRI: effects of bed rest, horizontal exercise, and vertical loading. Aviat Space Environ Med;74(1):73-78
99. Nachemson A, Morris JM (1964) In Vivo Measurements of Intradiscal Pressure. Discometry, a Method for the Determination of Pressure in the Lower Lumbar Discs. J Bone Joint Surg Am;46:1077-1092
100. Näkki A, Battié MC, Kaprio J (2014) Genetics of disc-related disorders: current findings and lessons from other complex diseases. Eur Spine J;23 Suppl 3:S354-363
101. Maroudas A, Stockwell RA, Nachemson A, Urban J (1975) Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro. J Anat;120(Pt 1):113-130
102. Adams MA, Dolan P, Hutton WC (1987) Diurnal variations in the stresses on the lumbar spine. Spine;12(2):130-137
103. Belavy DL, Adams M, Brisby H, Cagnie B, Danneels L, Fairbank J, Hargens AR, Judex S, Scheuring RA, Sovelius R, Urban J, van Dieen JH, Wilke HJ (2016) Disc herniations in astronauts: What causes them, and what does it tell us about herniation on earth? Eur Spine J;25(1):144-154
104. Malko JA, Hutton WC, Fajman WA (2002) An in vivo MRI study of the changes in volume (and fluid content) of the lumbar intervertebral disc after overnight bed rest and during an 8-hour walking protocol. J Spinal Disord Tech;15(2):157-163
105. Pearcy MJ (1985) Stereo radiography of lumbar spine motion. Acta Orthop Scand Suppl;212:1-45
106. Wilke H-J, Fischer K, Jeanneret B, Schultheis C, Magerl F, Claes L (1998) Instabilität als Schmerzursache bei Bandscheibenschäden - Untersuchungen mit dem Fixateur externe: Springer Verlag:146-160
107. Gregersen GG, Lucas DB (1967) An in vivo study of the axial rotation of the human thoracolumbar spine. J Bone Joint Surg Am;49(2):247-262
108. Aiyangar AK, Zheng L, Tashman S, Anderst WJ, Zhang X (2014) Capturing three-dimensional in vivo lumbar intervertebral joint kinematics using dynamic stereo-X-ray imaging. J Biomech Eng;136(1):011004

109. Anderst WJ, Vaidya R, Tashman S (2008) A technique to measure three-dimensional in vivo rotation of fused and adjacent lumbar vertebrae. Spine J;8(6):991-997
110. Aiyangar A, Zheng L, Anderst W, Zhang X (2017) Instantaneous centers of rotation for lumbar segmental extension in vivo. J Biomech;52:113-121
111. Nachemson A (1963) The Influence of Spinal Movements on the Lumbar Intradiscal Pressure and on the Tensil Stresses in the Annulus Fibrosus. Acta Orthop Scand;33:183-207
112. Nachemson A (1966) The Load on Lumbar Disks in Different Positions of the Body. Clinical Orthopaedics and Related Research®;45:107-122
113. Nachemson A, Morris J (1963) Lumbar discometry. Lumbar intradiscal pressure measurements in vivo. Lancet;1(7291):1140-1142
114. Panjabi MM, Abumi K, Duranceau J, Crisco JJ (1988) Biomechanical evaluation of spinal fixation devices: II. Stability provided by eight internal fixation devices. Spine (Phila Pa 1976);13(10):1135-1140
115. Wilke HJ, Claes L, Schmitt H, Wolf S (1994) A universal spine tester for in vitro experiments with muscle force simulation. Eur Spine J;3(2):91-97
116. Kettler A, Wilke HJ, Dietl R, Krammer M, Lumenta C, Claes L (2000) Stabilizing effect of posterior lumbar interbody fusion cages before and after cyclic loading. J Neurosurg;92(1 Suppl):87-92.
117. Disch AC, Knop C, Schaser KD, Blauth M, Schmoelz W (2008) Angular stable anterior plating following thoracolumbar corpectomy reveals superior segmental stability compared to conventional polyaxial plate fixation. Spine (Phila Pa 1976);33(13):1429-1437
118. Schmoelz W, Disch AC, Huber JF (2010) Vertebroplasty with self-locking hexagonal metal implants shows comparable primary and secondary stiffness to PMMA cement augmentation techniques in a biomechanical vertebral compression fracture model. European Spine Journal;19(6):1029-1036
119. Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD, Harms J, Nazarian S (1994) A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. Eur Spine J;3(4):184-201
120. Kettler A, Schmölz W, Shezifi Y, Ohana N, Ben-Arye A, Claes L, Wilke HJ (2006) Biomechanical performance of the new BeadEx implant in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: Restoration and maintenance of height and stability. Clin Biomech;21(7):676-682
121. Wilke HJ, Mehnert U, Claes LE, Bierschneider MM, Jaksche H, Boszczyk BM (2006) Biomechanical evaluation of vertebroplasty and kyphoplasty with polymethyl methacrylate or calcium phosphate cement under cyclic loading. Spine;31(25):2934-2941
122. Wilke HJ, Kaiser D, Volkheimer D, Hackenbroch C, Püschel K, Rauschmann M (2016) A pedicle screw system and a lamina hook system provide similar primary and long-term stability: a biomechanical in vitro study with quasi-static and dynamic loading conditions. Eur Spine J;25(9):2919-2928
123. Wilke HJ, Kettler A, Claes LE (1997) Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines? Spine;22(20):2365-2374.
124. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte. Zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. Straßburg: Amtsblatt der Europäischen Union; 2017.
125. ASTM International. ASTM Standard F2077-17. Test Methods For Intervertebral Body Fusion Devices. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2000 (2018).

126. ASTM International. ASTM Standard F2267-04. Standard Test Method for Measuring Load Induced Subsidence of Intervertebral Body Fusion Device Under Static Axial Compression. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2003 (2018).
127. ASTM International. ASTM Standard F2346-18. Standard Test Methods for Static and Dynamic Characterization of Spinal Artificial Discs. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2005 (2018).
128. International Organization for Standardization. ISO 18192-1 Implants for surgery - Wear of total intervertebral spinal disc prostheses. Part 1: Loading and displacement parameters for wear testing and corresponding environmental conditions for test: International Organization for Standardization; 2011.
129. ASTM International. ASTM Standard F2423-11 Standard Guide for Functional, Kinematic and Wear Assessment of Total Disc Protheses. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2005 (2016).
130. Hansen HJ (1952) A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dog, with special reference to the so-called enchondrosis intervertebralis. Acta Orthop Scand Suppl;11:1-117
131. Smolders LA, Bergknut N, Kingma I, van der Veen AJ, Smit TH, Koole LH, Hazewinkel HA, Meij BP (2012) Biomechanical evaluation of a novel nucleus pulposus prosthesis in canine cadaveric spines. Vet J;192(2):199-205
132. Smolders LA, Bergknut N, Grinwis GC, Hagman R, Lagerstedt AS, Hazewinkel HA, Tryfonidou MA, Meij BP (2013) Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2: chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds. Vet J;195(3):292-299
133. Jeffery ND, Levine JM, Olby NJ, Stein VM (2013) Intervertebral disk degeneration in dogs: consequences, diagnosis, treatment, and future directions. J Vet Intern Med;27(6):1318-1333
134. Thompson K, Moore S, Tang S, Wiet M, Purmessur D (2018) The chondrodystrophic dog: A clinically relevant intermediate-sized animal model for the study of intervertebral disc-associated spinal pain. JOR Spine;1(1):e1011
135. Wilke HJ, Jungkunz B, Wenger K, Claes LE (1998) 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(1):15-19
136. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N (2001) Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. Spine;26(17):1873-1878
137. Miyazaki M, Hong SW, Yoon SH, Morishita Y, Wang JC (2008) Reliability of a magnetic resonance imaging-based grading system for cervical intervertebral disc degeneration. J Spinal Disord Tech;21(4):288-292
138. Zengerle L, Köhler A, Debout E, Hackenbroch C, Wilke H-J (2020) Nucleus replacement could get a new chance with annulus closure. European Spine Journal;29(7):1733-1741
139. Niemeyer F, Galbusera F, Tao Y, Kienle A, Beer M, Wilke HJ (2020) A Deep Learning Model for the Accurate and Reliable Classification of Disc Degeneration Based on MRI Data. Invest Radiol
140. Pimenta L, Marchi L, Coutinho E, Oliveira L (2012) Lessons Learned After 9 Years' Clinical Experience with 3 Different Nucleus Replacement Devices. Seminars in Spine Surgery;24(1):43-47
141. Ahsan MK, Matin T, Ali MI, Ali MY, Awwal MA, Sakeb N (2013) Relationship between physical work load and lumbar disc herniation. Mymensingh Med J;22(3):533-540

