

Aus der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und  
Wiederherstellungschirurgie der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. R. Meffert

**EINFLUSS VON WACHSTUMSFAKTOREN  
AUF DIE  
VENTRALE SPONDYLODESE**

**Inaugural - Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

**Erik Kristoffer Hartmann**

aus

Würzburg

Würzburg, Juni 2008

Referent: Prof. Dr. med. A. Weckbach

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. W. Kenn

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.09.2008

Der Promovend ist Arzt.

**Meiner Familie**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie der Wirbelsäulenverletzung	1
1.2 Operative Therapie der Wirbelsäulenverletzung	2
1.3 Knochenwachstumsfaktoren	4
1.4 Fragestellung und Studiendesign	6
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>8</b>
2.1 Herstellung und Applikation des autologen platelet-rich plasma	8
2.2 Ventrale Stabilisationsysteme	9
2.3 Computertomographie	10
2.3.1 Technische und diagnostische Grundlagen	10
2.3.2 Qualitatives Evaluationsverfahren	11
2.3.3 Auswertungsprogramm Syngo Volume	12
2.3.4 Quantifizierendes Auswertungsverfahren	13
2.4 Visuelle Analogskalen (VAS) Wirbelsäule	15
2.5 Statistische Verfahren	16
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1 Patientengut	17
3.1.1 Patientendaten, Nachuntersuchungszeiträume	17
3.1.2 Unfallursachen	18
3.1.3 Frakturlokalisierung und –klassifikation	18
3.1.4 Operationsverfahren, Implantate und Komplikationen	19
3.2 Qualitative Evaluation der knöchernen Fusion	21
3.3 Quantifizierende Ergebnisse	22
3.3.1 Volumenmessung	23

3.3.2 Dichtemessung	24
3.4 VAS-Werte	25
<b>4. Diskussion</b>	<b>27</b>
4.1 Radiologisches Auswertungsverfahren	27
4.2 Spinale Fusion durch Cage und autologe Spongiosaplastik	28
4.3 PRP in der Wirbelsäulenchirurgie	29
4.3.1 Aktuelle Literatur im Überblick	29
4.3.2 Diskussion der Ergebnisse	30
4.3.3 Diskussion des PRP-Herstellungsverfahrens	31
4.4 Fazit und Ausblick	32
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>34</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>36</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>45</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>47</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie der Wirbelsäulenverletzung**

Nur 3-6% aller Frakturen betreffen die Wirbelsäule <sup>23</sup>.

Dennoch gestaltet sich die Darstellung präziser epidemiologischer Daten schwierig, zumal geringere Verletzungen der Wirbelsäule sowie konservativ behandelte Fälle nicht ausreichend erfassbar sind. In Deutschland kann bei einer Inzidenz der traumatischen Querschnittsverletzung von 20 auf 1 Million Einwohner pro Jahr von 10000 Fällen einer schweren Wirbelsäulenverletzung ausgegangen werden. Verletzungen der LWS oder BWS treten deutlich häufiger auf als diejenigen der HWS. Mehr als die Hälfte der Verletzungen von BWS und LWS kann dem thorakolumbalen Übergang zugeordnet werden, wobei BWK 12 und LWK 1 die häufigsten Lokalisationen darstellen. Als häufigste Verletzungsursachen erweisen sich Stürze aus großer Höhe sowie Verkehrsunfälle und Sportverletzungen. Bei Frakturen nach banalen Stürzen lässt sich ein signifikant höheres Lebensalter beobachten <sup>14,38</sup>. Im Rahmen einer Polytraumatisierung ist in 13-34% der Fälle mit einer Verletzung der Wirbelsäule zu rechnen, etwa ein Drittel davon sind operationspflichtig <sup>31,58</sup>.

Diese verhältnismäßig geringe absolute Zahl sollte jedoch nicht über die tatsächliche Problematik der Wirbelsäulenverletzung hinsichtlich ihrer sozialen und ökonomischen Bedeutung für den Betroffenen sowie ihre volkswirtschaftlichen Auswirkungen hinwegtäuschen.

So zeigte sich noch 1996, im Vergleich aller großen Organsysteme, nach Wirbelsäulenverletzung die geringste Rate zur Wiederaufnahme der Arbeitstätigkeit. Auch das funktionelle Behandlungsergebnis war das Niedrigste <sup>33</sup>. In einer Multicenter-Studie der AG Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie zur thorakolumbalen Wirbelsäulenverletzung konnte im Rahmen der Nachuntersuchung, mindestens ein Jahr nach der operativen Erstversorgung, ein signifikantes Abfallen der Patientenaktivität bei gleichzeitig verdoppelter Zahl nicht erwerbstätiger Personen im Patientengut nachgewiesen werden <sup>40</sup>. Hierbei sind

sozioökonomische Gesichtspunkte ebenfalls nicht zu vernachlässigen. So gehen van der Roer et al. allein von direkten Kosten für die operative Versorgung thorakolumbaler Verletzungen von durchschnittlich 19.700 EUR bis 31.900 EUR aus<sup>70</sup>.

Insgesamt offenbart sich eine oft unklare Datenlage zur operativen Behandlung von Wirbelsäulenverletzungen. Verlaan et al. stellen in ihrem Literatur-Review ein Fehlen evidenzbasierter Leitlinien zur Behandlung thorakaler und lumbaler Wirbelfrakturen fest. Grundlage der Behandlung bilden oftmals retrospektive Untersuchungen. Zudem scheint keine der operativen Behandlungsmöglichkeiten den korrigierten Kyphosewinkel zu erhalten und einen Korrekturverlust völlig zu vermeiden<sup>71</sup>.

## **1.2 Operative Therapie der Wirbelsäulenverletzung**

Ein neurologisches Defizit bis hin zur kompletten Querschnittssymptomatik gilt bei der Wirbelsäulenverletzung als absolute OP-Indikation. Häufigste Indikation zur operativen Versorgung ist die Instabilität des verletzten Wirbelsäulenabschnitts, von White und Panjabi<sup>76</sup> beschrieben als Verlust der Fähigkeit bei physiologischer Belastung einen normalen Bewegungsspielraum aufrechtzuerhalten, ohne dass ein neues oder zusätzliches neurologisches Defizit, eine Deformation oder Schmerzen entstehen. Durch eine rasche operative Versorgung gilt es hierbei zum einen das Auftreten neurologischer Symptome zu vermeiden, zum anderen zeigt sich bei nicht-operativer Behandlung ein ungünstiger Heilungsverlauf mit oft komplizierten Fehlstellungen sowie chronisch-persistierenden Beschwerden<sup>14,23</sup>.

Bei gegebener Indikation bieten sich dem Operateur dorsale, ventrale sowie kombinierte Verfahren zur Stabilisation.

Die dorsale Stabilisierung ist ein etabliertes Standardverfahren. Als allein dorsale Instrumentierung mittels winkelstabilen Fixateur interne-Implantaten bietet sie eine sichere Reposition und Stabilisierung verletzter Segmente bei kurzer Operationszeit. Aufgrund der mangelnden Abstützung der ventralen Säule kommt es jedoch im Verlauf, insbesondere nach Metallentfernung, zu oft erheblichen Korrekturverlusten

<sup>14,35,39,61,73</sup>.

Mit dem von Daniaux entwickelten Verfahren der transpedikulären Spongiosaplastik wurde ein Versuch unternommen über einen dorsalen Zugang eine ventrale Fusion des betroffenen Segments zu erreichen <sup>20</sup>. Allerdings zeigte sich, dass die transpedikuläre Spongiosaplastik weder dauerhaft einen deutlichen Korrekturverlust vermeidet noch eine zuverlässige knöcherne Fusion gewährleistet <sup>41,74</sup>.

Ein rein ventrales Vorgehen weist eine geringere Stabilität als dorsale oder kombinierte Verfahren auf und wird deshalb nur selten gewählt <sup>39,73</sup>.

Kombinierte dorsoventrale Verfahren gewährleisten dahingegen sowohl initial eine hohe Stabilität als auch im Verlauf geringere Korrekturverluste <sup>14</sup>. Die Komplikationsrate beim ventralen Zugang zur Wirbelsäule konnte hierbei durch die Etablierung thorakoskopisch-assistierter Verfahren erfolgreich reduziert werden <sup>8</sup>.

Möglichkeiten zur ventralen Stabilisierung bieten winkelstabile Platten- und Stabsysteme. Autologe Transplantate, beispielsweise ein trikortikaler Beckenkammspan, ermöglichen die knöcherne Fusion <sup>73</sup>. Die Implantation eines autologen Spans ist mit dem zusätzlichen Risiko der Entnahmemorbidität behaftet. Zudem zeigt sich eine deutliche Volumen- und Längenabnahme des Implantats, was die Ursache für Korrekturverlust und Rekyphosierung darstellt <sup>6,12,59</sup>.

Aufgrund einer Vielzahl von Problemen, die die Entnahme und Verwendung autologer Transplantate mit sich bringen, werden zur ventralen Spondylodese vermehrt metallische Wirbelkörperersatzimplantate (Korporektomie-Cages) eingesetzt. Hierbei wird aufgrund operationstechnischer Gegebenheiten expandierbaren Cages gegenüber nicht-expandierbaren Modellen ein Vorteil eingeräumt. Diese sind mehrheitlich auch minimal-invasiv platzierbar <sup>36</sup>. Bei orthopädisch indizierten spinalen Fusionen weisen Cage-gestützte Spondylodeseverfahren eine hohe Fusionsrate von über 90% auf, wobei der Einsatz von Biomaterialien weitere Verbesserungen verspricht <sup>26</sup>. Der Korrekturverlust bei der Verwendung von Cages in der Traumatologie ist minimal. Klinische Langzeitergebnisse, auch im Vergleich zu autologen Knochentransplantaten, stehen jedoch vielfach noch aus. Nach biomechanischen Gesichtspunkten bleibt jedoch die additive Stabilisierung mittels dorsalem Fixateur und/oder ventralem Plattensystem notwendig

<sup>36,42,61</sup>



### 1.3 Knochenwachstumsfaktoren

Growth Factor	Source	Receptor Class	Function
Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ )	Platelets, bone extracellular matrix, cartilage matrix	Serine threonine sulfate	Pleiotropic growth factor stimulates undifferentiated mesenchymal cell proliferation
Bone morphogenetic protein (BMP)	Osteoprogenitor cells, osteoblasts, bone extracellular matrix	Serine threonine sulfate	Promotes differentiation of mesenchymal cells into chondrocytes and osteoblasts, promotes differentiation of osteoprogenitors into osteoblasts, influences skeletal pattern formation
Fibroblast growth factors (FGF)	Macrophages, mesenchymal cells, chondrocytes, osteoblasts	Tyrosine kinase	Mitogenic for mesenchymal cells, chondrocytes, and osteoblasts
Insulin-like growth factors (IGF)	Bone matrix, osteoblasts, chondrocytes	Tyrosine kinase	Promotes proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Platelets, osteoblasts	Tyrosine kinase	Mitogen for mesenchymal cells and osteoblasts; macrophage chemotaxis

**Tab. 1:** Wachstumsfaktoren mit Einfluss auf die Knochenregeneration <sup>46</sup>

Wachstumsfaktoren sind signalübermittelnde Proteine von Zellen. Sie sind Teil der komplexen interzellulären Kommunikationsnetzwerke, die lebenswichtige Funktionen wie Zellteilung, Matrix-Synthese oder Zelldifferenzierung beeinflussen <sup>46</sup>.

Die Rolle derartiger Wachstumsfaktoren im Rahmen von Knochenbildung und Frakturheilung war bereits Gegenstand intensiver experimenteller und präklinischer Untersuchungen. Im Zuge dessen stellte sich auch die Frage der klinisch-therapeutischen Verfügbarkeit <sup>2,15,19,28,46,68</sup>.

Platelet-rich plasma (PRP) bedeutet eine hohe Konzentration von Thrombozyten in einem kleinen Plasmavolumen. Thrombozyten wiederum enthalten und sezernieren eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, namentlich die drei Isoformen von PDGF, TGF- $\beta$ 1/2, vascular endothelial growth factor (VEGF) und endothelial growth factor (EGF), zudem die Zelladhäsionsmoleküle Fibrin, Fibronectin und Vitronectin, die sowohl als Bestandteile der Knochenmatrix als auch zur Osteokonduktion dienen. Somit beinhaltet PRP auch ein Konzentrat dieser Bestandteile <sup>55</sup>. Hierbei zeigt der

Wachstumsfaktorengelhalt des PRP eine lineare Korrelation zur Konzentration der Thrombozyten<sup>4</sup>.

Die Rolle der Thrombozyten und der enthaltenen Wachstumsfaktoren in der Entstehung von Knochen ist vielfach untersucht<sup>7,47,51,56</sup>. Die Knochenbildung im Bereich einer Fraktur oder eines autologen Transplantats wird initiiert durch Bildung von Fibringerinneln sowie Aggregation und Degranulation von Thrombozyten<sup>54</sup>. Thrombozytenkonzentrate stellen somit eine einfache, autologe Quelle für eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren dar, die eine Beschleunigung der Osteoblasten-Proliferation bewirken<sup>66</sup>.

Erste klinische Erfahrungen mit PRP in der Wirbelsäulenchirurgie in Kombination mit autologen Implantaten sowie Hydroxyapatit-Knochenzement zeigten gute Fusionsergebnisse im LWS-Bereich sowie eine frühere knöchernen Fusion<sup>45,50</sup>.

Somit erscheint eine Klärung des Nutzens von PRP im Rahmen klinischer, kontrollierter Studien angebracht. Des Weiteren zeigte PRP im Vergleich zu platelet-poor plasma experimentell eine signifikant höhere Stimulation der Synthese von Extrazellulärmatrix in Bandscheibenzellen. Insofern erscheint eine lokale Applikation bei degenerativen Bandscheibenschäden erfolgversprechend und sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein<sup>1,57</sup>.

Insbesondere die Mund-Kiefer-Chirurgie<sup>3,55,56,63,65</sup>, aber auch Herz- und Gefäßchirurgie<sup>21,32</sup> sowie die Behandlung chronischer Wunden und Ulzera<sup>18,24,37,53</sup> sind weitere Fachdisziplinen, in denen Konzentrate thrombozytärer Wachstumsfaktoren bereits erfolgreich eingesetzt werden konnten.

Bone Morphogenic Proteins (BMPs) unterscheiden sich von anderen Wachstumsfaktoren durch ihre osteoinduktive Funktion<sup>49</sup>. Vielfach untersucht ist das Potential zur Verbesserung spinaler Fusionen. So konnte demonstriert werden, dass BMPs in Kombination mit einer geeigneten Trägersubstanz durchaus in der Lage sind autologe Transplantate zu ersetzen<sup>10</sup> bzw. eine stabile knöchernen Fusion zu erlangen<sup>13,22,52</sup>.

