

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie am
Klinikum rechts der Isar**

(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer)

**Evaluation des Nutzens von humaner
demineralisierter Knochenmatrix (DBM) bei HWS-
Spondylodesen**

Johann Alois Kogler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Jens Lehmberg
2. Priv.-Doz. Dr. Peter Prodingner

Die Dissertation wurde am 14.03.2019 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.10.2019
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung.....	7
2 Material und Methoden	11
2.1 Patientenkollektiv	11
2.2 Studiendesign	11
2.3 Operationsmethode.....	11
2.4 Datenerhebung	12
2.4.1 Klinische Daten	12
2.4.2 Radiologische Daten	12
2.4.3 Fragebogen.....	14
2.5 Statistische Auswertung.....	15
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Patientenkollektiv	16
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung, Anzahl der Segmente	16
3.1.2 Zeit bis zur Kontrolluntersuchung.....	17
3.1.3 Klinik präoperativ	18
3.2 Radiologische Daten	19
3.2.1 Fusion	19
3.2.2 Sinterung.....	20
3.2.3 Alignment.....	22
3.3 Klinische Daten	23
3.3.1 Schmerz.....	23
3.3.2 Myelopathie.....	23
3.3.3 Lebensqualität.....	24
4 Diskussion	25
4.1.1 Radiologische Ergebnisse.....	26
4.1.2 Klinische Ergebnisse.....	28
4.1.3 Schlussfolgerung	29
5 Zusammenfassung	30

6	Literaturverzeichnis	31
7	Anhang.....	39
8	Lebenslauf	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Degeneration eines Wirbelkörpersegmentes der subaxialen HWS, übernommen aus Tracy et al. (2010)	7
Abbildung 2: Smith–Robinson-Methode mit Beckenkammspan, übernommen aus Herkowitz (1992).....	8
Abbildung 3: NUBIC® Cage	12
Abbildung 4: Funktionsaufnahmen in Extension (linkes Bild) und Flexion (rechtes Bild), übernommen aus Kaiser et al. (2009)	13
Abbildung 5: Segmenthöhe am 1. postoperativen Tag (links) und Verlaufskontrolle (rechts).....	13
Abbildung 6: Beurteilung des Alignments nach Laing (hier: Lordose)	14
Abbildung 7: Boxplot der Zeit bis zur Kontrolluntersuchung in Monaten nach der OP für beide Patientengruppen	17
Abbildung 8: Boxplot der präoperativen Schmerzen in der VAS	19
Abbildung 9: Anzahl der fusionierten Segmente in Prozent	20
Abbildung 10: Anzahl der gesinterten Segmente in Prozent	21
Abbildung 11: Veränderung des Alignments in Prozent	22
Abbildung 12: Entwicklung der Myelopathie nach der OP in Prozent.....	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika von Fall- und Kontrollgruppe als prozentualer Anteil bzw. als Mittelwert (\pm Standardabweichung), p-Wert nach ANOVA (Alter, Zeit bis zur Kontrolluntersuchung) und Chi-Quadrat (Geschlecht, Anzahl der Segmente, Cage Größe)	16
Tabelle 2: Klinische Beschwerden der Patienten vor der Operation, p-Wert nach ANOVA (Schmerz VAS prä-OP, EuroQOL Index prä-OP) und Chi-Quadrat (Dauer der Beschwerden)	18
Tabelle 3: Fusion in Fall- und Kontrollgruppe abhängig von der Anzahl der Segmente, p-Wert nach Chi-Quadrat	20
Tabelle 4: Sinterung in Fall- und Kontrollgruppe abhängig von der Anzahl der Segmente, p-Wert nach Chi-Quadrat	21
Tabelle 5: Veränderung des zervikalen Alignments zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung seit der OP (g=gleich, b=besser, s=schlechter), p-Wert nach Chi-Quadrat.....	22
Tabelle 6: Veränderung von Schmerzen und Myelopathie zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung im Vergleich zum präoperativen Zustand (g=gleich, b=besser, s=schlechter), p-Wert nach Chi-Quadrat und ANOVA (VAS-Schmerz)	23

Tabelle 7: Differenz der EuroQOL-Index Werte zum Zeitpunkt der
Kontrolluntersuchung im Vergleich zu den präoperativen Werten, p-
Wert nach ANOVA..... 24

Abkürzungsverzeichnis

ACDF	anteriore zervikale Diskektomie und Fusion
BMP	bone-morphogenetic-protein
DBM	demineralisierte Knochenmatrix (demineralized bone matrix)
HWS	Halswirbelsäule
TGF- β	transforming-growth-factor- β
IGF	Insulin-like growth factor
PEEK	Polyetheretherketon

1 Einleitung

Bandscheibenbedingte Erkrankungen sind eine Volkskrankheit. Sie sind der Grund für 17% aller Neuzugänge der Berufs- und Erwerbsunfähigkeitsrenten und verursachen in der Allgemeinarztpraxis ca. 10 % der Arztbesuche, beim Orthopäden sogar 50%. (Krämer 2014). Die demografische Entwicklung, eine verbesserte medizinische Versorgung und auch eine erhöhte Erwartungshaltung der Patienten führen immer häufiger zu chirurgischen Eingriffen (Meyer F 2008). Der Krankenhausreport 2013 des AOK-Bundesverbands zeigt in den Jahren 2005-2010 eine Verdopplung der Wirbelsäulenoperationen in Deutschland (Klauber 2013). Im Laufe des Lebens durchlaufen alle an der Wirbelsäule beteiligten Strukturen einen physiologischen Verschleißprozess. Pathologisch-anatomische Untersuchungen haben gezeigt, dass fast jeder Mensch bereits ab dem 30. Lebensjahr degenerative Veränderungen der Bandscheiben aufweist. In Folge dieser früh einsetzenden Degeneration kommt es mit zunehmenden Alter zu reaktiven Veränderungen der Wirbelkörper. Spondylose und Osteochondrose lassen sich bei annähernd 100% der 80 bis 90-Jährigen nachweisen. Die Diskusdegeneration kann weitgehend symptomfrei verlaufen, verursacht jedoch in den unteren Abschnitten der Hals- und Lendenwirbelsäule häufig Beschwerden. Dabei betrifft etwa ein Drittel der diagnostizierten Wirbelsäulenerkrankungen die Halswirbelsäule (Krämer 2014).

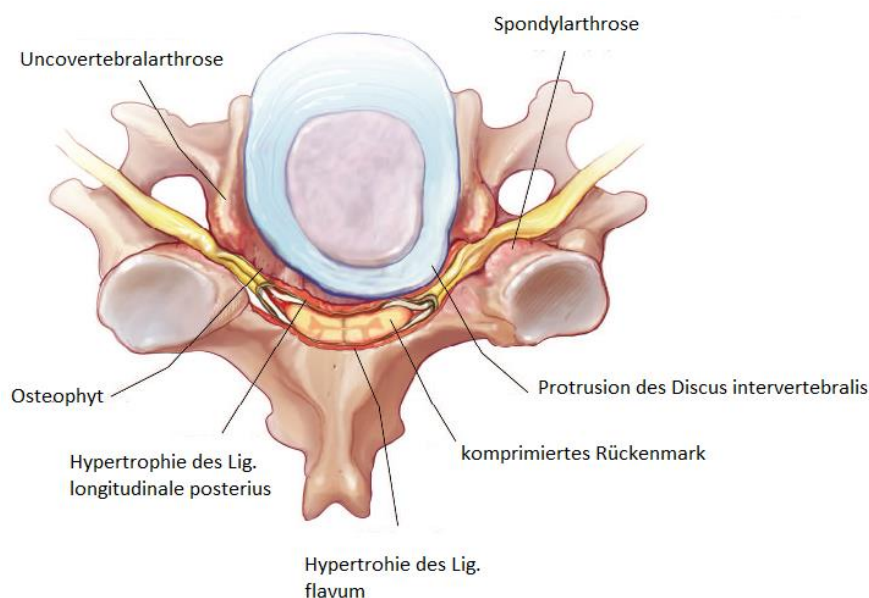


Abbildung 1: Degeneration eines Wirbelkörpersegmentes der subaxialen HWS, übernommen aus Tracy et al. (2010)

Am Ende einer degenerativen Kaskade, die durch die zervikale Diskusdegeneration angestoßen wird, können wichtige nervale Strukturen komprimiert und irritiert werden. Klinisch unterscheidet man dabei die zervikale Myelopathie von der zervikalen Radikulopathie, je nachdem ob Symptome einer Kompression des Myelons oder einer Nervenwurzel im Vordergrund stehen.

Um im Falle einer zervikalen Myelopathie das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, bzw. im Falle einer zervikalen Radikulopathie Schmerzen zu reduzieren kann eine chirurgische Dekompression der betroffenen Abschnitte indiziert sein. Dabei ist die Diskektomie mit anteriorem Zugang Goldstandard. Um das leere Bandscheibenfach zu füllen und eine Spondylodese zu erreichen werden verschiedene Interponate verwendet.

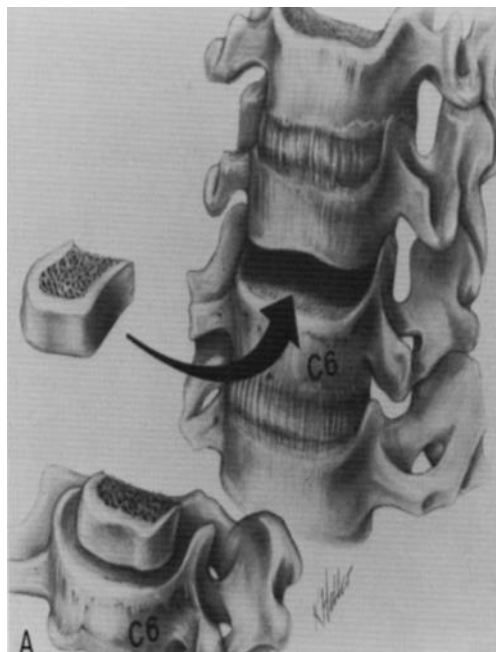


Abbildung 2: Smith–Robinson-Methode mit Beckenkammspan, übernommen aus Herkowitz (1992)

Seit ihrer Entwicklung in den 1950er Jahren durch Smith und Robinson, Cloward, sowie Bailey und Badgley wurde das Verfahren der anterioren zervikalen Diskektomie und Fusion (ACDF) immer wieder modifiziert und verbessert (Smith et Robinson 1955, Cloward 1958, Bailey et Badgley 1960).

Ursprünglich verwendete man zur Fusion der benachbarten Wirbelkörper einen autologen Knochendübel, der aus dem Beckenkamm entnommen wurde und erreichte damit gute Fusionsraten. Jedoch kam es in nicht unerheblichem Maß zu Komplikationen an der Entnahmestelle (Schnee 1997, Castro 2000, Silber 2003).

