



WALDKLINIKEN EISENBERG
Deutsches Zentrum für Orthopädie

Deutsches Zentrum für Orthopädie / Professur für Orthopädie des UKJ
Klosterlausnitzer Str. 81 · 07607 Eisenberg

Deutsche Wirbelsäulenstiftung
Geschäftsstelle
Frau Romy Held
Parkweg 6
07751 Jena

Waldkliniken Eisenberg
Deutsches Zentrum für Orthopädie
Professur für Orthopädie des
Universitätsklinikums Jena
Univ.-Prof. Dr. med. Georg Matziolis

Prof. Dr. med. Patrick Strube
Tel.: (036691) 8 - 1259
Fax: (036691) 8 - 1013
E-Mail: p.strube@waldkliniken-eisenberg.de

31.05.2024

Abschlussbericht Förderprojekt „PEEK-Rods“

Sehr geehrte Damen und Herren,

anliegend erhalten Sie den Abschlussbericht zu dem von der Deutschen Wirbelsäulenstiftung geförderten Projekt „Anwendung von PEEK-Stäben zur Stabilisierung zirkumferenter lumbaler Spondylodesen“.

Mit freundlichen Grüßen

Patrick Strube

Abschlussbericht Förderprojekt „PEEK-Rods“

1. Antragsteller

Prof. Dr. med. Patrick Strube
Waldkliniken Eisenberg
Deutsches Zentrum für Orthopädie
Klosterlausnitzer Str. 81
07607 Eisenberg

2. Projektname

Anwendung von PEEK-Stäben zur Stabilisierung zirkumferenter lumbaler Spondylodosen

3. Project-Code der Verwaltung des Förderbetrag-Empfängers

KST 827307

4. Datum des Zuwendungsbescheids

08.12.2017

5. Einleitung

In Deutschland wurden laut Krankenkassenstatistik der AOK 2010 ca. 100.000 Fusionsoperationen der Wirbelsäule durchgeführt und die Zahlen sind aus mehreren Gründen (Alterung der Bevölkerung, wirtschaftliche Gründe etc.) im Begriff zu steigen (allein von 2005-2010 um 238%). Im Bereich degenerativer Erkrankungen der Wirbelsäule ist die Hauptindikationen zur Spondylodese eine konservativ austherapierte segmentale Instabilität, ggf. mit begleitender Spinalkanal- oder Neuroforamenstenose und einer hieraus resultierenden klinischen Symptomatik bestehend aus Rückenschmerzen sowie ggf. Beinschmerzen, Claudicatio spinalis und/oder neurologischen Defiziten [1]. Die erfolgreichste Form der Spondylodese ist die sogenannte zirkumferente Spondylodese oder 360°-Fusion [2, 3]. Hierbei wird die degenerierte Bandscheibe entfernt, ein Platzhalter aus Titan oder Kunststoff interponiert und dieser mit in der Regel autogener Spongiosa von der Dekompression augmentiert. Zusätzlich wird eine transpedikuläre Stabilisierung durchgeführt, bei der Schrauben von dorsal über die Wirbelbögen in die Wirbelkörper eingebracht werden und diese bilateral mit Stäben verbunden werden. Dorsal wird zusätzlich Knochenmaterial für die posteriore Fusion angelagert. Die klinische Erfolgsrate bei derartigen Spondylodosen liegt nur bei ca. 75-85% [4, 5]. Neben der korrekten Indikationsstellung sind Haupteinflussfaktoren für das Versagen der Spondylodese vor allem die Degeneration von angrenzenden Segmenten [6-9] und das Auftreten von Pseudarthrosen bzw. Non-Unions [6-9] mit folgenden implantatassoziierten Komplikationen wie Lockerungen oder Brüchen [10]. Die radiologische Rate der Anschlusssegmentdegeneration nach 10 Jahren beträgt etwa 70%, wobei ca. 25% der Patienten klinisch erneut symptomatisch werden [11-13]. Die klinisch symptomatische Non-union-Rate beträgt ca. 10-15% bei monosegmentaler Spondylodese [4, 14] und steigt bei längerstreckigen Fusionsoperationen weiter an [15]. Beide Situationen führen nicht selten zu Reoperationen und belasten somit erneut sowohl die Patienten als auch das Gesundheitssystem. So ist nach Krankenhausstatistik der AOK aufgrund der wirtschaftlichen und demographischen Veränderungen die Revisionsrate zwischen 2005 und 2011 ebenfalls um 115% gestiegen. Die dargestellten zwei Hauptprobleme der Spondylodese werden sowohl von mechanischen als auch von biologischen Faktoren beeinflusst. Epidemiologisch konnte das Patientenalter als wichtigster biologischer Faktor identifiziert werden [12, 16, 17]. Dies ist wenig verwunderlich, da im Alter das Knochenregenerationspotential sinkt [18] (Pseudarthroserate) und vermehrt Osteoporose [19] (Implantatlockerungen bei rigiden Implantaten) auftritt. Zudem zeigen hier nichtinstrumentierte Segmente schon häufig initiale Degenerationszeichen und reagieren mit

einer beschleunigten Degenerationsprogredienz auf die mechanische Mehrbelastung durch das Ruhigstellen eines angrenzenden Segmentes [12, 20, 21]. Die mechanische Fixationsstabilität wiederum beeinflusst einerseits die Kraftüberleitung auf die freien Segmente, wobei man sagen kann, dass je rigider das stabilisierende Konstrukt ist, desto mehr zusätzliche Last kommt auf die Nachbarsegmente [6]. Andererseits steht auch die knöchernen Konsolidierung im direkten Zusammenhang mit der mechanischen Fixationsstabilität [22, 23]. Ähnlich dem Wolffschen Gesetz [24] findet die intersomatische knöchernen Konsolidierung des artefiziellen Knochendefektes nach Ausräumen der degenerierten Bandscheibe nur unter einer gewissen mechanischen Belastung (Load Sharing) statt [25]. Ist das stabilisierende Konstrukt zu rigide, führt das sogenannte Stress Shielding zu einer Nichtvereinigung, ist es zu flexibel wird jedoch die Konsolidierung ebenfalls verzögert [25-30]. Dennoch erscheint eine flexiblere als die Standardfixation zur Reduktion von Anschlusssegmentdegenerationsprogredienz oder zur Reduktion der Non-Unionrate vielversprechend.