## 1.4 Fragestellung und Studiendesign

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es mittels computertomographischer Bildgebung und radiologischen Messmethoden den Einsatz eines autologen thrombozytären Wachstumsfaktorenkonzentrates im Rahmen der ventralen Versorgung von Verletzungen der BWS und LWS mit implantierbaren Titan-Cages zu evaluieren. Hierbei soll zunächst die Frage geklärt werden, ob die Verwendung derartiger Wachstumsfaktoren und Spongiosa eine suffizientere knöcherne Fusion um den Cage erzielt als eine alleinige Spongiosaplastik. Anschließend soll eine Korrelation zu klinischen Daten erfolgen.

Die Studiengruppe dieser prospektiven, kontrollierten Studie besteht aus 17 Patienten der Unfallchirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg mit operationspflichtiger Verletzung der Wirbelsäule aus den Jahren 2003-2006. Diese wurden bei entsprechender Indikation mit Korporektomie-Cages und autologer Spongiosaplastik im Sinne einer mono- oder bisegmentalen Spondylodese ventral versorgt. Die Stabilisierung erfolgte indikationsabhängig kombiniert mit einem dorsalen Fixateur interne und/oder einem ventralen winkelstabilen Plattensystem. Die aus dem frakturierten Wirbelkörper entnommene Spongiosa wurde intraoperativ mit einem autologen Konzentrat thrombozytärer Wachstumsfaktoren kombiniert (platelet-rich plasma, PRP). Hierzu wurde den Patienten mit deren Einverständnis zuvor maximal 110 ml venöses Eigenblut entnommen. Das PRP wurde mit dem Separationssystem GPS<sup>TM</sup> (Biomet Deutschland GmbH, Berlin) direkt während der Operation hergestellt. Der Einsatz von PRP erfolgte abhängig von der Verfügbarkeit von Separationssystem und Personal.

Als Kontrollgruppe fungiert ein zufällig ausgewähltes Kollektiv von 20 Patienten aus dem Patientengut der Unfallchirurgischen Klinik und Poliklinik aus den Jahren 2002-2005. Die operative Versorgung der Kontrollgruppe erfolgte, bei gegebener Indikation, ebenfalls mit ventralem Titan-Cage sowie autologer Spongiosaplastik. Bei Bedarf wurde auch hier dorsal beziehungsweise ventrolateral stabilisiert.

Von den Patienten der Studien- und Kontrollgruppe wurden Computertomogramme der betroffenen Wirbelsäulenregion im Knochenfenster angefertigt. Die klinische

Indikation hierzu ergab sich aus der regulären Nachuntersuchung beziehungsweise zur Vorbereitung einer Metallentfernung. Geplante Nachuntersuchungszeit der Kontrollgruppe sollte etwa zwölf Monate postoperativ sein. Für die Studiengruppe wurde die kürzere Zeitspanne von sechs bis acht Monaten bis zur Nachuntersuchung gewählt, zumal sich in der Literatur Hinweise auf eine schnellere spinale Fusion unter PRP-Einfluss finden.<sup>30,50</sup>

Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit sind somit:

1. Verletzung der Brust- oder Lendenwirbelsäule mit Indikation zur ventralen Spondylodese
2. Ventrale Spondylodese mit Cage und autologer Spongiosa mit/ohne PRP
3. Computertomogramm der instrumentierten Wirbelsäulenregion im Rahmen der obigen Nachuntersuchungszeiträume

Ziel der Studie ist es zu evaluieren, ob der Einsatz von PRP einen Einfluss auf die durchgeführte Spongiosaplastik hinsichtlich Knochenvolumen- und Dichte nimmt beziehungsweise eine qualitativ bessere knöcherne Fusion ermöglicht. Hierzu dient die Gegenüberstellung der Verknöcherung linkslateral des Cage von Studien- und Kontrollgruppe in qualitativer und quantitativer radiologischer Beurteilung.

Mittels des VAS-Wirbelsäulenscores wurde zusätzlich das subjektive Behandlungsergebnis bewertet.

## **2. Material und Methoden**

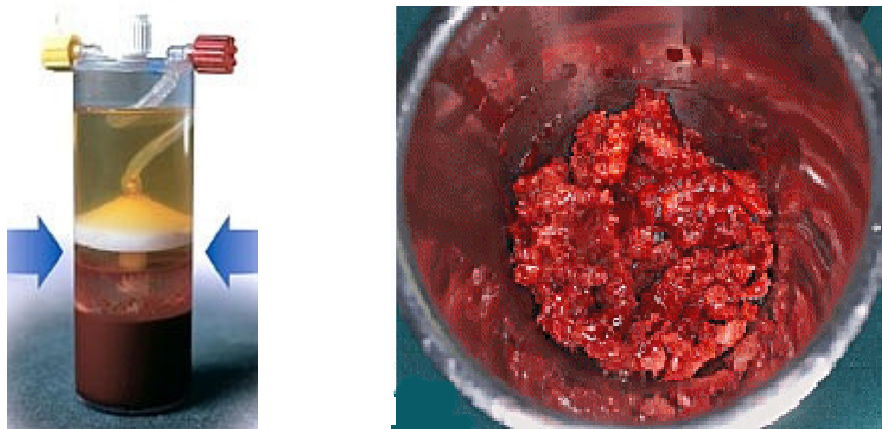
### **2.1 Herstellung und Applikation des autologen platelet-rich plasma**

Die Herstellung des autologen Thrombozytenkonzentrats erfolgte mit dem Gravitational Platelet Separation System (GPS<sup>TM</sup>-System) der Biomet Deutschland GmbH, Berlin. Dieses ist ein einfaches Komplettsystem, welches sämtliche benötigte Materialien von der Blutentnahme bis hin zur intraoperativen Applikation des fertigen Konzentrats bereitstellt. Für die Herstellung des applikationsfertigen Konzentrats ist hierbei eine Zeitdauer von ca. 30 Minuten zu veranschlagen<sup>54</sup>.

Zunächst erfolgt die Entnahme von venösem Vollblut des Patienten in zwei 60 ml-Spritzen. Diese müssen zuvor mit jeweils 6 ml 3,13%-Natrium-Citratlösung vorgefüllt werden, so dass jede Spritze schließlich noch 54 ml Patientenblut fasst. Anschließend wird das Gemisch langsam in zwei GPS<sup>TM</sup>-Separationsröhrchen injiziert. Die beiden gefüllten Behälter werden in zwei gegenüberliegende Halterungen der GPS<sup>TM</sup>- Zentrifuge (Tischgerät) eingebracht, so dass die Behälter zueinander als Gegengewichte wirken. Nun folgt eine 12-minütige Zentrifugierung bei 3200 Umdrehungen pro Minute. Die Behälter werden nun vorsichtig und in aufrechter Lage aus der Zentrifuge entnommen. Eine schwimmende Boje innerhalb der Behälter passt sich exakt an die Grenzschicht von Erythrozyten und Plasma an. Mittels der speziellen Messvorrichtung, kann nun zunächst der Überstand aus thrombozytenarmen Plasma entfernt werden. Anschließend erfolgt durch vorsichtiges Schütteln die Suspension des verbliebenen platelet-rich plasma. Zuletzt wird das PRP (etwa 7 ml) mit einer sterilen 10 ml-Spritze entnommen.

Zur Gewinnung von autologem Thrombin werden zusätzlich zwei Röhrchen Patientenblut entnommen. Dieses wird zur Aktivierung der Thrombozyten und Initiierung der Aggregation benötigt. Nach Gerinnung werden diese für 2 Minuten und 30 Sekunden bei 3200 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Anschließend wird der Überstand aus Serum, welcher das aktivierte Thrombin enthält, mit einer sterilen Nadel abgezogen.

Der weitere Vorgang erfolgt im sterilen Bereich des Operationssaales. Von einer Pflegekraft aus dem unsterilen Bereich werden PRP und Thrombin nun in jeweils vorbereitete Schalen im sterilen Bereich eingespritzt. Dem Serum wird eine 10%-Kalziumchlorid-Lösung im Verhältnis 10:1 beigefügt. Vom sterilen Personal werden daraufhin PRP und Thrombin in zwei Spritzen aufgezogen und diese über einen Konnektor zur Injektion verbunden. Jetzt wird die inzwischen operativ gewonnene Spongiosa mit PRP und Thrombin vermischt, so dass nach 2-3 Minuten ein festes, auftragungsfertiges Thrombozyten-Spongiosa-Gel entsteht.



**Abb. 1a, 1b:** GPS™ Separationsröhrchen. Pfeile bezeichnen das konzentrierte thrombozytenreiche Plasma (a). Applikationsfertiges PRP-Spongiosa-Gemisch (b) <sup>9</sup>.

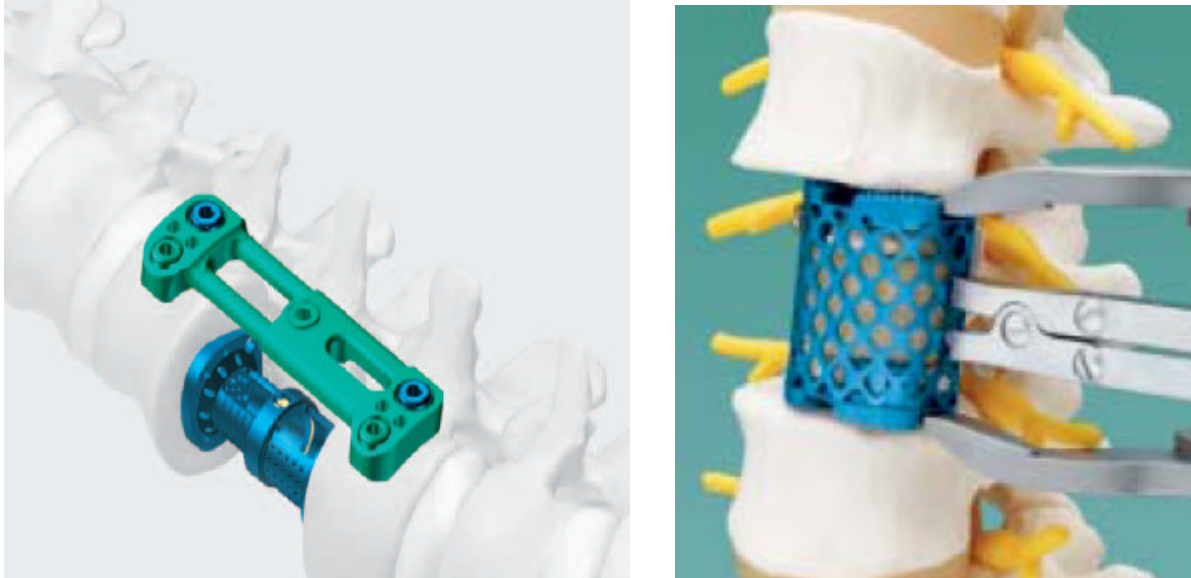
## 2.2 Ventrale Stabilisationssysteme

Im Rahmen der ventralen Spondylodese kamen vier verschiedene, kommerziell erhältliche Cage-Systeme zum Einsatz. Die Cages Synex<sup>®</sup> (Fa. Synthes GmbH, Umkirch), Obelisc<sup>®</sup> (Fa. Ulrich Medical, Ulm) und LIFT Vertebral Body<sup>®</sup> (Fa. Medtronic Deutschland GmbH, Düsseldorf) stellen expandierbare Modelle dar.

Der Synmesh<sup>®</sup>-Cage (Fa. Synthes GmbH, Umkirch) ist ein durch Bearbeitung exakt auf die entsprechende Höhe einstellbarer Titankorb.

Die Cages sind thorakoskopisch-assistiert platzierbar und auf die Durchführung einer additiven Spongiosaplastik ausgelegt. Alle Implantate werden mit einem

dorsalen Fixateur interne und/oder lateralen winkelstabilen Implantat (Telefix®) kombiniert.



**Abb. 2a, 2b:** Modell eines Synex®-Cages inklusive ventraler Telefix-Platte bei bisegmentaler ventraler Fusion **(a)**. Modell eines Synmesh®-Cages **(b)** <sup>69</sup>.

## 2.3 Computertomographie

### 2.3.1 Technische und diagnostische Grundlagen

Die computertomographischen Untersuchungen wurden am Somatom Sensation 64 oder Somatom Sensation 16 (Fa. Siemens, Erlangen) durchgeführt. Die Gantry-Kippung erfolgte parallel zu den Abschlussplatten der Wirbelsäule. Die Schichtdicke beträgt 5mm. Die Serien wurden im Knochenfenster (Fenster: 1800 HU; Center: 500 HU) erstellt.

Visuell wird der Bilddatensatz als zweidimensionale Pixel meist im Format 512 x 512 oder 1024 x 1024 dargestellt. Jedes Pixel steht somit für eine quaderförmige Volumeneinheit (Voxel) mit definierter Grundfläche und Schichtdicke. Die unterschiedlichen Dichtewerte werden in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben und

visuell durch verschiedene Graustufen repräsentiert. Die Dichte von Wasser wurde in der Hounsfield-Skala willkürlich als 0 HU definiert, Luft entspricht einem Wert von -1000 HU. Parenchymatöse Organe liegen im Bereich +10 bis +90 HU, Knochenwerte deutlich darüber. Da das menschliche Auge nur in der Lage ist maximal 20-50 verschiedene Grautöne zu differenzieren, ist es nötig ein bestimmtes Fenster vorzugeben, nämlich denjenigen Ausschnitt der Hounsfield-Skala, der durch visuell erfassbare Grautöne dargestellt wird.

Die durchschnittlichen Dichtewerte des spongiösen Knochens der Wirbelkörper zeigen eine lineare Korrelation zum Patientenalter. Durchschnittswerte von +100 HU werden jedoch nicht unterschritten <sup>64</sup>.

Von der ventralen Instrumentierung bis zur vollständigen knöchernen Spondylodese ist ein Zeitraum von mindestens sechs bis zwölf Monate zu veranschlagen. Bei der intervertebralen Fusion kann innerhalb eines Cages mit Werten bis größer +500 HU gerechnet werden. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass mit fortschreitender Fusion der Knochenmineralgehalt und somit auch der gemessene Dichtewert zunimmt <sup>67</sup>. Die Beurteilung der knöchernen Fusion kann über eine Betrachtung der Kontaktzonen zwischen Wirbelkörper und autologem Material mit hoher Interobserver-Übereinstimmung durchgeführt werden <sup>5</sup>.