Deshalb wurden seit den 1980er Jahren verschiedene synthetische Platzhalter entwickelt um das Beckenkamminterponat zu ersetzen. Im Jahr 1988 stellten Bagby et al. erstmals einen sogenannten Cage aus Edelstahl zur Wirbelkörperfusion vor (Bagby 1988).

Derzeit werden verschiedene Cages aus unterschiedlichen Materialien, vor allem Titan und Polyetheretherketon (PEEK) eingesetzt. Ob die Wahl des Materials einen Einfluss auf das klinische Outcome hat ist nicht geklärt. So zeigen einige Studien einen Vorteil für PEEK (Niu 2010, Chen 2013), andere ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Materialien (Cabraja 2012, Chou 2008). PEEK ist im Gegensatz zu Titan röntgendurchlässig, was eine radiologische Beurteilung der Lage des implantierten Cages erschwert, aber die Beurteilung der umliegenden Gewebe erleichtert.

Insgesamt zeigen Studien, dass mit ACDF hohe Fusionsraten erreicht werden können, die jedoch mit Zunahme der operierten Segmente abnehmen (Wright 2007, Demircan 2007, Topuz 2009, Yu 2014). Es ist aber noch unklar, ob die Fusionsrate überhaupt mit dem klinischen Outcome korreliert.

Eine Komplikation nach ACDF stellt die Pseudoarthrose dar. Aufgrund einer fehlerhaften Fusion der operierten Segmente kann es in dem betroffenen HWS-Abschnitt zur Hypermobilität kommen. Besteht dabei die Gefahr einer Verletzung des Nervensystems, oder eine korrelierende klinische Symptomatik, sollte operativ revidiert werden. In anderen Fällen kann man zunächst abwarten und unter engmaschigen Kontrollen den Verlauf beobachten.

Einige Operateure füllen die Cages zusätzlich mit humaner demineralisierter Knochenmatrix (DBM = demineralized bone matrix), von deren osteokonduktiven und osteoinduktiven Eigenschaften man sich vor Allem eine Erhöhung der Fusionsraten verspricht.

DBM ist Knochensubstanz, die nach dem Tod von Organspendern entnommen, sterilisiert und demineralisiert wird (Urist 1975, Marczynski 1997, Hofmann 1996, Pruss 2001). Dabei werden auch Antigene zerstört, wodurch DBM-Produkte weniger immunogen als nicht-demineralisierte allogene Knochentransplantate sind (Guizzardi 1992). Am Ende der Verarbeitung ist der Kalziumphosphatgehalt auf 1-6% reduziert. Zurück bleibt die Kollagenmatrix, nicht-kollagene Proteine und Wachstumsfaktoren, wie Bone-Morphogenetic-Protein (BMP), Transforming-Growth-Factor- β (TGF- β) und Insulin-like growth factor (IGF) (Gruskin 2012, Urist 1979).

Nachdem Studien eine osteoinduktive, sowie osteokonduktive Wirkung von DBM nach der Transplantation gezeigt haben und sich die klinische Anwendung dieses Biomaterials als sicher erwiesen hat, wird DBM in der Chirurgie vor allem zur Füllung von Knochendefekten verwendet (Urist 1965, Edwards 1998, Russell 1997, Glowacki 1981).

Auch im Rahmen von HWS-Spondylodesen mittels PEEK-Cage zeigten Studien gute Fusionsraten mit dem Einsatz von DBM, ohne eine Zunahme von postoperativen Komplikationen (Topuz 2009, Moon 2011, Park 2009, Demircan 2007). Aus Mangel an methodisch hochwertigen Studien gibt es jedoch im Moment keine klare Evidenz für einen zusätzlichen Nutzen dieses Verfahrens (Tilkeridis et al. 2014).

In dieser Arbeit soll deshalb anhand einer retrospektiven Matched-Pair-Analyse untersucht werden, ob der zusätzliche Einsatz von DBM bei HWS-Spondylodesen mit PEEK Cage Einfluss auf das Outcome hat.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden ausschließlich volljährige Patienten mit diagnostizierter zervikaler Myelopathie bzw. Radikulopathie berücksichtigt, die sich in den Jahren 2007 bis 2013 am Klinikum Rechts der Isar einer ACDF mittels PEEK-Cage ohne ventrale Plattenosteosynthese unterzogen. In den Jahren 2007 bis 03/2010 wurden dabei standardmäßig leere PEEK-Cages verwendet. DBM wurde mit dessen Markteinführung von 03/2010 bis 2013 eingesetzt, wovon man sich höhere Fusionsraten erhoffte. Ausschlusskriterien waren Trauma, Fraktur, Tumor, Infektion, Entzündung oder Voroperationen im Bereich der HWS.

Vor Beginn der Studie wurde ein entsprechender Ethikantrag eingereicht und von der Ethikkommission der TU München bewilligt.

2.2 Studiendesign

In dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Matched-Pair Analyse. Dabei wurden aus den Patienten, die PEEK-Cages mit DBM erhielten (Fallgruppe) und den Patienten mit leeren PEEK-Cages (Kontrollgruppe) Paare gebildet und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

Kriterien für die Paarbildung (Matching) waren:

- Gleiche Anzahl der operierten Segmente
- Gleiches Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Operation: +/- 1 Jahr

2.3 Operationsmethode

Bei allen Patienten wurde eine ACDF nach Cloward durchgeführt (Cloward 1958). Zur Fusionierung wurden PEEK Cages mit oder ohne DBM-Füllung als Interponat verwendet. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde ein NUBIC® Cage (Signus Medizintechnik GmbH, Alzenau, Germany) aus Polyetheretherketon (PEEK) verwendet, der in der Fallgruppe mit DBM (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) gefüllt wurde.

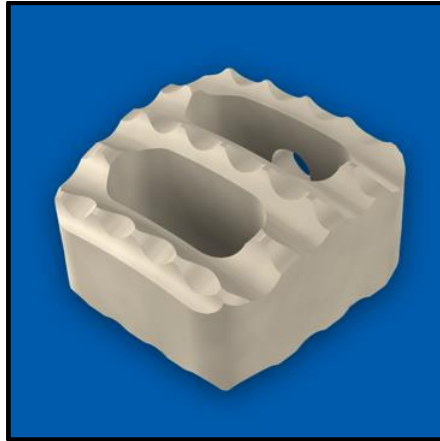


Abbildung 3: NUBIC® Cage

2.4 Datenerhebung

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden frühestens 12 Monate nach der Operation zu einer Verlaufskontrolluntersuchung eingeladen.

2.4.1 Klinische Daten

Im Rahmen der Verlaufskontrolle wurde anamnestisch die Entwicklung von Nuchalgie, Brachialgie und Myelopathie nach der OP im Vergleich zu dem präoperativ bestehenden Beschwerdebild beurteilt. Zudem erfolgte eine ausführliche neurologische Untersuchung.

2.4.2 Radiologische Daten

Bei allen Patienten wurde postoperativ eine konventionelle Röntgenuntersuchung der HWS in zwei Ebenen durchgeführt. Am Termin der Verlaufskontrolle erfolgte eine erneute röntgenologische Aufnahme der HWS in zwei Ebenen mit Funktionsaufnahmen in Inklination und Reklination.

2.4.2.1 Messmethode zur Beurteilung der Fusion

Zur Beurteilung der Fusion wurde jeweils der Abstand zwischen den Enden der Processus Spinosi in den beiden Funktionsaufnahmen gemessen. Eine Differenz von mehr als 2 mm wurde gemäß aktueller Empfehlung als Pseudoarthrose interpretiert (Kaiser 2009).

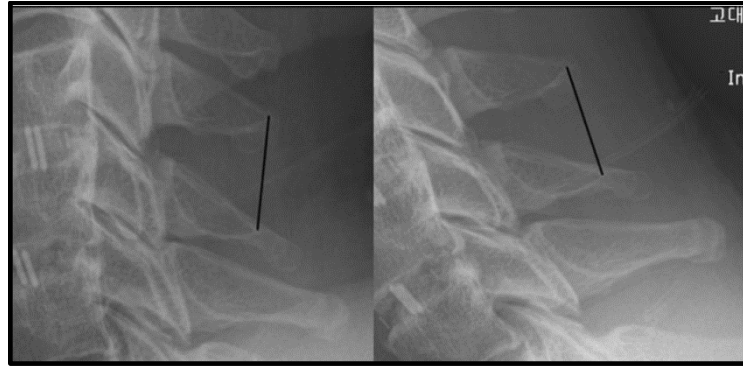


Abbildung 4: Funktionsaufnahmen in Extension (linkes Bild) und Flexion (rechtes Bild), übernommen aus Kaiser et al. (2009)

2.4.2.2 Sinterung

Zur Beurteilung der Sinterung wurden die lateralen Aufnahmen verglichen. Dabei maß man jeweils die dorsale Höhe der operierten Segmente, das heißt den Abstand von der oberen Deckplatte des obersten Wirbelkörpers zur unteren Deckplatte des untersten Wirbelkörpers. Ein Höhenverlust von mehr als 3mm bei einem Segment bzw. 5mm bei zwei Segmenten wurde als Sinterung definiert, je nachdem ob ein oder zwei Segmente fusioniert wurden.

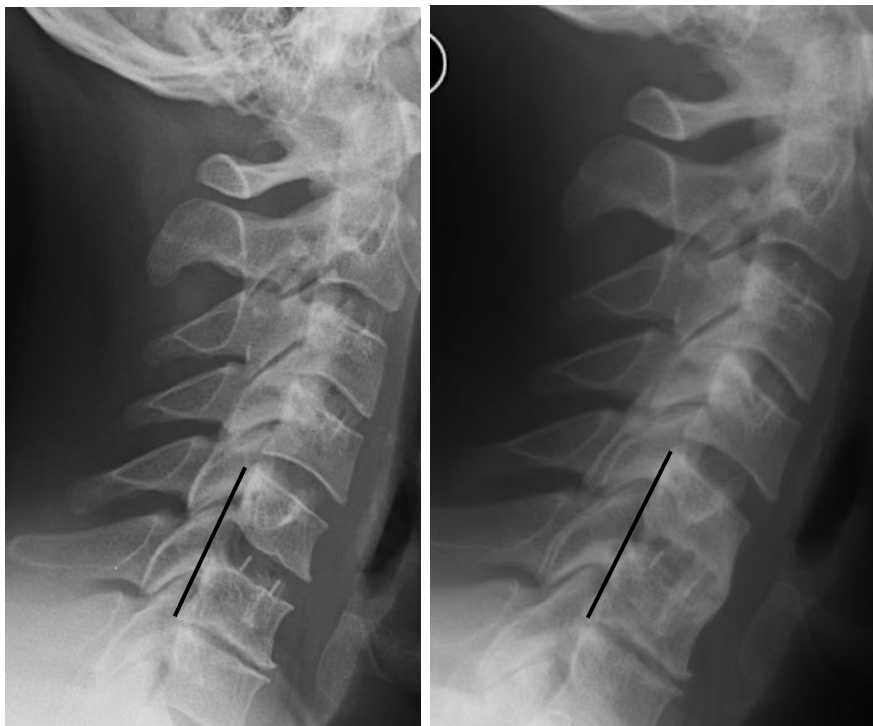


Abbildung 5: Segmenthöhe am 1. postoperativen Tag (links) und Verlaufskontrolle (rechts)

2.4.2.3 Alignment

Die Stellung der gesamten HWS wurde anhand der lateralen Röntgenaufnahmen beurteilt und definiert. In der Methode nach Laing wird eine Verbindungslinie von der unteren Hinterkante von Vertebra 2 bis zur unteren Hinterkante von Vertebra 7 gezogen. Liegen alle Wirbelkörper ventral dieser Linie liegt eine Lordose vor. Sobald die Linie einen der Vertebrae 3 bis 6 schneidet, spricht man von einer zervikalen Steilstellung. Liegt mindestens ein Wirbelkörper dorsal der Verbindungslinie, liegt eine kyphotische Stellung vor (Laing 2001).



