

Die künstliche Bandscheibe

Peer Eysel, Jan Zöllner, Jochen Heine

Zusammenfassung

Die Idee der künstlichen Bandscheibe ist mehr als 40 Jahre alt. Seither wurden unterschiedliche Konzepte vorgestellt, die meisten scheiterten oder liegen nur als Patentschrift vor. Durch die Entwicklungen neuerer Kunststoffe erlebt dieses Thema zurzeit eine Renaissance. Aufgrund biomechanischer Überlegungen erscheint der künstliche Bandscheibenersatz logisch. Die Nukleotomie führt, ähnlich wie die Degeneration der Bandscheibe, zu einer veränderten Mobilität des Wirbelsäulenabschnitts. Mithilfe eines Bandscheibenimplantats ist es möglich, die physiologische Beweglichkeit unter In-vitro-Bedingungen wiederherzustellen. Unterschieden werden Implantate zum Ersatz der gesamten Bandscheibe (Typ A) von solchen zum Ersatz des Nucleus pulposus (Typ B). Die unterschiedlichen Modelle werden einzeln beschrieben und die wichtigsten dazu vorliegenden Literaturergebnisse werden referiert, insbesondere wird auf die Komplikationsmöglich-

keiten eingegangen. Die Ergebnisse lassen keine allgemeine Therapieempfehlung zu. Die Implantate sollten unter kontrollierten Studienbedingungen eingesetzt werden. Die Methoden des künstlichen Bandscheibenersatzes sind keine Alternative zur konventionellen Nukleotomie, die nach wie vor den Goldstandard darstellt.

Schlüsselworte: künstliche Bandscheibe, künstlicher Nucleus, Bandscheibenvorfall, Biomechanik, Endoprothetik

Summary

The Artificial Disc

The idea of artificial disc replacement is more than 40 years old. Many different concepts were created, most of them remained ideas and are patent office publications. Due to the development of new biomaterials there is a renaissance in this field

at the present. On the basis of biomechanics, disc replacement seems to be the logical approach. Like degeneration nucleotomy results in an increased mobility of the spinal motion segment. With artificial disc implantation it is possible to restore the physiological biomechanics of the segment in vitro. Two different types can be separated: Implants for substitution of the whole disc (type A) and implants for substitution of the nucleus pulposus (type B). The variety of models are described with respect to the literature and special regard to the complications. The present results do not permit a general recommendation for therapy. It is necessary to use the implants under study conditions. Artificial disc replacement is yet no alternative to nucleotomy which remains the gold standard of treatment.

Key words: artificial disc, prosthetic lumbar nucleus, disc herniation, biomechanical investigation, endoprosthesis

Gegenwärtig vollzieht sich im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie, insbesondere bei der operativen Behandlung degenerativer Erkrankungen der Lendenwirbelsäule, ein Paradigmenwechsel. Sowohl die Bandscheibenoperation in allen technischen Variationen als auch Fusionsmethoden werden zunehmend kritisch gesehen. In einem Leitartikel der Zeitschrift „Scientific American“ mit dem Titel „New Thinking about Back Pain“ weist der Autor auf die geringe Korrelation der pathologischen Befunde in bildgebenden Verfahren, der gleichzeitigen Häufigkeit des Syndroms Rückenschmerz und der damit zu erwartenden problematischen Indikationsstellung zu operativer oder konservativer Therapie hin (3). Die Ergebnisse der lumbalen Bandscheibenoperation sind mit einer nicht unerheblichen Misserfolgsrate belastet. Schulitz und Mitarbeiter (27) kamen bei einer Metaanalyse der Literatur (20 148 Patienten) auf 7 bis 27 Prozent schlechte postoperative Ergebnisse, wobei die perkutanen Methoden die geringsten Er-

folgsquoten aufwiesen. Die Häufigkeit des so genannten Postdiskotomie- oder Failed-Back-Surgery-Syndroms wird je nach Definition mit 10 bis 30 Prozent angegeben (9). Nach einer Literaturübersicht von Krämer (15) entwickeln 3 bis 14 Prozent aller bandscheibenoperierten Patienten so heftige Beschwerden, dass eine erneute Operation notwendig wird.