### **2.3.2 Qualitatives Evaluationsverfahren**

Die angefertigten Computertomographien werden zur Evaluation der Ossifikation herangezogen. Zunächst erfolgt eine qualitative Beurteilung der Verknöcherung. Hierfür wurde exemplarisch der Auftragungsbereich der Spongiosa bzw. des Spongiosa-PRP-Gemischs linkslaterale des Cages herangezogen, zumal dort aus operationstechnischen Gegebenheiten ein großer Teil des autologen Materials verwendet wurde. Hierauf erfolgte die Einteilung in drei Kategorien:

1. Durchgehende linkslaterale Fusion
2. Nicht durchgehende linkslaterale Verknöcherung
3. Keine oder minimale linkslaterale Verknöcherung



Grundlage für die Klassifikation als „Nicht oder minimal“ war in erster Linie eine qualitative Beurteilung der Computertomographie in drei Rekonstruktionsebenen. Bei Bedarf wurde diese durch eine probeweise Dichtemessung ergänzt. Durchschnittswerte von weniger als +100 HU (s. 2.3.1) ohne Anzeichen einer schmalen, durchgehenden Verknöcherung im Rahmen der qualitativen Betrachtung bestätigten die Einteilung. Die Unterscheidung zwischen durchgehender und nicht durchgehender Verknöcherung wurde aufgrund einer Analyse der Kontaktzonen von aufgetragener Spongiosa und anschließendem Wirbelkörper bzw. Wirbelkörperrest in allen drei Rekonstruktionen getroffen.

In den Kategorien „Durchgehend“ und „Nicht durchgehend“ erfolgte daraufhin eine quantifizierende Beurteilung. Mittels des Auswertungsprogramms Syngo Volume wurden Dichte- und Volumenmessungen linkslateral des Cages durchgeführt.

### **2.3.3 Auswertungssoftware Syngo Volume**

Syngo CT ist die Standardsystemsoftware der Computertomographen der Somatom<sup>®</sup>-Reihe (Fa. Siemens, Erlangen). Zur Volumen- und Dichtemessung dient die Anwendungssoftware syngo Volume.

Der CT-Datensatz des Patienten im axialen Knochenfenster wird zunächst in das Auswertungssystem syngo Volume übertragen. Dort erfolgt die sekundäre Rekonstruktion von sagittalen und koronaren Schichten. Die Schichtdicke kann beliebig variiert werden. Für die vorliegende Studie wird standardisiert 5mm festgelegt.

Anschließend können gewünschte regions of interest (ROI) manuell oder durch vorgegebene geometrische Formen (z.B. Kreis, Ellipse etc.) markiert und deren Volumen und mittlere Dichte (in HU) bestimmt werden. Für die Dichtemessung lassen sich innerhalb des Maximalbereichs von -1000 bis +3071 Hounsfield-Einheiten beliebige Teilmessbereiche vorgeben. So können auch Anteile einer zuvor festgelegten ROI bestimmt werden, die die vorgegebenen Dichtecharakteristika aufweisen.

Das Programm ermöglicht die gleichzeitige Anzeige der axialen, sagittalen und koronaren Serien sowie der Messergebnisse durch eine Vierteilung des

Computermonitors. Somit ist eine simultane Überprüfbarkeit des relevanten Bereichs in allen drei Ebenen gewährleistet.

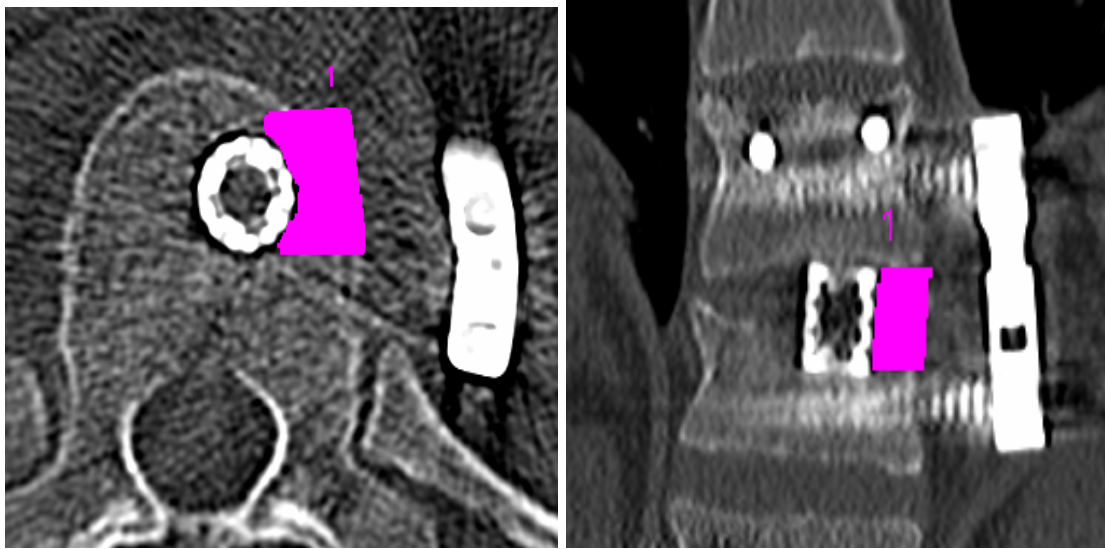
#### **2.3.4 Quantifizierendes Auswertungsverfahren**

Über eine manuelle Festlegung mittels Maus oder Cursortasten wird die gewünschte region of interest (ROI) kontrolliert in drei Ebenen markiert. Als ROI wird zunächst der gesamte Bereich linkslateral des Cages erfasst. Als Anhalt wurde hierzu annäherungsweise der Form des Wirbelkörpers entsprochen. Im Hinblick auf die Dichtemessung wurde besonderer Wert auf eine exakte Aussparung des hyperdens erscheinenden Cages in allen Schichten gelegt. Auch ein im Rahmen der monosegmentalen Fusion belassener Rest des verletzten Wirbelkörpers findet keine Berücksichtigung. Dieser ist anhand seines Kortikalis-Mantels in der Regel gut abgrenzbar.

Die ROI entspricht dem linksseitigen Auftragungsbereich der Spongiosa beziehungsweise des PRP-Spongiosa-Gemischs. Somit handelt es sich um den potentiell verknöcherten Bereich. Die erste Messung erfasst nun das gesamte Volumen sowie die mittlere Dichte in HU des festgelegten Bereichs. Für die Dichtemessung werden hierzu die Messgrenzen auf  $-1000$  bis  $+3071$  HU (Maximalbereich) festgelegt.

Nach Speicherung der ersten Messwerte werden ohne jede Veränderung der ROI die Messgrenzen verändert. Durch Festlegung auf die Grenzen  $+100$  bis  $+3071$  HU sowie  $+500$  bis  $+3071$  HU (s. 2.3.1) können nun Volumen und mittlere Dichte derjenigen Anteile der ursprünglichen ROI bestimmt werden, in denen gemäß der Hounsfield-Skala von knöchernen Strukturen auszugehen ist. Die Messung im Bereich über  $+500$  HU dient hierbei zur Bewertung des dicht verknöcherten Anteils.

Durch unterschiedliche operationstechnische Gegebenheiten wie Cagegröße, Wirbelkörperrest, mono- oder bisegmentale Fusion erscheint ein Vergleich von absoluten Volumen- und Dichtewerten wenig sinnvoll. Als Vergleichsgrundlage dienen deshalb die tatsächlich verknöcherten Anteile des jeweiligen Ausgangsvolumens in Prozent, d.h. diejenigen Anteile der ROI, die Dichtewerte von  $>100$  bzw.  $> 500$  HU aufweisen.



**Abb. 3a,b:** Erste quantifizierende Messung der ROI mit maximalen Grenzen (HU).  
 Axiale (a) und koronare (b) Ansicht.

11.03.2006  
 19:59:20

VOI	1
Volumen [cm <sup>3</sup> ]	2.30
Höhe [cm]	1.43
Mittel [HU]	122.6
SD [HU]	430.8
Unterer Schwellenwert [HU]	--
Oberer Schwellenwert [HU]	--
Untere Grenze [HU]	-1000
Obere Grenze [HU]	3071

**Abb. 3c:** Messergebnis zu 3a,3b.

## 2.4 Visuelle Analogskalen (VAS) Wirbelsäule

Der VAS-Wirbelsäulenscore <sup>43</sup> stellt einen etablierten und validierten Maßstab zur Bewertung des subjektiven, patientenbezogenen Behandlungsergebnisses nach Wirbelsäulenverletzung dar. Er besteht aus 19 Items mit Relevanz zur Einschränkung der Rückenfunktion. Durch Markierung auf einer 10 cm langen Linie von „immer“ (0 Punkte) bis „nie“ (100 Punkte) bewertet der Patient jedes einzelne Item. Der Scorewert ergibt sich aus dem Mittelwert der 19 Items, nimmt somit Werte zwischen 0 und 100 (Optimum) an. Zur Verlaufsbeobachtung kann der Score retrospektiv für die Zeit vor dem Trauma sowie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung erhoben und die Score Differenz berechnet werden.

Nr.	Frage	Nr.	Frage
1	Wie oft stören Rückenschmerzen ihren Schlaf?	11	Wie stark schränken Rückenbeschwerden das Hochheben ein?
2	Wie oft haben Sie in körperlicher Ruhe Rückenschmerzen?	12	Wie stark schränken Rückenbeschwerden Hausarbeiten ein?
3	Wie stark sind dann in körperlicher Ruhe die Rückenschmerzen?	13	Wie lange können Sie ohne Rückenbeschwerden stehen?
4	Wie oft haben Sie bei körperlicher Belastung Rückenschmerzen?	14	Wie lange können Sie ohne Rückenbeschwerden gehen?
5	Wie stark sind dann bei körperlicher Belastung die Rückenschmerzen?	15	Wie stark schränken Rückenbeschwerden das Laufen ein? (Jogging, Waldlauf etc.)
6	Wie oft nehmen Sie Schmerzmittel gegen Rückenschmerzen ein?	16	Wie stark schränken Rückenbeschwerden Aktivitäten des täglichen Lebens ein? (z.B. Essen, Waschen etc.)
7	Wie gut wirken die Schmerzmittel dann?	17	Wie lange können Sie ohne Rückenbeschwerden reisen? (z.B. Autofahren, Zugfahren etc.)
8	Wie lange können Sie ohne Rückenbeschwerden sitzen?	18	Wie stark schränken Rückenbeschwerden Ihr Sexualleben ein?
9	Wie stark schränken Rückenbeschwerden das Vorbeugen ein? (wie z.B. beim Abwaschen)	19	Wie stark schränken Rückenbeschwerden das Tragen ein?
10	Wie stark schränken Rückenbeschwerden Ihren Beruf ein?		

**Tab. 2:** Items des VAS-Wirbelsäulenscores.

## 2.5 Statistische Verfahren

Jede qualitative Beurteilung sowie quantitative Messung wurde im Abstand einiger Wochen unabhängig von der ersten wiederholt. Hierauf wurden prozentuale Abweichung der Messungen voneinander sowie Mittelwerte und Standardabweichung aus beiden Messungen berechnet.

Die statistische Auswertung wurde per t-Test mittels der Statistik-Software STATS™ 1.1 (Decision Analyst Inc., Texas, USA) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde 5% gewählt.

The screenshot shows the STATS 1.1 software interface. The title bar reads "STATS - [Difference Between Two Independent Means]". The menu bar includes "File", "Windows", and "Help". The toolbar contains various icons, including a printer and a help icon. The main window displays the following data:

Number of Respondents in Group One?	Number of Respondents in Group Two?	Probability of Significant Difference
14	12	52.90%
Mean or Average for Group One?	Mean or Average for Group Two?	t-value
209.9	235.9	.732504
Estimated Standard Deviation for Group One?	Estimated Standard Deviation for Group Two?	
73.7	106.5	

On the right side of the main window, there are five buttons: "Calculate", "Print", "Help", "Reset", and "Exit".

**Abb. 4:** Statistische Auswertung der ersten quantifizierenden Dichtemessung (HU) der ROI mit STATS™ 1.1. Linke Spalte: Kontrollgruppe, rechte Spalte: PRP-Gruppe.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientengut**

##### **3.1.1 Patientendaten, Nachuntersuchungszeiträume**

Insgesamt besteht das Studienkollektiv aus 35 Patienten mit traumatisch erlittener Fraktur der BWS oder LWS.

Von den 17 mit PRP behandelten Patienten konnten 15 in die Studie eingeschlossen werden. Ein Patient mit Rotationsverletzung und Hyperextensionsscherverletzung (C2.3.1) bei Polytrauma erschien nicht zur Nachuntersuchung. Bei einem Patienten mit kranialem Berstungs-Spaltbruch (A3.2.1) bestand im Rahmen der Nachuntersuchung die Indikation zur MRT-Diagnostik, weshalb keine CT-Untersuchung durchgeführt wurde.

Die Studiengruppe besteht somit aus 15 Personen, fünf (33%) sind weiblich, 10 (67%) männlich. Das Durchschnittsalter der Gruppe zum Zeitpunkt der CT-Diagnostik beträgt 43,67 Jahre (18-61 Jahre). Die Nachkontrolle per CT wurde durchschnittlich 8,33 Monate (4-15 Monate) postoperativ durchgeführt.

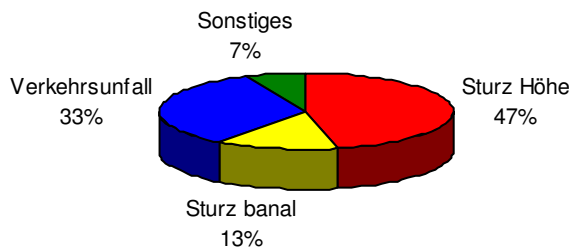
Die Kontrollgruppe besteht aus 20 Personen, sieben (35%) sind weiblich, dreizehn (65%) männlich. Das Durchschnittsalter der Gruppe zum Zeitpunkt der CT-Diagnostik beträgt 38,75 Jahre (18-64 Jahre). Die Nachkontrolle per CT erfolgte durchschnittlich 12,5 Monate (4-30 Monate) postoperativ.

Der Altersdurchschnitt der Studiengruppe ist somit nicht signifikant größer als derjenige der Kontrollgruppe ( $p > 0,05$ ).