Abbildung 6: Beurteilung des Alignments nach Laing (hier: Lordose)

2.4.3 Fragebogen

Am Kontrolltermin erhielten die Patienten einen EQ-5D-Fragebogen. Der EQ-5D ist ein standardisierter, validierter Gesundheitsfragebogen zur Messung der präferenzbasierten Lebensqualität und besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil soll der Gesundheitszustand des Patienten anhand von fünf deskriptiven Fragen zu den Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit dargestellt werden. Dabei gibt es jeweils drei Antwortmöglichkeiten um den Grad der Einschränkung zu bemessen: keine Probleme, einige Probleme und extreme Probleme.

Mit Hilfe einer populations- bzw. länderspezifischen Formel kann aus den 5 Einzelantworten der EQ-5D Index Time Trade Off (TTO) des jeweiligen Patienten berechnet werden. Dabei entspricht der Wert 1 der denkbar besten Lebensqualität, der Präferenzwert 0 ist vergleichbar mit dem Tod. Stellt der Tod nicht den

denkbar schlechtesten Zustand dar, sind auch negative Werte möglich [Greiner W. 2005].

Im zweiten Teil, dem EQ-5D VAS, sollen die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand einer Skala von 1-100 angeben, wobei 1 den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und 100 den denkbar besten Gesundheitszustand widerspiegelt [Rabin 2001].

Zusätzlich zum EQ-5D wurden Schmerzen mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) bemessen.

Zu jeder Frage des Fragebogens sollten die Patienten jeweils ihren präoperativen, sowie ihren aktuellen Wert angeben.

2.5 Statistische Auswertung

Zur Datenerfassung wurde Microsoft Excel 2007 verwendet. Die Textverarbeitung und Erstellung von Grafiken erfolgte mit IBM SPSS Statistics 23 und Microsoft Word 2013. Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt. Die p-Werte wurden mittels t-Test, ANOVA und Chi-Quadrat-Test ermittelt. Als Signifikanzgrenze wurde $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

	Fallgruppe (DBM)	Kontrollgruppe (ohne DBM)	p-Wert
Alter in Jahren	54,69 (\pm 10,871)	54,70 (\pm 10,918)	0,995
Geschlecht	♂: 55% (55/100) ♀: 45% (45/100)	♂: 55% (55/100) ♀: 45% (45/100)	1,000
Anzahl der Segmente	1: 53% (53/100) 2: 47% (47/100)	1: 53% (53/100) 2: 47% (47/100)	1,000
Zeit bis zur Kontrolluntersuchung (in Monaten)	35,37 (\pm 12,396)	25,59 (\pm 10,907)	0,000
Cage Größe	5mm: 1,4% (2/143) 6mm: 40,6% (58/143) 7mm: 52,4% (75/143) 8mm: 5,6% (8/143)	5mm: 8,2% (12/146) 6mm: 51,4% (75/146) 7mm: 37,7% (55/146) 8mm: 2,7% (4/146)	0,003

Tabelle 1: Patientencharakteristika von Fall- und Kontrollgruppe als prozentualer Anteil bzw. als Mittelwert (\pm Standardabweichung), p-Wert nach ANOVA (Alter, Zeit bis zur Kontrolluntersuchung) und Chi-Quadrat (Geschlecht, Anzahl der Segmente, Cage Größe)

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung, Anzahl der Segmente

Das Alter zum Zeitpunkt der OP betrug in der Fallgruppe im Mittel 54,69 (\pm 10,871) Jahre und in der Kontrollgruppe 54,70 (\pm 10,918) Jahre. Das Altersspektrum lag zwischen 34 und 81 Jahren in der Fallgruppe bzw. zwischen 35 und 81 Jahren in der Kontrollgruppe. Die statistische Untersuchung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe: $p=0,995$

Unter den insgesamt 200 Patienten waren 110 Männer (55%) und 90 Frauen (45%). 106 Patienten wurden monosegmental fusioniert (53%) und 94 bisegmental (47%). Zwischen Fall- und Kontrollgruppe bestand kein Unterschied bezüglich Geschlechtsverteilung und Anzahl der fusionierten Segmente.

3.1.1.1 Cage Size

In der Fallgruppe wurden vermehrt größere Cages (7mm, 8mm) verwendet, in der Kontrollgruppe kleinere Cages (5mm, 6mm): $p=0,003$, siehe Tabelle 1

3.1.2 Zeit bis zur Kontrolluntersuchung

In der Fallgruppe fand die Kontrolluntersuchung im Mittel 35,37 ($\pm 12,396$) Monate nach der OP statt, mit einem Minimum von 12 Monaten, einem Maximum von 56 Monaten. In der Kontrollgruppe fand die Kontrolle im Mittel 25,59 ($\pm 10,907$) Monate nach der OP statt, mit einem Minimum von 12 Monaten, Maximum von 65 Monaten. In der statistischen Untersuchung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen: $p=0,000$. Die Kontrolluntersuchung fand bei den Patienten der Fallgruppe im Durchschnitt 9,78 Monate später statt, als bei Patienten der Kontrollgruppe.

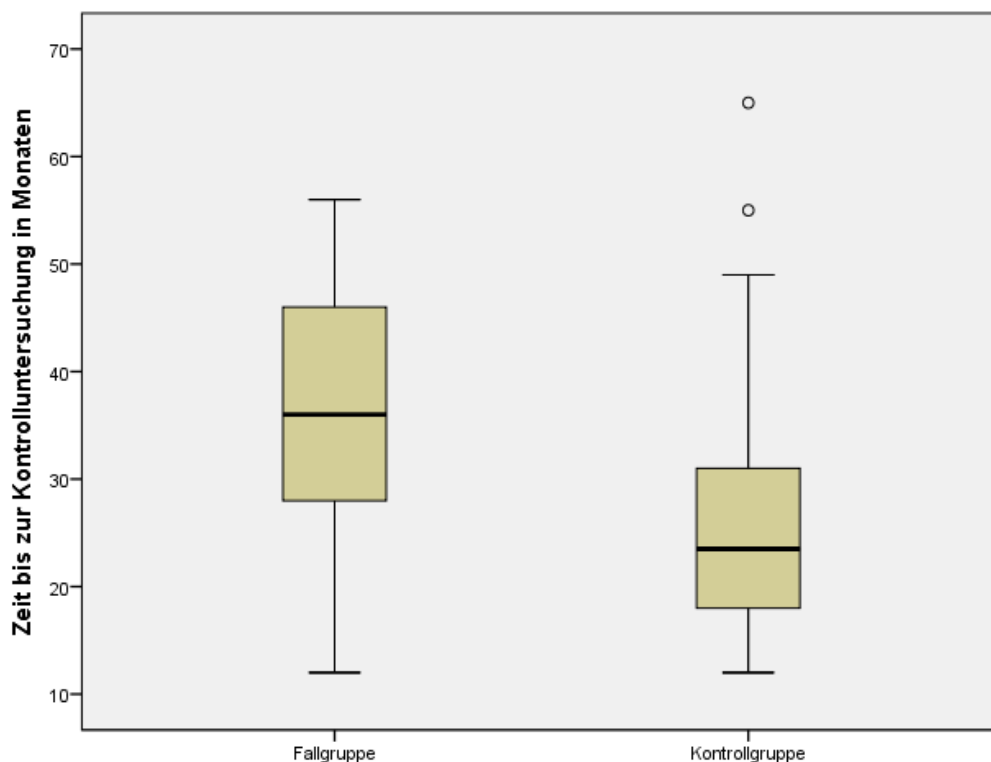


Abbildung 7: Boxplot der Zeit bis zur Kontrolluntersuchung in Monaten nach der OP für beide Patientengruppen

3.1.3 Klinik präoperativ

	Fallgruppe (DBM)	Kontrollgruppe (ohne DBM)	p-Wert
Dauer der Beschwerden (in Monaten)	<12: 48% (48/100) 12-24: 15% (15/100) >24: 37% (37/100)	<12: 48,5% (47/97) 12-24: 22,7% (22/97) >24: 28,9% (28/97)	0,281
Schmerz prä-OP VAS	5,83 (\pm 3,269)	6,80 (\pm 2,248)	0,026
EuroQOL Index prä-OP	0,50384 (\pm 0,325215)	0,45408 (\pm 0,319535)	0,293

Tabelle 2: Klinische Beschwerden der Patienten vor der Operation, p-Wert nach ANOVA (Schmerz VAS prä-OP, EuroQOL Index prä-OP) und Chi-Quadrat (Dauer der Beschwerden)

3.1.3.1 Dauer der Beschwerden

Die Dauer der Beschwerden vor der Operation wurde in 3 Kategorien eingeteilt: <12 Monate, 12-24 Monate und >24 Monate.

Zum Zeitpunkt der OP hatten in der Fallgruppe 48% der Patienten seit weniger als 12 Monaten Beschwerden, 15% seit 12-24 Monaten und 37% seit mehr als 24 Monaten.

In der Kontrollgruppe hatten 48,5% der Patienten die Beschwerden seit weniger als 12 Monaten, 22,7% seit 12-24 Monaten und 28,9% seit mehr als 24 Monaten. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,281$).

3.1.3.2 Schmerz (VAS)

Die Schmerzen wurden mit Hilfe einer VAS (Visuellen Analogskala) von 0-10 erfasst.

In der Fallgruppe erreichten die präoperativen Schmerzen im Mittel den Wert 5,83 mit einer Standardabweichung von 3,269.

In der Kontrollgruppe hatten die präoperativen Schmerzen im Mittel den Wert 6,80 mit einer Standardabweichung von 2,248.

