

Sequence of segmental contributions in the lower cervical spine and their application to cervical arthroplasty

Citation for published version (APA):

Boselie, T. F. M. (2019). *Sequence of segmental contributions in the lower cervical spine and their application to cervical arthroplasty*. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20190208ab>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190208ab](https://doi.org/10.26481/dis.20190208ab)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Cervical degenerative disc disease (CDDD) is degeneration of a cervical intervertebral disc and/or the adjoining vertebral bodies. Possible sequelae are a bulging or herniated intervertebral disc, foraminal narrowing due to loss of disc space height or osteophyte formation, or a combination of these. A common resulting clinical symptom is cervical radiculopathy. The burden of disease due to cervical radiculopathy is high, for patients as well as society. Surgical treatment is an option in case of inadequate relief of symptoms after a period of non-operative treatment. For decades the most commonly performed surgery for this indication was an anterior cervical discectomy without/with promoting fusion (ACD/ACDF). Both of these options have a high rate of fusion of the motion segment.

Cervical disc prostheses have been developed to preserve of motion in the operated segment after ACD/ACDF. The intended goal is a reduction in adjacent segment disease (ASDis), which has been reported to occur in 25% of the patients in the ten years after surgery. It has been suggested that degeneration in the adjacent segment is accelerated as a result of the fusion in the operated segment. This has not been proven *in vivo*, and is largely based on biomechanical studies in cadavers.

The protective effect of cervical disc prosthesis is based on medical device manufacturers' claims that these prostheses facilitate normal motion in the operated segment. However, these claims have not been proven. Therefore, we aimed to investigate motion after placement of a cervical disc prosthesis ('arthroplasty'). A couple of methods to evaluate motion in the cervical spine were considered. The first was measurement of segmental range of motion (sROM), which is the most common method in trials investigating cervical spine mobility. The second was determining the sequence of segmental contributions to flexion and/or extension. The first is known to show large intra- and interindividual variability, which severely limits its use in individual patients. The second has previously been reported to show a much more consistent pattern, with little intra- and interindividual variability.

The aim of the thesis was therefore to investigate if arthroplasty restores a normal sequence of segmental contributions after anterior cervical discectomy (**chapter 1**).

Clinical results of arthroplasty versus fusion

Arthroplasty has been the focus of several clinical trials, and is usually compared to ACDF. Long term studies were not available when the subject focus of this research trajectory was determined. A possible reduction in ASDis in the long term can only be awaited if short term results are equal to, or better than ACDF, the most commonly performed alternative.

This was why a systematic review was performed. Nine randomized controlled trials (RCTs) were included in this systematic review, all directly comparing arthroplasty to fusion. These nine studies included a total of 2.400 patients. Duration of follow up was a maximum of one to two years.

Although several outcomes were statistically in favour of arthroplasty, no clinical relevant differences were seen except a significantly higher amount of patients with preserved motion. The authors therefore concluded that cervical disc prostheses should only be used in trials until long term data would be available (**chapter 2**).

Motion analysis

Analysis of the sequence of segmental contributions has previously been performed by manual imputation of vertebral landmarks on all frames of x-ray cinematographic recordings of a flexion or extension movement, using a digitizer tablet. This is extremely labour intensive. In conjunction with Technical University Eindhoven (TU/e) an image analysis assisted method was developed to track the skull and cervical vertebrae throughout x-ray cinematographic recordings of a flexion or extension movement. This method uses a normalized gradient field to compare the orientation of a used defined template area between frames of such a recording, which speeds up the process markedly (**chapter 3**).

This method was then applied to x-ray cinematographic recordings of full 'bending' flexion movements (FCRs) and extension movement (ECRs) in healthy volunteers. These data were used to determine a definition of a 'normal' sequence of segmental contributions in the lower cervical spine (C4-C7). A specific sequence in ECRs was found to be most consistent. This was the sequence of a maximum contribution of C4-C5, followed by C5-C6 and finally C6-C7 during the last phase of the extension movement (**chapter 4**).

This definition was then used to score the sequence of segmental contributions in twenty healthy controls, and ten preoperative patients with CDDD in a blinded fashion to be able to determine reproducibility, sensitivity and specificity in determining between healthy controls and preoperative CDDD patients. This was done by five blinded independent observers at three time points. Reproducibility was high with a Fleiss kappa of 0.80-0.84 (range of 95% CI: 0.66- 0.98), sensitivity and specificity were also high, with an average sensitivity of 90% (range of 95% CI: 78.4 – 99.8%), and an average specificity of 85% (range of 95% CI: 72.9 – 96.4%) (**chapter 4**).

Randomized controlled trial

A protocol was written for a RCT comparing arthroplasty to the most commonly performed alternative at that time at our centre, ACD. Primary outcome was the sequence of segmental contributions. Additionally, several patient reported outcomes, as well as

neurologic examinations were determined as secondary outcomes. A total of twelve patients was calculated to be necessary for each of the two groups, taking an attrition rate of 20% into account (**chapter 5**).