Neben der bereits beschriebenen problematischen Indikationsstellung zur Operation stellt die postoperativ veränderte Mobilität des Bewegungssegments einen Faktor für die Entstehung postoperativer Beschwerden dar (15).

Eine Lösungsmöglichkeit dieses Problems ist die operative Fusion des Bewegungssegments. 90 Prozent aller Bandscheibenvorfälle betreffen die Höhe L4/5 oder L5/S1. Die Ausschaltung eines solchen Segments durch Fusion führt demzufolge zu einer Mehrbelastung des Nachbarsegments (17). Weiter bestehende Schmerzen, die so genannte An-

schlussinstabilität oder der Anschluss-Bandscheibenvorfall sowie eine Pseudarthrosenrate von circa 20 Prozent sind die häufigsten Probleme (12, 18).

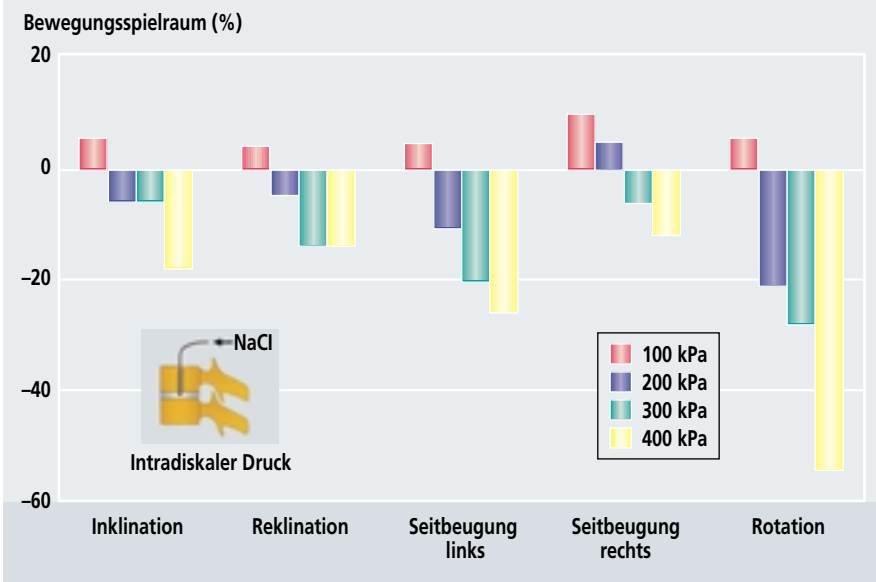
Ein weiterer Lösungsversuch stellt, analog zum endoprothetischen Ersatz peripherer Gelenke, die künstliche Bandscheibe dar. Seit mehr als 40 Jahren wurden unterschiedliche Konzepte und technische Lösungen vorgestellt. Die Wenigsten wurden am Patienten angewandt, der größte Teil liegt nur als Patentschrift vor. Durch die Entwicklung neuerer Kunststoffe ist es in den letzten Jahren gelungen, einige viel versprechende Implantate zu präsentieren.

Biomechanische Grundlagen

Ein Problem der Nukleotomie stellt die Veränderung der biomechanischen Eigenschaften der Wirbelsäule durch die Entfernung von Bandscheibengewebe dar (6, 29). Hierbei spielt der intradiscale Druck eine entscheidende Rolle. In einer eigenen Untersuchung konnte

Orthopädische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Heine), Johannes Gutenberg-Universität,

Grafik 1



Abnahme der Mobilität eines lumbalen Bewegungssegments bestehend aus der Bandscheibe und den angrenzenden Wirbelkörpern mit steigendem intradiskalen Druck von 100–400 kPa für alle Bewegungsrichtungen. Untersucht wurden sechs humane Bewegungssegmente mit physiologischer Belastung (7 Nm), dargestellt ist der Median der Relativbewegung des Segments.