142. Pietila TA, Stendel R, Kombos T, Ramsbacher J, Schulte T, Brock M (2001) Lumbar disc herniation in patients up to 25 years of age. Neurol Med Chir (Tokyo);41(7):340-344
143. Pflaster DS, Krag MH, Johnson CC, Haugh LD, Pope MH (1997) Effect of test environment on intervertebral disc hydration. Spine (Phila Pa 1976);22(2):133-139
144. Cuéllar JM, Lanman TH (2017) "Text neck": an epidemic of the modern era of cell phones? The Spine Journal;17(6):901-902
145. Jensen MV, Tüchsen F, Ørhede E (1996) Prolapsed cervical intervertebral disc in male professional drivers in Denmark, 1981-1990: A longitudinal study of hospitalizations. Spine;21(20):2352-2355
146. Lan FY, Liou YW, Huang KY, Guo HR, Wang JD (2016) An investigation of a cluster of cervical herniated discs among container truck drivers with occupational exposure to whole-body vibration. J Occup Health;58(1):118-127
147. Anderst WJ, Donaldson WF, Lee JY, Kang JD (2015) Three-dimensional intervertebral kinematics in the healthy young adult cervical spine during dynamic functional loading. Journal of Biomechanics;48(7):1286-1293
148. Panjabi MM, Crisco JJ, Vasavada A, Oda T, Cholewicki J, Nibu K, Shin E (2001) Mechanical properties of the human cervical spine as shown by three-dimensional load-displacement curves. Spine (Phila Pa 1976);26(24):2692-2700
149. Miura T, Panjabi MM, Cripton PA (2002) A method to simulate in vivo cervical spine kinematics using in vitro compressive preload. Spine (Phila Pa 1976);27(1):43-48
150. Bell KM, Debski RE, Sowa GA, Kang JD, Tashman S (2019) Optimization of compressive loading parameters to mimic in vivo cervical spine kinematics in vitro. Journal of Biomechanics;87:107-113
151. Bernhardt P, Wilke HJ, Wenger KH, Jungkunz B, Bohm A, Claes LE (1999) Multiple muscle force simulation in axial rotation of the cervical spine. Clin Biomech (Bristol, Avon);14(1):32-40
152. Hofstetter M, GÉDet P, Doherr M, Ferguson SJ, Forterre F (2009) Biomechanical Analysis of the Three-Dimensional Motion Pattern of the Canine Cervical Spine Segment C4–C5. Veterinary Surgery;38(1):49-58
153. Schollhorn B, Burki A, Stahl C, Howard J, Forterre F (2013) Comparison of the biomechanical properties of a ventral cervical intervertebral anchored fusion device with locking plate fixation applied to cadaveric canine cervical spines. Vet Surg;42(7):825-831
154. Hall DA, Snelling SR, Ackland DC, Wu W, Morton JM (2015) Bending strength and stiffness of canine cadaver spines after fixation of a lumbar spinal fracture-luxation using a novel unilateral stabilization technique compared to traditional dorsal stabilization. Vet Surg;44(1):94-102
155. Meij BP, Suwankong N, Van der Veen AJ, Hazewinkel HA (2007) Biomechanical flexion-extension forces in normal canine lumbosacral cadaver specimens before and after dorsal laminectomy-discectomy and pedicle screw-rod fixation. Vet Surg;36(8):742-751
156. Grauer JN, Erulkar JS, Patel TC, Panjabi MM (2000) Biomechanical evaluation of the New Zealand white rabbit lumbar spine: a physiologic characterization. Eur Spine J;9(3):250-255
157. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Ausschuss für Arbeitsstätten. Rechnische Regeln für Arbeitsstätten. AR A23 Fluchtwege und Notausgänge, Flucht- und Rettungsplan. Dortmund: BAuA; 2007 (2017).

158. VDI Verein Deutscher Ingenieure e.V. VDI 2206. Entwicklungsmethodik für mechatronische Systeme. Düssendorf DE: VDI Verein Deutscher Ingenieure e.V.; 2004.
159. Goertzen DJ, Lane C, Oxland TR (2004) Neutral zone and range of motion in the spine are greater with stepwise loading than with a continuous loading protocol. An in vitro porcine investigation. J Biomech;37(2):257-261
160. item Industrietechnik GmbH (2017) Technische Daten zu Profile.
161. Wilke HJ, Wolf S, Claes LE, Arand M, Wiesend A (1995) Stability increase of the lumbar spine with different muscle groups. A biomechanical in vitro study. Spine (Phila Pa 1976);20(2):192-198
162. Nachemson A (1981) Disc Pressure Measurements. Spine;6(1):93-97
163. Schultz AB, Warwick DN, Berkson MH, Nachemson AL (1979) Mechanical Properties of Human Lumbar Spine Motion Segments—Part I: Responses in Flexion, Extension, Lateral Bending, and Torsion. Journal of Biomechanical Engineering;101(1):46-52
164. Gunzburg R, Parkinson R, Moore R, Cantraine F, Hutton W, Vernon-Roberts B, Fraser R (1992) A cadaveric study comparing discography, magnetic resonance imaging, histology, and mechanical behavior of the human lumbar disc. Spine (Phila Pa 1976);17(4):417-426
165. Grupp TM, Yue JJ, Garcia R, Jr., Basson J, Schwiesau J, Fritz B, Blömer W (2009) Biotribological evaluation of artificial disc arthroplasty devices: influence of loading and kinematic patterns during in vitro wear simulation. Eur Spine J;18(1):98-108
166. Adams MA, Hutton WC (1985) Gradual disc prolapse. Spine;10(6):524-531
167. Heuer F, Schmidt H, Wilke HJ (2008) The relation between intervertebral disc bulging and annular fiber associated strains for simple and complex loading. J Biomech;41(5):1086-1094
168. Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, Nelson IW, Dolan P (2000) Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration. Spine;25(13):1625-1636
169. Heuer F, Schmidt H, Claes L, Wilke HJ (2007) Stepwise reduction of functional spinal structures increase vertebral translation and intradiscal pressure. J Biomech;40(4):795-803
170. Teraguchi M, Yim R, Cheung JP, Samartzis D (2018) The association of high-intensity zones on MRI and low back pain: a systematic review. Scoliosis Spinal Disord;13:22
171. Namboothiri S, Gore S, Veerasekhar G (2018) Treatment of Low Back Pain by Treating the Annular High Intensity Zone (HIZ) Lesions Using Percutaneous Transforaminal Endoscopic Disc Surgery. Int J Spine Surg;12(3):388-392
172. Johnston SL, Campbell MR, Scheuring R, Feiveson AH (2010) Risk of herniated nucleus pulposus among U.S. astronauts. Aviat Space Environ Med;81(6):566-574
173. Belykh E, Krutko AV, Baykov ES, Giers MB, Preul MC, Byvaltsev VA (2017) Preoperative estimation of disc herniation recurrence after microdiscectomy: predictive value of a multivariate model based on radiographic parameters. Spine J;17(3):390-400
174. Choy DS (2000) Familial incidence of intervertebral disc herniation: an hypothesis suggesting that laminectomy and discectomy may be counterproductive. J Clin Laser Med Surg;18(1):29-32
175. Hegewald AA, Ringe J, Sittinger M, Thome C (2008) Regenerative treatment strategies in spinal surgery. Front Biosci;13:1507-1525
176. Choy WJ, Phan K, Diwan AD, Ong CS, Mobbs RJ (2018) Annular closure device for disc herniation: meta-analysis of clinical outcome and complications. BMC Musculoskelet Disord;19(1):290