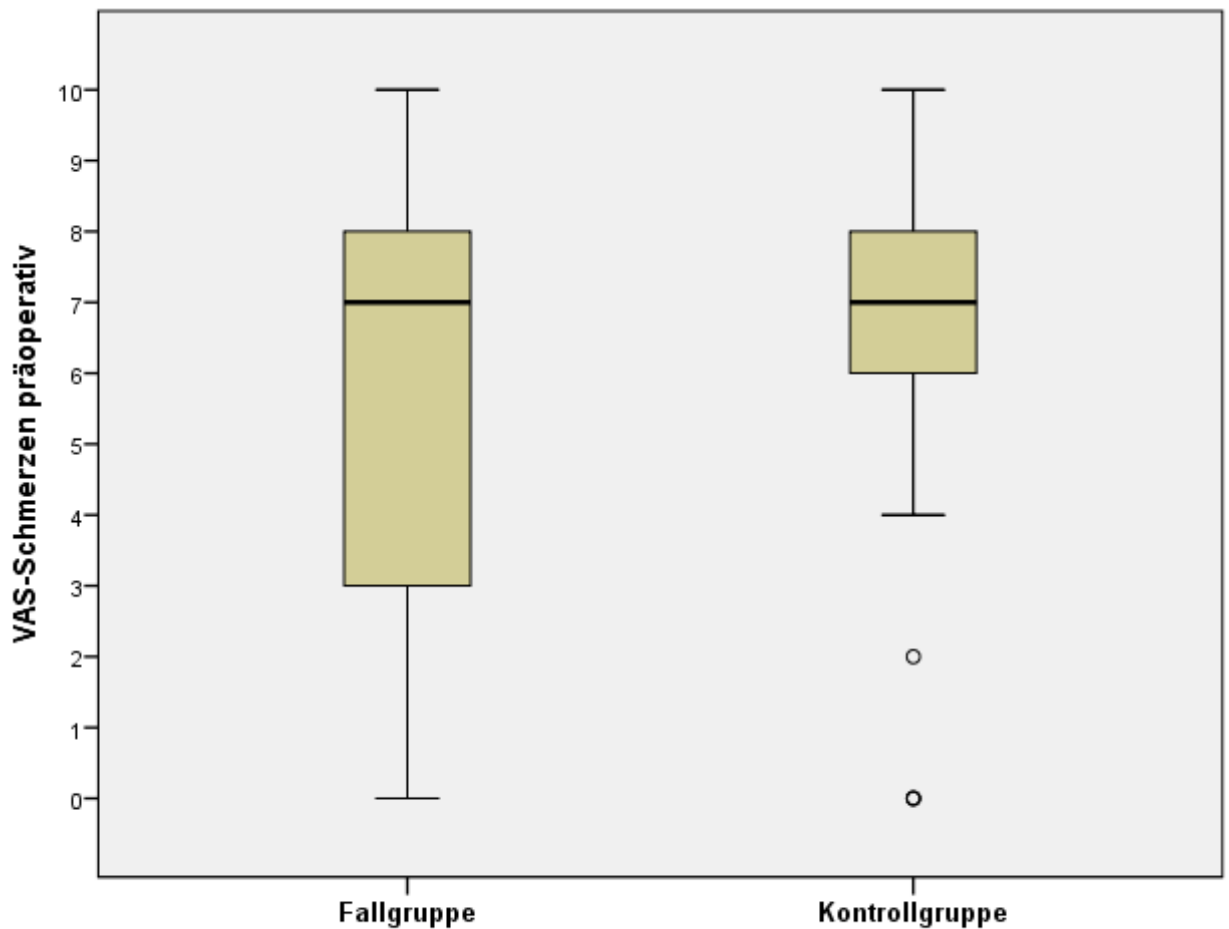


Abbildung 8: Boxplot der präoperativen Schmerzen in der VAS

3.1.3.3 EuroQOL Index

In der Fallgruppe zeigte sich im EQ-5D präoperativ ein durchschnittlicher EuroQOL Index von 0,50384 ($\pm 0,325215$), in der Kontrollgruppe war der Mittelwert 0,45408 ($\pm 0,319535$). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied: $p=0,293$.

3.2 Radiologische Daten

3.2.1 Fusion

In der Fallgruppe zeigte sich bei insgesamt bei 76,8% der operierten Segmente radiologisch eine Fusion, dabei war bei den monosegmental operierten Patienten die Fusionsrate 70,6%, bei den Bisegmentalen 80,2%. In der Kontrollgruppe war

die Fusionsrate insgesamt 79,7%, bei den monosegmental Operierten 82,7% und bei den bisegmental Operierten 78%.

Zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Fusion.

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Monosegmental	70,6% (36/51)	82,7% (43/52)	0,168
Bisegmental	80,2% (73/91)	78% (71/91)	0,855
Gesamt	76,8% (114/143)	79,7% (109/142)	0,568

Tabelle 3: Fusion in Fall- und Kontrollgruppe abhängig von der Anzahl der Segmente, p-Wert nach Chi-Quadrat

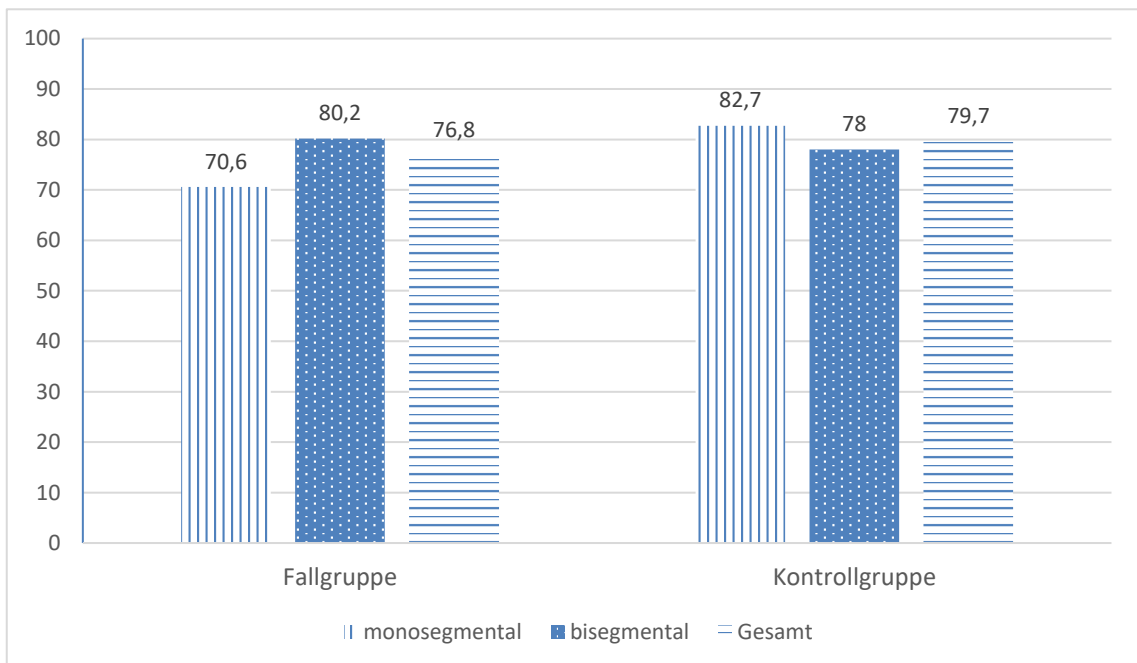


Abbildung 9: Anzahl der fusionierten Segmente in Prozent

3.2.2 Sinterung

Die Sinterungsrate betrug in der Fallgruppe insgesamt 17,7%, in der Kontrollgruppe 18,3%. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Bei insgesamt 26 Patienten (13%) konnte aufgrund von Überlagerungen in den Röntgenaufnahmen keine Sinterungsmessung durchgeführt werden.

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Monosegmental	25% (10/40)	15,1% (8/53)	0,292
Bisegmental	10,3% (4/39)	22,5% (9/40)	0,225
Gesamt	17,7% (14/79)	18,3% /17/93)	1,000

Tabelle 4: Sinterung in Fall- und Kontrollgruppe abhängig von der Anzahl der Segmente, p-Wert nach Chi-Quadrat

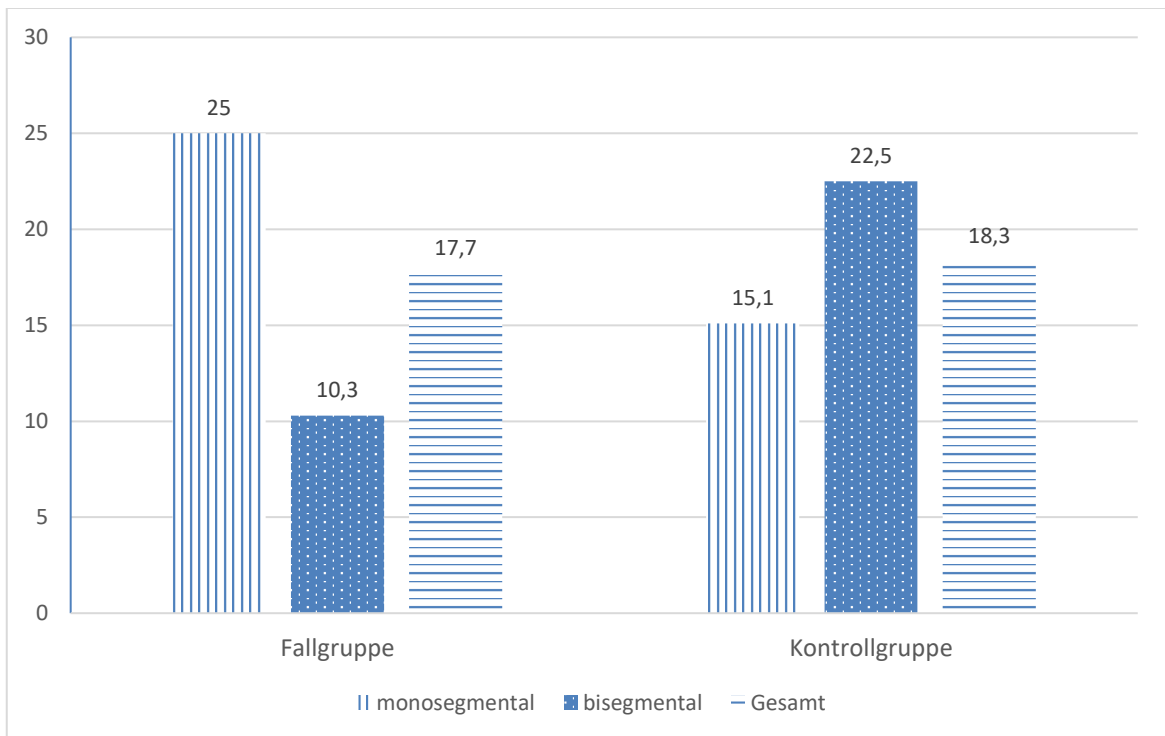


Abbildung 10: Anzahl der gesinterten Segmente in Prozent

3.2.3 Alignment

In der Fallgruppe verbesserte sich das zervikale Alignment in 5,3% der Fälle, verschlechterte sich in 20,2%, und blieb in 74,5% unverändert. In der Kontrollgruppe kam es bei 9,1% zu einer Verbesserung, bei 19,2% zu einer Verschlechterung und 71,7% zeigten keine Veränderung.

Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied: $p=0,6$.

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Veränderung des zervikalen Alignments	g: 74,5% (70/94) b: 5,3% (5/94) s: 20,2% (19/94)	g: 71,7% (71/99) b: 9,1% (9/99) s: 19,2% (19/99)	0,6

Tabelle 5: Veränderung des zervikalen Alignments zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung seit der OP (g=gleich, b=besser, s=schlechter), p-Wert nach Chi-Quadrat

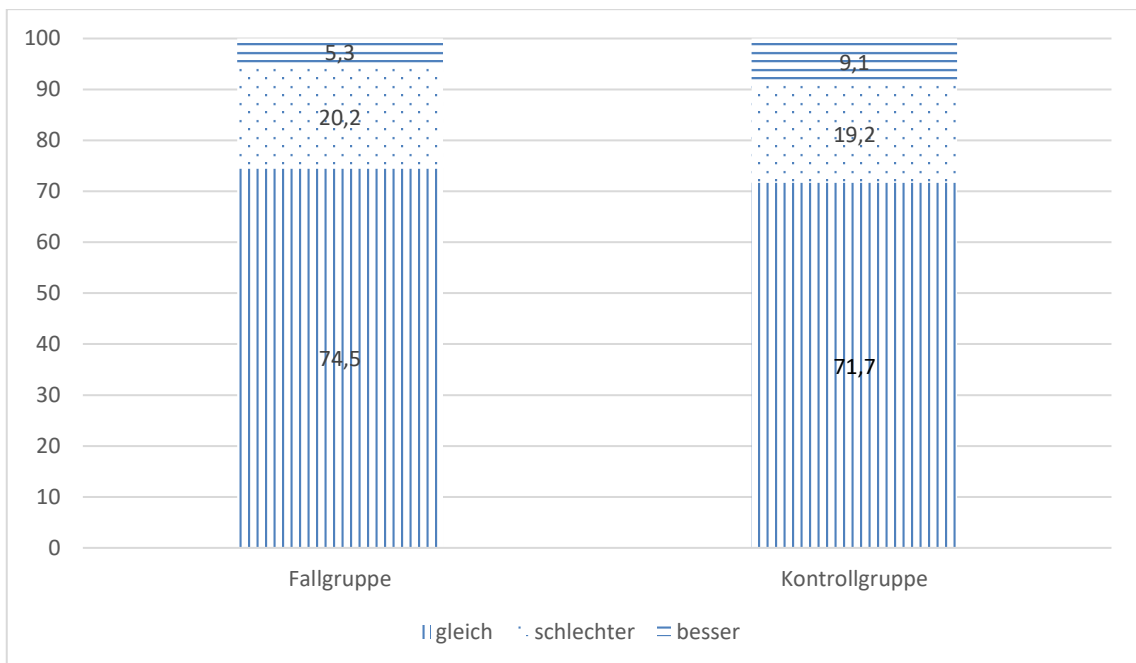


Abbildung 11: Veränderung des Alignments in Prozent

3.3 Klinische Daten

3.3.1 Schmerz

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Nuchalgie	b: 65,3% (64/98) g: 31,6% (31/98) s: 3,1% (3/98)	b: 67,4% (64/95) g: 30,5% (29/95) s: 2,1% (2/95)	0,896
Brachialgie	b: 74,5% (73/98) g: 24,5% (24/98) s: 1% (1/98)	b: 78,9 (71/90) g: 21,1% (19/90) s: 0% (0/90)	0,530
VAS-Schmerz	- 4,14 (\pm 3,266)	- 4,83 (\pm 2,478)	0,127
Schmerz EQ-5D	b: 68% (66/97) g: 25,8% (25/97) s: 6,2% (6/97)	b: 64,4% (58/90) g: 34,4% (31/90) s: 1,1% (1/90)	0,107
Myelopathie	g: 70,2% (33/47) b: 25,5% (12/47) s: 4,3% (2/47)	g: 84,8% (39/46) b: 10,9% (5/46) s: 4,3% (2/46)	0,185

Tabelle 6: Veränderung von Schmerzen und Myelopathie zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung im Vergleich zum präoperativen Zustand (g=gleich, b=besser, s=schlechter), p-Wert nach Chi-Quadrat und ANOVA (VAS-Schmerz)

3.3.2 Myelopathie

93 Patienten litten präoperativ unter einer diagnostizierten Myelopathie. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung hatten sich in der Fallgruppe bei 25,5% der Patienten die Symptome gebessert, bei 4,3% verschlechtert und 70,2% zeigten keine Veränderung. In der Kontrollgruppe besserte sich bei 10,9% der Patienten die Symptomatik, bei 4,3% verschlechterte sie sich und 84,4% der Patienten zeigten keine Veränderung der Myelopathie. Zwischen den Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied: $p=0,185$.

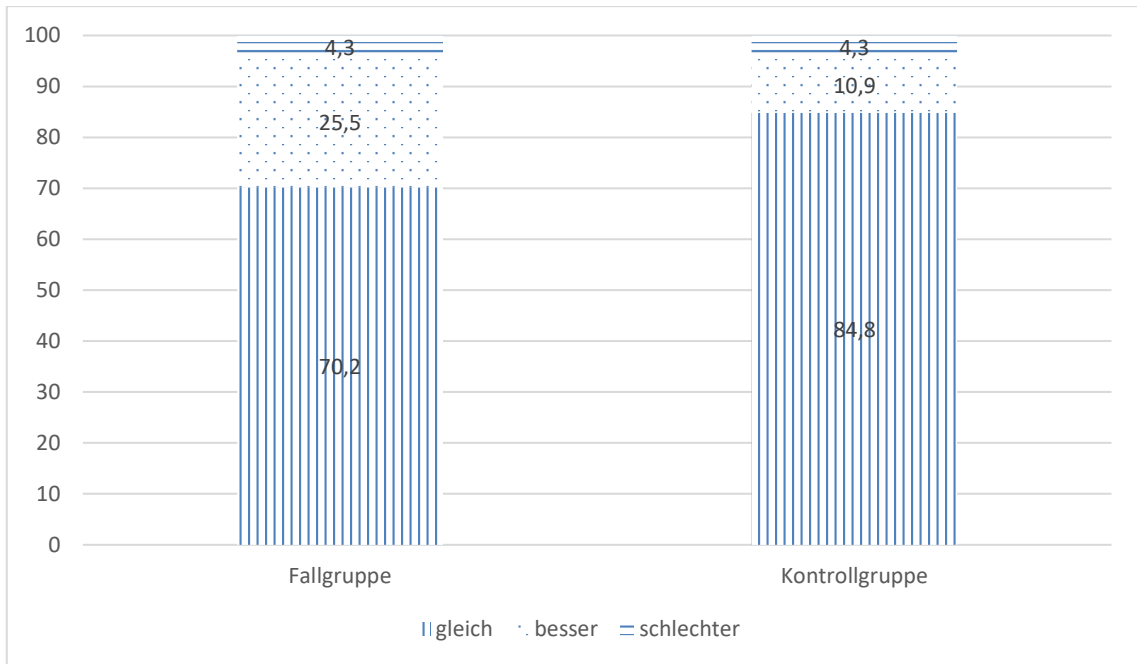


Abbildung 12: Entwicklung der Myelopathie nach der OP in Prozent

3.3.3 Lebensqualität

In der Fallgruppe kam es postoperativ im Mittel zu einem Anstieg der EuroQOL-Index Werte um 0,34992 ($\pm 0,368234$), in der Kontrollgruppe zu einem Anstieg von 0,37838 ($\pm 0,322610$).

Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der EuroQOL-Index-Differenz ($p = 0,576$).

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
EuroQOL Index-Differenz	0,34992 ($\pm 0,368234$)	0,37838 ($\pm 0,322610$)	0,576

Tabelle 7: Differenz der EuroQOL-Index Werte zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung im Vergleich zu den präoperativen Werten, p-Wert nach ANOVA

4 Diskussion

Der Einsatz von DBM bei ACDF mit PEEK-Cage erwies sich in den bisherigen Studien als erfolgreich und sicher (Topuz 2009, Moon 2011, Park 2009, Demircan 2007). Andere Studien zeigten jedoch, dass sich mit leeren PEEK-Cages auch gute Ergebnisse erzielen lassen (Cabraja 2012, Gok 2016, Hessler 2011, Niu 2010). So bleibt ein zusätzlicher Nutzen des Einsatzes von DBM bei HWS-Spondylodesen fraglich. Diese Arbeit ist nach Kenntnis des Autors die erste direkte Vergleichsstudie zum Einsatz von DBM bei ACDF mit PEEK-Cages.

Aufgrund des Studiendesigns konnten Patienten, die aufgrund von Komplikationen erneut operiert werden mussten nicht berücksichtigt werden. Eine Aussage zu einem möglichen Einfluss von DBM auf die Komplikationsrate ist daher nicht möglich.

Bisher konnten einige Patientencharakteristika identifiziert werden, die einen Einfluss auf das klinische Outcome nach ACDF zu haben scheinen. In mehreren Studien zeigte sich das Alter der Patienten als wichtiger Faktor (Chagas H 2005, Fujiwara K 1989, Naderi S 1998, Lemcke 2007). In anderen Studien hatte das männliche Geschlecht einen positiven Einfluss (Peolsson A 2008, Hermansen A 2013). Auch die Anzahl der operierten Segmente scheint mit dem Operationserfolg negativ zu korrelieren (Wright 2007, Demircan 2007, Topuz 2009, Yu 2014, Lemcke 2007).

Alter, Geschlecht und Anzahl der Segmente wurden bei der Definition der Kriterien zur Paarbildung in unserer Matched-Pair-Analyse berücksichtigt. Um eine aussagekräftige Anzahl von Paaren zu bilden, konnten dabei jedoch keine weiteren möglichen prädiktiven Patientencharakteristika, wie die Höhe der operierten Segmente (Lemcke 2007), Tabakkonsum und die Intensität präoperativ bestehender Nackenschmerzen (Hermansen 2013) eingeschlossen werden.