Tierexperimentelle Arbeiten legen nun zusätzlich nahe, dass es eine Art Verschränkung der biologischen und mechanischen Faktoren gibt, wobei nur junge und gesunde Individuen unter einer rigiden Fixation Knochen bilden und die Startschwelle des notwendigen mechanischen Inputs für die Knochenneubildung nach oben verschoben scheint [31-33]. Die bisherigen Standardimplantate aus Stahl und Titan werden jedoch in allen Patienten gleichermaßen angewendet und werden nicht an das Patientenalter oder die Knochenqualität adaptiert. Seit einigen Jahren sind nun andere Materialien für die Fixation auf dem Markt verfügbar. Vor allem Polyetheretherketon (PEEK) als Stabmaterial erscheint ein vielversprechender Ersatz zu sein, da es ein vollständig biokompatibles Polymer ist mit nur minimaler Toxizität. Es besitzt ein Elastizitätsmodul, welches sich zwischen dem von kortikalem und spongiosen Knochen befindet und ist damit deutlich flexibler als z.B. Titan oder Stahl [34]. Die Stäbe sind für die Anwendung in zirkumferenten Spondylodesen FDA- und auf dem europäischen Markt zugelassen. Bisher existieren nur biomechanische Studien [25, 35-38] und einzelne Fallserien, diese jedoch ohne einheitliches Studiendesign [25, 35, 38, 39]. Zum Teil wurden derartige Stäbe hier nur als alleinige dorsale Stabilisierung ohne Applikation eines intersomatischen Interponates durchgeführt [39-41]. In retrospektiven Kohortenstudien wurden der Anwendung von Titan-Stäben vergleichbare klinische Ergebnisse erzielt ohne signifikante Steigerung der Komplikationsraten [40-42]. Eine klare Schlussfolgerung hinsichtlich der Anwendung bei zirkumferenten Spondylodesen lässt sich hieraus jedoch nicht ableiten. Eine systematische Untersuchung des Potentials hinsichtlich der knöchernen Konsolidierung und einer ggf. zusätzlich bestehenden protektiven Wirkung auf eine Anschlusssegmentdegenerationsprogredienz wurden nicht durchgeführt. Die potenziell positiven Effekte auf die ältere Kohorte oder Patienten mit einer verminderten Knochenqualität wurde ebenfalls nicht untersucht.

6. Zielsetzung

Das primäre Ziel der vorliegenden klinisch-radiologischen Studie war es zu prüfen, ob die Verwendung von PEEK-statt Titanstäben bei Patienten, die mit einer ein-/zwei-Etagen transforaminalen lumbalen intersomatischen Fusion (TLIF) und posterioren Fusion mit transpedikulärer Fixation behandelt werden, zu einer gesteigerten Rate frühzeitiger knöcherner Konsolidierung führt. Das Sekundärziel der Arbeit bestand erstens, in der Evaluation der Progression der Anschlusssegmentdegeneration in der PEEK- und Titan-Gruppe und zweitens, in der Analyse des Einflusses von Alter und Knochendichte auf die Ergebnisse von Fusionsrate und Anschlusssegmentdegenerationsprogressionsrate.

Folgende Hypothesen lassen sich im Rahmen der Ziele formulieren:

Primärhypothese:

Die Anwendung von PEEK-Stäben führt zu einer höheren Rate der frühen knöchernen Konsolidierung 6 Monate nach zirkumferenter Spondylodese im Vergleich zu Titan-Stäben.

Sekundärhypothesen:

1. Die Anwendung von PEEK-Stäben führt zu einer geringeren Rate der Degenerationsprogredienz der Anschlusssegmente nach zirkumferenter Spondylodese im Vergleich zu Titan-Stäben.
2. Alter und Knochendichte haben einen Einfluss auf die frühe knöchernen Konsolidierung und die Progredienz der Anschlusssegmentdegeneration unter Verwendung von PEEK- und Titan-Stäben.
 - a. Mit steigendem Alter ist die frühe knöchernen Konsolidierungsrate unter Verwendung von PEEK-Stäben höher als bei Verwendung von Titan-Stäben.
 - b. Mit sinkender Knochendichte ist die frühe knöchernen Konsolidierungsrate unter Verwendung von PEEK-Stäben höher als bei Verwendung von Titan-Stäben.
 - c. Mit steigendem Alter ist die Progressionsrate der Anschlusssegmentdegeneration niedriger unter Verwendung von PEEK-Stäben als bei Verwendung von Titan-Stäben.

- d. Mit sinkender Knochendichte ist die Progressionsrate der Anschlusssegmentdegeneration niedriger unter Verwendung von PEEK-Stäben als bei Verwendung von Titan-Stäben.
3. Die Verwendung von PEEK-Stäben führt zu einem besseren klinischen Ergebnis 2 Jahre nach Operation.

7. Methodik

Patienteneinschluss und -rekrutierung

Die Patienten wurden über die orthopädische Ambulanz des Campus Waldkliniken Eisenberg der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena rekrutiert und eingeschlossen. Alle Patienten wurden ausführlich über Inhalte, Ablauf und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und mussten für den Einschluss eine Einverständnisklärung und Aufklärung unterzeichnen.

Die Versorgung der Patienten entspricht im Wesentlichen dem klinischen Standardablauf inkl. der standardisierten klinisch-radiologischen Verlaufskontrollen. Alle logistischen Schritte sind somit etabliert (Stationäre Aufnahme, Präoperative Diagnostik, Operation, postoperativer Verlauf, Verlaufsuntersuchungen incl. postoperativer Standard-Verlaufsdagnostik).

Power Analyse

Die Fallzahlkalkulation resultierte aus einer Poweranalyse für das primäre Endziel knöcherne Konsolidierung nach 6 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt nach der Operation sind im zeitlichen Ablauf der knöchernen Konsolidierung die größten Differenzen zu erwarten (z.B. Differenz der Konsolidierungsrate unter Verwendung allogener und autogener Spongiosa (15 vs. 50%) als intersomatisches Graft [43], im Vergleich zur einzig in der Literatur verfügbarer Fusionsrate bei PEEK-Rod-Anwendung nach minimal 6 Monaten von 89%) [42]. Bei einer hierauf basierend konservativ angenommenen Differenz der Konsolidierungsrate von 30% (50% vs. 80%) lässt sich bei homogener Gruppenverteilung eine Gruppengröße von 45 Patienten ableiten, um mit einer Power von 80% diesen Unterschied beweisen zu können. Bei einer hypothetischen Dropoutrate von ca. 10% nach 2 Jahren wurde die Gruppengröße auf 50 geplant. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt, die Kalkulation erfolgte für den Exakten Test nach Fisher mit dem Fallzahlplanungsprogramm PASS 14 [PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass].

Einschlusskriterien:

Patienten mit persistierenden lumbalen, lumbosakralen und/oder pseudoradikulären bzw. radikulären Beschwerden wurden eingeschlossen nach einem Zeitraum von mindestens 3 Monaten erfolgloser konservativer Therapie. Als pathomorphologisches Korrelat sollte MR-tomographisch eine mono- oder bisegmentale lumbale Osteochondrose Stadium Modic \geq II° [44] auf der Grundlage einer idiopathischen Bandscheibendegeneration Pfirrmann \geq III° [45] in einem oder zwei benachbarten lumbalen Segmenten (L1-S1) und/ oder eine Spondylarthrose Stadium 3 oder 4 nach Fujiwara [46] nachzuweisen sein. Zusätzlich zur Bandscheibendegeneration vorliegende Stenosen der Neuroforamina oder des Spinalkanals bzw. Bandscheibenvorfälle im Indexsegment stellten hierbei keine Kontraindikation dar. Degenerative Spondylolisthesen des Indexsegmentes bis Meyerding I° [47] stellten ebenso wie vorangegangene Sequestrektomien oder selektive interlaminäre Dekompressionen im zu versorgenden Segment ebenfalls keinen Ausschlussgrund dar. Ein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie muss in schriftlicher Form für jeden Patienten vorliegen.

Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden Patienten mit höhergradigen Segmentdegenerationen in mehr als einem Segment sowie Patienten, die zuvor in anderer Weise als oben beschrieben bereits an der Wirbelsäule operiert wurden. Weitere Ausschlusskriterien waren Spondylolisthesen $>$ Meyerding I° oder eine Lumbalskoliose Cobb-Winkel $\geq 10^\circ$. Patienten mit chronischem Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus, einer bekannten Allergie gegen Teile des Implantats, sowie Schwangere werden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Außerdem führten klinische, laborchemische oder radiologische Zeichen einer Nieren- und Lebererkrankung, malignen Tumoren, eine Dauermedikation mit Kortikoiden oder knochendichtesteigernden antiosteoporotischen Medikamenten, eine Schmerzchronifizierung ab Stadium II nach Gerbershagen [48] sowie eine Epilepsie oder andere Erkrankungen/Gründe, die zu rezidivierenden Sturzereignissen führen können, zum Ausschluss aus der Studie. Darüber hinaus wurden Patienten mit der Notwendigkeit der Schraubenaugmentation mit Knochenzement sowie Patienten mit revisionsbedürftigen oder lateralen Schraubenfehlagen $>$ Grade 2 nach Mirza [51] im

intraoperativen O-Arm-Scan aufgrund des potenziell negativen Einflusses auf den Stabilisierungsgrad von der Studie ausgeschlossen.

Randomisierung und Verblindung

Die Gruppenzuordnung der Patienten erfolgte mittels Randomisierung (Blockrandomisierung mittels Software Randlist, DatInf GmbH, Tübingen). Die Randomisierung entscheidet die Art der Stabilisierung und somit das Stabmaterial (PEEK vs. TITAN). Die Gruppenzuordnung erfuhr der Operateur. Die Patienten blieben über den Studienverlauf verblindet hinsichtlich des verwendeten Stabmaterials. Die Verblindung betrifft zusätzlich die die Daten analysierenden Studienärzte. Hierfür wurde jedem Patienten eine laufende Nummer zugeordnet, denen die Studiendaten im Verlauf (Scores etc.) zugeordnet wurden. Im Falle der radiologischen Analyse ist zwar die Gruppenzuordnung bei der Analyse klar ersichtlich, jedoch blieben die Patientenbezogenen Originaldaten (Alter, Geschlecht etc.) verblindet. Die Entblindung der Patienten fand nach Studienende oder bei Studienabbruch seitens des Patienten oder der Studienleitung statt. Die Analysedaten wurden bei Studienabschluss zusammengetragen und den einzelnen Patienten(nummern) zugeordnet.

Präoperatives Prozedere

Als Standardbildgebung wurden neben einer MRT der Lendenwirbelsäule eine Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule im Stehen in 2 Ebenen angefertigt. Darüber hinaus fand die Messung der Knochendichte (Dual-Röntgen-Absorptiometrie, DEXA) von Femur und Lendenwirbelsäule statt. Im Rahmen des Studienprotokolls wurden präoperativ die folgenden Scores erhoben: Visuelle Analogskala (VAS, 0-100 mm) für Rücken- und Beinschmerzen sowie für deren Häufigkeit, Oswestry Disability Index (ODI) für Funktion sowie SF-36 für psychische und physische Lebensqualität. Die Patienten erhielten eine Standardaufklärung für den operativen Eingriff incl. der Darstellung konservativer und operativer Therapieoptionen sowie deren Risiken und Erfolgsaussichten.

Operation

Alle Patienten erhielten über einen offenen Mittellinienzugang eine mono- oder bisegmentale lumbale zirkumferente Spondylodese in Form einer TLIF/PLIF (transforaminale lumbale intersomatische Fusion, 1-2 PEEK-Cages, augmentiert mit in der Knochenmühle zerkleinerter autogener Spongiosa, gewonnen durch die spinale Dekompression und Facettengelenkresektion) mit dorsaler Spondylodese (autogene Spongiosa) und transpedikulärer Stabilisierung (Solera 5.5, Medtronic, USA). Entsprechend dem Randomisierungsergebnis wurde letztere entweder mit einem PEEK-Stab (PEEK-Rod, Medtronic, USA in der Gruppe PEEK) oder mit einem Stab aus einer Titanlegierung (Medtronic, USA, Gruppe TITAN) durchgeführt. Intraoperativ erhielten die Patienten eine O-Arm-Scankontrolle des operierten Segmentes hinsichtlich Implantat(fehl)lagen.

Postoperatives stationäres Prozedere und ambulante Weiterbehandlung

Die Patienten wurden vom 1. postoperativen Tag unter physiotherapeutischer Anleitung ohne äußere Orthesen mobilisiert. Am Tag vor der Entlassung, also nach Mobilisation und Belastung, spätestens jedoch an Tag 7 erhielten die Patienten standardisiert eine Röntgenkontrolle der Lendenwirbelsäule im Stehen. Zusätzlich wurden die oben beschriebenen VAS-Scores vor Entlassung erhoben. Im ambulanten Bereich wurde auf eine direkte Anschlussheilbehandlung verzichtet und lediglich die physiotherapeutische Weiterbehandlung 2x/ Woche zur Rekonvaleszenz empfohlen.

Follow-Up Untersuchungen

Nach 6 Wochen und nach 6 Monaten erfolgte jeweils eine klinisch-neurologische Kontrolluntersuchung incl. einer Erhebung der Scores: ODI, VAS, SF-36. Zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Operation erfolgte standardisiert studienunabhängig eine Röntgenkontrolle in 2 Ebenen incl. Inklinations- und Reklinationsaufnahmen sowie eine CT-Kontrolle der operierten Segmente zur Evaluation des Konsolidierungsergebnisses und zum Ausschluss implantatassoziiertes Komplikationen nach Belastung. Die hieraus resultierenden Daten flossen in die Studie ein. Studienabhängig wurden zusätzlich zum 12 und 24 Monatszeitpunkt die Scores VAS, ODI und SF-36 erhoben und eine klinisch-neurologische Kontrolluntersuchung durchgeführt. 24 Monate postoperativ fand zudem eine MRT der Lendenwirbelsäule zur Evaluation der Degenerationsprogredienz statt.

Über den gesamten Zeitraum werden Minor- und Majorkomplifikationen registriert. Im Falle eines Verdachts auf eine implantatassoziierte Komplikation oder im Falle neu aufgetretener neurologischer Auffälligkeiten wurde entsprechend der klinischen Notwendigkeit eine zusätzliche Bildgebung initiiert (Röntgen und/oder MRT / CT).

Datenanalyse und Auswertung

Die folgenden Daten wurden analysiert:

a) Komplikationen

Die Revisionsrate und die Revisionsgründe wurden gruppenspezifisch analysiert und gegenübergestellt.

b) Klinische Ergebnisse

Die klinischen Scores VAS, ODI und SF-36 wurden innerhalb der Gruppe im Verlauf hinsichtlich einer Verbesserung und im Gruppenvergleich über die Zeit evaluiert.

c) Knochendichtemessung

Die Messung der Knochendichte wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) präoperativ von Femur und Lendenwirbelsäule erhoben. Die so ermittelten T-(Summen)Scores flossen in die Regressionsanalysen ein, um deren Einfluss auf die Haupt- und Nebenergebnisparameter zu prüfen.

d) Konsolidierungsrate

Die knöcherne Konsolidierungsrate wurde anhand der digitalen Bilder sowohl mittels der Röntgen-(funktions)aufnahmen als auch mittels der CT-Daten ermittelt. Für das Röntgen kommt hier ein in der Literatur akzeptierter [49] eher restriktiver qualitativer Score zur Anwendung.