die Bedeutung dieses Drucks für die Mobilität eines Bewegungssegments nachgewiesen werden. In einem In-vitro-Experiment wurde im Zentrum von humanen Bandscheiben eine Hohlschraube platziert und mit einem geschlossenen Flüssigkeitssystem verbunden. Die Bandscheiben mit den angrenzenden Wirbelkörpern wurden unter physiologischer Belastung in allen Raumebenen bewegt, wobei die Mobilität und Steifheit registriert wurde. Nach stufenweiser Steigerung des intradiskalen Drucks von 100 bis 400 kPa (1 bis 4 atm) konnte eine Zunahme der Steifheit in allen Bewegungsebenen verzeichnet werden (Grafik 1).

Der intradiskale Ruhedruck einer intakten Bandscheibe L5/S1 kann bis zu 500 kPa betragen (10). Es handelt sich um einen osmotischen Druck, der durch die hohe Wasserbindungskapazität des zum größten Teil aus Proteoglycanen (Hyaluronsäure) bestehenden Nucleus pulposus hervorgerufen wird (20, 22). In der Kindheit beträgt der Wassergehalt mehr als 90 Prozent und sinkt mit zunehmendem Alter auf unter 70 Prozent ab (11). Krämer et al. (14) konnten zeigen, dass die Bandscheibe unter zunehmender Belastung Wasser verliert und damit der osmotische Gra-

dient zunimmt, bis sich ein Gleichgewicht zwischen osmotischem und mechanischem Druck einstellt. Bei Entlastung kommt es zu einem entsprechenden Flüssigkeitseinstrom.

Die Bandscheibe ist die größte nicht vaskularisierte Struktur des Körpers. Der beschriebene Flüssigkeitsaustausch erfolgt durch ein Kapillarsystem der Wirbelkörperdeck- und grundplatten (23). Im Rahmen der Degeneration kommt es zu einer Störung dieses Flüssigkeitstransfers aufgrund einer Sklerose der Deck- und Grundplatten. Die Bandscheibe verliert zunehmend an Wasser, der intradiskale Druck sinkt. In der Folge erniedrigt sich der Zwischenwirbelraum (5).

Die Nukleotomie hat einen ähnlichen Effekt wie die beschriebene Degeneration. Im Gegensatz zu dieser laufen die Veränderungen hier jedoch rascher ab, sodass Kompensationsmechanismen der Mobilität wie osteophytäre Knochenanbauten, die zu einer sekundären Verringerung der Beweglichkeit führen, erst später einsetzen. Durch die Entfernung von Bandscheibengewebe sinkt der intradiskale Druck, der Zwischenwirbelraum erniedrigt sich und die segmentale Mobilität nimmt zu. In einer eigenen biomechanischen Unter-

suchung konnte dieser Effekt nachgewiesen werden. Hierbei wurden die Mobilität und Steifheit humaner Bandscheiben unter In-vitro-Bedingungen und physiologischer Belastung registriert. Es zeigte sich, dass nach Nukleotomie die Mobilität des Bewegungssegments in allen Raumebenen deutlich zunimmt (Grafik 2).

Der Circulus vitiosus, in dem Degeneration und Nukleotomie miteinander verknüpft sind, lässt sich folgendermaßen charakterisieren: Die Entfernung von Bandscheibengewebe führt zur Reduktion des intradiskalen Drucks, zur Höhenabnahme des Zwischenwirbelraums und über den resultierenden Parallelverlauf der Anulusfasern zu einer Verminderung des Torsionswiderstands (16). Dies bedeutet eine Zunahme an segmentaler Beweglichkeit als eine der Ursachen der Degeneration. Die Degeneration mit radiären Einrissen im Anulus ist die Grundlage des Bandscheibenvorfalles und einer möglichen Nukleotomie.