177. Bailey A, Araghi A, Blumenthal S, Huffmon GV (2013) Prospective, multicenter, randomized, controlled study of anular repair in lumbar discectomy: two-year follow-up. Spine (Phila Pa 1976);38(14):1161-1169
178. Klassen PD, Bernstein DT, Köhler HP, Arts MP, Weiner B, Miller LE, Thomé C (2017) Bone-anchored annular closure following lumbar discectomy reduces risk of complications and reoperations within 90 days of discharge. J Pain Res;10:2047-2055
179. Strenge KB, DiPaola CP, Miller LE, Hill CP, Whitmore RG (2019) Multicenter study of lumbar discectomy with Barricaid annular closure device for prevention of lumbar disc reherniation in US patients: A historically controlled post-market study protocol. Medicine (Baltimore);98(35):e16953
180. Vukas D, Ledić D, Grahovac G, Kolić Z, Rotim K, Vilendecić M (2013) Clinical outcomes in patients after lumbar disk surgery with annular reinforcement device: two-year follow up. Acta Clin Croat;52(1):87-91
181. Krutko AV, Baykov ES, Sadovoy MA (2016) Reoperation after microdiscectomy of lumbar herniation: Case report. Int J Surg Case Rep;24:119-123
182. Grant JP, Oxland TR, Dvorak MF (2001) Mapping the structural properties of the lumbosacral vertebral endplates. Spine (Phila Pa 1976);26(8):889-896
183. Mohammad-Shahi MH, Nikolaou VS, Giannitsios D, Ouellet J, Jarzem PF (2013) The effect of angular mismatch between vertebral endplate and vertebral body replacement endplate on implant subsidence. J Spinal Disord Tech;26(5):268-273
184. Jensen MV, Tuchsen F, Orhede E (1996) Prolapsed cervical intervertebral disc in male professional drivers in Denmark, 1981-1990. A longitudinal study of hospitalizations. Spine (Phila Pa 1976);21(20):2352-2355
185. Coskun Beyan A, Demiral Y, Dilek B, Alici NS, Bediz C, Cimrin A (2018) Skydiving and the risk of cervical disc herniation. Int J Occup Med Environ Health;31(2):243-249
186. Panjabi MM, Miura T, Cripton PA, Wang JL, Nain AS, DuBois C (2001) Development of a system for in vitro neck muscle force replication in whole cervical spine experiments. Spine (Phila Pa 1976);26(20):2214-2219
187. Panjabi MM, Cholewicki J, Nibu K, Grauer J, Babat LB, Dvorak J (1998) Critical load of the human cervical spine: an in vitro experimental study. Clin Biomech (Bristol, Avon);13(1):11-17
188. Patwardhan AG, Havey RM, Ghanayem AJ, Diener H, Meade KP, Dunlap B, Hodges SD (2000) Load-carrying capacity of the human cervical spine in compression is increased under a follower load. Spine (Phila Pa 1976);25(12):1548-1554
189. Moroney SP, Schultz AB, Miller JA (1988) Analysis and measurement of neck loads. J Orthop Res;6(5):713-720

A. Appendix

Appendix 1 In vivo gemessene Bewegungsumfänge, Werte nach Pearcy [105] angepasst an das Koordinatensystem laut ISO 2631 [11]

Primäre Bewegung	*Segment*	*Begleitbewegungen*		
		Flexion-Extension in °	Seitneigung in °	Axiale Rotation in °
Flexion	L1/L2	**8 (5)**	-1 (1)	1 (1)
	L2/L3	**10 (2)**	0 (1)	0
	L3/L4	**12 (1)**	-1 (1)	-1
	L4/L5	**13 (4)**	0 (2)	0
	L5/S1	**9 (6)**	0 (1)	-1
Extension	L1/L2	**-5 (2)**	0 (1)	1
	L2/L3	**-3 (2)**	0 (1)	0
	L3/L4	**-1 (1)**	0 (1)	0
	L4/L5	**-2 (1)**	1 (1)	1
	L5/S1	**-5 (4)**	0 (1)	1
Seitneigung	L1/L2	-2 (2)	**5 (2)**	0
nach rechts	L2/L3	-1 (1)	**5 (1)**	1
	L3/L4	-1 (2)	**5 (3)**	1
	L4/L5	0 (2)	**3 (2)**	1
	L5/S1	2 (3)	**0 (2)**	0
Seitneigung	L1/L2	-4 (3)	**-6 (2)**	0
nach links	L2/L3	-3 (1)	**-6 (3)**	-1
	L3/L4	-2 (2)	**-5 (3)**	-1
	L4/L5	-1 (2)	**-2 (3)**	-1
	L5/S1	0 (3)	**2 (3)**	-2
axiale Rotation	L1/L2	0 (2)	3 (2)	**1**
nach links	L2/L3	0 (1)	3 (2)	**1**
	L3/L4	0 (2)	3 (2)	**2**
	L4/L5	0 (3)	2 (2)	**2**
	L5/S1	0 (3)	-1 (1)	**0**
axiale Rotation	L1/L2	0 (2)	-3 (2)	**-1**
nach rechts	L2/L3	0 (2)	-4 (2)	**-1**
	L3/L4	0 (1)	-3 (2)	**-1**
	L4/L5	0 (4)	-1 (2)	**-1**
	L5/S1	0 (2)	2 (2)	**-1**

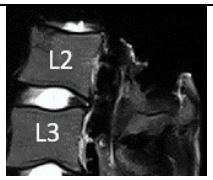
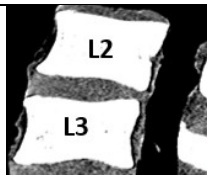
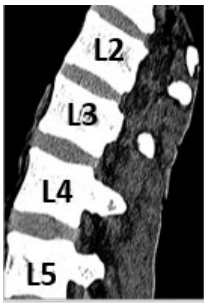
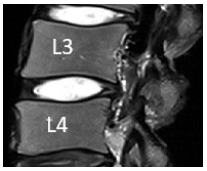
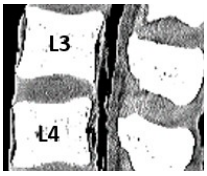
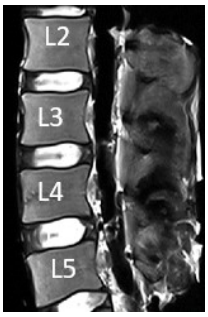
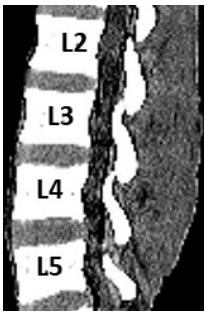
Appendix 2 Präparateübersicht

Appendix 2.1 Präparate für die Testung eines Nukleusersatzes in Kombination mit einem Anulusverschluss

Präparat	Segment	Geschlecht	Alter	Knochendichte in mgCaHA/cm³	Bandscheibenhöhe posterior, in mm	Pfirrmann-Grad
1647	L3-L4	m	68	164,0	10,4	2
	L5-S1				8,5	3
1652	L2-L3	w	61	99,1	7,6	2
	L4-L5				7,2	3
1809	L3-L4	m	57	78,3	8,5	2
	L5-S1*					
1603	L5-S1	w	72	101,0	7,4	3
	L3-L4*					
Median			64,5	100,1	8,1	2,5
(Min, Max)			(57, 72)	(78,3, 164,0)	(7,2, 10,4)	(2, 3)

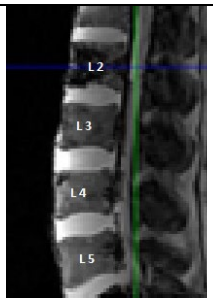
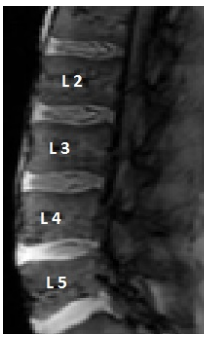
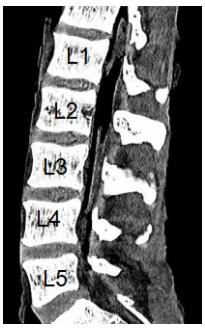
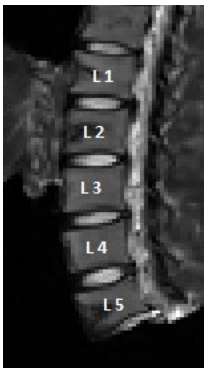
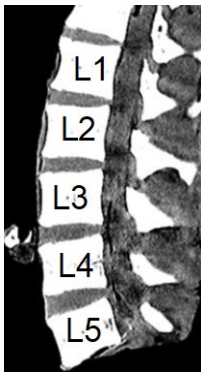
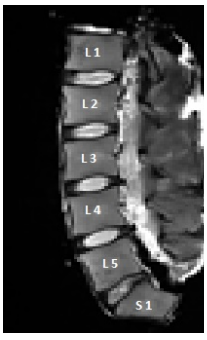
*Diese Bewegungssegmente sind nicht herniert.