Anhand der CT-Aufnahmen und deren sagittalen und koronaren 2-D Rekonstruktionen fand die Evaluation der knöchernen Konsolidierung nach den Kriterien nach Williams [50] statt, wobei jedes der folgenden Kriterien erfüllt sein muss:

1. Fehlen von Lysesäumen an der Implantatgrenze
2. Fehlen sichtbarer Frakturen vom Implantat, dem Graft oder der Wirbel
3. Fehlen zystischer Veränderungen an den Wirbelkörperendplatten angrenzend an das Implantat
4. Fehlen von linearen Defekten (Frakturen) durch den intervertebral neu-gebildeten Knochen im oder um den Cage herum, parallel zu den Endplatten
5. Fehlen einer stark ausgeprägten Sinterung des Cages oder Dislokation desselben
6. Vorhandensein des Segment überbrückenden Knochens innerhalb oder außerhalb des Cages

Zusätzlich wurden alle Implantatversagen mit ggf. Lockerung oder Bruch / Dislokation der Implantate zum 6-Monatszeitpunkt als Non-Union gewertet.

Alle Fusionsbeurteilungen wurden verblindet und unabhängig von 2 Untersuchern durchgeführt und im Falle eines uneindeutigen Ergebnisses entschied ein dritter Untersucher. Die Konsolidierungsraten der beiden Gruppen wurden im Anschluss verglichen. Zudem wurden die Altersstruktur und die mittlere Knochendichte auf deren Einfluss auf die Konsolidierungsraten geprüft.

e) Anschlusssegmentdegenerationsprogredienz

Die Analyse der Progredienz der Anschlusssegmentdegeneration fand anhand der digitalen Bilder sowohl mittels der Röntgenaufnahmen als auch mittels MRT statt. Hierfür wurden in den Röntgenaufnahmen (präoperativ, postoperativ und 6-Monats- Follow-Up) die Parameter (vordere, mittlere und hintere, normalisiert über die vordere Wirbelkörperhöhe des kranial angrenzenden Wirbels) Segmenthöhe, segmentale Lordose (gemessen an den Grund- und Deckplatten des zu bestimmenden Bandscheibenfachs), Gleitgrad (Strecke der anterior-posterioren Translation, gemessen an den Hinterkanten der angrenzenden Wirbelkörper) der an das operativ versorgte Fach superior direkt angrenzenden 2 Segmente bestimmt. Die Differenz zwischen den Zeitpunkten wird ermittelt und die Gruppen entsprechend verglichen. Alle Messwerte wurden verblindet und unabhängig von 2 Untersuchern vorgenommen und der jeweilige Mittelwert der Analyse zugrunde gelegt.

Im MRT wurde in den superior direkt an das/die operierte(n) Segment(e) angrenzenden 2 Segmenten sowohl anhand der präoperativen Bildgebung als auch der zum 24-Monats-Follow-up ein Scoring der segmentalen Degeneration der Bandscheibe (Pfarrmann [45]), der Wirbelkörperendplatten (Modic [44]) und der Facettengelenke (Fujiwara [46]) durchgeführt. Im Falle der Progredienz innerhalb der Scores wurde dies als Anschlusssegmentdegenerationsprogredienz gewertet. Zusätzlich als positiv wird das Auftreten eines Bandscheibenvorfalles oder die Zunahme einer Stenose in einem der beiden kranialen Anschlusssegmente oder im inferioren Anschlusssegment angesehen. Das Scoring wurde verblindet von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Im Falle von Nichtübereinstimmung entschied ein dritter unabhängiger Untersucher.

Die Rate der Anschlusssegmentdegenerationen wurde im Anschluss zwischen den Gruppen verglichen. Analog zu den knöchernen Konsolidierungsraten wurde dann im Anschluss eine Analyse des Einflusses von Alter und Knochendichte angeschlossen.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 28 (IBM, USA) und Graphpad Prism Version 10 (Graphpad Software LCC, USA). Kontinuierlich Variablen wurden im Falle einer Normalverteilung mittels 2-seitigem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test untersucht. Für den die Untersuchung des Einflusses von Alter, BMI, Segmentzahl und Knochendichte auf kategoriale Variable kam eine binäre logistische Regression zur Anwendung. Die klinischen Scores wurden mittels 2-way-ANOVA für Messwiederholungen und posthoc Bonferroni-Tests analysiert. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

8. Ergebnisse

Patientendaten

Zum Zeitpunkt des Abschlussberichtes stehen die 24-Monats-Follow-Ups von 13 (9 Gruppe PEEK, 4 Gruppe Titan) Patienten aus. Wir haben aktuell 81 /100 Patienten in der Studiengruppe (44 Gruppe Titan, 37 Gruppe PEEK), auf denen die dargestellten Ergebnisse basieren (Tabelle 1), 19 Patienten gingen im Rahmen des Follow-ups verloren. Hiervon haben 4 ohne Angabe weiterer Gründe ihr Einverständnis zur Studienteilnahme aktiv zurückgezogen, 2 Patienten verstarben aufgrund eines studienunabhängigen Ereignisses (akuter Myokardinfarkt, Altersschwäche), 1 Patient war umgezogen und wollte aufgrund der längeren Anfahrt nicht mehr an der Studie teilnehmen. 12 Patienten verpassten in der Corona-Pandemie den 6-Monatszeitpunkt, der essenziell zur Bewertung des primären Outcomeparameters war (CT zur Fusionsbeurteilung) und wurden von der weiteren Studie ausgeschlossen.

Tabelle 1. Patientendaten

Parameter	Gruppe Titan	Gruppe PEEK	Gesamt	p-Wert
Mittleres Alter zur OP (Range) [Jahre]	68,4 (42-87)	65,7 (47-82)	67,1 (42-87)	0,205*
Mittlerer BMI (95% CI) [kg/m ²]	31,1 (29,5-32,7)	29,5 (28-31)	30,4 (28-32,7)	0,143*
Geschlecht (w/m)	21/23	21/16	42/39	0,505 [#]
Mittlerer T-Summscore (lowest; DEXA; 95% CI)	-1,07 (-1,38 - -0,77)	-0,86 (-1,37 - -0,36)	-0,98 (-1,26 - -0,7)	0,471*
Segmentverteilung (1-Segment / 2 Segmente)	33/11	34/3	67/14	0,075 [#]
LIV (L5 / L4 / L3)	38/6/0	31/5/1	69/11/1	0,862 [#]

* p-Werte vom 2-seitigen t-Test; [#] p-Werte vom Chi²-Test

Revisionsrate

Insgesamt kam es zu 14 Revisionsoperationen innerhalb der 81 Patienten. Hierbei fanden 6 Revisionsoperationen aufgrund von zunehmender symptomatischer Degeneration innerhalb der Nachbarsegmente statt (siehe unten). 8 Operationen waren notwendig aufgrund von implantatassoziierten Problemen wie Schrauben-/Cagedislokationen oder Schraubenlockerungen bei verzögerter knöcherner Konsolidierung der fusionierten Segmente (3 Gruppe PEEK, 5 Gruppe Titan, $p=0,183$). Bei den drei Revisionen aufgrund von implantatassoziierten Problemen in der PEEK-Gruppe sowie bei einer Revision aufgrund von ASD-Progression zeigte sich auch ein Bruch der PEEK-Stäbe, der im Röntgen/CT im Vorfeld bei keinem der 4 Patienten retro- oder prospektiv ersichtlich war.

Primärer Outcome – Fusion (6 Monate)

Im CT zeigte sich eine signifikant ($p=0,018$) höhere Fusionsrate der Gruppe Titan (Fusionsrate 34%) im Vergleich zur Fusionsrate von 11% in der Gruppe PEEK (Abbildung 1, Kappa 0,87).