In einigen Studien scheint auch die Dauer der präoperativen Beschwerdesymptomatik mit dem Behandlungserfolg zu korrelieren (Ebershold MJ 1995, Yamazaki T 2003, Fujiwara K 1989, Chagas H 2005, Heidecke 2000). In unserer Studie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Fall und Kontrollgruppe bezüglich der Dauer präoperativer Beschwerden.

4.1.1 Radiologische Ergebnisse

4.1.1.1 Fusion

Die Fusionsrate ist ein entscheidendes Kriterium zur Beurteilung des radiologischen Ergebnisses. Ob sich die Fusionsrate auf das klinische Outcome auswirkt ist nicht vollständig geklärt. In einigen Studien korrelierte die stabile knöchernen Fusion mit einem besseren Behandlungsergebnis (Assietti 2002, Alvarez 1999, Bohlmann 1993, van den Bent 1996). In anderen Studien zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Fusionsrate und klinischem Outcome (Hermansen 2013, Dowd 2009). Bei einer sehr geringen Rate an Pseudarthrosen sind statistische Analysen jedoch meist nur von geringer Aussagekraft.

In der Literatur existiert derzeit weder eine standardisierte Definition, noch eine standardisierte Messmethode mit einheitlich definierten Kriterien, wodurch ein aussagekräftiger Vergleich der Fusionsraten verschiedener Studien meist nicht möglich ist. Wir verwendeten in dieser Arbeit eine Abstandsdifferenz von $\leq 2\text{mm}$ zwischen den Enden der Processus Spinosi in den Funktionsaufnahmen als Kriterium zur Definition der knöchernen Fusion. Diese Methode wird in einer systematischen Übersichtsarbeit zur radiologischen Bewertung der Fusion von einer Task Force der Amerikanischen Gesellschaft für Neurochirurgie (AANS/CNS) empfohlen (Kaiser 2009).

In einer Studie von Yoo et al. wurde zur Messung der Fusion nach ACDF mit PEEK bei 19 Patienten ebenfalls diese Methode angewendet und damit eine Fusionsrate von 82,6% nachgewiesen (Yoo 2014). Die Fusionsraten unserer Studie liegen mit 76,8% bzw. 79,7% in Fall- /Kontrollgruppe in einem ähnlichen Bereich.

In der Literatur finden sich Fusionsraten ein Jahr nach ACDF mit PEEK Cage ohne ventrale Verplattung von 53,8% bis 100% (An 1995, Mastronardi 2006). Dabei ließen sich sowohl unter dem Einsatz von PEEK-Cages mit DBM-Füllung (Moon 2011, Park 2009, Demircan 2007, Topuz 2009), als auch PEEK-Cages ohne Füllung (Cabraja 2012, Gok 2016, Hessler 2011, Niu 2010) gute Fusionsraten erreichen.

Dass eine solide knöchernen Durchbauung durch das Caginnere von leeren PEEK Cages möglich ist, wiesen Schröder et al. in einer Fallstudie an einem explantierten Cage nach (Schröder 2007). Die knöchernen Fusion der Segmente findet nicht nur im Innenraum des Cages statt, entscheidend ist auch die Ossifikation in der direkten Umgebung, die durch eine Befüllung mit DBM nicht beeinflusst wird (Brooke 1997).

Aufgrund der guten Fusionsraten von leeren PEEK-Cages und aus Mangel an anderen aussagekräftigen direkten Vergleichsstudien, scheint ein zusätzlicher Vorteil durch den Einsatz von DBM fraglich. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe bezüglich der Fusion.

Eine stabile knöchernen Fusion wird meist in den ersten 12 Monaten nach der OP erreicht (Matgé 2000, Matgé 2002, Debois 2002, Hacker 2000, Kulkarni 2007). Deshalb scheint es unwahrscheinlich, dass die unterschiedlich lange Dauer bis zur Kontrolluntersuchung (35,37 Monate vs. 25,59 Monate in Fall- bzw. Kontrollgruppe) die Fusionsraten wesentlich beeinflusst hat.

4.1.1.2 Sinterung

Ähnlich wie bei der Fusion existiert derzeit keine standardisierte Methode zur Messung und Definition der Sinterung, was einen Vergleich verschiedener Studien erschwert.

In dieser Arbeit maßen wir die dorsale Höhe der operierten Segmente, ein Höhenverlust von mehr als 3mm bzw. 5mm wurde als Sinterung definiert, je nachdem ob ein oder zwei Segmente fusioniert wurden.

In der Literatur finden sich Sinterungsraten von 8,1% bis 42% für PEEK-Cages (Ha 2008, Kast 2009). Für das Sinterungsverhalten der Cages scheinen dabei vor allem die Oberflächenstrukturierung, die Größe der Auflagefläche und das Elastizitätsmodul entscheidend zu sein (Lemcke 2007, Wilke 2002, Kemmesis 2005).

Mit dem Einsatz von DBM will man durch dessen osteoinduktive und osteokonduktive Eigenschaften in erster Linie Einfluss auf das Fusionsverhalten der Cages nehmen. Die Fusion hat jedoch auch einen indirekten Einfluss auf die Sinterungsrate. So würde man im Falle von höheren Fusionsraten niedrigere Sinterungstendenz erwarten.

Da wir in dieser Studie, wie bereits dargelegt, keinen signifikanten Unterschied im Fusionsverhalten zwischen Fall- und Kontrollgruppe fanden, zeigte sich erwartungsgemäß auch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer relevanten Sinterung (17,7% vs. 18,3%).

In einer Studie von Zevgaridis et al. kam es bei 36 Patienten zwischen dem ersten Follow-up nach drei Monaten und dem zweiten nach 12 Monaten zu keiner weiteren Sinterung (Zevgaridis 2002). Es scheint daher unwahrscheinlich, dass in unserer Studie die unterschiedlich lange Dauer bis zur Kontrolluntersuchung

(35,37 vs. 25,59 Monate in Fall- bzw. Kontrollgruppe) eine Auswirkung auf die Sinterungsquote hatte.

In zahlreichen Studien zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Sinterungsverhalten und klinischem Behandlungsergebnis (Salame 2002, Lemcke 2007, Matgé 2000, Matgé 2002, Lin 2003, Hwang 2005, Assietti 2002, Moreland 2004).

4.1.1.3 Zervikales Alignment

Einige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass das zervikale Alignment im Langzeitverlauf einen Einfluss auf das klinische Ergebnis nach ACDF zu haben scheint.

So zeigte sich in einer Studie von Wu et al. mit 57 Patienten und einer follow-up Zeit von 5 Jahren, dass eine Verbesserung des zervikalen Alignments mit einer Abnahme der Beschwerdesymptomatik korrelierte (Wu 2012). Außerdem scheint ein kyphotisches Malalignment die Entwicklung einer Anschlussdegeneration zu begünstigen (Katsuura 2001).

In einer Studie von Heidecke et al. korrelierte eine postoperative Verschlechterung des zervikalen Alignments in 82,7% mit dauerhaften oder intermittierenden Nackenschmerzen (Heidecke 2000).

Bisher gibt es jedoch zu wenige aussagekräftige Langzeitstudien um den Einfluss des Alignments auf das klinische Outcome vollständig abschätzen zu können.

Bisherige Studien zeigten, dass nach ACDF mit PEEK-Cage und DBM eine präoperativ bestehende zervikale Lordose erhalten bzw. verbessert werden konnte (Topuz 2009, Demircan 2007, Moon 2012).

Mit dem Einsatz von DBM will man die Fusionsraten erhöhen. Die Fusion beeinflusst jedoch auch indirekt die Entwicklung des zervikalen Alignments. So würde man im Falle von höheren Fusionsraten auch bessere Ergebnisse bezüglich des Alignments erwarten.

In Anbetracht der bereits dargestellten Fusionsraten zeigte sich in dieser Arbeit erwartungsgemäß auch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Veränderung des zervikalen Alignments nach ACDF zwischen Fall und Kontrollgruppe.

4.1.2 Klinische Ergebnisse

In unserer Studie war das klinische Outcome in beiden Gruppen zufriedenstellend. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Bei

einem Großteil der Patienten verbesserten sich die präoperativ bestehende Schmerzsymptomatik, Lebensqualität und der allgemeine Gesundheitszustand. Auch bei Patienten mit Myelopathie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Die myelopathischen Symptome entwickeln sich dynamisch, das heißt die Symptomatik nimmt im Verlauf der Erkrankung schubförmig oder langsam progredient zu. (Hamburger 1994). Deshalb ist in diesen Fällen, besonders bei ausgeprägter präoperativer Symptomatik mit langem Verlauf, das Ziel der Operation, ein Fortschreiten der Beschwerdesymptomatik zu verhindern (Karimi-Nejad 1981, Roosen 1980, Matgé 2002). So kann es als Erfolg gewertet werden, dass in beiden Vergleichsgruppen in 95,7% der Fälle eine Progredienz der Erkrankung verhindert werden konnte.

4.1.3 Schlussfolgerung

In dieser Studie zeigte sich bei ACDF kein signifikanter Unterschied zwischen dem Einsatz von leeren PEEK-Cages und deren Füllung mit DBM. Die Verwendung von DBM hatte weder Einfluss auf das radiologische, noch auf das klinische Outcome. Weitere Studien sind notwendig um den Einfluss von DBM auf die Komplikationsrate zu untersuchen. Aufgrund der aktuellen Studienlage ist der Einsatz von DBM bei ACDF mit PEEK-Cages deshalb nicht zu empfehlen.

5 Zusammenfassung

Kommt es im Rahmen einer zervikalen Diskusdegeneration im Bereich der HWS zu myelopathischen oder radikulopathischen Beschwerden, stellt die ACDF die operative Behandlungsmethode der Wahl dar. Dabei werden häufig PEEK-Cages als Interponate verwendet. Ob die Füllung dieser Cages mit DBM einen positiven Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat wird kontrovers diskutiert. Dies ist die erste direkte Vergleichsstudie, die den Einfluss von DBM bei ACDF mit PEEK-Cage untersucht.

Am Klinikum Rechts der Isar wurden bei ACDF von 2007 bis 03/2010 standardmäßig leere PEEK-Cages eingesetzt, ab 03/2010 bis 2013 verwendete man dabei zusätzlich DBM. Die Daten von 200 Patienten, die sich in diesem Zeitraum einer ACDF ohne ventrale Verplattung unterzogen, wurden in einer Matched-Pair-Analyse untersucht. Jedem der 100 Patienten der Fallgruppe (mit DBM) wurde ein Patient der Kontrollgruppe (ohne DBM) gegenübergestellt. Dabei wurden das Patientenalter, Geschlecht und die Anzahl der operierten Segmente berücksichtigt. Bei jedem Patienten wurde im Rahmen einer Kontrolluntersuchung frühestens 12 Monate nach der OP eine Röntgenuntersuchung durchgeführt, zudem wurde ein Fragebogen ausgehändigt, der Fragen zur klinischen Symptomatik und Lebensqualität enthielt. Anhand dieser Daten wurden das radiologische, sowie das klinische Behandlungsergebnis beurteilt.