Appendix 2.2 Präparate für die Evaluierung existierender Standards und der Entstehung eines lumbalen Bandscheibenvorfalls unter physiologischen Bedingungen

Präparat	Segment	Geschlecht	Alter in Jahren	Pfirrmann-Grad	MRT	CT
2130	L2-L3	m	26	2		
2133	L2-L3	w	24	1		
	L4-L5*			1		
2134	L3-L4	m	26	1		
2138	L2-L3	m	33	1		
	L4-L5			2		
Median			26	1		
(Min, Max)			(24, 33)	(1, 2)		

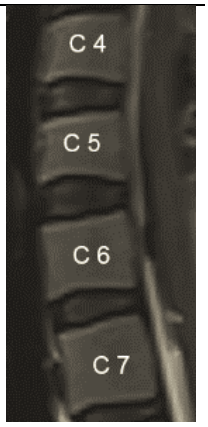
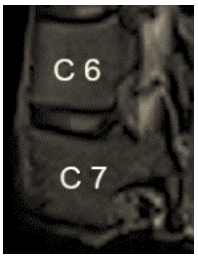
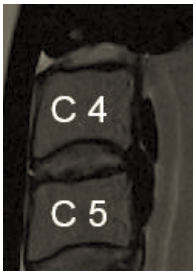
*Dieses Bewegungssegment ist nicht herniert. Die größte Aufweitung des Defekts auf eine Größe von 1,2 mm x 6,5 mm konnte aufgrund der geringen posterioren Höhe des Bandscheibenfachs nicht mehr durchgeführt werden.

Appendix 2.3 Präparate für die Untersuchung des Rezidivrisikos von lumbalen Bandscheibenvorfällen und einem nicht ossär verankerten Anulusverschluss unter physiologischen Bedingungen

Präparat	Segment	Geschlecht	Alter in Jahren	Pfirrmann-Grad	MRT	CT
2036	L2-L3	m	40	1		n.a.
	L4-L5*			1		
2072	L3-L4	m	53	1-2		
	L5-S1			1-2		
2129	L2-L3		19	1		
	L4-L5*			1		
2132	L2-L3	m	31	1		n.a.
	L4-L5			1		
Median			35,5	1		
(Min, Max)			(19, 53)	(1, 1-2)		

*Diese Bewegungssegmente sind nicht herniert. Es wurde kein Anulusverschluss implantiert.

Appendix 2.4 Präparate für die Untersuchung der Entstehung eines zervikalen Bandscheibenvorfalls unter physiologischen Bedingungen

Präparat	Segment	Geschlecht	Alter in Jahren	Pfirrmann-Grad	MRT
2128	C4-C5	m	58	4	
	C6-C7			4	
2129	C6-C7	m	19	2	
2130	C4-C5	m	26	3	
	C6-C7			2	
2131	C4-C5		40	3	
Median (Min, Max)			33 (19, 58)	3 (2, 4)	

Appendix 3 Anforderungsliste Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator

Appendix 3.1 Produkteigenschaften

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
1	F	Geometrie	Der Aufbau muss durch eine Tür tragbar sein (B x H x T)	1 x 1,5 x 1,5	m^3
2	F	Gewicht	Maximalgewicht der Konstruktion	100	kg
3	F	Energie	Netzspannung	230	V
4	W	Werkstoff	Gewicht möglichst gering (z. B. Aluminium)		
5	W		Oberfläche desinfizierbar (z. B. Eloxiertes Aluminium) oder abdeckbar		
6	W	Schnittstellen	Flexible Datenschnittstelle (z. B. USB)		
7	F	Steuerungsart	PC Steuerung über Schnittstelle		
8	W	Regelung	möglichst unkomplizierte Regelung/Steuerung		
9	F	Antrieb	elektrischer Antrieb, (z. B. Servomotor, Schrittmotor)		
10	W		Auflösung der Rotationsgeschwindigkeit [11, 115]	1	°/sec
11	F	Messmittel	Kraft-Momenten-Aufnehmer (6 Komponenten)		
12	F		aktuelle Position der Motoren bestimmbar		
13	W		ein Wegmesser soll verwendet werden		
14	W	Proben-aufnehmer	in Kunststoff zementierte Hunde- und Kaninchenknochen aufnehmen	36-40	cm
15	W		Verfügbare Flansche verwenden		
16	F	Gerüst	ein stabiles Grundgerüst		
17	F	Umrüstbarkeit	Wirbelsäulen verschiedener Länge einspannbar (Hund und Kaninchen)	5-40	cm
18	F	Eletronik	Datenerfasssung (z. B. AD-Wandler, DA, MC)		
19	W	Bauteilanzahl	möglichst gering	<500	
20	F	Gelenke	Lager und Gelenke möglichst reibungsarm		

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.2 Physikalische Funktion

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
21	W	Bewegungsart	Möglichkeit für gekoppelte Bewegungen		
22	F	Geschwindigkeit der Simulation	quasistatische Testung [115]	10	°/min
23	W		dynamisch [28]	1,5-5	Hz
24	F	Prüfmoment	Prüfmoment muss vom Antrieb aufgebracht werden [152-156, 159]	0,3-5,59	Nm
25	W	Steuerung	kraft- und weggesteuert		
26	W	Druckmessung	Anschluss einer Druckmesssonde		

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.3 Herstellbarkeit/Fertigung

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
27	W	Entwicklungs-aufwand	möglichst gering		
28	W	Fertigungsaufwand	Verfügbarkeit von Fertigungsmitteln in der Werkstatt		

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.4 Sicherheit

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
29	W	Hygiene	Desinfizierbarkeit mit Iso-Septol		
30	W	Sicherheit	Reduzierung der Verletzungsgefahr während Betrieb		
31	W		Sicherheitsfaktor	2	
32	F		Stromlose Bremse		
33	F	elektrische Sicherheit	Überspannungschutz		

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.5 Montierbarkeit

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
34	W	Montage	kurze Einweisung in Bedienung		
35	W		verfügbares Werkzeug verwenden		
36	W	Rüsten	Testpräparate unkompliziert einspannbar, montierbar, einsetzbar		
37	W	Auswechseln/ Umrüsten	unkomplizierte Umrüstbarkeit der Bauteile		
38	W	Modularität	demontierbar in verschiedene Module		

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.6 Wirtschaftlichkeit

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
39	F	Kosten des Gesamtaufbaus	geringe bis mittlere Kosten	≤ 5.000	€

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.7 Ergonomie

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
40	W	Bedienung	Bedienelemente ergonomische Aspekte einhalten/beachten		
41	W	Arbeitshöhe	Höhe in gerader sitzender/stehender Position	80	cm

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.8 Transport

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
42	F	Transportierbarkeit	bei Nichtgebrauch verstaubar, im Betrieb großer Messraum	1 x 1,5 x 1,5	m^3
43	W		durch geringes Gewicht tragbar oder durch Rollen schiebbar		
44	W		Konstruktion möglichst kompakt und leicht		
45	F		Konstruktion dahingehend ausgelegt, dass beim Transport nichts beschädigt wird		
46	W	Modularität	demontierbar in verschiedene Module		

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.9 Gebrauch/Nutzung

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
47	F	elektrische Versorgung	Maximalwert der Spannung	230	V
48	F	Verwendbarkeit/ Einsatzgebiet	Testung von tierischem Material, Einsatzgebiet in desinfizierbarer, leicht zu reinigenden Umgebung		
49	W	Handhabung	Bedienung innerhalb weniger Stunden erlernbar		
50	F	Testumgebung	Bewegungsmarker des Vicon-Systems müssen von den Kameras erkennbar sein		
51	F		Simultane Bewegungsaufnahme während des Flexibilitätstests		
52	F	Kalibrierung	möglichst selten, aber vor jeder Nutzung	≥1	d
53	W		möglichst unkompliziert und schnell	<1	h
54	F	Nullabgleich	vor jeder Testung	1	/Test

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.10 Instandhaltung

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
55	W	Reparatur	Teile sollen unkompliziert austauschbar sein		
56	W		Normteile zur leichteren Austauschbarkeit verwenden		
57	W	Wartung	möglichst wartungsarmes System	>30	d
58	W		möglichst keine Schmierstoffe		