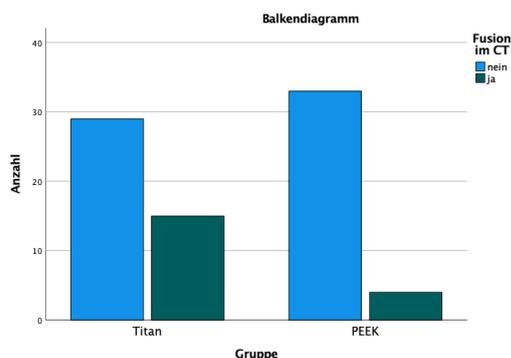


Abb.1 Fusionsraten der Gruppen Titan und PEEK zum Zeitpunkt 6 Monate postoperativ ermittelt im CT.

Im Röntgen zeigte sich ein ähnliches Bild, jedoch ohne Signifikanz ($p=0,074$) zwischen den Gruppen (Kappa 0,91). Die Fusionsrate betrug in der Gruppe Titan 57% (25/44 Patienten) und in der Gruppe PEEK 35% (13/37).

Sekundäres Outcome

1. Anschlusssegmentdegenerationsprogredienz

Aufgrund von Komplikationen (siehe oben) und noch ausstehenden Untersuchungen basiert die Analyse auf aktuell 61/81 (26 PEEK, 35 Titan) Patienten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$) der radiologischen Progredienzrate der Anschlusssegmentdegeneration (ASD) (Abbildung 2a). Die radiologische Progredienz der ASD fand sich 7-mal im Segment inferior (4 Gruppe PEEK, 3 Gruppe Titan), 14-mal im direkt superioren Anschlusssegment (5 Gruppe PEEK, 9 Gruppe Titan) und 6-mal im Segment 2 Etagen oberhalb des/der operierten (jeweils 3 pro Gruppe) ($p=0,819$). Die Rate lag bei der Gruppe Titan bei 42% und bei der PEEK-Gruppe bei 46%. Die Revisionsrate aufgrund einer klinisch apparenten ASD war jedoch signifikant ($p=0,046$) höher in der PEEK-Gruppe und lag bei 19% versus 3% in der Titan-Gruppe (Abbildung 2b).

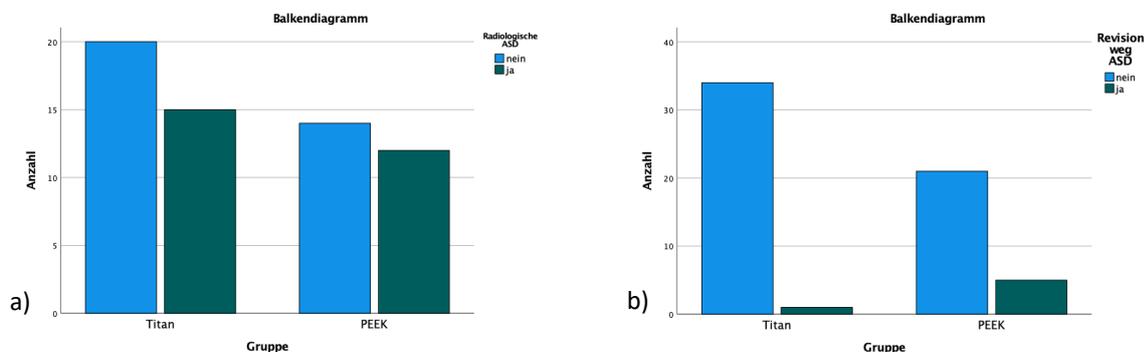


Abb. 2 Anzahl der Patienten mit Zunahme der Degeneration der Nachbarsegmente (ASD) (a) zeigt die Häufigkeiten eines radiologischen Nachweises, (b) die Häufigkeit der operativen Revision aufgrund der Degenerationszunahme.

2. Einfluss von Alter und Knochendichte auf Fusion und Anschlusssegmentdegenerationsprogredienz

(a) und (b)

In der binär logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der CT-Konsolidierungsrate unter Nutzung der Kovariablen Gruppe, Alter, BMI, und niedrigster Summen-T-Score zeigt sich nur der Parameter Gruppe signifikant (Regressionskoeffizient B -1,517; Wald 5,603; $p=0,018$; 95% CI 0,062-0,770), was sich mit den Ergebnissen der Primärhypothese deckt. Ersetzt man den T-Score durch einen binären Parameter für Osteoporose (T-Score $<-2,5$ – Osteoporose vorhanden) ergibt sich eine Signifikanz für den Parameter Gruppe (Regressionskoeffizient B -1,893;

Wald 6,989; $p=0,008$; 95% CI 0,037-0,613) und den Parameter Osteoporose (Regressionskoeffizient B 2,185; Wald 5,345; $p=0,021$; 95% CI 56,722).

Die Regressionsanalyse der Subgruppe PEEK zeigt keine Signifikanz, allenfalls einen Trend für den Parameter niedrigster Summen-T-Score (Regressionskoeffizient B -2,642; Wald 2,916; $p=0,088$; 95% CI 0,003-1,478). Ersetzt man den T-Score durch einen binären Parameter für Osteoporose (siehe oben) ergibt sich eine Signifikanz für Osteoporose (Regressionskoeffizient B 2,865; Wald 3,882; $p=0,049$; 95% CI 1,015-303,367).

In der Subgruppenanalyse der Gruppe Titan finden sich keine signifikanten Einflussparameter auf die Fusionsrate im CT zum 6-Monatszeitpunkt.

(c) und (d)

In der binär logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der radiologischen Progredienz der ASD unter Nutzung der Kovariablen Gruppe, Alter, BMI, operierte Segmentanzahl und niedrigster Summen-T-Score zeigt sich nur der Parameter BMI signifikant (Regressionskoeffizient B 0,177; Wald 6,165; $p=0,013$; 95% CI 1,038-1,371). Zusätzlich besteht ein Trend für die operierte Segmentanzahl (Regressionskoeffizient B 1,465; Wald 3,367; $p=0,066$; 95% CI 0,905-20,694). Ersetzt man den T-Score durch einen binären Parameter für Osteoporose (T-Score $<-2,5$ – Osteoporose vorhanden) ergibt sich eine Signifikanz für den Parameter BMI (Regressionskoeffizient B 0,154; Wald 5,262; $p=0,022$; 95% CI 1,023-1,313) sowie Trends für die Parameter Alter (Regressionskoeffizient B 0,067; Wald 3,211; $p=0,073$; 95% CI 0,994-1,150) und Segmentanzahl (Regressionskoeffizient B 1,412; Wald 3,196; $p=0,074$; 95% CI 0,873-19,286).

Die Regressionsanalyse der Subgruppe PEEK zeigt keine Signifikanz hinsichtlich der radiologischen Progredienz der ASD.

In der Subgruppenanalyse der Gruppe Titan findet sich ein signifikanter Einfluss des BMI (Regressionskoeffizient B 0,451; Wald 6,478; $p=0,011$; 95% CI 1,109-2,221) und des niedrigsten Summen-T-Scores (Regressionskoeffizient B -2,051; Wald 5,082; $p=0,024$; 95% CI ,022-0,765) auf die ASD-Progredienz. Ersetzt man den T-Score durch einen binären Parameter für Osteoporose (T-Score $<-2,5$ – Osteoporose vorhanden) ergibt sich eine Signifikanz für den Parameter BMI (Regressionskoeffizient B 0,175; Wald 4,188; $p=0,041$; 95% CI 1,007-1,408).