The first patient was operated in December 2007, the last follow up of the last patient took place in October 2015. At one year after surgery, the sequence of segmental contributions in C4-C7 that is described in asymptomatic subjects was present in 8/10 (80%) of the CA group, and in 2/10 (20%) of the ACD group. Fusion rate was 0/10 (0%) in the CA group, and 7/10 (70%) in the ACD group. There were no differences in patient reported outcomes between the two treatments, nor in any of the subgroup analyses (**chapter 6**).

Conclusion

The aim of the thesis was to investigate if arthroplasty restores a normal sequence of segmental contributions in CDDD patients. At one year after surgery, the majority (80%) of the patients with a prosthesis was shown to have a motion pattern as was defined based on healthy controls. However, the clinical relevance of restoring/preserving a normal motion pattern in the short term is doubtful. If fusion at the operated segment indeed plays a role in the development of ASDis, preservation of motion with a normal motion pattern may be a prerequisite for prevention of ASDis in the long term. It would be beneficial if the analysis of the sequence of segmental contributions would be used more commonly, as it is the most consistent parameter for evaluating the presence of physiologic motion in the caudal cervical spine.

Samenvatting

Symptomatische cervicale discus degeneratie (CDDD) omhelst degeneratieve afwijkingen van een cervicale discus en/of de twee aangrenzende wervels. Dit kan resulteren in uitpuilende of herniërende discus, versmalling van het neuroforamen door hoogteverlies van de discus, vorming van osteofyten, of een combinatie hiervan. Dit kan leiden tot een radiculopathie. De ziektelast van een cervicale radiculopathie is hoog, zowel voor de patiënt als voor de maatschappij. Chirurgische behandeling is een optie indien er onvoldoende verbetering van de klachten optreedt onder een niet-chirurgisch beleid. Decennialang was de meest voorkomende behandeling een anterieure cervicale discectomie, met of zonder fusie bevorderende maatregelen (ACD/ACDF). Zowel de ACD als de ACDF leiden in veel gevallen tot fusie van het bewegingssegment.

Cervicale discusprothesen zijn ontwikkeld om de mobiliteit van het bewegingssegment te behouden na een ACD. Het doel hiervan is het verminderen van de hoeveelheid patiënten die op een later moment klachten ontwikkeld door degeneratie van een aangrenzend bewegingssegment (ASDis), waarvan beschreven is dat dit in de tien jaar na de ingreep bij 25% van de patiënten voorkomt. Er is gesuggereerd dat degeneratie van een aangrenzend bewegingssegment versneld wordt door fusie in het geopereerde segment. Dit is nooit *in vivo* aangetoond, en is grotendeels gebaseerd op biomechanisch onderzoek in kadavers.

Een beschermend effect van cervicale discusprothesen is gebaseerd op de bewering van fabrikanten dat deze leiden tot normale mobiliteit van een bewegingssegment na de ingreep. Dit is echter nooit bewezen. Wij wilden derhalve de mobiliteit na het implanteren van een discusprothese ("arthroplasty") onderzoeken. Daarvoor werden twee methoden voor het onderzoeken van de beweeglijkheid van de cervicale wervelkolom overwogen. De eerste was het meten van de segmentale beweeglijkheid (sROM), wat de meest gebruikte methode is bij studies die beweeglijkheid van de cervicale wervelkolom onderzoeken. De tweede was het bepalen van de volgorde waarin de afzonderlijke bewegingssegmenten bijdragen aan flexie/extensie van de cervicale wervelkolom. Van de eerste methode is bekend dat deze een zeer hoge intra- en interindividuele variabiliteit heeft, waardoor het nut in individuele patiënten zeer beperkt is. Van de tweede methode is eerder beschreven dat deze een veel consistentere patroon laat zien, met een beperkte intra- en interindividuele variabiliteit.

Het doel van dit proefschrift was derhalve om te onderzoeken of door arthroplasty de normale volgorde van bewegen in de cervicale wervelkolom hersteld wordt (**hoofdstuk 1**).

Klinische resultaten van arthroplasty versus fusie

Er is in meerdere studies gekeken naar arthroplasty, waarbij er doorgaans vergeleken wordt met ACDF ('fusie'). Er waren nog geen studies met lange termijn resultaten beschikbaar toen het onderwerp van dit proefschrift bepaald werd. Er kan alleen afgewacht worden of er een afname van het aantal patiënten met ASDis na het plaatsen van een

discusprothese is, indien arthroplasty vergelijkbare, of betere, resultaten laat zien dan fusie op de korte termijn.

Er werd derhalve besloten tot het verrichten van een systematische review. Hierin werden negen gerandomiseerde studies (RCT's) geïnccludeerd, die allen arthroplasty rechtstreeks vergeleken met fusie. In deze negen studies werden in totaal 2.400 patiënten geïnccludeerd. De patiënten werden maximaal één of twee jaar na de operatie opgevolgd.