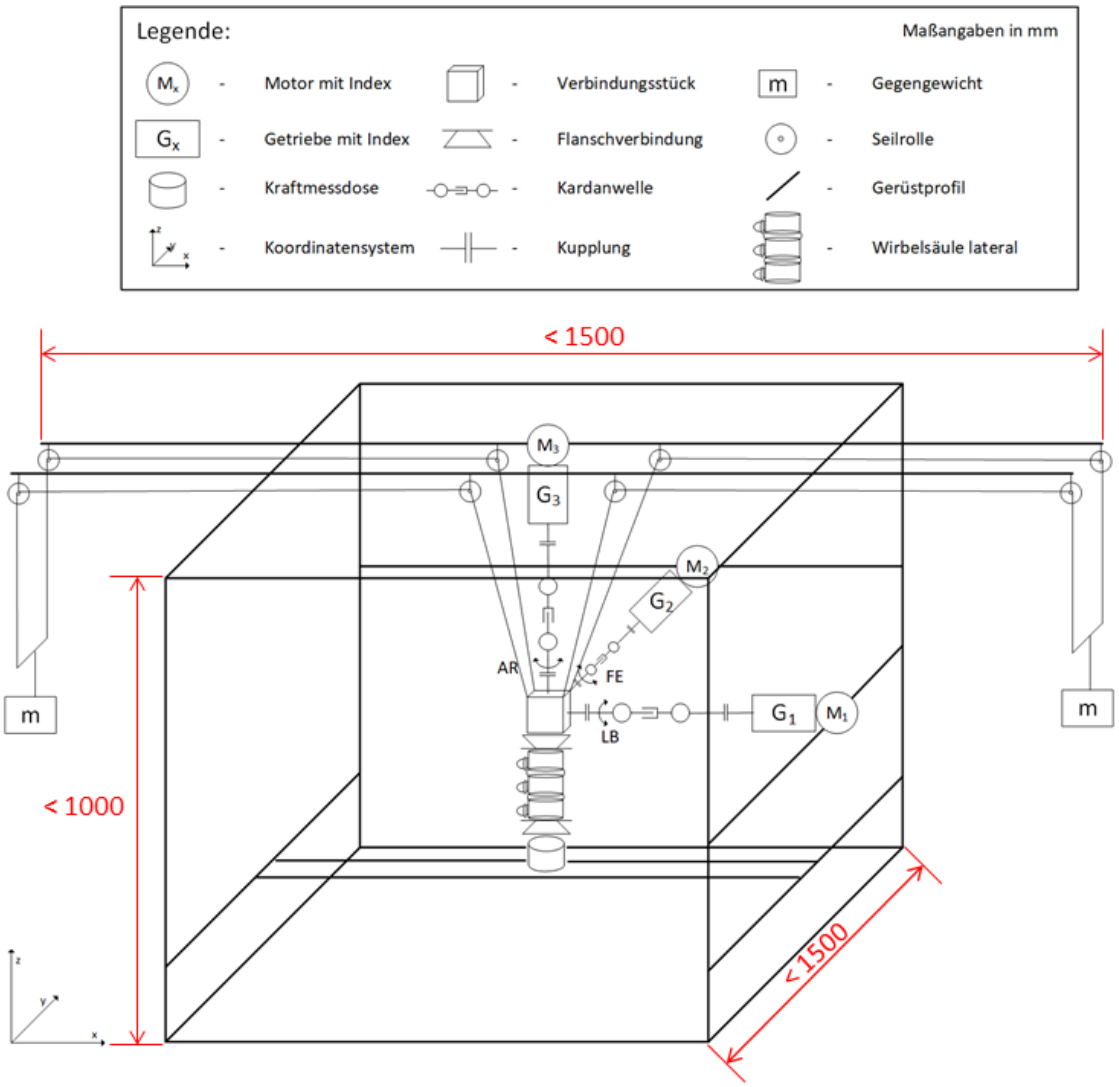
F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 3.11 Recycling

Nr.	Art	Titel	Anforderung	Wert	Einheit
59	W	Defekte Teile	defekte Teile sollten leicht reparierbar sein		
60	W	Umweltschutz	Verzicht auf Sondermüll/ umweltgefährdende Stoffe		

F-Festforderung, W-Wunschanforderung

Appendix 4 Finales Konzept des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulators

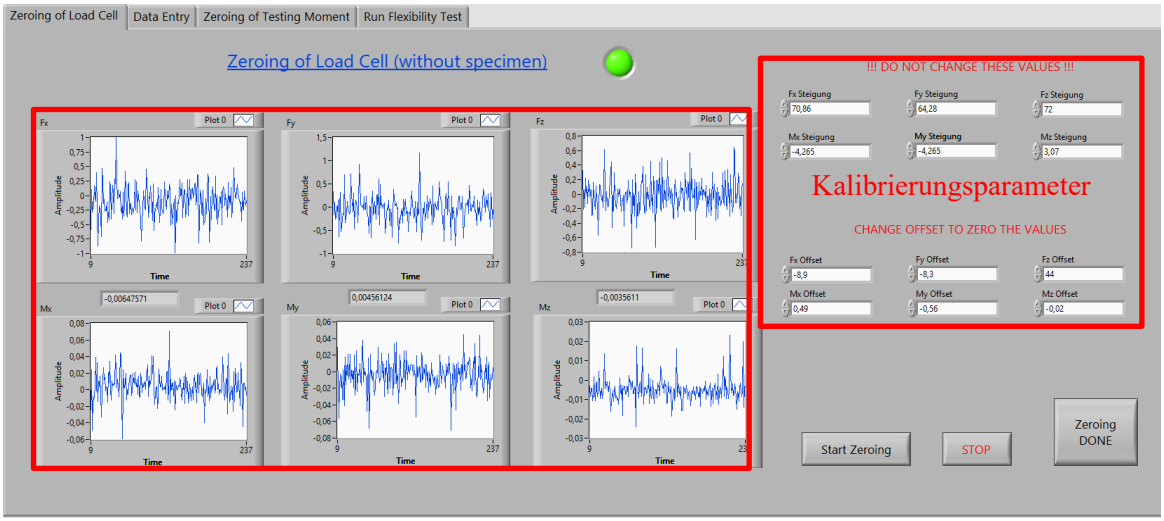


Appendix 5 Detaillierte Informationen über die für den Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator verwendeten Hauptkomponenten

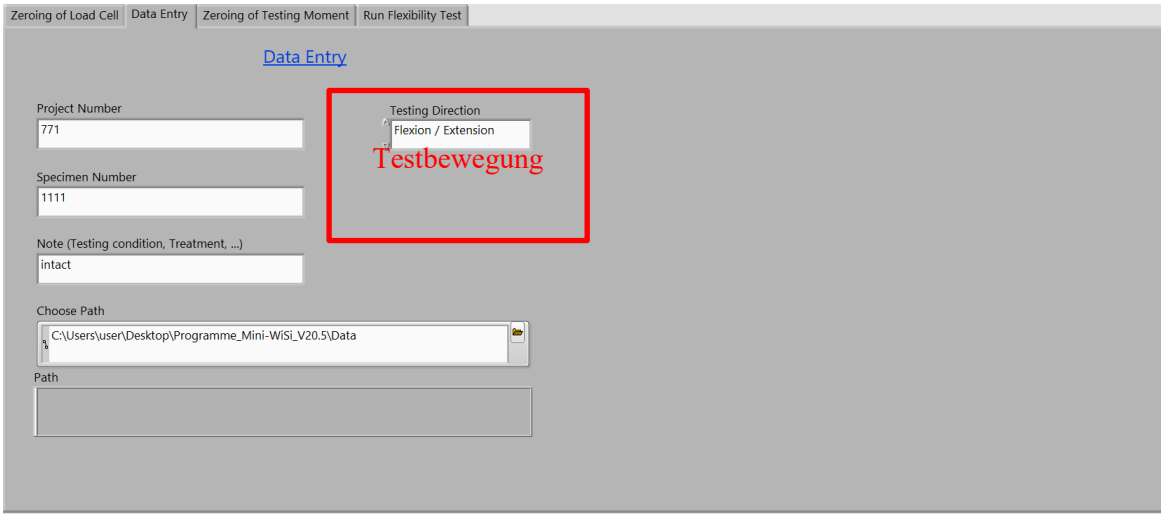
Baugruppe	Komponente	Typ	Messbereich (Genauigkeit)	Hersteller
Antrieb	Bürstenloser Gleichstrommotor Planetengetriebe	XBP042713-06 i = 45,56	(±0,015°)	Ott GmbH & Co. KG, Deißlingen, Deutschland
Regeleinheit	Servoregler	AMI1060-01		Ott GmbH & Co. KG, Deißlingen, Deutschland
Steuereinheit	USB-CAN-Adapter	AMI1050-01		Ott GmbH & Co. KG, Deißlingen, Deutschland
Messaufnehmer	Kraft-Momenten-Aufnehmer (6 Komponenten)		< 250 N < 15 Nm	
Auswerteeinheit	DAQ-Karte	NI USB-6210		National Instruments