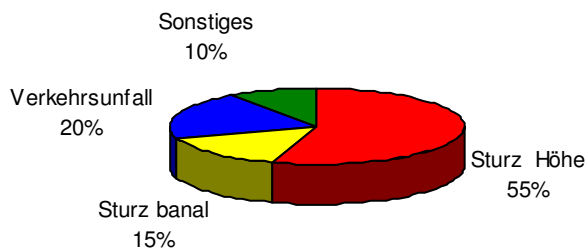
Die follow-up-Intervalle der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.2 Unfallursachen

5a) Studiengruppe: Unfallursachen in Prozent (n=15)



5b) Kontrollgruppe: Unfallursachen in Prozent (n=20)

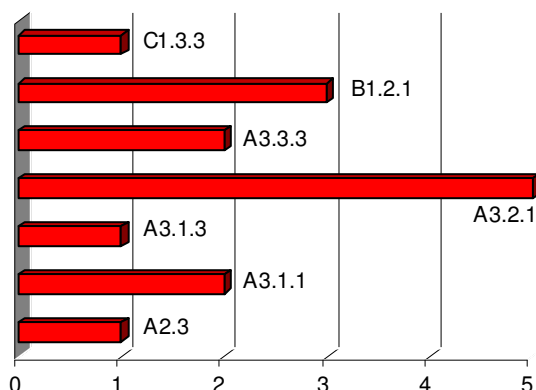


Im Gesamtkollektiv waren 53% der Verletzungen Folge eines Sturzes aus großer Höhe, d.h.  $\geq 3$  Meter (18 Fälle, zwei davon in suizidaler Absicht). Bei 26% (9 Fälle) handelte es sich um Unfälle im Straßenverkehr. 14% der Frakturen (n=5) resultierten aus banalen Stürzen sowie 9% (n=3) aus sonstigen Unfällen.

Abb.5a, 5b: Unfallursachen in Studien-(a) und Kontrollgruppe (b).

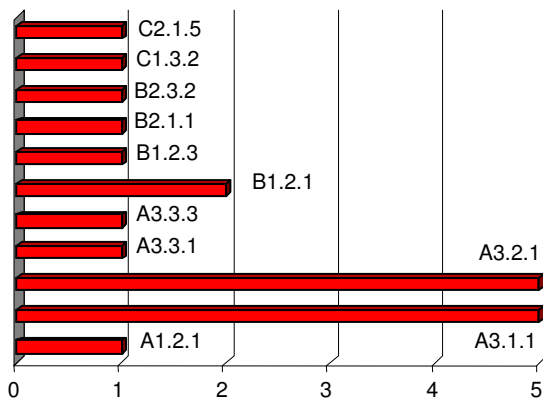
### 3.1.3 Frakturlokalisation und –klassifikation

6a) AO-Klassifikation Studiengruppe (n=15)



Gemäß der AO-Klassifikation nach Magerl et al. wurden 68,6% der Verletzungen (n=24) als Typ A klassifiziert. Auf den Typ B entfallen 22,8% (n=8) sowie 8,6% (n=3) auf Typ C. Häufigstes Klassifikationsergebnis stellt der kraniale Berstungs-Spaltbruch A3.2.1 (n=10) dar. Fünf

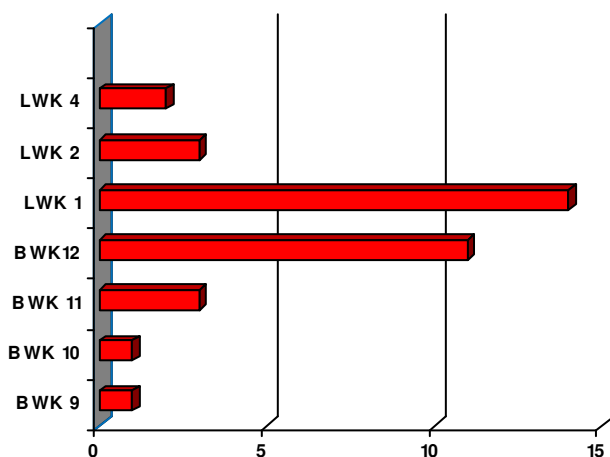
#### 6b) AO-Klassifikation Kontrollgruppe (n=20)



**Abb. 6a, 6b:** AO-Klassifikation der operativ versorgten Frakturen in PRP-Gruppe (a) und Kontrollgruppe (b).

Studienteilnehmer erlitten zusätzliche Wirbelfrakturen (insgesamt sechs Frakturen), die konservativ behandelt werden konnten.

#### 7) Frakturlokalisierung Gesamtkollektiv (n=35)



**Abb. 7:** Frakturlokalisationen im Gesamtkollektiv

Der Anteil der LWS-Verletzungen beträgt 54,3% (n=19), derjenige der BWS-Verletzungen 45,7% (n=16). LWK 1 stellt den am häufigsten frakturierten Wirbel dar (n=14), gefolgt von BWK 12 (n=11). Der Löwenanteil der Frakturen kann somit dem thorakolumbalen Übergang zugeordnet werden. Signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und PRP-Gruppe hinsichtlich der Frakturlokalisation bestehen nicht.

### 3.1.4 Operationsverfahren, Implantate und Komplikationen

In der PRP-Gruppe erfolgte die operative Versorgung in drei Fällen (20%) rein ventral sowie zwölfmal (80%) kombiniert dorsoventral. Zweimal wurde die kombinierte



Stabilisation einzeitig, zehnmal zweizeitig durchgeführt. Beim rein ventralen Vorgehen wurde der Cage immer mit einer ventrolateralen Telefix®-Platte kombiniert, beim dorsoventralen Vorgehen sechsmal. Die Fusion erfolgte siebenmal monosegmental sowie achtmal bisegmental.

Bei zwei Patienten erfolgte die operative Versorgung nach gescheitertem, primär konservativem Therapieversuch.

Perioperative Komplikationen traten nicht auf. Keine operative Revision war bis zum jetzigen Zeitpunkt nötig.

**Verwendete Implantate**

<b>Anzahl</b>	<b>Cage</b>	<b>Fixateur interne</b>	<b>Telefix®</b>
---------------	-------------	-------------------------	-----------------

**Kontrollgruppe**

9	Synex®	+	-
2	Synex®	-	+
3	Synmesh®	+	+
1	Synmesh®	-	+
2	Obelisk®	+	-
2	Lift®	+	-
1	Lift®	-	+

**PRP-Gruppe**

6	Synex®	+	-
3	Synex®	-	+
6	Synmesh®	+	+

**Tab. 3:** Verwendete Implantate in Studien- und Kontrollgruppe.

Die operative Versorgung in der Kontrollgruppe erfolgte in vier Fällen (20%) rein ventral, in sechzehn (80%) kombiniert dorsoventral. Zweimal wurde die kombinierte Behandlung einzeitig durchgeführt, vierzehn Mal zweizeitig. Bei der rein ventralen Instrumentierung wurde immer ein ventrolaterales winkelstabiles Plattensystem (Telefix®) implantiert, beim kombinierten Vorgehen lediglich dreimal. Eine monosegmentale Fusion erfolgte in elf Fällen, achtmal wurde bisegmental sowie einmal trisegmental fusioniert.

Perioperative Komplikationen traten ebenfalls nicht auf. Keine operative Revision war notwendig.

Insgesamt zeigte lediglich ein Patient der PRP-Gruppe bei Aufnahme eine leichte, inkomplette Querschnittssymptomatik mit neurologischem Kraftgrad  $\geq 3$  (Frankel-/ASIA- Score Grad C). Diese persistierte auch postoperativ.

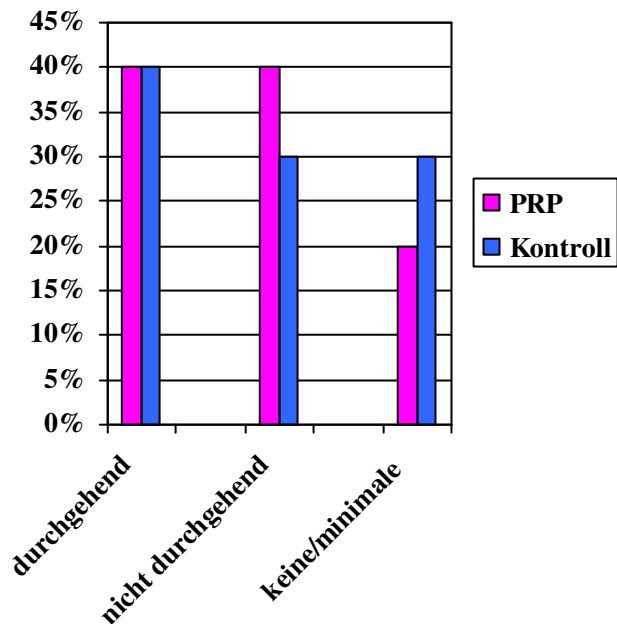
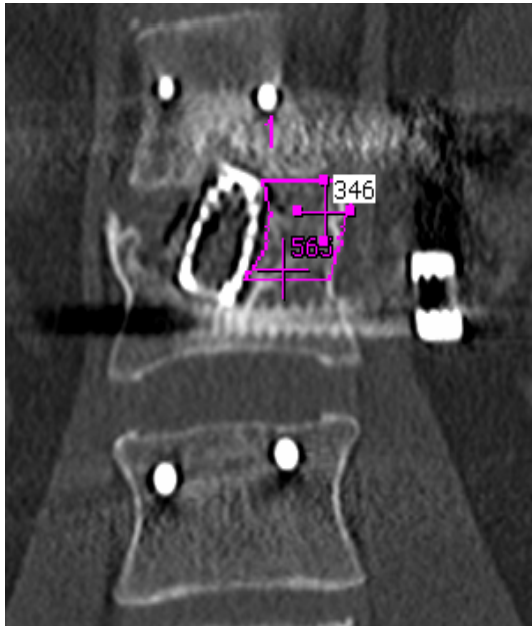
### **3.2 Qualitative Evaluation der knöchernen Fusion**

Die qualitative Beurteilung der linkslateralen Fusion erfolgte für jeden Patienten unabhängig voneinander zu zwei verschiedenen Zeitpunkten im Abstand mehrerer Wochen. Es ergaben sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Klassifikation.

Von den 15 Patienten der PRP-Gruppe wurden zwölf (80%) als durchgehend oder nicht durchgehend verknöchert klassifiziert. Dreimal (20%) zeigte sich ein nicht oder nur minimal verknöchertes linkslaterales Bereich. In der Kontrollgruppe wurden hingegen 6 von 20 Patienten (30%) als nicht oder minimal verknöchert kategorisiert. Der Anteil der durchgehenden linkslateralen Fusionen beträgt in beiden Gruppen 40% (6 bzw. 8 Patienten). Aufgrund der Gruppengrößen sind die beschriebenen Unterschiede zwischen beiden jedoch nicht signifikant.

In Folge dessen standen zwölf Patienten der PRP- und vierzehn der Kontrollgruppe für eine quantifizierende Erfassung von linkslateralem Knochenvolumen sowie Dichte zu Verfügung.

Für das gesamte Studienkollektiv von 35 Patienten ohne Berücksichtigung der Verwendung von PRP zeigt sich, dass eine durchgehende Fusion (n=14) zu 64,3% (n=9) im Rahmen einer monosegmentalen sowie zu 35,7% (n=5) bei einer bisegmentalen Spondylodese erreicht wurde. Bei der nicht durchgehenden linkslateralen Verknöcherung (n=12) beträgt der Anteil von mono- und bisegmental jeweils 50%. Bei der einzigen Patientin mit trisegmentaler Spondylodese besteht eine nur minimale Verknöcherung.

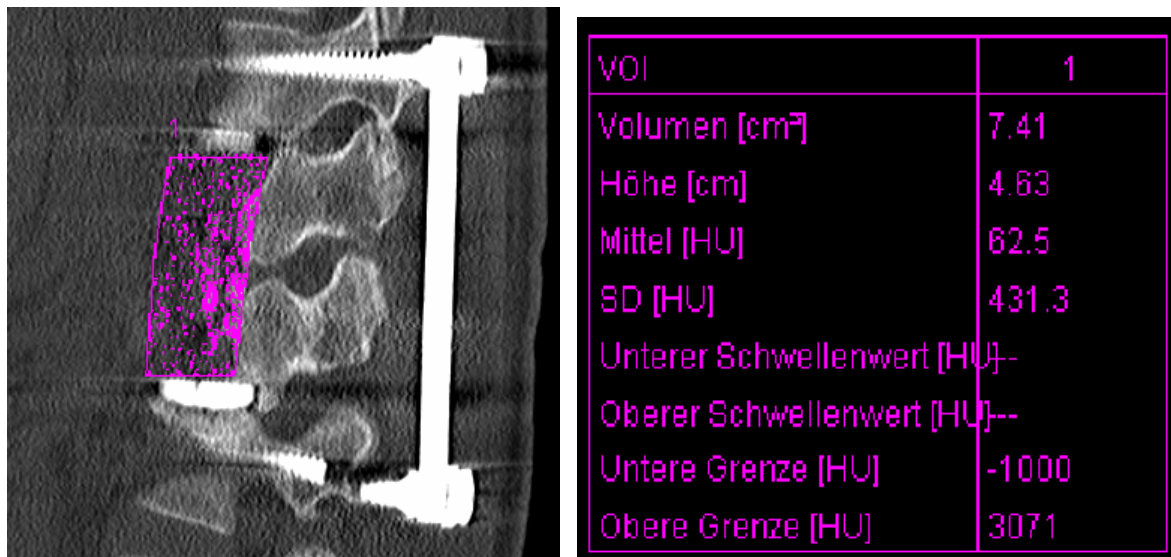


**Abb. 8a, 8b:** Knöcherne linkslaterale Fusion unter PRP bei monosegmentaler Spondylodese mit Synmesh®-Cage. Zwei exemplarische punktuelle HU-Werte (a). Ergebnisse der qualitativen Evaluation der Ossifikation linkslateral des Cages in Prozent (PRP n=15, Kontrolle n=20) (b).

### 3.3 Quantifizierende Ergebnisse

Die Dichte- und Volumenmessungen wurden jeweils im Anschluss an die qualitative Bewertung durchgeführt und somit ebenfalls im Abstand einiger Wochen wiederholt. Es ergaben sich im Gesamtkollektiv (n=26) Abweichungen von durchschnittlich 6,26% der gemessenen Volumina. Die Schwankung der Dichtewerte beträgt durchschnittlich 8,31% (s. Anhang Tab.1).

Bei Probemessungen in der Gruppe „nicht oder minimal verknöchert“ zeigten sich durchschnittliche Dichtewerte < 100 HU. Bei einem Patienten ergab sich im linkslateralen Bereich eine negative Hounsfield-Dichte.