3. Klinische Ergebnisse

Im Rahmen der 2-Wege-ANOVA für Messwiederholungen fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Schmerzverbesserung (Abbildung 3). Insgesamt zeigten alle Patienten im Mittel eine Verbesserung des Schmerzes im Vergleich zum präoperativen Status über die Zeit ($p_{\text{Zeit}} < 0,001$; $p_{\text{Gruppe}} = 0,222$; $p_{\text{Zeit} \times \text{Gruppe}} = 0,115$). In den posthoc Tests waren alle postoperativen Zeitpunkte außer der 24-Monatszeitpunkt der Gruppe Titan signifikant verbessert zum präoperativen Status (jeweils $p < 0,01$).

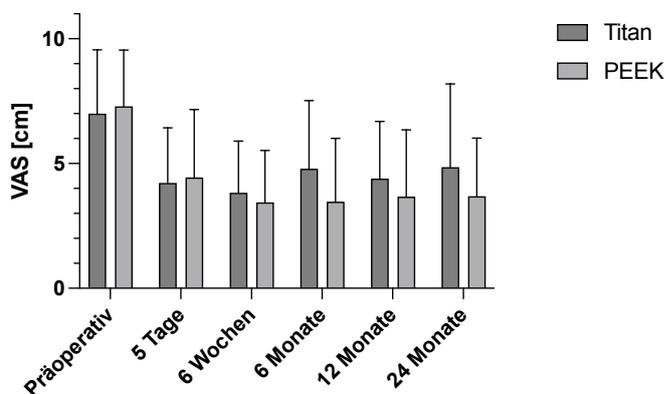


Abb 3. Das Diagramm zeigt den Verlauf der VAS für Schmerz zwischen den Gruppen über die Zeit. Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung.

Auch bezüglich des ODI zeigten sich zwar über die Zeit signifikante Verbesserungen der Werte beider Gruppen (Abbildung 4), jedoch war der Gruppenunterschied nur über die Zeit signifikant ($p_{\text{Zeit}} < 0,001$; $p_{\text{Gruppe}} = 0,371$; $p_{\text{Zeit} \times \text{Gruppe}} = 0,016$). Auch in den posthoc Tests zeigte sich in beiden Gruppen und zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den präoperativen Werten (jeweils $p < 0,01$). Der Unterschied zwischen den Gruppen war im posthoc Test jedoch nur zum 6-Monats-Follow-Up signifikant ($p = 0,040$).

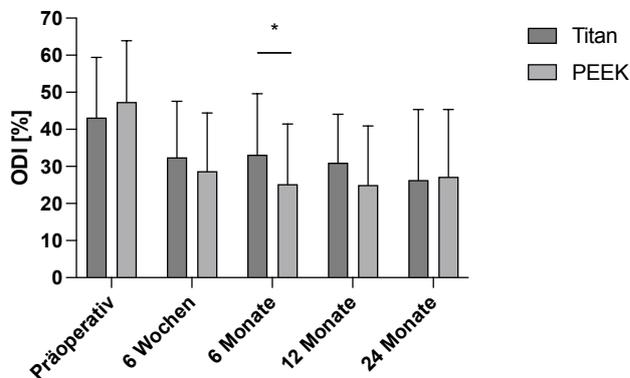


Abb 4. Das Diagramm zeigt den Verlauf des ODI für Funktion zwischen den Gruppen über die Zeit. Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung. Der Stern markiert den signifikanten posthoc Test zwischen den Gruppen ($p = 0,040$)

Der SF-36 zeigt wie die anderen klinischen Scores eine Verbesserung über die Zeit (Abbildung 5), sowohl hinsichtlich der mentalen (MCS) als auch der physischen Summenskala (PCS), jedoch in beiden Skalen keinen Gruppenunterschied (MCS $p_{\text{Zeit}} < 0,001$; $p_{\text{Gruppe}} = 0,668$; $p_{\text{Zeit} \times \text{Gruppe}} = 0,875$; PCS $p_{\text{Zeit}} < 0,001$; $p_{\text{Gruppe}} = 0,069$; $p_{\text{Zeit} \times \text{Gruppe}} = 0,091$). In den posthoc Tests waren bezüglich der MCS in der Gruppe Titan die Zeitpunkte 6 und 12 Monate und in der Gruppe PEEK die Zeitpunkte 12 und 24 Monate signifikant zum präoperativen Status (jeweils $p < 0,05$). Bezüglich der PCS waren in der Gruppe Titan die Zeitpunkte 6 und 24 Monate und in der Gruppe PEEK die Zeitpunkte 6, 12 und 24 Monate signifikant zu präoperativ (jeweils $p < 0,05$).

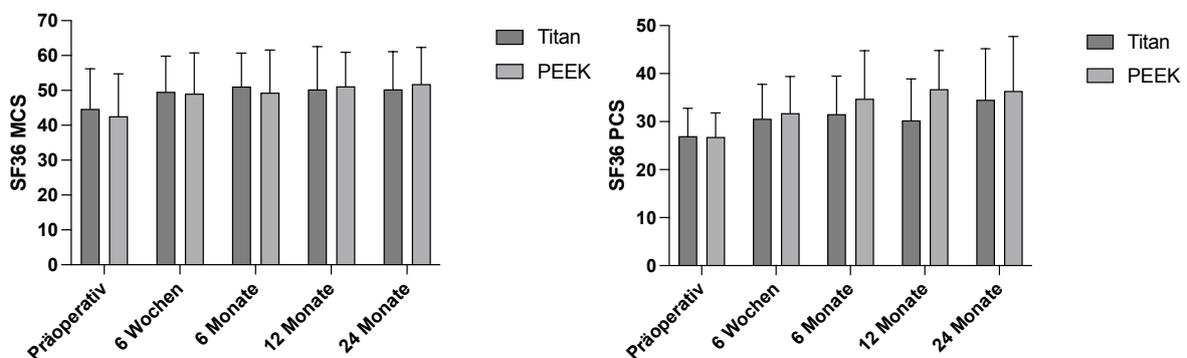


Abb. 5 Die Diagramme zeigen den Verlauf des SF36 für Lebensqualität (links mentale, rechts physische Summenskala) zwischen den Gruppen über die Zeit. Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung.

9. Diskussion

Die primäre Hypothese der Arbeit war, dass es unter Verwendung von PEEK-Rods aufgrund positiver Effekte des Load-Sharings im Vergleich zu Titanstäben zu einer höheren Fusionsrate zum 6-Monatszeitpunkt kommt. Daneben waren eine geringere Rate von Anschlusssegmentdegenerationsprogredienz zum 24 Monatszeitpunkt und ein positiver Einfluss der PEEK-Rods auf Fusion und ASD-Progredienz bei schlechterer Knochenqualität und fortgeschrittenem Alter sekundäre Hypothesen. Zusätzlich sollte sich der radiologische Vorteil in klinisch besseren Scores nach 2 Jahren widerspiegeln.

Die primäre Hypothese muss basierend auf den Ergebnissen abgelehnt werden, da sich unter Verwendung von PEEK-Rods eine im Gegenteil geringere 6-Monats-Fusionsrate zeigte. Der negative Einfluss der PEEK-Rods auf das Fusionsergebnis wird zudem in den binären Regressionsanalysen bestätigt.