Durch die Implantation einer künstlichen Bandscheibe gelingt es im In-vitro-Experiment die biomechanischen Eigenschaften des Bewegungssegments nach Nukleotomie wieder herzustellen. Sowohl der Ersatz der gesamten Bandscheibe als auch der alleinige Ersatz des Nucleus pulposus führt zu einer Verminderung der segmentalen Mobilität auf das Niveau des intakten Wirbelsäulenabschnitts (1, 7) (Grafik 2).

Konzepte des Bandscheibenersatzes

Seit mehr als 40 Jahren wurden die unterschiedlichsten Konzepte zum prothetischen Ersatz der Bandscheibe vorgestellt (Tabelle). Nur wenige wurden bei Patienten implantiert, und die klinischen Ergebnisse waren zum Großteil nicht befriedigend. Vereinfachend ist eine Unterscheidung in Prothesen zum Ersatz der gesamten Bandscheibe (Typ A) und Implantate zum Ersatz des Nucleus pulposus (Typ B) möglich. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden im Wesentlichen zwei Typ-A-Bandscheiben und eine Typ-B-Bandscheibe außerhalb klinischer Studienbedingungen kommerziell vertrieben. Nahezu jede Firma, die sich mit Wirbel-

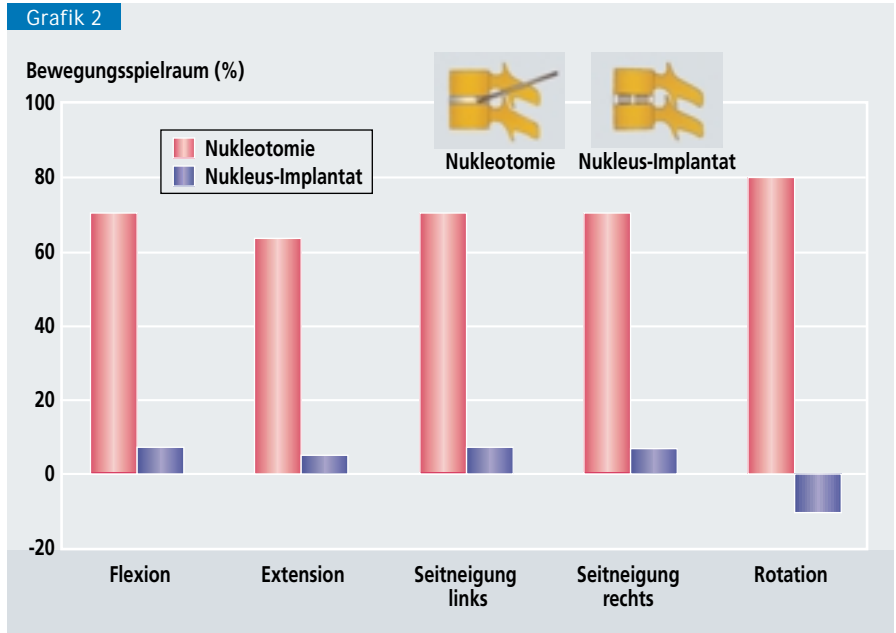
säulenimplantaten beschäftigt, arbeitet an einem oder mehreren Bandscheibenmodellen. Eine Reihe von Implantaten stehen kurz vor der klinischen Erprobung, sodass in naher Zukunft eine ähnliche Inflation auf diesem Sektor zu erwarten ist, wie in der Vergangenheit mit Instrumentarien zur Wirbelsäulenfusion.

Prothesen zum Ersatz der gesamten Bandscheibe: Typ A

Dieser Prothesentyp hat den Ersatz der kompletten Bandscheibe zum Ziel. Entsprechend voluminös sind die Implantate, die von ventral retro- oder transperitoneal eingebracht werden. Eine Implantation während oder nach standardmäßiger Nukleotomie ist nicht vorgesehen. Die Indikation umfasst neben der primären Diskopathie auch voroperierte Patienten mit einem Postdiskotomie-syndrom als Alternative zur operativen Fusion. Insgesamt wurden drei verschiedene Prothesen dieses Typs klinisch eingesetzt (Grafik 3). Hierbei handelt es sich um die Acroflex-, die SB Charité- und die Prodisc-Prothese.