**Abb. 9a, 9b:** Patientin nach trisegmentaler Spondylodese mit Synex<sup>®</sup>, klassifiziert als nur minimal verknöchert. Linkslaterale Verknöcherung lediglich im Bereich des Wirbelkörperrests (Messung >100 HU) (a). Ergebnis der Probemessung; Mittelwert von 62,5 HU (b).

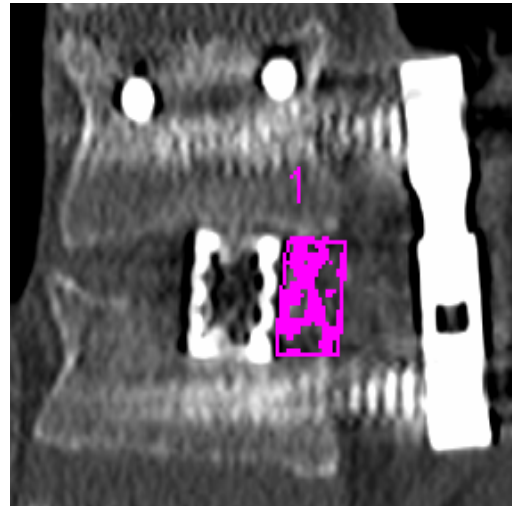
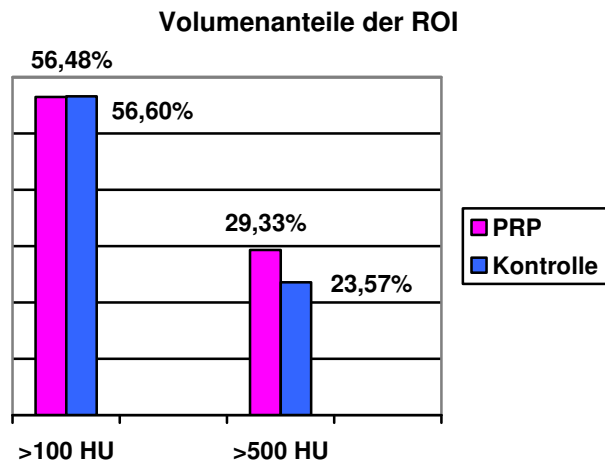
### 3.3.1 Volumenmessung (s. Anhang Tab. 3,5)

Das durchschnittlich gemessene Gesamtvolumen des Bereichs linkslateral der Cage-Implantate (ROI) beträgt 4,03 cm<sup>3</sup>. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen nicht.

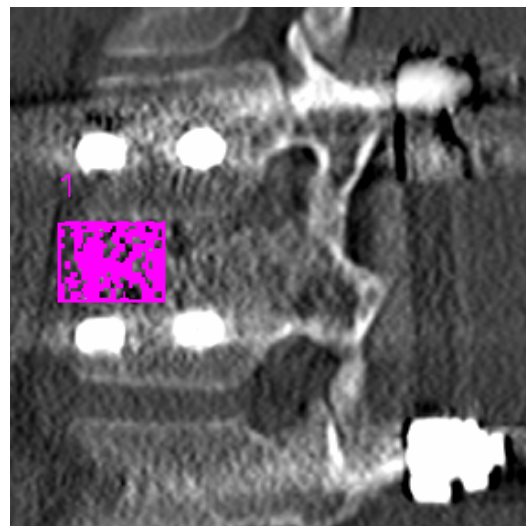
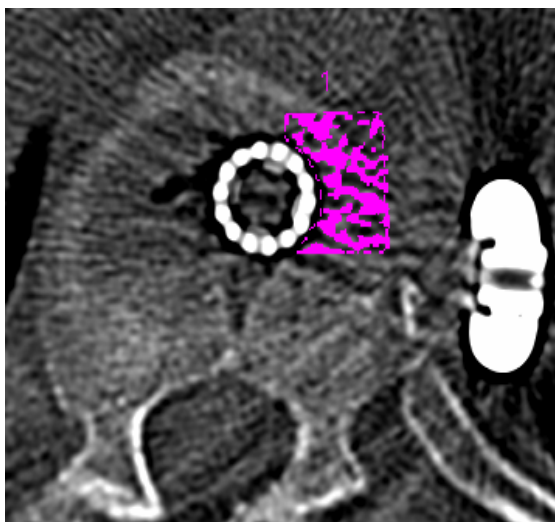
Der Volumenanteil der ROI mit einer Hounsfield-Dichte von größer +100 HU ist für beide Gruppen nahezu identisch: In der PRP-Gruppe beträgt er durchschnittlich 56,5% (50,4-64,5%), in der Kontrollgruppe 56,6% (44,9-69,6%).

In der PRP-Gruppe zeigen im Durchschnitt 29,33% (14,7-46,1%) des linkslateralen Volumens densitometrisch einen Wert >500 HU. Dem gegenüber steht ein mittlerer Anteil von 23,57% (7-33,9%) in der Kontrollgruppe. Aufgrund der Gruppengröße handelt es sich jedoch um keine signifikante Differenz.

Der höchste Durchschnittswert für die Volumenanteile >100 HU bzw. > 500 HU ergibt sich bei den als „durchgehend fusioniert“ klassifizierten Probanden in der PRP-Gruppe (n=6) mit 59,3% bzw. 30,8%.



**Abb. 10a, 10b:** Ergebnisse der quantifizierenden Volumenmessung (PRP n=12, Kontrolle n=14) **(a)**. Patient der Kontrollgruppe mit kombinierter dorsoventraler Instrumentierung, klassifiziert als linkslateral durchgehend fusioniert. Quantifizierende Messung > 100 HU, koronare Rekonstruktion **(b)**.



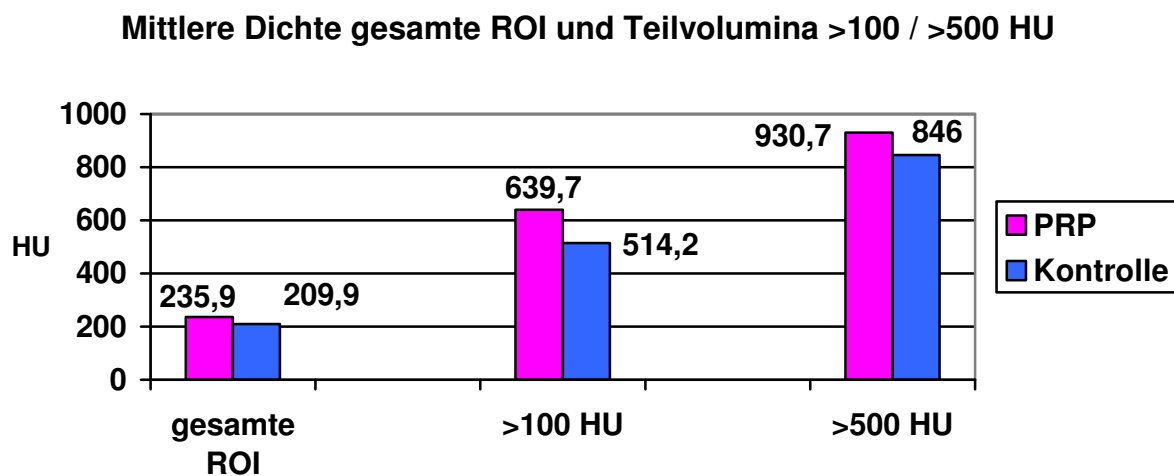
**Abb. 10c, 10d:** Axiale **(c)** und sagittale **(d)** Ansicht zu 10b.

### 3.3.2 Dichtemessung (s. Anhang Tab. 4,6)

Im Mittel nehmen die linkslateralen ROIs Hounsfield-Werte von 235,9 HU (119,5-481,8 HU) in der Studiengruppe sowie 209,9 HU (99,4-317,6 HU) in der Kontrollgruppe an.

Der mittlere linkslaterale Volumenanteil im Bereich > 100 HU weist für die PRP-Gruppe eine durchschnittliche Dichte von 639,7 HU (411,9-1061,9 HU) auf. Dies ist ein signifikant ( $p < 0,05$ ) größerer Mittelwert als derjenige der Kontrollgruppe (514,2 HU; range 319,3-649,9 HU).

Die Durchschnittsdichte für das Teilvolumen > 500 HU ist mit 930,7 HU (746,8-1320,2 HU) ebenfalls größer als in der Kontrollgruppe mit 846 HU (724,3-997,3 HU). Der Unterschied zwischen diesen Werten ist jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).



**Abb. 11:** Ergebnisse der quantifizierenden Dichtemessung (PRP n=12, Kontrolle n=14)

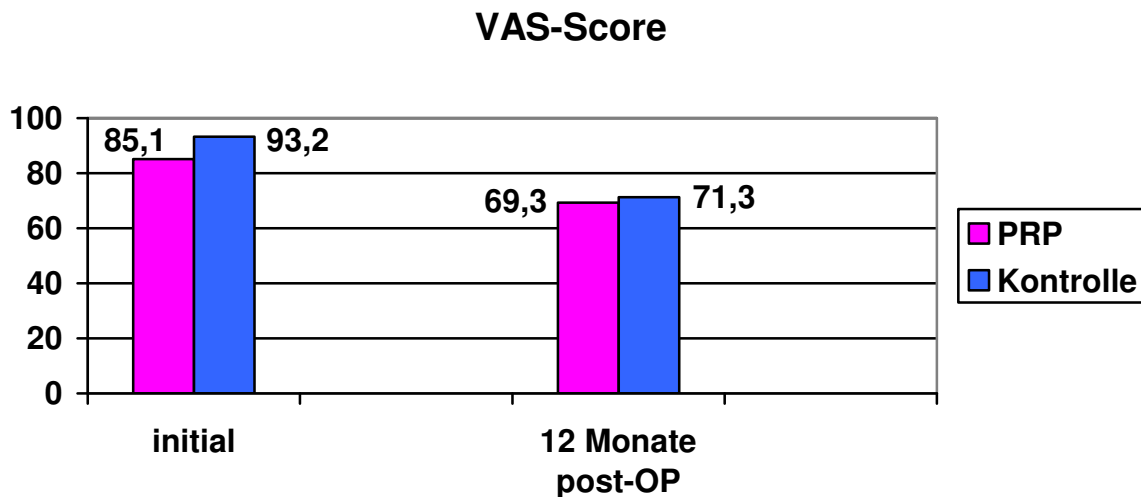
Den höchsten durchschnittlichen Dichtewert weisen die Patienten der PRP-Gruppe auf, die als „nicht durchgehend verknöchert“ klassifiziert wurden (n=6). Hier ergeben sich im Bereich >100 HU im Mittel 649,9 HU (509,9-723 HU) und im Bereich >500 HU 941,1 HU (810,5-1024,4 HU). Vier von sechs Patienten dieser Gruppe wurden bisegmental versorgt.

Es zeigt sich bei diesen Patienten folglich linkslateral eine deutliche Verknöcherung ohne jedoch qualitativ den Kriterien einer durchgehenden Fusion zu genügen.

### 3.4 VAS-Werte

Für beide Gruppen wurde mittels des VAS-Scores das subjektive Befinden bewertet. Der Zustand vor der Wirbelsäulenverletzung wurde retrospektiv ermittelt. Der postoperative Wert wurde 12 Monate nach der operativen Erstversorgung erhoben.

Für das gesamte Patientenkollektiv (n=35) zeigt sich eine Verschlechterung gegenüber dem retrospektiven Initialwert um durchschnittlich 19,3 Punkte bzw. 21,49% des Ausgangswertes.



**Abb. 12:** Durchschnittliche Punktwerte des VAS-Scores aufgeteilt in PRP- und Kontrollgruppe (PRP n=15, Kontrolle n=20)

Die durchschnittlichen postoperativen Punktwerte beider Gruppen liegen auf einem nahezu gleichen Niveau (69,3 zu 71,3). Der Ausgangswert der Kontrollgruppe liegt mit 93,2 Punkten etwas über dem der PRP-Gruppe (85,1 Punkte) ohne jedoch signifikant größer zu sein ( $p > 0,05$ ). Der Scoreverlust beträgt demnach in der Studiengruppe im Mittel 15,8 Punkte, in der Kontrollgruppe 21,9 Punkte. Dies bedeutet eine Verschlechterung von 18,57% bzw. 23,50% im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert, ohne jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zu erlangen ( $p > 0,05$ ).

## **4. Diskussion**

### **4.1 Radiologisches Auswertungsverfahren**

Die Computertomographie gilt seit Jahren als der Goldstandard der Diagnostik knöcherner Verletzungen der Wirbelsäule. Zunächst ist sie für die Klassifikation einer Verletzung und damit für die spätere Entscheidung zu operativer oder konservativer Therapie von höchster Relevanz <sup>14,29,44</sup>.

Mit der zunehmenden Etablierung verschiedener interkorporeller Fusionsverfahren der Wirbelsäule entwickelte sich die Computertomographie ebenfalls zum führenden diagnostischen Mittel der qualitativen Beurteilung der Fusion im Rahmen der Nachuntersuchung <sup>77</sup>. Die CT-Analyse erweist sich den konventionellen Röntgenverfahren in der Bewertung der spinalen Fusion als überlegen, erreicht jedoch nicht die Sensitivität einer histologischen Aufarbeitung <sup>17</sup>. Dünnschicht-Rekonstruktionen auch sagittaler und koronarer Schichten sind effektiv zur Beurteilung des Fusionsfortschritts und des Knochenwachstums <sup>77</sup>. Hierbei wird insbesondere durch die neueren Titanium-Cages das Auftreten von Artefakten minimiert und somit die Messgenauigkeit verbessert <sup>17,67,77</sup>.

Der Hounsfieldwert gilt als guter Maßstab zur Charakterisierung der lokalen Dichte in trabekulärem Knochen. Er zeigt eine Korrelation zur quantitativen computertomographischen Densitometrie (QCT) sowie zum morphometrischen Quotienten aus Knochenvolumen und Volumen des Gesamtgewebes. Die CT-Dichtemessung (HU) besitzt somit einen klinischen Vorhersagewert <sup>62</sup>.

Die Arbeit der Autoren Norton und Gamble <sup>60</sup> konnte für knöcherne Transplantate in der Kieferchirurgie einen signifikanten Zusammenhang von qualitativer Beurteilung des knöchernen Implantats und dessen Dichte in HU beweisen.

Dennoch sind bisher kaum Ansätze beschrieben mittels CT-Diagnostik eine nicht-invasive Quantifizierung der knöchernen Fusion im postoperativen Verlauf durchzuführen. Spruit et al. fanden mittels Serien von HU-Dichtemessungen Hinweise, dass Knochenspäne innerhalb eines Cages im postoperativen Verlauf an Dichte zunehmen. Dies könnte als Anzeichen von biologischer Aktivität des Knochens und zunehmender Knochenmineralisation gewertet werden <sup>67</sup>.