Der im Rahmen der Sekundärhypothesen propagierte Vorteil hinsichtlich der ASD-Progression muss ebenfalls negiert werden. Zwar war kein Unterschied der radiologischen ASD-Progressionsrate zu verzeichnen, in der bezüglich der Revisionsrate klinisch relevanten ASD zeigte sich jedoch ebenfalls ein Vorteil des Stabmaterials Titan gegenüber PEEK. Ein positiver Einfluss des PEEK-Stabmaterials auf die Fusionsrate zeigte sich allein beim Vorhandensein von Osteoporose (Trend beim Effekt des T-Summscores in der PEEK-Gruppe und Effekt unter Anwendung des Grenzwertes $-2,5$), was sich in den Regressionsanalysen an der Effektrichtung (Vorzeichen des Koeffizienten B) ablesbar war. In der Titangruppe war dieser Effekt nicht zu verzeichnen. Vorteile von PEEK waren auch nicht bezüglich des Alters oder der Osteoporose hinsichtlich der ASD-Progressionsrate zu verzeichnen. Klinisch zeigten sich ebenfalls kaum Gruppenunterschiede, so dass auch hier die Nebenhypothese weitestgehend abgelehnt werden muss. Dennoch sieht man in den meisten Scores leicht bessere Ergebnisse im Vergleich zur Titangruppe, die nur im Fall des ODI signifikant waren.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie bleibt unklar, was die ideale Stabsteifigkeit bzw. das ideale Stabmaterial für lumbale Fusionen speziell auch bei alten oder osteoporotischen Patienten ist. Der PEEK-Rod scheint zumindest zu flexibel und resultiert nicht in einer früheren knöchernen Konsolidierung, was Implantatlockerungen und -brüche provozieren kann. Eine gesteigerte mechanische Komplikationsrate im Vergleich zu Titanstäben wurde zwar nicht beobachtet, aber auch keine gesenkte. Bei Titan kam es im Rahmen implantatassoziierter Komplikationen eher zu einer Schraubenlockerung oder zu einem periimplantären Bruch der Wirbel, während die PEEK-Rods selbst versagten. Hierbei war das Versagen leider in der Bildgebung nicht zu monitoren, was einen großen Nachteil darstellt.

Die rein radiologische ASD-Progression war vom Stabmaterial in dieser Studie völlig unbeeinflusst. Diese war viel mehr vom gesteigerten BMI, gering auch vom höheren Alter oder der größeren Zahl der versorgten Segmente abhängig (letztere beiden nur Trends). Außerdem zeigte sich in der Titangruppe ein niedriger T-Score von Nachteil. Interessanterweise war bei PEEK-Rods die ASD-Progressionsrate klinisch eher relevant, was sich in der gesteigerten Revisionsrate hier äußerte.

Die minimalen klinischen Vorteile der PEEK-Rod-Gruppe lassen sich möglicherweise durch die Inklusion der klinischen Scores der revisionspflichtigen Patienten in beiden Gruppen erklären und bedürfen ggf. in Zukunft / vor Publikation weitere Subanalysen. Dennoch besteht bei Ausschluss komplikationsbehafteter Patienten stets ebenfalls eine Verzerrung der Ergebnisse.

Limitationen der Studie bestehen erstens, in der hohen Drop-out-Rate, verursacht v.a. durch fehlende Follow-up-Visiten im Rahmen der Corona-Pandemie, was einen Verlust der Power der Studie zur Folge hat. Zudem stehen einige 24-Monats-Follow-Up-Termine noch aus, die sich speziell auf die klinischen Scores und die ASD-Progressionsrate auswirken können. Dennoch gilt zu bedenken, dass signifikante Ergebnisse stets eine Power von 1 haben und v.a. die nicht-signifikanten Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Zweitens bleibt die reale Rate von PEEK-Rod-Brüchen basierend auf den diagnostischen Schwierigkeiten im Dunkeln. Drittens stellt die radiologische Fusionsbeurteilung immer nur ein unsicheres Qualitätskriterium dar. Eine chirurgische Exploration ist diesbezüglich das einzig sichere Verfahren jedoch unethisch.

Subsummierend erscheint aus unserer Sicht die Anwendung von PEEK-Rods in mono- bis bisegmentalen lumbalen Spondylodesen nicht von Vorteil zu sein, aufgrund der verzögerten knöchernen Konsolidierung und der nicht vorhandenen Vorteile hinsichtlich des Vermeidens einer Anschlusssegmentdegeneration und dem Fehlen klinisch relevanter Vorteile bezüglich Schmerz, Funktion und Lebensqualität. Neben dem höheren Preis der Implantate existiert zudem der Nachteil, potenzielle Implantatbrüche radiologisch nicht detektieren zu können.