Die Acroflex-Prothese besteht aus zwei Titanplatten mit Zapfen und grobporiger Oberfläche zur Verankerung in den angrenzenden Wirbelkörpern. Dazwischen ist ein flexibler Kunststoffkern einvulkanisiert. Das Implantat wurde bei sechs Patienten eingesetzt. Zweimal war das klinische Ergebnis unbefriedigend, in einem Fall kam es zu einem Zerreißen des Kunststoffkerns (4). Die Prothese wurde mittlerweile mehrfach verändert und befindet sich in der dritten Generation erneut in klinischer Erprobung.

Die größten Erfahrungen liegen mit der SB Charité-Prothese vor. Sie wurde bisher bei circa 2 000 Patienten implantiert. Das Implantat besteht aus zwei Metallplatten (CrCoMo-Legierung) mit einer dorsalen und ventralen Zahnreihe an den zur Wirbelkörperabschlussplatte zugewandten Seiten. Dazwischen befindet sich ein Polyethylen-Gleitkern. Nach anfänglichen Komplikationen wie Dislokation und Einsinken in die benachbarten Wirbelkörper wurde das Modell modifiziert. Die neuesten publizierten Ergebnisse berichten von einer postoperativen Beschwer-



Zunahme der Mobilität eines lumbalen Bewegungssegments, bestehend aus der Bandscheibe und den angrenzenden Wirbelkörpern nach Nukleotomie (Entfernung von jeweils 6 g Nukleusgewebe), und anschließende Wiederherstellung des physiologischen Bewegungsumfanges nach Implantation eines künstlichen Nukleus (PDN-Implantat). Untersucht wurden sechs humane Bewegungssegmente mit physiologischer Belastung (7 Nm), dargestellt ist der Median der Relativbewegung des Segments.

Tabelle			
Die Entwicklung der künstlichen Bandscheibe			
Jahr der Beschreibung	Autor	Typ	Material/Konzept
1959	Hamby	B	Knochenzement (PMMA)
1962	Nachemson	B	Flüssiges Silicon
1964	Fernström	B	Stahlkugel
1972	Substad	A	Kunststoff-Kohlenstoff/Keramik
1974	Hoffmann-Daimler	A	Metall/Silicon/Polyurethan
1977	Schulmann	B	Polyurethanschäum
1978	Fassio/Ginesti	A	Siliconkörper
1980	Edeland	A + B	Verschiedene Kunststoffe/Metall
1980	Kuntz	A	Zweiteilige Metallplatten
1980	Patil	A	Stahlfedern
1984	Schellnack/Büttner-Janz	A	Metallplatten/Polyethylen-Inlay
1987	Fischer	A	Elastische Kunststoffkissen
1987	Hedman et al.	A	Metallfedern und Platten mit Scharnier
1988	Hirayama et al.	A	Kunststoff-Hydroxylapatit Beschichtetes Metall
1988	Steffee, Hoogland	A	Metallplatten/elastischer Kunststoff
1989	Lee	A	Elastischer Kunststoff
1990	Ray	B	Hydrogel
1993	Marnay	A	Metallplatten/Polyethylen-Inlay
1999	Husson/Schärer	B	Polycarbonat-Urethan-Spirale

PMMA, Polymethylmetacrylat

deverbesserung bei 69 bis 77 Prozent der Patienten (2, 12, 28) mit einer implantatbezogenen Komplikationsrate (Migration und Dislokation) von 6,5 Prozent (12) und einer zugangsbedingten Komplikationsrate von 13 Prozent (28).