Gemeinsam mit der Vorgängerarbeit aus unserer Klinik zur planimetrischen Erfassung von Volumen- und Längenabnahme bei ventraler Spondylodese mit Beckenkammspan-Transplantaten (Moll et al.<sup>59</sup>) zeigt sich, dass eine quantifizierende CT-Beurteilung durchaus möglich ist. Selbst bei dem vorgestellten Verfahren mit manueller Festlegung der ROI lassen sich bei entsprechender Sorgfalt und klar definierter Zielsetzung reproduzierbare Ergebnisse erzielen (s. Tab.1 Anhang). Artefaktentstehung erwies sich auch in unmittelbarer Nähe zu den Korporektomie-Cages als kaum relevant. Ursachen für Variabilitäten bei den Messungen sind deshalb vor allem in der manuellen Festlegung des linkslateralen Auftragungsbereiches von Spongiosa oder Spongiosa/PRP zu sehen.

Im Einzelfall könnte eine zumindest semiquantitative Analyse auch klinische Bedeutung erlangen. So bietet sie bei Indikation zur Metallentfernung nach kombinierter Versorgung zusätzliche Hinweise bei fraglicher ventraler knöcherner Fusion.

## **4.2 Spinale Fusion durch Cage und Spongiosaplastik**

Ziel der additiven autologen Spongiosaplastik bei ventraler Spondylodese mit Cage ist die Bildung einer durchgehenden knöchernen Spange lateral des Implantats. Diese soll idealerweise zwischen der Grundplatte des nächsthöheren Wirbels und dem Wirbelkörperrest bzw. der Deckplatte des tiefergelegenen Wirbels verlaufen.

Kandziora et al.<sup>36</sup> berichten jedoch von einer vollständig durchgehenden Fusion durchschnittlich 26 Monate postoperativ in lediglich 33% der Fälle mit thorakolumbalen Frakturen. Bei ventraler Spondylodese aufgrund von Spondylodiszitis oder Tumor traten noch geringere Fusionsraten auf.

Im Patientengut der Studie erreichen beide Gruppen eine durchgehende Fusion in 40% der Fälle, wobei allerdings die unterschiedlichen Nachuntersuchungszeiträume (PRP 8,33 Monate, Kontrolle 12,5 Monate) zu beachten sind. Eine nur minimale Ossifikation tritt zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in 20% der Fälle (PRP-Gruppe) sowie zu 30% in der Kontrollgruppe auf. Bei den jeweils übrigen Patienten der Gruppe besteht linkslateral eine deutliche Verknöcherung, die allerdings nicht als durchgehend fusioniert bezeichnet werden kann. Hier ist allerdings nicht

ausgeschlossen, dass sich mittelfristig ein Fusionsfortschritt zum vollständigen, knöchernen Durchbau ergibt. In wie weit eine mangelnde ossäre Fusion um das Cage-Implantat Klinik oder Sinterungsverhalten des Cages negativ beeinflusst, müssen mittel- und langfristige Studien zeigen.

Für das gesamte Studienkollektiv zeigt sich ein Trend, nach dem eine durchgehende Verknöcherung eher im Rahmen einer monosegmentalen Spondylodese erzielt wird (64,3% aller durchgehenden Fusionen; n=9). Unterstützt wird diese Beobachtung durch die Tatsache, dass die als „nicht durchgehend“ klassifizierten Patienten der PRP-Gruppe quantitativ den höchsten HU-Durchschnittswert aller Gruppen aufweisen, ohne jedoch eine durchgehende Fusion zu gewährleisten. Vier von sechs dieser Patienten wurden bisegmental fusioniert.

### **4.3 PRP in der Wirbelsäulenchirurgie**

#### **4.3.1 Aktuelle Literatur im Überblick**

Im Anschluß an die Fallserien von Lettice et al.<sup>45</sup> sowie Lowery et al.<sup>52</sup> wurden einige tierexperimentelle und klinische Studien zum Einsatz von PRP in der Wirbelsäulenchirurgie durchgeführt.

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren ausschließlich Arbeiten zum Einsatz von PRP bei orthopädischer oder neurologischer Indikation zur spinalen Fusion. Die Verwendung von PRP in der Versorgung von Wirbelsäuleverletzungen mit der durch Entfernung betroffener Wirbelkörperanteile bedingten größeren Fusionsstrecke scheint bisher nicht erprobt:

Walsh et al.<sup>72</sup> erzielten im Schafsmodell 100%ige Erfolgsraten bei posterolateralen Fusionen mit einer Kombination von Hydroxyapatit-Calciumcarbonat, aspiriertem Knochenmark sowie PRP. Auch die Teilgruppe mit autologer Spongiosa und PRP erzielte gute Fusionsergebnisse. Li et al.<sup>48</sup> konnten jedoch keinen positiven Effekt von PRP in Kombination mit  $\beta$ -Tricalciumphosphat bei der ventralen Spondylodese im Schweinmodell feststellen.

Der Einsatz von PRP im Rahmen klinischer Studien zeigt sich bisher ebenfalls keine klare Evidenz:

1. Bose et al.<sup>11</sup> erreichten in einer Fallserie von 60 Patienten 58 solide oder reifende posterolaterale Fusionen bei Einsatz von PRP.
2. Bei Jenis et al.<sup>34</sup> erzielte die Verwendung von Allograft und PRP bzw. autologe Beckenkammpongiosa identische Fusionsraten. Vorteil der Allograft/PRP-Gruppe war hier jedoch der Verzicht auf eine Beckenkamm-Entnahme.
3. In der prospektiven Studie von Hee et al.<sup>30</sup> vergrößerte der Einsatz autologer thrombozytärer Wachstumsfaktoren weder die transformal-intervertebrale Fusionsrate noch verminderte er die Pseudoarthrose-Entstehung. Unter PRP zeigte sich jedoch eine schnellere knöcherne Fusion.
4. In zwei retrospektiven Analysen<sup>16,75</sup> resultierte der Einsatz von autologen thrombozytären Wachstumsfaktoren in schlechteren Fusionsraten als die Verwendung autologer Beckenkammpongiosa in den jeweiligen Vergleichskohorten. Diese lehnen die Verwendung von PRP bei der aktuellen Datenlage als ineffektiv ab.

Weitere positive Studienergebnisse finden sich, wie bereits in 1.3 dargelegt, vor allem auf dem Gebiet der Mund-Kiefer-Chirurgie.

#### **4.3.2 Diskussion der Ergebnisse**

Qualitativ zeigt sich der Trend einer früheren linkslateralen Fusion unter PRP-Einfluss, zumal sich bei signifikant kürzeren Nachuntersuchungsintervallen in der PRP-Gruppe eine prozentual identische Anzahl durchgehender Fusionen (40%) sowie ein leicht größerer Anteil mit nicht durchgehender Fusion (40% zu 30%) ergibt. Dieser setzt sich auch in der quantifizierenden Evaluation fort. Hier zeigt die Studiengruppe einen höheren Volumenanteil mit einer Dichte größer 500 HU als die Kontrollgruppe (29,33% zu 23,57%), was als Hinweis für eine stabilere Verknöcherung linkslateral des Cages gewertet werden kann. Die Dichtemessungen zeigen für das linkslaterale Volumen >100 HU signifikant höhere Werte in der PRP-

Gruppe. Auch das durchschnittliche Teilvolumen > 500 HU nimmt für die mit PRP behandelte Gruppe einen höheren Wert an, ohne jedoch statistisch signifikant zu werden.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen dieser monozentrischen Studie von 15 bzw. 20 Patienten je Gruppe besitzt der beschriebene Trend jedoch kaum statistisch absicherbare Evidenz. Umso deutlicher fällt deshalb aber der beschriebene, signifikante Unterschied im Rahmen der HU-Messung auf, welcher der PRP-Gruppe einen Vorteil einräumt.

Aus den Ergebnissen der VAS-Scores konnte, zumindest für den kurzfristigen Nachbeobachtungszeitraum, kein deutlicher, subjektiver Benefit für die Patienten der Studiengruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv gefunden werden. Längerfristige Ergebnisse bleiben hierzu jedoch noch abzuwarten.

### **4.3.3 Diskussion des PRP-Herstellungsverfahrens**

Das GPS<sup>TM</sup>-System ist ein etabliertes und evaluiertes kommerziell erhältliches Verfahren zur Herstellung von platelet-rich-plasma<sup>54</sup>.

Der autologe Charakter der gewonnenen Wachstumsfaktoren birgt wenig Risiken für den Patienten. Die benötigte Eigenblutmenge von ca. 100 ml bedeutet einen hämodynamisch kaum relevanten Blutverlust.

Mit diesem System kann eine Verachtfachung der Ausgangskonzentration von Thrombozyten pro Milliliter erreicht werden. Die prozentuale Thrombozytenausbeute beträgt 85,71%. Mit diesen Zahlen erweist sich GPS<sup>TM</sup> zwei anderen evaluierten Verfahren deutlich überlegen, die nur eine 3- bzw. 7-fache Konzentration und ebenfalls niedrigere prozentuale Ausbeute zulassen<sup>9,27</sup>.

Auf eine laborchemische Analyse des jeweils für die Teilnehmer dieser Studie produzierten PRP hinsichtlich Thrombozytenkonzentration und Wachstumsfaktorengehalt wurde deshalb verzichtet. Everts et al.<sup>25</sup> zeigten für die drei kommerziell verfügbaren PRP-Separationssysteme GPS<sup>TM</sup> sowie Electa Cell-Separator<sup>TM</sup> (Sorin Group, Italien) und Autologous Growth Factor (AGF<sup>TM</sup>)-Filter (Interpore Cross, USA), deutlich erhöhte, jedoch unterschiedliche Spiegel von PDGF und TGF- $\beta$ . Insbesondere führt die Aktivierung des PRP durch autologes Thrombin zu einem

deutlichen Anstieg des Wachstumsfaktorengehalts. Zumal die Verwendung von GPS<sup>TM</sup> keine frühzeitige Freisetzung von Myeloperoxidase aus Monozyten und neutrophilen Granulozyten bewirkt, könnten dem so produzierten PRP auch antimikrobielle bzw. infektpräventive Aufgaben zukommen.

Die Herstellung von PRP stellt jedoch, wie auch andere Studien konstatieren, noch kein standardisiertes Verfahren dar. Herstellungssysteme und –verfahren sowie verwendete Eigenblutmenge divergieren zwischen den einzelnen in 4.3.1 zusammengefassten Arbeiten und erschweren somit die Vergleichbarkeit. Mehrheitlich wurde der AGF<sup>TM</sup>-Filter eingesetzt, bei dem aus einer entnommenen Blutmenge von 450-500 ml wie bei GPS<sup>TM</sup> etwa 10-20 ml Wachstumsfaktorenkonzentrat entsteht, die verwendete Blutmenge jedoch zur Retransfusion zur Verfügung steht. Dieser zeigte jedoch im Vergleich der drei oben genannten Systeme <sup>25</sup> nach Aktivierung durch autologes Thrombin die geringste zusätzliche Freisetzungsrates an PDGF und TGF- $\beta$ .

Auch für die geeignetste Kombination mit Trägersubstanzen wie synthetischen Biomaterialien, autologem oder allogenen Knochen fehlen derzeit noch prospektive Daten.

#### **4.4 Fazit und Ausblick**

Die vorliegende Arbeit bewertet erstmals den Effekt autologer thrombozytärer Wachstumsfaktoren im Rahmen der ventralen Spondylodese traumatischer Frakturen sowohl nach qualitativen als auch nach quantitativen Kriterien. Der Einsatz von PRP zeigt demnach tendenziell einen positiven Effekt. Dieser ist auch aus qualitativer Sicht von anderen Autoren beschrieben, insbesondere in den prospektiv-kontrollierten Studien von Jenis et al.<sup>34</sup> und Hee et al.<sup>30</sup>.

Allerdings konnte die bei Einführung des Konzepts thrombozytärer Wachstumsfaktorenkonzentrate in die Wirbelsäulen Chirurgie erhoffte, deutliche Verbesserung der knöchernen Fusion gegenüber der reinen Spongiosa-Plastik bisher nicht belegt werden. Auch der langfristige klinische Benefit erscheint fraglich, wenn auch entsprechende prospektive Daten noch ausstehen. Die derzeitige, in 4.2.2

beschriebene Datenlage, läßt die Initiierung hochwertiger Studien mit entsprechend großer Fallzahl als unwahrscheinlich erscheinen.

Dennoch stellt die Applikation von autologem PRP ein für den Patienten wenig belastendes, aber auch aus wirtschaftlicher Sicht kostengünstiges Verfahren dar. Zudem kann PRP als Bindungsmedium für autologe Knochenimplantate eingesetzt werden.

Insgesamt scheint die Verwendung von BMP, wie die in 1.3 dargelegten Studienergebnisse verdeutlichen, das höhere Potential zur Erlangung einer suffizienten knöchernen Fusion im Rahmen der ventralen Spondylodese zu besitzen. Die rekombinante Herstellung mit hohen Produktionskosten stellt derzeit noch einen Nachteil dieses Verfahrens dar. Zudem müssen der rekombinante Charakter und die für einen klinischen Effekt benötigte hohe Dosierung noch Bedenken hinsichtlich Sicherheit zur Folge haben<sup>46</sup>.

## **5. Zusammenfassung**

Thrombozyten enthalten und sezernieren eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, deren Mitwirkung an der Knochenbildung und –regeneration als gesichert gilt. Platelet-rich plasma (PRP) enthält eine hohe Thrombozytenkonzentration und somit auch dementsprechend hohe Spiegel von Wachstumsfaktoren.

Ziel dieser Arbeit war eine Evaluation des Einflusses von PRP auf die Qualität und Quantität der interkorporellen knöchernen Fusion im Rahmen der ventralen Spondylodese von Wirbelkörperverletzungen mit Cage-Implantaten und autologer Spongiosa. In einer prospektiven Studie wurden 15 Patienten mit traumatischer Fraktur der BWS oder LWS ventral mit einem Cage-Implantat und autologer Spongiosa stabilisiert. Indikationsabhängig wurden additiv dorsale Fixateur interne und/oder ventrale Plattensysteme implantiert. Intraoperativ erfolgte die Kombination der autologen Spongiosa mit PRP. Dieses wurde direkt perioperativ aus max. 110 ml venösem Eigenblut des Patienten mit dem kommerziell erhältlichen GPS™-System (Biomet Deutschland GmbH, Berlin) hergestellt. Als Kontrollgruppe fungiert ein zufällig ausgewähltes Kollektiv von 20 Patienten mit traumatischer BWS- oder LWS-Fraktur. Diese wurden ebenfalls ventral mit Cage und autologer Spongiosa sowie zusätzlichen Implantaten stabilisiert, jedoch ohne den Einsatz von PRP.