Appendix 6 Benutzeroberfläche der Software des Miniatur-Wirbelsäulenbelastungssimulator

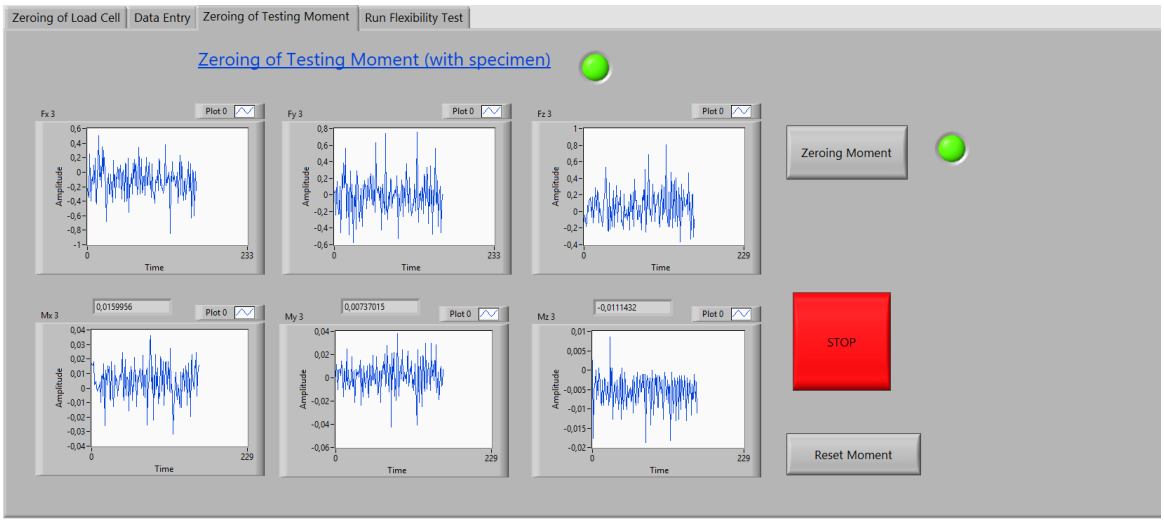
Appendix 6.1 Nullabgleich des Kraft-Momenten-Aufnehmers



Appendix 6.2 Dateneingabe-Maske



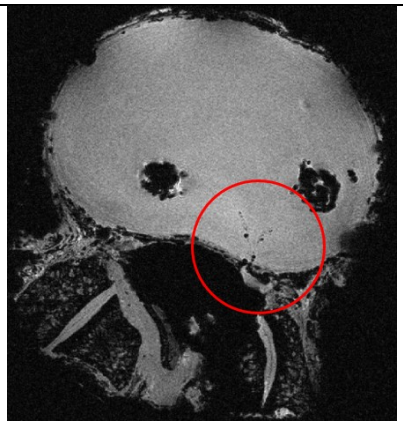
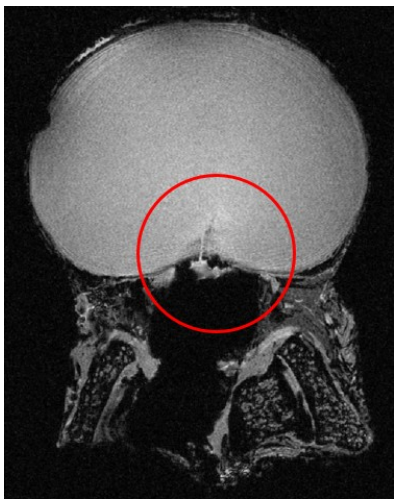
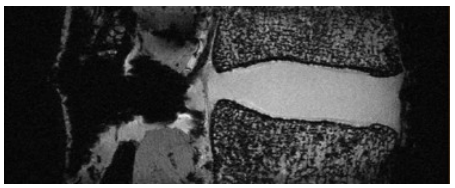
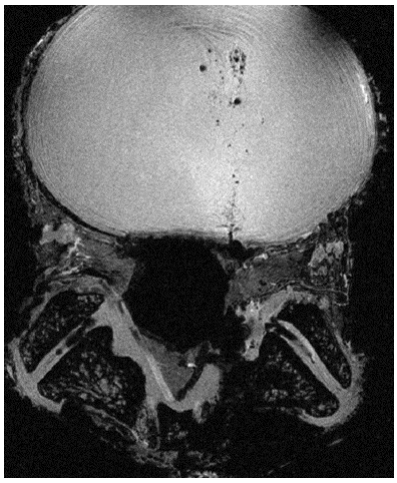
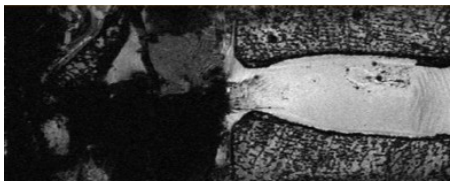
Appendix 6.3 Nullabgleich des Testmoments



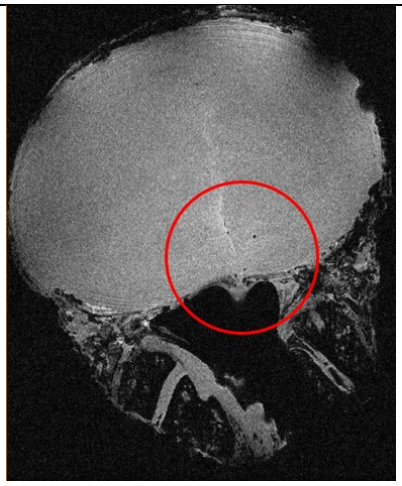
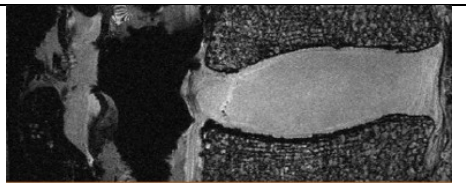
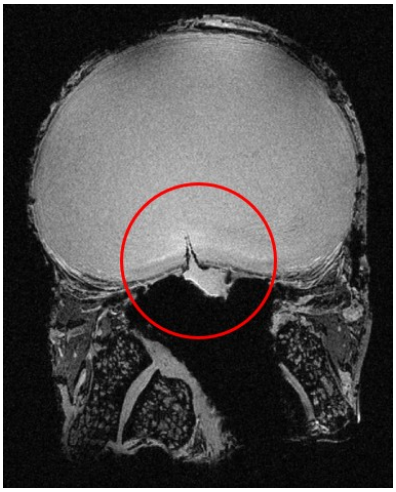
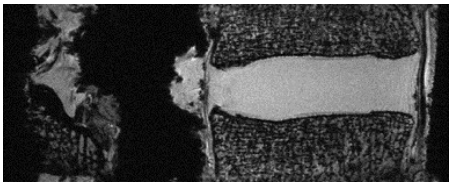
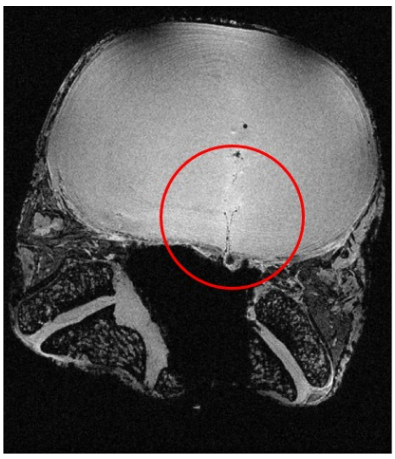
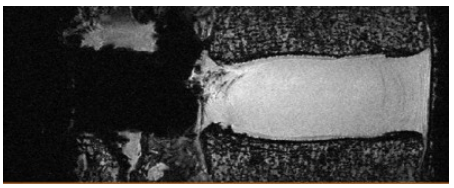
Appendix 6.4 Durchführung des Flexibilitätstests



Appendix 7 Analyse der Transversal- und Sagittalebene der Bandscheiben im Kleintier-MRT, bei denen durch Simulation von Alltagsaktivitäten versucht wurde, Herniationen zu provozieren