Hoewel meerdere resultaten significant beter waren voor de arthroplasty groep werden er geen klinisch relevante verschillen gezien behalve een veel groter aantal patiënten met intacte beweeglijkheid van het geopereerde segment. De auteurs concludeerden daarom dat cervicale discusprothesen alleen in studieverband geïmplanteerd zouden moeten worden tot er voldoende lange termijn resultaten beschikbaar zouden zijn (**hoofdstuk 2**).

Bewegingsanalyse

In het verleden werd de volgorde van segmentale bijdragen geanalyseerd door middel van het handmatig aangeven van karakteristieke punten van wervels op alle beelden van een röntgenopname van een flexie of extensie beweging. Dit gebeurde op een digitizer en is zeer arbeidsintensief. Samen met de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e) werd een beeldherkenningsalgoritme geassisteerde methode ontwikkeld waarmee de schedel en alle cervicale wervels gevolgd kunnen worden op alle beelden van een röntgenopname van een flexie of extensiebeweging. Deze methode maakt gebruik van een genormaliseerd gradiëntveld in een door de gebruiker aangegeven gebied, en vergelijkt dit met de andere beelden van een röntgenopname. Het proces wordt hierdoor grotendeels geautomatiseerd en daardoor sneller en minder arbeidsintensief (**hoofdstuk 3**).

Deze methode werd vervolgens toegepast op röntgenopnamen van flexie bewegingen (FCR's) en röntgenopnamen van extensie bewegingen (ECR's) bij klachtenvrije vrijwilligers. De resultaten van deze analyse werden gebruikt om een definitie van een 'normale' volgorde van segmentale bijdragen te bepalen in de caudale cervicale wervelkolom (C4-C7). Een bepaalde volgorde in de ECR's bleek het meest consistent. Dit was een maximale bijdrage van C4-C5, gevolgd door C5-C6, en dan C6-C7, tijdens de laatste fase van de extensie beweging (**hoofdstuk 4**).

Deze definitie werd vervolgens gebruikt om geblindeerd de volgorde van segmentale bijdragen te scoren in opnamen van 20 klachtenvrije vrijwilligers en tien preoperatieve patiënten met CDDD. Hierdoor werden reproduceerbaarheid, sensitiviteit en specificiteit bepaald bij het maken van onderscheid tussen klachtenvrije mensen en mensen met CDDD. Het scoren gebeurde geblindeerd door vijf onafhankelijke observatoren, op drie tijdpunten. De reproduceerbaarheid was hoog met een Fleiss kappa van 0.80-0.84 (gren-

zen van het 95% CI: 0.66-0.98), sensitiviteit en specificiteit waren ook hoog, met een gemiddelde sensitiviteit van 90% (95% CI: 78.4-99.8%), en een gemiddelde specificiteit van 85% (95% CI: 72.9-96.4%) (**hoofdstuk 4**).

Randomized controlled trial

Er werd een protocol geschreven voor een RCT waarin arthroplasty met de meest gebruikte behandeling in ons centrum op dat moment, ACD, vergeleken zou worden. Primaire uitkomstmaat was de volgorde van segmentale bijdragen. Als secundaire uitkomstmaten zouden meerdere enquêtes ingevuld worden door de patiënten, en zou er een neurologisch onderzoek op enkele momenten plaatsvinden. Er werd berekend dat er twaalf patiënten nodig waren per groep, rekening houdend met een loss to follow up van 20% (**hoofdstuk 5**).

De eerste patiënt werd geopereerd in december 2007, de laatste controle bij de laatste patiënt vond plaats in oktober 2015. Eén jaar na de ingreep was de volgorde van segmentale bijdragen in C4-C7 die beschreven is in klachtenvrije personen aanwezig in 8/10 (80% van de patiënten in de arthroplasty groep en in 2/10 (20%) van de patiënten in de ACD groep. Er was fusie opgetreden bij 0/10 (0%) van de patiënten in de arthroplasty groep, en in 7/10 (70%) van patiënten in de ACD groep. Er werd geen klinisch verschil in uitkomst gevonden tussen de twee behandelingen in de studie, noch in de subgroep analyses (**hoofdstuk 6**).

Conclusie

Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken of bij CDDD patiënten de volgorde van segmentale bijdragen hersteld wordt door implantatie van een discusprothese. Eén jaar na de ingreep laat de meerderheid van de patiënten in de arthroplasty groep (80%) een normale volgorde van segmentale bijdragen in de caudale wervelkolom zien. Op de korte termijn is de klinische relevantie van de aanwezigheid van een normale volgorde twijfelachtig. Als fusie van een geopereerd segment inderdaad een rol speelt bij het ontstaan van ASDis zou het behouden van beweeglijkheid in het segment met herstellen van een normale volgorde van segmentale bijdragen een vereiste zijn om ASDis op de lange termijn te voorkomen. Het zou goed zijn als de analyse van de volgorde van segmentale bijdragen vaker gebruikt zou worden, aangezien het de meest consistente parameter is voor het vaststellen van normale beweeglijkheid in de caudale cervicale wervelkolom.