In beiden Gruppen wurden gute Behandlungserfolge erreicht. Sowohl das radiologische, als auch das klinische Outcome waren zufriedenstellend. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Fusions- und Sinterungsrate, Alignment und klinischem Beschwerdebild.

Das Ergebnis dieser Studie legt nahe, dass der Einsatz von DBM bei HWS Spondylodesen mittels PEEK-Cage keinen positiven Einfluss auf das Outcome hat. Mit leeren PEEK-Cages lassen sich gute Behandlungsergebnisse erzielen. Daher sollte aufgrund der aktuellen Studienlage auf die Verwendung von DBM im Rahmen von HWS-Spondylodesen mittels PEEK-Cage verzichtet werden.

6 Literaturverzeichnis

Alvarez JA, Hardy RW Jr (1999) Anterior cervical discectomy for one- and two-level cervical disc disease: the controversy surrounding the question of whether to fuse, plate, or both. *Crit Rev Neurosurg* 9:234-251

An HS, Simpson JM, Glover JM, Stephany J (1995) Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. A prospective multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)* 20(20):2211–2216

Assietti R, Beretta F, Arienta C. Two-level anterior cervical discectomy and cage-assisted fusion without plates. *Neurosurg Focus* 2002; 12: Article 3

Bagby GW (1988) Arthrodesis by the distractive-compression method using a stainless steel implant. *Orthopaedics* 11:931–934

Bailey RW, Badgley CE. Stabilization of the Cervical Spine by Anterior Fusion. *J Bone Joint Surg Am.* 1960 Jun 1;42(4):565–624

van den Bent MJ, Oosting J, Wouda EJ, van Acker EH, Ansink BJ, Braakman R (1996) Anterior cervical discectomy with or without fusion with acrylate. A randomized trial. *Spine* 21:834-840

Bohlman HH, Emery SE, Goodfellow DB, Jones PK (1993) Robinson anterior cervical discectomy and arthrodesis for cervical radiculopathy. Long-term follow-up of one hundred and twenty-two patients. *J Bone Joint Surg Am* 75:1298-1307

Brooke NS, Rorke AW, King AT, Gullan RW: Preliminary experience of carbon fibre cage prostheses for treatment of cervical spine disorders. *Br J Neurosurg* 11: 221-227, 1997

Chagas H, Domingues F, Aversa A, Vidal Fonseca AL, de Souza JM.: Cervical spondylotic myelopathy: 10 years of prospective outcome analysis of anterior decompression and fusion. In: *Surgical Neurology* (64) (2005), 30–35.

Cloward RB. Cervical diskography; technique, indications and use in diagnosis of ruptured cervical disks. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1958 Apr;79(4):563–74.

Cloward RB. The anterior approach for removal of ruptured cervical disks. *J Neurosurg.* 15 (1958) 602-617.

Cabraja M, Oezdemir S, Koeppen D, Kroppenstedt S, Anterior cervical discectomy and fusion: comparison of titanium and polyetheretherketone cages, *BMC Musculoskelet Disord.* 13 (2012) 172.

- Castro** FP, Holt RT, Majd MM, Whitecloud TS 3rd.: A cost analysis of two anterior cervical fusion procedures; *J Spinal Disord*, 2000,13: 511 – 514
- Chen** Y, Wang X, Lu X, Yang L, Yang H, Yuan W, Chen D, Comparison of titanium and polyetheretherketone (PEEK) cages in the surgical treatment of multi-level cervical spondylotic myelopathy: a prospective, randomized, control study with over 7-year follow-up, *Eur Spine J*. 22 (2013) 1539-1546.
- Cho** DY, Lee WY, Sheu PC (2004) Treatment of multilevel cervical fusion with cages. *Surg Neurol* 62:378–385, discussion 385-376
- Chou** YC, Chen DC, Hsieh WA, Chen WF, Yen PS, Harnod T, Chiou TL, Chang YL, Su CF, Lin SZ, Chen SY, Efficacy of anterior cervical fusion: comparison of titanium cages, polyetheretherketone (PEEK) cages and autogenous bone grafts, *J Clin Neurosci*. 15 (2008) 1240-1245.
- Debois** V, Kaech DL (2002) The use of fiber cages (PEEK cages) with allograft bone in anterior cervical discectomy. pp 23-226 In: Kaech DL, Jinkins JR (eds) *Spinal restabilisation procedures*. Elsevier 2002
- Demircan** MN, Kutlay AM, Colak A, Kaya S, Tekin T, Kibici K, Ungoren K, Multilevel cervical fusion without plates, screws or autogenous iliac crest bone graft, *J Clin Neurosci*.14 (2007) 723-728
- Ebersold** MJ, Pare MC, Quast LM: Surgical treatment for cervical spondylitic myelopathy. In: *J Neurosurg*. (82) (1995), S. 745–751.
- Edwards** JT, Diegmann MH, Scarborough NL (1998), Osteoinduction of human demineralized bone: characterization in a rat model. *Clin Orthop Relat Res* 357:219–228
- Fujiwara** K, Yonenobu K, Ebara S, Yamashita K, Ono K.: The prognosis of surgery for cervical compression myelopathy. An analysis of the factors involved. In: *J Bone Joint Surg Br*. (71) (1989), 393–398.
- Glowacki** J, Kaban LB, Murray JE, Folkman J, Mulliken JB: Application of the biological principle of induced osteogenesis for craniofacial defects. *Lancet*, 1981. 1(8227): p. 959-62.
- Gok** H, Onen MR, Yildirim H, Gulec I, Naderi S: Empty Bladed PEEK Cage for Interbody Fusion after Anterior Cervical Discectomy. *Turk Neurosurg*. 2016; 26(1):105-10.

Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Graf von der Schulenburg JM: Validating the EQ-5D with time-trade-off for the German population. *The European Journal of Health Economics* 2005; 6(2): 124-130. 6(2):124-130

Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, Schmitz JP, Hollinger JO, Demineralized bone matrix in bone repair: History and use, *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 1063–1077

Guizzardi S, Di Silvestre M, Scandroglio R, Ruggeri A, Savini R (1992): Implants of heterologous demineralized bone matrix for induction of posterior spinal fusion in rats. *Spine* 17: 701–707

Ha SK, Park JY, Kim SH, Lim DJ, Kim SD, Lee SK. Radiologic Assessment of Subsidence in Stand-Alone Cervical Polyetheretherketone (PEEK) Cage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008 Dec;44(6):370-4.

Hacker RJ (2000) A randomized prospective study of an anterior cervical interbody fusion device with a minimum of 2 years of follow-up results. *J Neurosurg* 93:222-226

Hamburger C, Lanksch W, Oeckler R, Bachmann C (1994) The treatment of spondylotic cervical myelopathy by ventral discectomy. Long term results on 121 patients. *Neurosurg Rev* 17:247-252

Heidecke V, Rainov NG, Marx T, Burkert W (2000) Outcome in Cloward anterior fusion for degenerative cervical spinal disease. *Acta Neurochir* 142:283-291

Herkowitz HN, “Surgical management of cervical radiculopathy: anterior fusion”, In: „The Spine“, Rothman RH, Simeone FA, Third Edition (1992), Vol.I Spine-Surgery, Chapter 20, pp. 597

Hermansen A, Hedlund R, Vavruch L, Peolsson A.: Positive predictive factors and subgroup analysis of clinically relevant improvement after anterior cervical decompression and fusion for cervical disc disease: a 10- to 13-year follow-up of a prospective randomized study. In: *Journal of Neurosurgery: Spine* (19) (2013), S. 403–411.

Hessler C, Boysen K, Westphal M, Regelsberger J. 2011. Functional and Radiological Outcome after ACDF in 67 Cases. *Z Orthop Unfall* 2011; 149: 683–687

Hofmann C, T. von Garrel, and L. Gotzen, Bone bank management using a thermal disinfection system (Lobator SD-1). A critical analysis, *Unfallchirurg*, 1996. 99(7): p. 498-508.

Hwang SL, Hwang YE, Lieu AS. Outcome analyses of interbody titanium cage fusion used in the anterior discectomy for cervical degenerative disc disease. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18: 326–331

Kaiser MG, Mummaneni PV, Matz PG, Anderson PA, Groff MW, Heary RF, Holly LT, Ryken TC, Choudhri TF, Vresilovic EJ, Resnick DK: Radiographic assessment of cervical subaxial fusion." *Journal of Neurosurgery: Spine* 11.2 (2009): 221-227.

Karimi-Nejad A, Hamel E, Frowein RA (1981) Langzeitergebnisse der operativen Behandlung der zervikalen Bandscheibenvorfälle durch Ventralfusion. *Z Orthop* 119:602-606

Kast E, Derakhshani S, Bothmann M, Oberle J. Subsidence after anterior cervical interbody fusion. A randomized prospective clinical trial. *Neurosurg Rev.* 2009 Apr; 32(2):207-214.

Katsuura A, Hukuda S, Saruhashi Y, Mori K: Kyphotic malalignment after anterior cervical fusion is one of the factors promoting the degenerative process in adjacent intervertebral levels. *Eur Spine J* 2001; 10:320 – 324

Kemmesies D, Meier U. 2005. Experience with Five Different Intervertebral Disc Spacers for Cervical Spondylodesis. *Zentralbl Neurochir.*, 66(1), 24-33.

Kulkarni AG, Hee HT, Wong HK (2007) "Solis cage (PEEK) for anterior cervical fusion: preliminary radiological results with emphasis on fusion and subsidence.," *Spine J* (7:2), pp. 205-209.

Krämer R, Matussek J, Theodoridis T: Bandscheibenbedingte Erkrankungen, Ursachen, Diagnose, Behandlung, Vorbeugung, Begutachtung; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 6. Auflage 2014

Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J (2013): Krankenhaus-Report 2013, Mengendynamik: Mehr Menge, mehr Nutzen? Hrsg. SchattauerVerlag Stuttgart.

Laing RJ, Ng I, Seeley HM, Hutchinson PJ. Prospective study of clinical and radiological outcome after anterior cervical discectomy. *Br J Neurosurg* 2001; 15:319 – 323

Lemcke J, Menz H, Al-Zain F, Meier U. 2007. Outcome after cervical anterior fusion - a clinical study of 368 patients. *Z Orthop Unfall*, 145(6), 744-752.