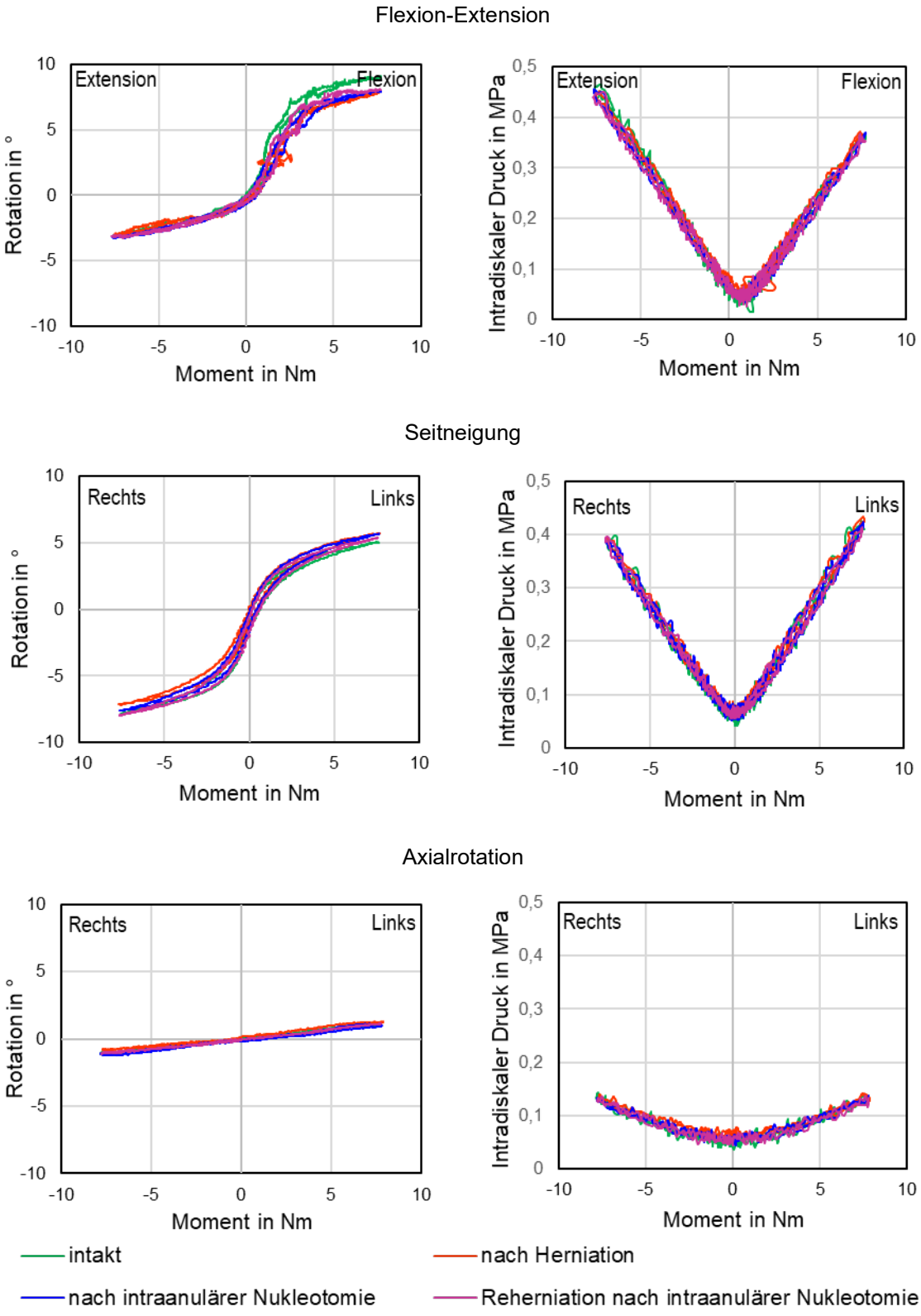
Präparat	Transversalebene	Sagittalebene
2130 L2-L3		n.a.
2133 L2-L3		
2133 L4-L5		

Fortsetzung Appendix 6: Analyse der Transversal- und Sagittalebene der Bandscheiben im Kleintier-MRT, bei denen durch Simulation von Alltagsaktivitäten versucht wurde, Herniationen zu provozieren