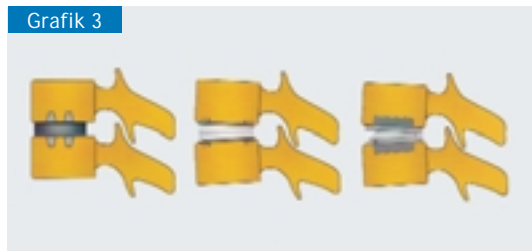
Die Prodisc-Bandscheibe besteht ebenfalls aus zwei Metallplatten (CoCr-Mo-Legierung) mit einer plasmabe-

ren vorgestellt (8). Es handelt sich hierbei um eine Stahlkugel, die in den Zwischenwirbelraum eingebracht wird (Grafik 4). Diese Prothese wurde bei etwa 250 Patienten implantiert. Bei einem Großteil der Patienten wurde ein Einbrechen der Kugel in die Wirbelkörper mit Fusion des Bewegungssegmentes beobachtet. Dennoch waren die kli-

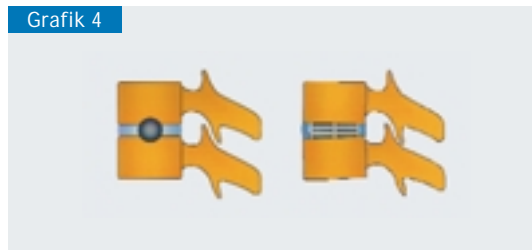
achtungszeit von zwei Jahren einmal eine revisionsbedürftige Dislokation in den Spinalkanal beschrieben. Die klinischen Ergebnisse hinsichtlich der Beschwerden wurden bei neun Patienten als gut bis sehr gut eingestuft (24).

Auf dem Sektor der Typ-B-Implantate ist zukünftig das größte Entwicklungspotenzial zu erwarten. Neue Biomaterialien und der Trend zu minimal-invasiven ventralen oder dorsalen Operationsverfahren werden den selektiven Ersatz des Nucleus ermöglichen. Diese Konzepte befinden sich zurzeit noch im Stadium der biomechanischen Testung beziehungsweise des Tierversuchs, wobei eine klinische Anwendung in diesem Jahr erwartet wird. Von Husson und Schärer wurde eine Spirale aus flexiblem Polycarbonat-Urethan vorgestellt. Das Implantat hat einen Memory-Effekt, es wird über eine kleine Öffnung im Anulus fibrosus implantiert und rollt sich im Zwischenwirbelraum in Spiralenform auf (26). In einer Arbeitsgruppe der Autoren wurde ein Kunststoff auf Siliconbasis (Polymethyl-Siloxan/DR-PMSO) entwickelt. Dieses Implantat wird flüssig in den Bandscheibenraum injiziert und polymerisiert kalt aus. Die dauerelastischen Eigenschaften entsprechen dem intakten Nucleus.

Schematische Darstellung der bisher eingesetzten Implantate vom Typ A (Ersatz der gesamten Bandscheibe). Acroflex- (links), SB Charité- (mitte) und Prodisc-Prothese (rechts).



Schematische Darstellung der bisher eingesetzten Implantate vom Typ B (Ersatz des Nucleus pulposus). Fernström-Prothese (links), PDN-Implantat (rechts).



schichteten Oberfläche und einer Verzahnung zur Verankerung in den Wirbelkörpern. Dazwischen wird in modularer Technik ein Inlay aus Polyethylen eingefügt. In einer Serie von 65 implantierten Bandscheiben mit einem Nachuntersuchungszeitraum von mehr als 24 Monaten berichtet Marnay (19) über 87 Prozent gute Ergebnisse; ein Implantatversagen wird nicht beschrieben.

Prothesen zum Ersatz des Nucleus pulposus: Typ B

Bei diesem Prothesentyp wird der Anulus fibrosus möglichst intakt belassen und lediglich der Nucleus pulposus ersetzt. Entsprechend ist die Implantation auch von dorsal über den konventionellen Zugangsweg der Bandscheibenoperation möglich.