- Lin CN**, Wu YC, Wang NP, Howng SL. Preliminary experience with anterior interbody titanium cage fusion for treatment of cervical disc disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19: 208–215
- Marczynski W**, Tylman D, Komender J. Long-term follow up after transplantation of frozen and radiation sterilized bone grafts. *Ann Transplant*, 1997. 2(1): p. 64-6.
- Mastronardi L**, Ducati A, Ferrante L. Anterior cervical fusion with polyetheretherketone (PEEK) cages in the treatment of degenerative disc disease. Preliminary observations in 36 consecutive cases with a minimum 12-month follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:307-312.
- Matgé G**. Cervical cage fusion with 5 different implants: 250 cases. *Acta Neurochir* 2002; 144: 539–550
- Matgé G**, Leclercq TA. Rationale for interbody fusion with treated titanium cages at cervical and lumbar levels. Results on 357 cases. *Acta Neurochir* 2000; 142: 425–434
- Meyer F**, Börm W, Thomé C (2008): Die degenerative zervikale Spinalkanalstenose: Aktuelle Strategien in Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 105: 366-372.
- Moon HJ**, Kim JH, Kim JH, Kwon TH, Chung HS, Park YK. The effects of anterior cervical discectomy and fusion with stand-alone cages at two contiguous levels on cervical alignment and outcomes. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 559-565
- Moreland DB**, Asch HL, Clabaux DE. Anterior cervical discectomy and fusion with implantable titanium cage: initial impressions, patient outcomes and comparison to fusion with allograft. *Spine J* 2004; 4: 184 –191
- Naderi S**, Özgen S, Pamir MN, Özek MM, Erzen C: Cervical spondylotic myelopathy: surgical results and factors affecting prognosis. In: *Neurosurgery* (43) (1998), 43–49.
- Niu CC**, Liao JC, Chen WJ, Chen LH. Outcomes of interbody fusion cages used in 1 and 2-levels anterior cervical discectomy and fusion: titanium cages versus polyetheretherketone (PEEK) cages, *J Spinal Disord Tech.* 23 (2010) 310-316.
- Peolsson A**, Peolsson M: Predictive factors for long-term outcome of anterior cervical decompression and fusion: a multivariate data analysis. In: *Eur Spine J* (17) (2008), S. 406–414.

Park HW, Lee JK, Moon SJ, Seo SK, Lee JH, Kim SH. The efficacy of the synthetic interbody cage and Grafton for anterior cervical fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: E591-E595

Pruss A, Göbel UB, Pauli G, Kao M, Seibold M, Mönig HJ, Hansen A, von Versen R: Peracetic acid-ethanol treatment of allogeneic avital bone tissue transplants--a reliable sterilization method. *Ann Transplant*, 2003. 8(2): p. 34-42.

Pruss A, Baumann B, Seibold M, Kao M, Tintelnot K, von Versen R, Radtke H, Dörner T, Pauli G, Göbel UB: Validation of the sterilization procedure of allogeneic avital bone transplants using peracetic acid-ethanol. *Biologicals*, 2001. 29(2): p. 59-66.

Rabin, Rosalind, Frank de Charro. "EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group." *Annals of medicine* 33.5 (2001): 337-343.

Robinson RA, Smith GW. Anterolateral Cervical Disc Removal And Interbody Fusion For Cervical Disc Syndrome. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1955; 96:223-4.

Roosen K, Grote W (1980) Late results of operative treatment of cervical myelopathy. *Adv Neurosurg* 8: 69-77

Russell J, Scarborough N, Chesmel K (1997) Re: ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation (1996; 67:918-26) *J Periodontol* 68:804-806

Salame K, Quaknine GER, Razon N, Rochkind S. The use of carbon fibre cages in anterior cervical interbody fusion. Report of 100 cases. *Neurosurg Focus* 2002; 12:1-5.

Schnee CL, Freese A, Weil RJ, Marcotte RJ. Analysis of harvest morbidity and radiographic outcome using autograft for anterior cervical fusion. *Spine* 1997; 22(19):2222-2227.

Schröder J, Schul C, Hasselblatt M, Wassmann H: Bony fusion through an empty cervical disc interspace implant. *Zentralbl Neurochir* 68:139-141, 2007

Silber JS, Anderson DG, Daffner SD, Brislin BT, Leland JM, Hilibrand AS, Vaccaro AR, Albert TJ: Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single - level anterior cervical discectomy and fusion; *Spine*, 2003, 28: 134 – 139

Tilkeridis K, Touzopoulos P, Ververidis A, Christodoulou S, Kazakos K, Drosos GI: Use of demineralized bone matrix in spinal fusion; World J Orthop. 2014 Jan 18;5(1):30-7

Topuz K, Colak A, Kaya S, Simşek H, Kutlay M, Demircan MN, Velioğlu M, Two-level contiguous cervical disc disease treated with peek cages packed with demineralized bone matrix: results of 3-year follow-up, Eur Spine J. 18 (2009) 238-243.

Tracy JA, Bartleson JD (2010): Cervical spondylotic myelopathy. The Neurologist 16: 176-187.

Urist M.R., Bone: formation by autoinduction. Science, 1965. 150(698): p. 893-9. 54.

Urist M, Mikulski A, Boyd S. A chemosterilized antigenextracted autodigested alloimplant for bone banks. Arch Surg. 1975;110(4):416–28.

Urist M.R. and A.J. Mikulski, A soluble bone morphogenetic protein extracted from bone matrix with a mixed aqueous and nonaqueous solvent. Proc Soc Exp Biol Med, 1979. 162(1): p. 48-53.

Wilke HJ, Kettler A, Claes L (2002) Stabilisierende Wirkung und Sinterungstendenz dreier unterschiedlicher Cages und Knochenzement zur Fusion von Halswirbelsäulensegmenten. Orthopäde 31:472-480

Wright IP, Eisenstein SM, Anterior cervical discectomy and fusion without instrumentation, Spine (Phila Pa 1976). 32 (2007) 772-774

Wu W-J, Jiang L-S, Liang Y, Dai L-Y. Cage subsidence does not, but cervical lordosis improvement does affect the long-term results of anterior cervical fusion with stand-alone cage for degenerative cervical disc disease: a retrospective study. Eur Spine J. 2012 Jul; 21(7):1374–82.

Yamazaki T, Yanaka K, Sato H, Uemura K, Tsukada A, Nose T.: Cervical spondylotic myelopathy: surgical results and factors affecting outcome with special reference to age differences. In: Neurosurgery (52) (2003), S. 122–126.

Yoo M, Kim WH, Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA, Kim HJ. Comparison between Two Different Cervical Interbody Fusion Cages in One Level Stand-alone ACDF: Carbon Fiber Composite Frame Cage Versus Polyetheretherketone Cage. Korean J Spine. 2014 Sep; 11(3):127-35

Yu S, Li F, Yan N, Yuan C, He S, Hou T, Anterior fusion technique for multilevel cervical spondylotic myelopathy: a retrospective analysis of surgical outcome of patients with different number of levels fused, PLoS One 9 (2014) e91329.

Zevgaridis D, Thomé C, Krauss JK. 2002. Prospective controlled study of rectangular titanium cage fusion compared with iliac crest autograft fusion in anterior cervical discectomy. Neurosurg Focus, 12(1), 1-8.

7 Anhang

EuroQol

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz (x) in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

1. Beweglichkeit/Mobilität

vor OP heute

Ich habe keine Probleme herumzugehen. 1 1

Ich habe einige Probleme herumzugehen. 2 2

Ich bin ans Bett gebunden. 3 3

2. Für sich selbst sorgen

vor OP heute

Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen. 1 1

Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen. 2 2

Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen. 3 3

3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien-

oder Freizeitaktivitäten)

vor OP heute

Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. 1 1

Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. 2 2

Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. 3 3

4. Schmerzen/körperliche Beschwerden

vor OP heute

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden. 1 1

Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden. 2 2

Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden. 3 3

5. Angst/Niedergeschlagenheit

vor OP heute

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert. 1 1

Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.

2 2

Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

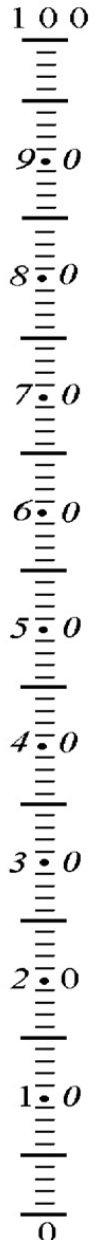
3 3

6. Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand ist. Bitte markieren Sie auf der Skala je einen Wert für Ihren Gesundheitszustand vor der Operation sowie für Ihren Zustand heute.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**

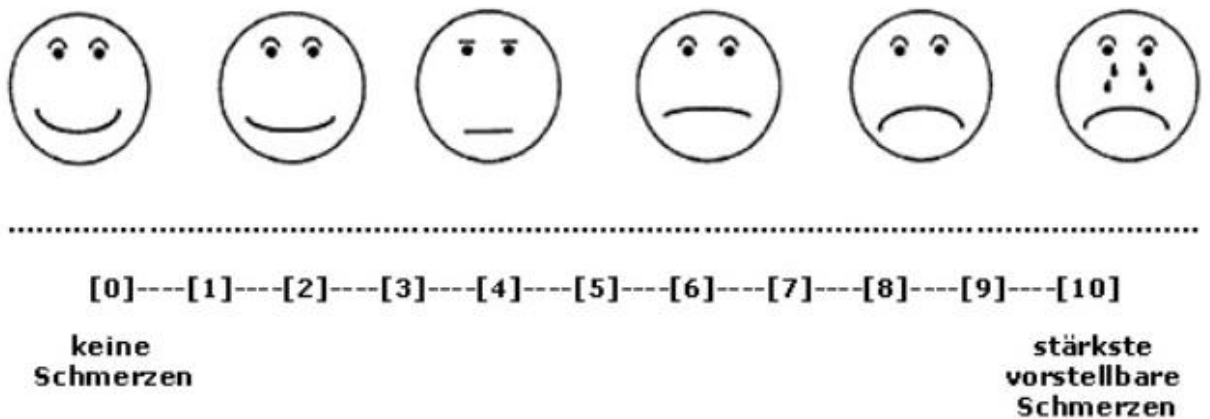
**Best denkbarer
Gesundheitszustand**



**Schlechtester denkbarer
Gesundheitszustand**

Visuelle Analoge Schmerzskala

Dies ist eine Skala zur Messung der subjektiven Schmerzempfindung. Die subjektive Empfindung wird durch einen vertikalen Strich auf der Linie markiert. Bitte markieren Sie je einen Wert für Ihre Schmerzen vor der Operation sowie für Ihre momentanen Schmerzen.



8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Johann Kogler
Geburtsdaten: 19.09.1989 in Rosenheim
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1996 – 2000: Holnstainer Grundschule, Bruckmühl
2000 – 2003: Gymnasium Bad Aibling
2003 – 2009: Gymnasium Bruckmühl

Studium:

2009 - 2011: Medizin Vorklinik München
2011 - 2016: Medizin Klinik TU München

Beruflicher Werdegang:

Seit 2017: Assistenzarzt Innere Medizin, RoMed Klinik Bad Aibling