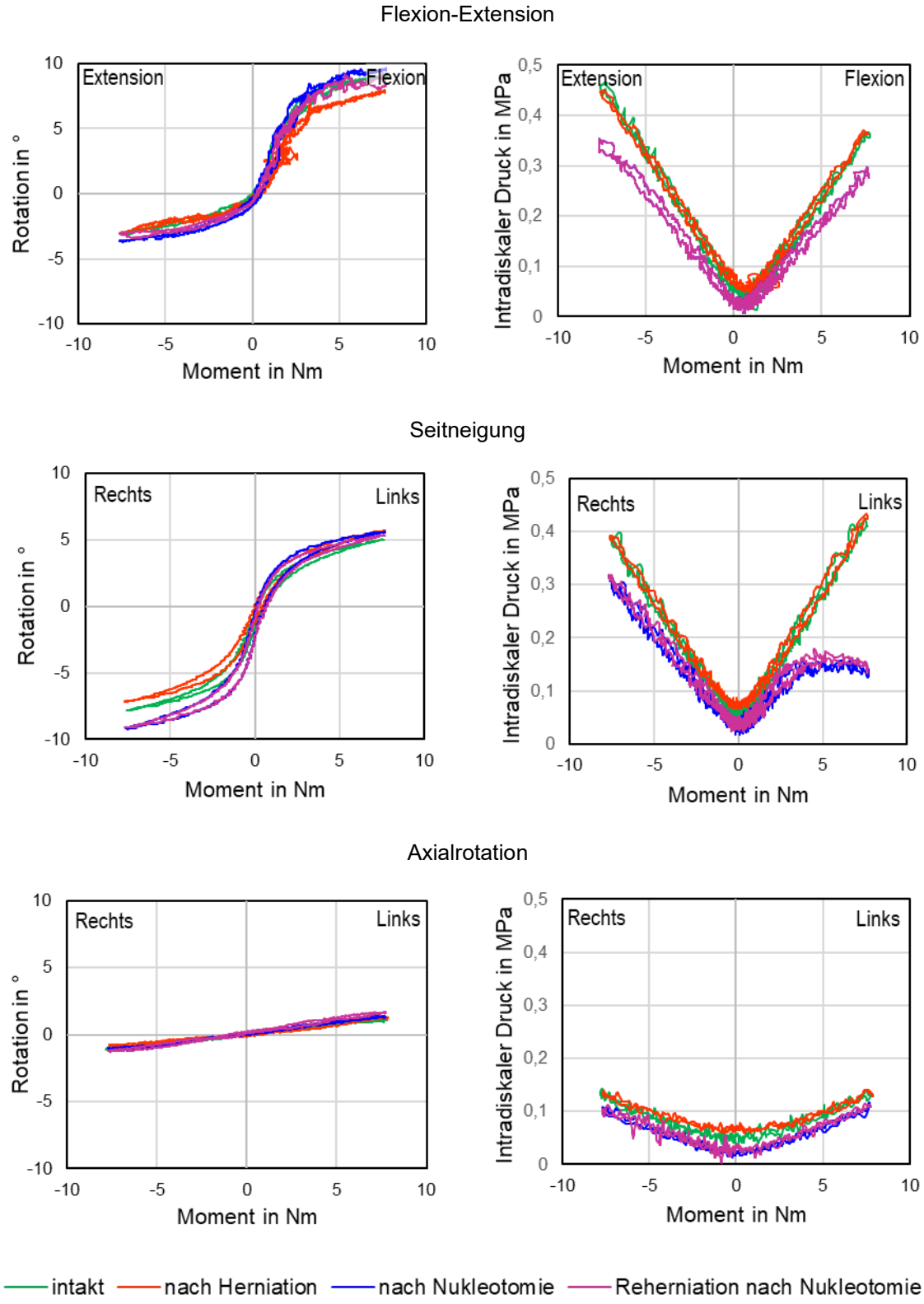
2134 L3-L4		
2138 L2-L3		
2138 L4-L5		

Appendix 8 Verformungs- und Intradiskale Druck-Hysterese…

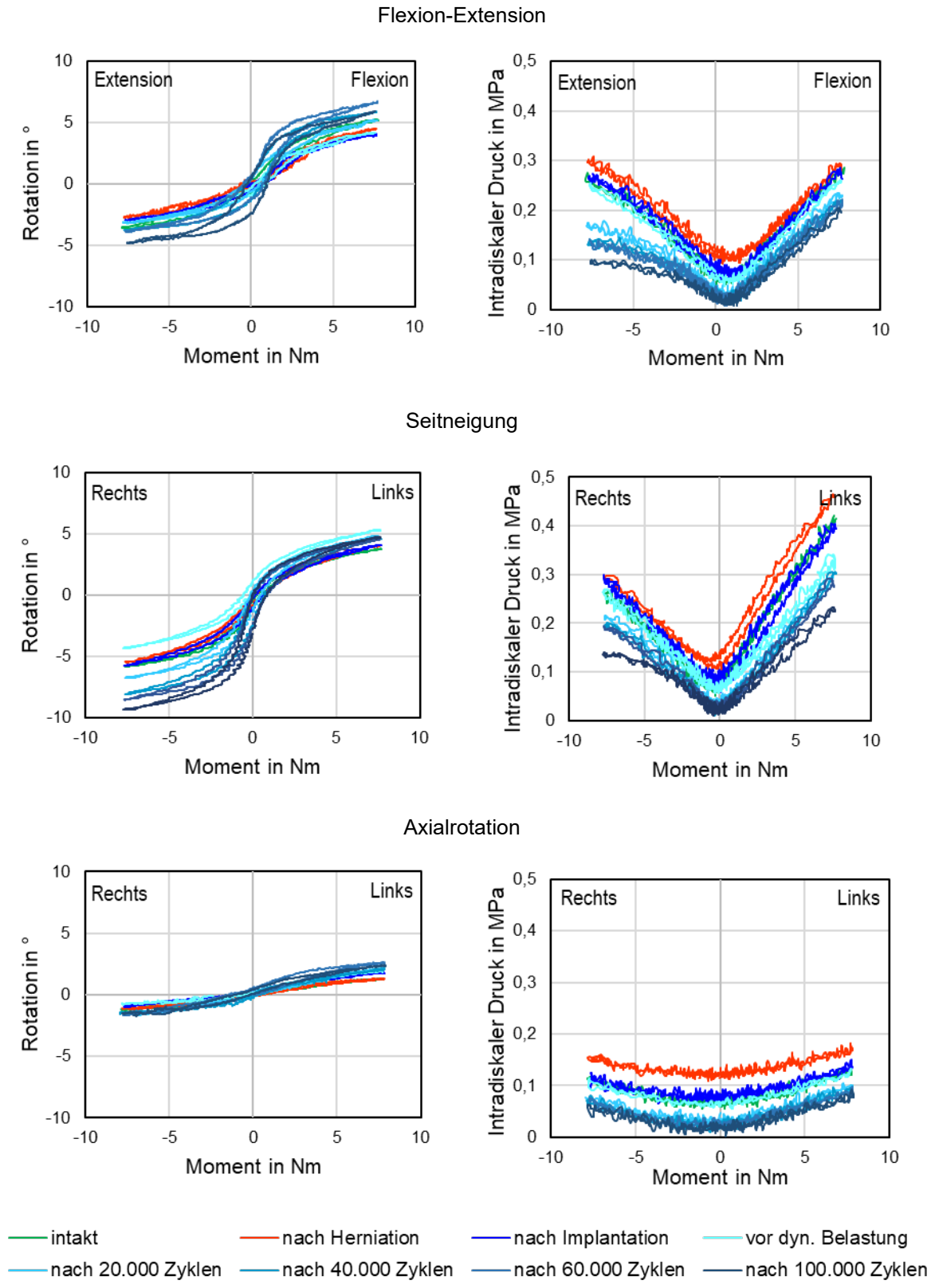
Appendix 8.1 …eines Bewegungssegments, das nach der „intraanulären Nukleotomie“ rehernierte



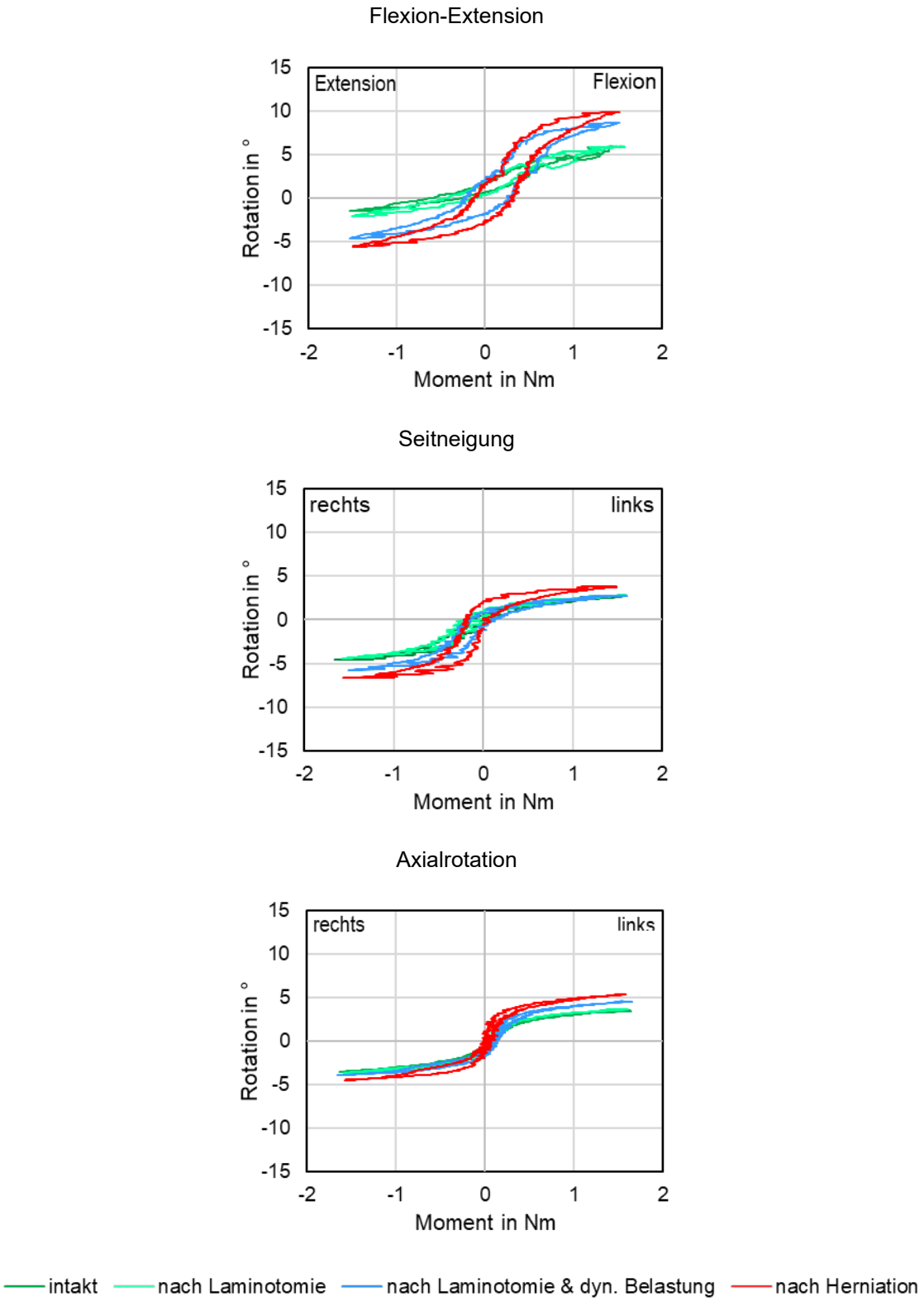
Appendix 8.2 …eines Bewegungssegments, das nach der Nukleotomie rehernierte



Appendix 8.3 …eines Bewegungssegments mit 100.000 Zyklen dynamischer Belastung nach Implantation des nicht ossär verankerten Anulusverschluss



Appendix 8.4 …des zervikalen Bewegungssegments mit 100.000 Zyklen dynamischer Belastung nach Implantation des nicht ossär verankerten Anulusverschluss



Appendix 9 Vergleich und Limitationen der in dieser Arbeit untersuchten Therapiemethoden für Bandscheibenvorfälle

Theapieform	Sequestrek-tomie	Anulusverschluss (AV) [83]	Nukleusersatz (NE) [67]	NE + ossär verankerter AV	nativer Nukleus + nicht ossär verankerter AV
Defektgröße	4 mm	6 x 10 mm	5 - 6 mm cut	6 x 10 mm	4 mm
physiologisches Testprotokoll	ja	nein	nein	nein	ja
Langzeittestung mit Hula-Hoop (100.000 Zyklen)	nein	ja	ja	ja	ja
Anzahl Versagen	0 von 6	0 von 6	3 von 6	0 von 6	5 von 6
Versagen durch			Implantat-extrusion (n = 3)		Nukleus-extrusion (n = 4)
					Implantat-migration (n = 2)