10. Publikation

Ist avisiert im Eur Spine J

11. Literatur

1. Panjabi M. The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement. *J Spinal Disord.*, 1992 Dec, 5(4): 383-9.
2. Knaub MA, Won DS, McGuire R, Herkowitz HN. Lumbar spinal stenosis: indications for arthrodesis and spinal instrumentation. *Instr Course Lect*, 2005, 54: 313-9.
3. Mummaneni PV, Haid RW, Rodts GE. Lumbar interbody fusion: state-of-the-art technical advances. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004. *J Neurosurg Spine*, 2004, 1(1): 24-30.
4. Cole CD, McCall TD, Schmidt MH, Dalley AT. Comparison of low back fusion techniques: transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) or posterior lumbar interbody fusion (PLIF) approaches. *Curr Rev Musculoskeletal Med*, 2009, 2(2): 118-26.
5. McAfee PC, DeVine JG, Chaput CD, et al. The indications for interbody fusion cages in the treatment of spondylolisthesis: analysis of 120 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(6 Suppl): S60-5.
6. Strube P, Tohtz S, Hoff E, et al. Dynamic stabilization adjacent to single-level fusion: part I. Biomechanical effects on lumbar spinal motion. *Eur Spine J*, 2010, 19(12): 2171-80.
7. Chou WY, Hsu CJ, Chang WN, Wong CY. Adjacent segment degeneration after lumbar spinal posterolateral fusion with instrumentation in elderly patients. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2002, 122(1): 39-43.
8. Eck JC, Humphreys SC, Hodges SD. Adjacent-segment degeneration after lumbar fusion: a review of clinical, biomechanical, and radiologic studies. *Am J Orthop*, 1999, 28(6): 336-40.
9. Bastian L, Lange U, Knop C, Tusch G, Blauth M. Evaluation of the mobility of adjacent segments after posterior thoracolumbar fixation: a biomechanical study. *Eur Spine J*, 2001, 10(4): 295-300.
10. Schlenk RP, Stewart T, Benzel EC. The biomechanics of iatrogenic spinal destabilization and implant failure. *Neurosurg Focus*, 2003, 15(3): E2.
11. Ishihara H, Osada R, Kanamori M, et al. Minimum 10-year follow-up study of anterior lumbar interbody fusion for isthmic spondylolisthesis. *J Spinal Disord*, 2001, 14(2): 91-9.
12. Levin DA, Hale JJ, Bendo JA. Adjacent segment degeneration following spinal fusion for degenerative disc disease. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2007, 65(1): 29-36.
13. Hilibrand AS, Robbins M. Adjacent segment degeneration and adjacent segment disease: the consequences of spinal fusion? *Spine J*, 2004, 4(6 Suppl): 190S-194S.
14. Jacobs WC, Vreeling A, De Kleuver M. Fusion for low-grade adult isthmic spondylolisthesis: a systematic review of the literature. *Eur Spine J*, 2006, 15(4): 391-402.
15. Kim YJ, Bridwell KH, Lenke LG, Rinella AS, Edwards C, 2nd. Pseudarthrosis in primary fusions for adult idiopathic scoliosis: incidence, risk factors, and outcome analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(4): 468-74.
16. Harrop JS, Youssef JA, Maltenfort M, et al. Lumbar adjacent segment degeneration and disease after arthrodesis and total disc arthroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(15): 1701-7.
17. Kim YJ, Bridwell KH, Lenke LG, Rhim S, Cheh G. Pseudarthrosis in long adult spinal deformity instrumentation and fusion to the sacrum: prevalence and risk factor analysis of 144 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(20): 2329-36.
18. Skak SV, Jensen TT. Femoral shaft fracture in 265 children. Log-normal correlation with age of speed of healing. *Acta Orthop Scand*, 1988, 59(6): 704-7.
19. Ahmed LA, Schirmer H, Bjornerem A, et al. The gender- and age-specific 10-year and lifetime absolute fracture risk in Tromso, Norway. *Eur J Epidemiol*, 2009, 24(8): 441-8.
20. Etebar S, Cahill DW. Risk factors for adjacent-segment failure following lumbar fixation with rigid instrumentation for degenerative instability. *J Neurosurg*, 1999, 90(2 Suppl): 163-9.
21. Park P, Garton HJ, Gala VC, Hoff JT, McGillicuddy JE. Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29(17): 1938-44.
22. Gertzbein SD, Betz R, Clements D, et al. Semirigid instrumentation in the management of lumbar spinal conditions combined with circumferential fusion. A multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1996, 21(16): 1918-25; discussion 1925-6.
23. Zdeblick TA. A prospective, randomized study of lumbar fusion. Preliminary results. *Spine*, 1993, 18(8): 983-91.
24. Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. 1892, Berlin: August Hirschwald.
25. Turner JL, Paller DJ, Murrell CB. The mechanical effect of commercially pure titanium and polyetheretherketone rods on spinal implants at the operative and adjacent levels. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010, 35(21): E1076-82.
26. Asher MA, Carson WL, Hardacker JW, Lark RG, Lai SM. The effect of arthrodesis, implant stiffness, and time on the canine lumbar spine. *J Spinal Disord Tech*, 2007, 20(8): 549-59.
27. Kowalski RJ, Ferrara LA, Benzel EC. Biomechanics of bone fusion. *Neurosurg Focus*, 2001, 10(4): E2.
28. Johnston CE, 2nd, Ashman RB, Baird AM, Allard RN. Effect of spinal construct stiffness on early fusion mass incorporation. Experimental study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1990, 15(9): 908-12.
29. McAfee PC, Farey ID, Sutterlin CE, et al. The effect of spinal implant rigidity on vertebral bone density. A canine model. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1991, 16(6 Suppl): S190-7.

30. Smith KR, Hunt TR, Asher MA, et al. The effect of a stiff spinal implant on the bone-mineral content of the lumbar spine in dogs. *J Bone Joint Surg Am*, 1991, 73(1): 115-23.
31. Strube P, Sentuerk U, Riha T, et al. Influence of age and mechanical stability on bone defect healing: Age reverses mechanical effects. *Bone*, 2008, 42(4): 758-64.
32. Mehta M, Strube P, Peters A, et al. Influences of age and mechanical stability on volume, microstructure, and mineralization of the fracture callus during bone healing: is osteoclast activity the key to age-related impaired healing? *Bone*, 2010, 47(2): 219-28.
33. Ode A, Duda GN, Geissler S, et al. Interaction of age and mechanical stability on bone defect healing: an early transcriptional analysis of fracture hematoma in rat. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106462.
34. Mavrogenis AF, Vottis C, Triantafyllopoulos G, Papagelopoulos PJ, Pneumaticos SG. PEEK rod systems for the spine. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2014, 24 Suppl 1: S111-6.
35. Ahn YH, Chen WM, Lee KY, Park KW, Lee SJ. Comparison of the load-sharing characteristics between pedicle-based dynamic and rigid rod devices. *Biomed Mater*, 2008, 3(4): 044101.
36. Ambati DV, Wright EK, Jr., Lehman RA, Jr., et al. Bilateral pedicle screw fixation provides superior biomechanical stability in transforaminal lumbar interbody fusion: a finite element study. *Spine J*, 2014.
37. Bruner HJ, Guan Y, Yoganandan N, et al. Biomechanics of polyaryletherketone rod composites and titanium rods for posterior lumbosacral instrumentation. Presented at the 2010 Joint Spine Section Meeting. Laboratory investigation. *J Neurosurg Spine*, 2010, 13(6):766-72.
38. Ponnappan RK, Serhan H, Zarda B, et al. Biomechanical evaluation and comparison of polyetheretherketone rod system to traditional titanium rod fixation. *Spine J*, 2009, 9(3): 263-7.
39. Highsmith JM, Tumialan LM, Rodts GE, Jr. Flexible rods and the case for dynamic stabilization. *Neurosurg Focus*, 2007, 22(1): E11.
40. Athanasakopoulos M, Mavrogenis AF, Triantafyllopoulos G, Koufos S, Pneumaticos SG. Posterior spinal fusion using pedicle screws. *Orthopedics*, 2013, 36(7): e951-7.
41. Colangeli S, Barbanti Brodano G, Gasbarrini A, et al. Polyetheretherketone (PEEK) rods: short-term results in lumbar spine degenerative disease. *J Neurosurg Sci*, 2015, 59(2): 91-6.
42. Ormond DR, Albert L, Jr., Das K. Polyetheretherketone (PEEK) Rods in Lumbar Spine Degenerative Disease: A Case Series. *J Spinal Disord Tech*, 2012, [Epub ahead of print].
43. Putzier M, Strube P, Funk JF, Gross C, König HJ, Perka C, Pruss A. Allogenic vs autologous cancellous bone in lumbar segmental spondylosis: a randomized prospective study. *Eur Spine J* 2009, 18: 687-95.
44. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*, 1988, 166(1 Pt 1): 193-9.
45. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(17): 1873-8.
46. Fujiwara A, Tamai K, Yamato M, et al. The relationship between facet joint osteoarthritis and disc degeneration of the lumbar spine: an MRI study. *Eur Spine J*, 1999, 8(5): 396-401.
47. Meyerding HW. Spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Br*, 1931, 13: 39.
48. Gerbershagen HU, Lindena G, Korb J, Kramer S. [Health-related quality of life in patients with chronic pain]. *Schmerz*, 2002, 16(4): 271-84.
49. Santos ER, Goss DG, Morcom RK, Fraser RD. Radiologic assessment of interbody fusion using carbon fiber cages. *Spine*, 2003, 28(10): 997-1001.
50. Williams AL, Gornet MF, Burkus JK. CT evaluation of lumbar interbody fusion: current concepts. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(8): 2057-66.
51. Mirza SK, Wiggins GC, Kuntz Ct, et al. Accuracy of thoracic vertebral body screw placement using standard fluoroscopy, fluoroscopic image guidance, and computed tomographic image guidance: a cadaver study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:402-13