Im Rahmen der Nachbehandlung wurden nach durchschnittlich 8,33 Monaten (PRP-Gruppe) und 12,5 Monaten (Kontrolle) Computertomographien der instrumentierten Wirbelsäulenregion im Knochenfenster angefertigt. Anhand dieser wurde der Fusionsfortschritt exemplarisch für den linkslateralen Auftragungsbereich von Spongiosa bzw. Spongiosa/PRP um den Cage qualitativ und quantifizierend mittels Volumetrie und Densitometrie (HU) erfasst.

Es zeigte sich qualitativ bei 20% der PRP-Gruppe sowie 30% der Kontrollgruppe keine oder nur minimale linkslaterale Verknöcherung. Jeweils 40% wurden als durchgehend fusioniert klassifiziert. Quantifizierend ergab sich für beide Gruppen ein nahezu identischer mittlerer Volumenanteil  $> +100$  HU (56,5 bzw. 56,6%) am linkslateralen Gesamtvolumen. Der Volumenanteil  $> +500$  HU beträgt in der Kontrollgruppe 23,57% in der PRP-Gruppe hingegen 29,33%. Die absolute Dichte der Teilvolumina zeigt einen signifikant höheren Durchschnittswert in der PRP-Gruppe (639,7 HU zu 514,2 HU) sowie nicht signifikant höhere Werte im Teilvolumen

> +500 HU (930,7 HU zu 846 HU). Aus den VAS-Scores konnte für den gewählten Nachuntersuchungszeitraum kein signifikanter Unterschied im subjektiven, patientenbezogenen Outcome festgestellt werden.

Insgesamt zeigt sich ein Trend, demnach der Einsatz von PRP eine Verbesserung der autologen Spongiosaplastik und damit der Verknöcherung um den Cage ermöglicht. Der bei Etablierung des Konzepts thrombozytärer Wachstumsfaktorenkonzentrate zur Verbesserung der Knochenheilung erhoffte deutliche, klinische Effekt bleibt jedoch aus.



## 6. Literaturverzeichnis

1. **Akeda K., An H.S. et al. (2006).** Platelet-rich plasma (PRP) stimulates the extracellular matrix metabolism of porcine nucleus pulposus and anulus fibrosus cells cultured in alginate beads. Spine 31 (9), 959-966
2. **Andrew J.G., Hoyland J.A. et al. (1995).** Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures. Bone 16, 455-460
3. **Anitua E. (1999).** Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. J Oral Implantol 14, 529-535
4. **Babbusch C.A., Kevy S.V., Jacobson M.S. (2003).** An in vitro and in vivo evaluation of autologus platelet concentrate in oral reconstruction. Implant Dent 12, 24-34
5. **Badke A., Jedrusik P. et al. (2006).** CT- basierter Auswertungsscore nach ventraler Spondylodese bei thorakolumbalen Wirbelfrakturen. Unfallchirurg 109, 119-124
6. **Banwart J.C., Asher M.A., Hassanein R.S. (1995).** Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. Spine 20, 1055-1060
7. **Baylink D.J., Finkelman R.D., Mohan S. (1993).** Growth factors to stimulate bone formation. J Bone Miner Res 8, 565-572
8. **Beisse R., Potulski M. et al. (1999).** Thorakoskopische Behandlung von Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule. Arthroskopie 12, 92-97
9. **Biomet Incorporation.** Datenarchiv.

10. **Blattert T.R., Delling G. et al. (2002).** Successful transpedicular lumbar fusion by means of a composite of osteogenic protein-1 (rhBMP-7) and hydroxyapatite carrier. *Spine* 27 (23), 2697-2705
11. **Bose B., Balzarini M.A. (2002).** Bone graft gel: Autologous growth factors used with autograft bone for lumbar spine fusions. *Adv Ther* 19 (4), 170-175
12. **Briem D., Rueger J.M., Linhart W. (2003).** Einheilung autogener Transplantate nach dorsoventraler Instrumentierung instabiler Frakturen der thorakolumbalen Wirbelsäule. *Unfallchirurg* 106, 195-203
13. **Burkus J.K., Gornet M.F. et al. (2002).** Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 tapered interbody cages. *J Spinal Disord Tech* 15(5), 337-349
14. **Bühren V. (2003).** Verletzungen der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Unfallchirurg* 106, 55-69
15. **Canalis E., McCarthy T.L., Centrella M. (1989).** Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J Cell Physiol* 140, 530-537
16. **Carreon L.Y., Glassman S.D. et al. (2005).** Platelet gel (AGF) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. *Spine* 30 (9), 243-246
17. **Cook S.D., Patron L.P. et al. (2004).** Comparison of methods for determining the presence and extent of anterior lumbar interbody fusion. *Spine* 29, 1118-1123
18. **Corvetti G., Martinelli G. et al. (2004).** Platelet gel for healing chronic cutaneous wounds. *Transfusion and Apheresis Science* 30, 145-151
19. **Critchlow M.A., Bland Y.S., Ashhurst D.E. (1995).** The effect of exogenous transforming growth factor-beta 2 on healing fractures in the rabbit. *Bone* 16, 521-527

20. **Daniaux H. (1986).** Transpedikuläre Reposition und Spongiosaplastik bei Wirbelkörperbrüchen der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule. Unfallchirurgie 89, 197-213
  
21. **DelRossi A.J., Cernaianu A.C. et al. (1990).** Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 100, 281-286
  
22. **Dimar J.R., Glassman S.D. et al. (2006).** Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix versus iliac crest bone graft. Spine 31(22), 2534-2539
  
23. **Eggers C., Stahlenbrecher A. (1998).** Verletzungen der BWS und LWS. Unfallchirurg 101, 779-790
  
24. **Eppley B.L., Woodell J.E. et al. (2004).** Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing. Plast Reconstr Surg 114, 1502-1508
  
25. **Everts P.A.M., Hoffmann J. et al. (2006).** Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. Transfusion Medicine 16, 363-368
  
26. **Freiherr von Salis-Soglio G., Scholz R., Sella K. (2005).** Interkorporelle Metallimplantate („Cages“) bei lumbalen Spondylodesen. Orthopäde 34, 1033-1039
  
27. **Gemmel C., Chow E.** Comparative performance of two platelet concentrating cell separators. A prospective patient-controlled, clinical evaluation. Biomet Incorporation, Datenarchiv / Transfusion Journal, zur Veröffentlichung eingereicht

28. **Graves D.T., Valentin-Opran A. et al. (1989).** The potential role of platelet-derived growth factor as an autocrine or paracrine factor for human bone cells. *Connect Tissue Res* 23, 209-218
29. **Grünhagen J., Egbers H.J. et al. (2005).** Vergleichende computer-tomographische und kernspintomographische Beurteilung von Wirbelsäulenverletzungen der BWS und LWS anhand der Magerl-Klassifikation. *Fortschr Röntgenstr* 177, 828-832
30. **Hee H.T., Majd M.E. et al. (2003).** Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion ? *Eur Spine J* 12, 400- 407
31. **Heyde C.E., Ertell W., Kayser R. (2005).** Die Versorgung von Wirbelsäulenverletzungen beim Polytrauma. *Orthopäde* 34, 889-905
32. **Hiramatsu T., Okamura T. et al. (2002).** Effects of autologus platelet concentrate reinfusion after open heart surgery in patients with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 73, 1282-1285
33. **Hu R., Mustard C.A., Burns C. (1996).** Epidemiology of incident spinal fracture in a complete population. *Spine* 21 (4), 492-499
34. **Jenis L.G., Banco R.J., Kwon B. (2006).** A prospective study of autologus growth factors (AGF) in lumbar interbody fusion. *Spine J* 6, 14-20
35. **Josten C., Katscher S., Gonschorek O. (2005).**Therapiekonzepte bei Frakturen des thorakolumbalen Übergangs und der Lendenwirbelsäule. *Orthopäde* 34, 1021-1032
36. **Kandziora F., Schnake K.J. et al. (2004).** Wirbelkörperersatz in der Wirbelsäulen Chirurgie. *Unfallchirurg* 107, 354-371

37. **Knighton D.R., Ciresi K. et al. (1990).** Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. Surg Gynecol Obstet 170, 56- 60
38. **Knop C., Blauth M., Bühren V. et al. (1999).** Operative Behandlung von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs. Teil 1: Epidemiologie Unfallchirurg 102, 924-935
39. **Knop C., Blauth M., Bühren V. et al. (2000).** Operative Behandlung von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs. Teil 2: Operation und röntgenologische Befunde. Unfallchirurg 103, 1032-1047
40. **Knop C., Blauth M., Bühren V. et al. (2001).** Operative Behandlung von Verletzungen des thorakolumbalen Übergangs. Teil 3: Nachuntersuchung. Unfallchirurg 104, 583-600
41. **Knop C., Blauth M. et al. (1997).** Frakturen der thorakolumbalen Wirbelsäule: Spätergebnisse nach dorsaler Instrumentierung und ihre Konsequenzen. Unfallchirurg 100, 630- 639
42. **Knop C., Lange U. et al. (2005).** Der Wirbelkörperersatz mit Synex® bei kombinierter dorsoventraler Behandlung thorakolumbalen Verletzungen. Oper Orthop Traumatol 3, 249-280
43. **Knop C., Oeser M. et al. (2001).** Entwicklung und Validierung des VAS-Wirbelsäulenscores. Unfallchirurg 104, 488-497
44. **Leibl T., Funke M. et al. (1999).** Instabilität von Wirbelsäulenfrakturen - Therapeutische Relevanz unterschiedlicher Klassifikationen. Fortschr Röntgenstr 170, 174-180
45. **Lettice J.J., Kula T.A. et al. (1999).** Autologus growth factors AGF. Presented at: Scoliosis Research Society, 34<sup>th</sup> annual meeting. San Diego, California

46. **Lieberman J.R., Daluiski A., Einhorn T.A. (2002).** The Role of Growth Factors in the Repair of Bone: Biology and Clinical Applications. *J Bone Joint Surg Am* 84, 1032-1044
47. **Lind M., Deleuran B., Thestrup-Pedersen K. et al. (1995).** Chemotaxis of human osteoblasts, effects of osteotropic growth factors. *APMIS* 103, 140-146
48. **Li H., Xuenong Z. et al. (2004).** Anterior lumbar interbody fusion with carbon fiber cage loaded with bioceramics and platelet-rich plasma. An experimental study on pigs. *Eur Spine J* 13, 354-358
49. **Li R.H., Wozney J.M. (2001).** Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends Biotechnol* 19 (7), 255-265
50. **Lowery G.L., Kulkarni S., Pennisi A.E. (1999).** Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. *Bone* 25 (2), Suppl 47-50
51. **Lucarelli E., Milena F., Beccheroni A. et al. (2005).** Stromal stem cells and platelet-rich plasma improve bone allograft integration. *Clin Orthop Rel Res* 435, 62-68
52. **Ludwig S.C., Kowalski J.M., Boden S.D. (2000).** Osteoinductive bone graft substitutes. *Eur Spine J* 9 (Suppl 1), 119-125
53. **Margolis D.J., Kantor J., Santanna J. et al. (2001).** Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 24, 483-488
54. **Marlovits S., Mousavi M. et al. (2004).** A new simplified technique for producing platelet- rich plasma: A short technical note. *Eur Spine J* 13 (Suppl. 1), 102-106
55. **Marx R.E. (2004).** Platelet- rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62, 489- 496

56. **Marx R.E., Carlson E.R. et al. (1998).** Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 85, 638-646
57. **Masuda K., An H.S. (2006).** Prevention of disc degeneration with growth factors. *Eur Spine J* 15 (Suppl. 15), 422-432
58. **McLain R.F., Benson D.R. (1999).** Urgent surgical stabilization of spinal fractures in polytrauma patients. *Spine* 24, 1646-1654
59. **Moll R., Schindler G., Weckbach A. (2002).** Beurteilung der ventralen Stabilisierungstechniken thorakolumbalen Wirbelsäulenverletzungen mit Hilfe der Computertomographie. *Fortschr Röntgenstr* 174, 880-886
60. **Norton M.R., Gamble C. (2001).** Bone classification: An objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Impl Res* 12, 79-84
61. **Ostermann P.A.W., Seifert J. et al. (2003).** Die Bedeutung expandierbarer Cages im Management von Frakturen der BWS und LWS. *Trauma Berufskrankh* 5, 358- 363
62. **Pattijn V., van Cleynenbreugel T. et al. (2001).** Structural and radiological parameters for the nondestructive characterization of trabecular bone. *Annals of Biomedical Engineering* 29, 1064-1073
63. **Pietrzak W.S., Eppley B.L. (2005).** Platelet rich plasma: Biology and new technology. *J Craniofac Surg* 16 (6), 1043- 1054
64. **Robotti G.C., Fritschy P., Triller J. (1983).** Computer tomographic densitometry of the normal vertebral body spongiosa. *Computertomographie* 3 (3), 124- 127

65. **Schliephake H. (2002).** Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. J Oral Maxillofac Surg 31, 469- 484
66. **Slater M., Patava J. et al. (1995).** Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. J Orthop Res 13, 655- 663
67. **Spruit M., Meijers H. et al. (2004).** CT density measurement of bone graft within an intervertebral lumbar cage. J Spinal Disord Tech 17, 232- 235
68. **Sumner D.R., Turner T.M. et al. (1995).** Enhancement of bone ingrowth by transforming growth factor-beta. J Bone Joint Surg Am 77, 1135-1147
69. **Synthes Spine, USA.** Synmesh<sup>®</sup>-System Technique Guide (2002) sowie Telefix<sup>®</sup>: Implantatsystem zur anterioren Stabilisation der thorakolumbalen Wirbelsäule (2005).
70. **van der Roer N., de Bruyne M.C., Bakker F.C. et al. (2005).** Direct medical costs of traumatic thoracolumbar spine fractures. Acta Orthopaedica 76, 662- 666
71. **Verlaan J.J., Diekerhof C.H. et al. (2004).** Surgical treatment of traumatic fractures of the thoracic and lumbar spine. Spine 29 (7), 803-814.
72. **Walsh W.R., Loeffler A. et al. (2004).** Spinal fusion using an autologous growth factor gel on a porous resorbable ceramic. Eur Spine J 13, 359-366
73. **Weckbach A., Blattert T.R. (2000).** Aktuelle operative Verfahren bei Wirbelsäulenverletzungen, ihre Indikationen und Alternativen. Trauma Berufskrankh 2 (Suppl 2), 243- 248
74. **Weckbach A., Vogel S. (1997).** Einfluss der transpedikulären Spongiosaplastik auf den Korrekturverlust nach alleiniger dorsaler Instrumentation thorakolumbalen Wirbelsäulenverletzungen. Hefte Unfallchirurg 268, 184- 187