Die ersten Versuche wurden von Hamby und Glaser (13) berichtet, die Knochenzement (PMMA) nach Nucleotomie in den Zwischenwirbelraum injizierten. Die erste an größeren Patientenzahlen angewandte Prothese wurde von Fernström in den sechziger Jah-

nischen Ergebnisse, auch im Langzeitverlauf, ermutigend. McKenzie (21) berichtet bei 67 Patienten und einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 17 Jahren in 75 bis 83 Prozent von guten bis sehr guten Ergebnissen hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik. Das Ziel eines auf Dauer funktionierenden, mobilen Bandscheibenimplantats konnte jedoch nicht erreicht werden. Die Prothese wurde mittlerweile vom Markt genommen.

Eine aktuelle Entwicklung stellt die PDN-Prothese dar (23, 25). Es handelt sich hierbei um ein Kissen aus osmotisch aktivem, polymerem Hydrogel, umgeben von einer gewebten Polyethylen-Hülle (Grafik 4). Nach Nucleotomie werden zwei Implantate in den Bandscheibenraum geschoben. Das Hydrogel nimmt Flüssigkeit auf, und das Implantat entfaltet sich circa 2 mm. Das Wirkprinzip soll damit dem intakten Nucleus ähnlich sein. Bisher wurden etwa 70 Patienten mit einer monosegmentalen Discopathie beziehungsweise einem Bandscheibenvorfall behandelt. In einer ersten Serie von elf Patienten wurde nach einer Nachbeob-

Kritische Wertung

Die Idee des künstlichen Bandscheibenersatzes erscheint faszinierend und technisch logisch. Die überzeugenden biomechanischen Testergebnisse aller bisherigen Implantate stellen allenfalls die statische Momentaufnahme eines dynamischen biologischen Systems dar. Besonders bei den Typ-B-Implantaten ist mit nicht sicher vorhersehbaren Reaktionen der knorpeligen Wirbelkörperdeck- und grundplatten zu rechnen. Beispiele sind das Einsinken der Fernströmprothese mit nicht gewollter Fusion des Wirbelsäulenabschnitts oder sklerotische Reaktionen der Abschlussplatten auf die PDN-Bandscheibe (24). Bei den Typ-A-Bandscheiben besteht dieses Problem nicht, da die Bewegung in dem Implantat selbst erfolgt. Diese Implantate sind auf eine dauerhafte Verankerung in den Wirbelkörpern angewiesen. Kommt es zu Früh- oder Spätlockerun-

gen, sind Migrationen in den Wirbelkörper oder Dislokationen des gesamten Implantats beschrieben (12). Dislokationen stellen auch ein Problem bisheriger Typ-B-Implantate dar (24), wobei lediglich dorsale Verschiebungen mit Nervenwurzelkompression veröffentlicht sind. Bei den Typ-A-Bandscheiben ist für die Indikationsstellung der Umfang des operativen Eingriffs zu erwägen, der ventral trans- oder retroperitoneal erfolgt und entsprechend der letzten Mitteilung eine zugangsbedingte temporäre oder permanente Komplikations- und Nebenwirkungsrate von bis zu 13 Prozent aufweist (28).

Der eingangs erwähnte Paradigmenwechsel der Wirbelsäulenchirurgie wird uns zukünftig mit einer Fülle von Nichtfusionstechniken wie künstliche Bandscheiben, flexible Implantate und andere konfrontieren. Durch eine breite Rezeption in der Laienpresse wird eine im Moment nicht gerechtfertigte Erwartungshaltung bei unseren Patienten hervorgerufen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass das Phänomen Wirbelsäulenschmerz nicht alleine mechanistisch zu verstehen ist. Hier spielen ebenso andere, zum Teil wenig bekannte Faktoren auf psychosozialem oder biochemischem Gebiet eine Rolle. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es bei korrekter Indikationsstellung keine Alternative zur Nukleotomie. Die Implantation einer künstlichen Bandscheibe sollte bei kritischer Indikationsstellung möglichst unter Studienbedingungen erfolgen. Nur so kann der Erfolg dieser Methoden im Langzeitverlauf beurteilt werden. Andernfalls droht auch diesen Verfahren ein ähnliches Schicksal wie den zahlreichen perkutanen Nukleotomietechniken, die, unkritisch und in großer Zahl angewandt, die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen konnten.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 2000; 97: A 3092–3096 [Heft 46]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Peer Eysel
Orthopädische Universitätsklinik
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz
E-Mail: peysel@mail.uni-mainz.de