75. **Weiner B.K., Walker M. (2003).** Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse fusions. *Spine* 28 (17), 1968-1971
76. **White A.A., Panjabi M.M. (1990).** *Clinical biomechanics of the spine.* 2<sup>nd</sup> Edition J. B. Lippincott Company
77. **Williams A.L., Gornet M.F., Burkus J.K. (2005).** CT evaluation of lumbar interbody fusion: current concepts. *Am J Neuroradiol* 26, 2057- 206

## 7. Abkürzungsverzeichnis

>	größer
<	kleiner
™/®	Markenzeichen
Abb.	Abbildung
BMP	Bone morphogenic protein
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
EGF	endothelial growth factor
et al.	et alteri
etc.	et cetera
Fa.	Firma
GPS™	Gravitational Platelet Separation™ System
HU	Hounsfield-Einheiten
HWS	Halswirbelsäule
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
m	männlich
n	Anzahl
NU	Nachuntersuchung
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PDGF	platelet-derived growth factor
PRP	platelet-rich plasma, thrombozytenreiches Plasma
ROI	region of interest
s.	siehe
Tab.	Tabelle
TGF-β	transforming growth factor-beta

VAS	Visuelle Analogskalen
VEGF	vascular endothelial growth factor
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

## 8. Anhang

**Tab. A 1:** Prozentuale Abweichungen der Dichte- und Volumenmessungen bei Wiederholung jeder Messung.

		<b>Volumen</b>	<b>Min./Max.</b>	<b>Dichte</b>	<b>Min./Max.</b>
PRP-Gruppe	n=12	4,97%	0,38-13,03%	9,85%	1,76-18,73%
Kontrollgruppe	n=14	7,36%	0,54-15,2%	6,99%	0,3-16,9%
<b>GESAMT</b>	<b>n=26</b>	<b>6,26%</b>	<b>0,38-15,2%</b>	<b>8,31%</b>	<b>0,3-18,73%</b>

**Tab. A 2:** Patientendaten und Ergebnisse der qualitativen Klassifikation sowie Fusionsart: (1) monosegmental, (2) bisegmental, (3) trisegmental

<b>Geschlecht/Alter/ (Fusionsart)</b>	<b>NU [Monate post-OP]</b>	<b>Verknöcherung qualitativ</b>	<b>Gruppe</b>
M 34 (2)	15	durchgehend	GPS™
M 22 (1)	5	durchgehend	GPS™
M 35 (1)	10	durchgehend	GPS™
M 44 (2)	8	durchgehend	GPS™
W 55 (1)	9	durchgehend	GPS™
M 38 (1)	10	durchgehend	GPS™
M 54 (1)	22	durchgehend	Kontrolle
M 44 (2)	11	durchgehend	Kontrolle
M 45 (1)	6	durchgehend	Kontrolle
W 18 (2)	5	durchgehend	Kontrolle
W 36 (1)	17	durchgehend	Kontrolle
M 64 (2)	14	durchgehend	Kontrolle
W 43 (1)	13	durchgehend	Kontrolle
M 25 (1)	10	durchgehend	Kontrolle
W 47 (2)	12	nicht durchgehend	GPS™
M 45 (2)	7	nicht durchgehend	GPS™
W 49 (1)	4	nicht durchgehend	GPS™
M 18 (2)	5	nicht durchgehend	GPS™
M 56 (1)	12	nicht durchgehend	GPS™
W 46 (2)	11	nicht durchgehend	GPS™
M 50 (1)	6	nicht durchgehend	Kontrolle
M 34 (1)	9	nicht durchgehend	Kontrolle
M 43 (1)	11	nicht durchgehend	Kontrolle
W 38 (2)	6	nicht durchgehend	Kontrolle
W 32 (1)	11	nicht durchgehend	Kontrolle
M 24 (1)	17	nicht durchgehend	Kontrolle
W 58 (2)	6	keine/minimal	GPS™
M 61 (2)	7	keine/minimal	GPS™
M 47 (1)	4	keine/minimal	GPS™
M 48 (1)	4	keine/minimal	Kontrolle
M 30 (2)	12	keine/minimal	Kontrolle
M 58 (1)	14	keine/minimal	Kontrolle
W 50 (3)	13	keine/minimal	Kontrolle
M 31 (2)	30	keine/minimal	Kontrolle
W 18 (2)	19	keine/minimal	Kontrolle

**Tab. A 3:** Mittelwerte der quantifizierenden Volumenmessung (PRP-Gruppe)

Geschlecht/Alter	Volumen gesamt [cm <sup>3</sup> ]	Volumen >100 HU [%]	Volumen >500 HU [%]
<b>1. Durchgehende Verknöcherung</b>			
M 34	8,26	55,2 (4,56 cm <sup>3</sup> )	22,8 (1,89 cm <sup>3</sup> )
M 22	2,83	50,5 (1,43 cm <sup>3</sup> )	14,7 (0,42 cm <sup>3</sup> )
M 35	4,90	63,1 (3,09 cm <sup>3</sup> )	25,9 (1,27 cm <sup>3</sup> )
M 44	2,47	60,7 (1,50 cm <sup>3</sup> )	33,6 (0,83 cm <sup>3</sup> )
W 55	1,21	64,5 (0,78 cm <sup>3</sup> )	37,2 (0,45 cm <sup>3</sup> )
M 38	2,04	61,8 (1,26 cm <sup>3</sup> )	46,1 (0,94 cm <sup>3</sup> )
<b>2. Nicht-durchgehende Verknöcherung</b>			
W 47	5,05	50,9 (2,57 cm <sup>3</sup> )	28,7 (1,45 cm <sup>3</sup> )
M 45	5,80	53,1 (3,08 cm <sup>3</sup> )	30,7 (1,78 cm <sup>3</sup> )
W 49	8,16	52,9 (4,32 cm <sup>3</sup> )	26,0 (2,12 cm <sup>3</sup> )
M 18	4,74	50,4 (2,39 cm <sup>3</sup> )	18,6 (0,88 cm <sup>3</sup> )
M 56	7,99	62,3 (4,98 cm <sup>3</sup> )	38,0 (3,04 cm <sup>3</sup> )
W 46	1,45	52,4 (0,76 cm <sup>3</sup> )	29,7 (0,43 cm <sup>3</sup> )

**Tab. A 4:** Mittelwerte der quantifizierenden Dichtemessung (PRP-Gruppe)

Geschlecht/Alter	Volumen gesamt [HU]	Volumen >100 HU [HU]	Volumen >500 HU [HU]
<b>1. Durchgehende Verknöcherung</b>			
M 34	193,3	513,9	839,7
M 22	119,5	411,9	746,8
M 35	245,0	495,0	788,9
M 44	274,8	634,9	904,7
W 55	334,9	659,5	921,8
M 38	481,8	1061,9	1320,2
<b>2. Nicht-durchgehende Verknöcherung</b>			
W 47	164,6	723,0	1024,5
M 45	211,1	711,0	1016,5
W 49	160,2	571,9	865,1
M 18	126,9	509,9	810,5
M 56	340,2	713,0	983,6
W 46	178,4	670,4	946,6

**Tab. A 5:** Mittelwerte der quantifizierenden Volumenmessung (**Kontrollgruppe**)

<b>Geschlecht/Alter</b>	<b>Volumen gesamt [cm<sup>3</sup>]</b>	<b>Volumen &gt;100 HU [%]</b>	<b>Volumen &gt;500 HU [%]</b>
<b>1. Durchgehende Verknöcherung</b>			
M 54	3,72	62,4 (2,32 cm <sup>3</sup> )	33,9 (1,26 cm <sup>3</sup> )
M 44	2,89	62,3 (1,80 cm <sup>3</sup> )	31,0 (0,91 cm <sup>3</sup> )
M 45	3,36	69,6 (2,34 cm <sup>3</sup> )	28,4 (0,96 cm <sup>3</sup> )
W 18	6,59	44,9 (2,96 cm <sup>3</sup> )	7,0 (0,46 cm <sup>3</sup> )
W 36	1,50	66,0 (0,99 cm <sup>3</sup> )	34,0 (0,51 cm <sup>3</sup> )
M 64	11,10	58,1 (6,45 cm <sup>3</sup> )	36,0 (4,00 cm <sup>3</sup> )
W 43	3,97	55,9 (2,22 cm <sup>3</sup> )	30,8 (1,21 cm <sup>3</sup> )
M 25	2,48	50,0 (1,24 cm <sup>3</sup> )	17,1 (0,43 cm <sup>3</sup> )
<b>2. Nicht-durchgehende Verknöcherung</b>			
M 50	1,73	56,1 (0,97 cm <sup>3</sup> )	32,4 (0,56 cm <sup>3</sup> )
M 34	2,25	56,9 (1,28 cm <sup>3</sup> )	14,7 (0,33 cm <sup>3</sup> )
M 43	3,56	51,1 (1,82 cm <sup>3</sup> )	17,7 (0,63 cm <sup>3</sup> )
W 38	3,51	53,8 (1,89 cm <sup>3</sup> )	18,8 (0,66 cm <sup>3</sup> )
W 32	1,88	54,3 (1,02 cm <sup>3</sup> )	14,9 (0,28 cm <sup>3</sup> )
M 24	1,43	51,0 (0,73 cm <sup>3</sup> )	13,3 (0,19 cm <sup>3</sup> )

**Tab. A 6:** Mittelwerte der quantifizierenden Dichtemessung (**Kontrollgruppe**)

<b>Geschlecht/Alter</b>	<b>Volumen gesamt [HU]</b>	<b>Volumen &gt;100 HU [HU]</b>	<b>Volumen &gt;500 HU [HU]</b>
<b>1. Durchgehende Verknöcherung</b>			
M 54	290,0	615,3	893,4
M 44	275,4	586,3	865,0
M 45	291,0	478,2	724,3
W 18	99,4	319,3	780,7
W 36	317,6	588,2	872,5
M 64	304,7	731,8	997,3
W 43	208,7	636,1	920,3
M 25	114,4	443,7	757,5
<b>2. Nicht-durchgehende Verknöcherung</b>			
M 50	211,5	649,9	984,2
M 34	183,1	396,3	781,0
M 43	165,6	498,9	805,0
W 38	181,2	447,1	779,8
W 32	158,6	402,2	784,7
M 24	137,6	405,5	898,8



## Danksagung

Besonderer Dank gebührt Herrn **Prof. Dr. med. Arnulf Weckbach** einerseits für die Überlassung des Themas, andererseits für kontinuierliches Interesse und Diskussionsbereitschaft, welche den Fortschritt dieser Arbeit ermöglicht und stets begleitet haben.

Herrn **Priv.-Doz. Dr. med. Werner Kenn** danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn **Dr. med. Timo Heintel** danke ich für hervorragende Betreuung und Unterstützung sowohl in fachlichen als auch in organisatorischen Dingen sowie für ein immer offenes Ohr für Probleme.

Bei Herrn **Dr. med. J. Knüpffer** sowie **Dr. med. R. Moll** möchte ich mich für die praktische Einführung und Unterstützung von radiologischer Seite bedanken. Den Mitarbeitern der Computertomographie im Zentrum Operative Medizin bin ich für die Möglichkeit dort den praktischen Teil dieser Arbeit durchzuführen zu Dank verpflichtet, den MTAs für die geleistete Unterstützung in organisatorischen und technischen Fragen.

Schließlich danke ich **meiner Familie**, Eva, Rudolf und Tobias Hartmann und insbesondere auch meinen Großeltern Agnes und Alfred Hartmann. Sie haben mich auf meinem Weg hierhin begleitet und stets unterstützt.

Ebenfalls danke ich meiner **Theresa Berres**, sie weiß wofür.



## PERSÖNLICHE DATEN

---

Name: Erik Kristoffer Hartmann  
Geburtsdatum: 19.07.1980  
Geburtsort: Würzburg

## SCHULAUSSBILDUNG

---

1987-1991 Johannes-Kepler-Grundschule Würzburg  
1991-2000 Schönborn-Gymnasium Würzburg; Abitur 2000

## STUDIUM

---

10/2001 - 10/2003 Vorklinisches Studium, Universität Würzburg.  
Ärztliche Vorprüfung SS 2003.

10/2003 - 01/2007 Klinisches Studium, Universität Würzburg.

02/2007 - 01/2008 Praktisches Jahr  
Juliusspital Würzburg: Anästhesiologie, Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich: Chirurgie

04/2008 - 06/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.  
Gesamtnote „sehr gut“.

seit 5/2005 Dissertation:  
„Einfluss von Wachstumsfaktoren auf die ventrale  
Spondylodese“  
Prof. Dr. A. Weckbach, Unfallchirurgische Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg.

2004/2005 Spanischkurse an der Universität Würzburg sowie Escuela Internacional, Malaga, Spanien

## PUBLIKATIONEN

---

Vortrag und Kongressbeitrag:

Hartmann E, Heintel T, Weckbach A (2006).

Einfluss eines autologen thrombozytären Wachstumsfaktorenkonzentrates auf die ventrale Spondylodese.

Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie, Berlin 2006.

## PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN:

---

### 1. Famulaturen

03/2004 - 04/2004 Orthopädische Klinik König- Ludwig- Haus, Würzburg

Direktor: Prof. Dr. J. Eulert

09/2004, 03/2005 Praxis Dr. med. S. Hartmann, Facharzt für Allgemeinmedizin, Prosselsheim

09/2005 - 10/2005 Urologische Klinik und Poliklinik, Universität Würzburg.

Direktor: Prof. Dr. H. Riedmiller

04/2006 Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie, Juliusspital Würzburg.

Chefarzt: Prof. Dr. M. Meesmann

08/2006 Unfallchirurgische Klinik und Poliklinik, Universität Würzburg.

Leiter: Prof. Dr. A. Weckbach

### 2. Berufliche Erfahrungen

10/2000 - 09/2001 Zivildienst in der stationären Krankenpflege

Missionsärztliche Klinik Würzburg, Chirurgische Abteilung.

09/2001 - 03/2008 Fest angestellter Mitarbeiter der ambulanten Kranken- und Altenpflege. Sozialstation des Diakonischen Werkes, Würzburg.

### **3. Ärztliche Tätigkeit**

seit 08/2008            Wissenschaftlicher Mitarbeiter/Assistenzarzt der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Würzburg, den 12.09.2008

Erik Hartmann