Kongressbericht

Genitalerkrankungen

Neue Entwicklungen in Forschung und Praxis

Cathleen Greif, Andreas Kaufmann, Andrea Bauer, Peter Elsner

Virale, tumoröse, allergische und entzündliche Erkrankungen am äußeren Genitale der Frau waren Hauptthemen auf dem dritten Kongress und Postgraduate Course des „European College for the Study of Vulval Diseases (ECSVD)“ im Mai in Jena.

HPV-assoziierte Erkrankungen

Klinische Screening-Studien zum Vergleich von Detektionsmethoden für Läsionen, die durch humane Papillomviren (HPV) hervorgerufen werden, zeigten, dass der Nachweis von HPV-DNA in Abstrichen und Biopsien des Gebärmutterhalses eine weitaus höhere Sensitivität hat als PAP-Smear oder die Kolposkopie. Allerdings ist die Spezifität der nicht molekularen Methoden höher: Sie finden akute Läsionen während durch den HPV-Nachweis auch latente Infektionen positiv sind.

Die Frage, ob eine diagnostizierte Läsion regredieren oder zu einem invasiven Karzinom progredieren wird, lässt sich bis heute durch die verfügbaren Methoden der Histopathologie nicht beantworten. Daher wird nach Markern gesucht, die spezifisch in progredierenden beziehungsweise hochgradigen Läsionen vorhanden sind und die als Progressionsmarker eingesetzt werden können. Inzwischen ist bereits die Isolierung und Charakterisierung bestimmter DNA-Sequenzen und dazugehöriger Proteine gelungen, die eine solche Expressionsspezifität aufweisen. Sie versprechen eine Verbesserung der Prognosebeurteilung und damit eine Verminderung der derzeit oft durchgeführten Übertherapie von Läsionen, die oft mit hoher Wahrscheinlichkeit spontan regredieren.

Die Bedeutung der frühen Detektion von HPV-Infektionen vor Auftreten einer Läsion muss zukünftig geklärt werden, da bisher keine Therapiemethoden für latente Infektionen zur Verfügung stehen. Solche Therapiemethoden könnten immunologische Interventionen, wie Impfungen bei HPV-positiven Personen, darstellen. Derzeit werden Impfstoffe und Strategien entwickelt, die eine primäre Immunantwort induzieren oder eine bestehende Immunität verstärken sollen, um hierdurch die Entwicklung HPV-assoziiertes Läsionen zu verhindern oder deren Regression zu induzieren. Solche Strategien umfassen Peptide und Proteinantigene von HPV, leere Virushüllen (virus-like particles), DNA, die für HPV-Antigene kodiert und gentechnisch veränderte (immunogene) Tumorzellen.

Am weitesten fortgeschritten in der Entwicklung und mit dem höchsten Potenzial für eine baldige Anwendung in der Klinik sind virusähnliche Partikel (VLP). Diese bestehen aus den Virushüllproteinen, die gentechnisch verändert sein können (chimäre VLP) und die, in hohen Konzentrationen exprimiert, zur Bildung leerer Virushüllen führen. Diese VLP haben ähnliche Eigenschaften wie natürliche Viren, besitzen aber keine Virusgenome und sind daher nicht infektiös. Sie induzieren jedoch protektive und therapeutische Immunantworten, wie bereits in Tierexperimenten und in vitro gezeigt wurde. Nach Impfung konnten HPV-positive Tumorzellen auf Mäusen nicht mehr anwachsen beziehungsweise wurden etablierte Tumoren abgestoßen. Die Aktivierung von HPV-spezifischen T-Zellen konnte durch In-vitro-Vakzinierungsexperimente beim Menschen verifiziert werden. Diese T-Zel-