

Aus der Klinik für Neurochirurgie
BG Klinikum Bergmannstrost Halle (Saale)

DISSERTATION

Auswertung magnetresonanztomographischer
Untersuchungen einer prospektiven, kontrollierten
Studie zur bandscheibentstammenden
autologen Chondrozytentransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Nadya Yamina Guellil
aus Istanbul (Türkei)

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	2
1 Abstract (englisch/ deutsch)	3
2 Einleitung und Fragestellung.....	4
3 Grundlagen.....	11
3.1 Anatomie, Histologie und Physiologie der Bandscheibe im lumbalen Bewegungssegment	11
3.2 Lumbale Wirbelsäulendegeneration.....	15
3.3 Diagnostische Methoden lumbaler Bandscheibenvorfälle und dadurch bedingter Degeneration	22
3.4 Therapieverfahren lumbaler Bandscheibenvorfälle	26
4 Patienten und Methodik.....	33
4.1 Studiendesign der zugrundeliegenden ADCT-Studie	33
4.2 Patienten dieser Arbeit.....	43
4.3 Methodik dieser Arbeit	43
4.4 Quantitative und qualitative Messverfahren der Wirbelsäulen-MRT	48
4.5 Statistik	60
5 Ergebnisse	63
5.1 Deskriptive Statistik.....	63
5.2 Gruppenvergleich	68
6 Diskussion	78
6.1 Fragestellung und Hypothesen	78
6.2 Diskussion der Patienten und Methodik.....	79
6.3 Diskussion der Ergebnisse	86
6.4 Diskussion der Wertigkeit der Arbeit im Bezug auf den aktuellen Wissensstand	90
7 Zusammenfassung	96
8 Literaturverzeichnis.....	100
9 Anhang	107
9.1 Eidesstattliche Erklärung	107
9.2 Lebenslauf	108
9.3 Danksagung.....	109

Abkürzungsverzeichnis

2D, 3D	2/3-dimensional	IFE	Internationale Forschungs- und Entwicklungs-GmbH
ADCT	autologous disc derived chondrocyte transplantation/ Bandscheibenentstammende autologe Chondrozytentransplantation	IGF	insulin-like growth factor/ insulinähnlicher Wachstumsfaktor
AG	Aktiengesellschaft	IL	Interleukin
ANOVA	Analysis of variance/ Varianzanalyse	insb.	insbesondere
ATP	Adenosintriphosphat	Lig., Ligg.	Ligamentum, Ligamenta
BDNF	brain-derived neurotrophic factor/ gehirntsammender neurotropher Faktor	L/ LWK	lumbar vertebrae/ Lendenwirbelkörper
BLOB	binary large object files/ große binäre Datenobjekte	LWS	Lendenwirbelsäule
BMI	body mass index/ Körpermasseindex	MRI/ MRT	magnetic resonance imaging/ Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomograph
BMP	bone morphogenetic protein/ ossärmorphogenetisches Protein	mTOR	mammalian target of Rapamycin/ Ziel des Rapamycins im Säugetier
bspw.	beispielsweise	NaCl	Natriumchlorid
BWS	Brustwirbelsäule	NGF	neural growth factors/ Nervenwachstumsfaktoren
Bzw.	beziehungsweise	o.g.	oben genannt/e/n
ca.	circa	PACS	picture archiving and communication system/ Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem
CT	Computertomographie, Computertomograph	PG	Prostaglandin
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	pH	potentia hydrogenii
DIN EN	Deutsches Institut für Normung	Proc., Procc.	Processus, Processi
ISO	- Europäische Norm - Internationale Standardisierungsorganisation	QBPDS	Quebec back-pain disability scale/ Rückenschmerz- Behinderungsskala aus Quebec
Dr. med.	Doktor/in der Medizin	rm	repeated measures/ Messwiederholung
EGF	epidermal growth factor/ epidermaler Wachstumsfaktor	S	Sakralwirbelkörper
et al.	et alii, et aliae/ und andere	SF	short form/ Kurzform
etc.	et cetera	SPSS	superior performing software system
EURACT	european autologous cell transplantation	TH	Thoraxwirbelkörper
Ggf.	gegebenenfalls	TNF	Tumor Nekrose Faktor
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung	u. a.	unter anderem
HWS	Halswirbelsäule	u. g.	unten genannte/r/n
ICC	Intraklassen-Korrelation	USA	United States of America/ Vereinigte Staaten von Amerika
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	VAS	Visuelle Analoge Skala
		WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: sagittaler Querschnitt der LWS und des Os sacrum	11
Abbildung 2: Discus intervertebralis	12
Abbildung 3: mediolateraler Bandscheibenprolaps	19
Abbildung 4: MRT-Diagnostik des Bandscheibenvorfalles und der -degeneration	26
Abbildung 5: Höhenmessung der Wirbelkörper	47
Abbildung 6: Messung der Bandscheibenhöhe	47
Abbildung 7: Messung der Bandscheibenhöhe anhand den Messmethoden H1-H3	51
Abbildung 8: schematische Darstellung der Höhenmessungen der Bandscheibe H1-H3	52
Abbildung 9: schematische Darstellung der Volumenmessung der Bandscheibe	55
Abbildung 10: Flussdiagramm der Patientenzahlen	63
Abbildung 11: Höhe des Bandscheibenvorfalles im Gruppenvergleich	65
Abbildung 12: Intensität, Modic- und Pfirrmann-Klassifikation V05	67
Abbildung 13: Gruppenvergleich der absoluten Bandscheibenhöhe V05 und V4	69
Abbildung 14: Höhenänderung der Bandscheibe in Prozent im Gruppenvergleich	69
Abbildung 15: Absolutes Bandscheibenvolumen im Gruppenvergleich V05 und V4	70
Abbildung 16: Volumenänderung der Bandscheibe in Prozent im Gruppenvergleich	71
Abbildung 17: Signalintensität im Gruppenvergleich	72
Abbildung 18: Bulging im Gruppenvergleich	73
Abbildung 19: Modic-Veränderungen im Gruppenvergleich	74
Abbildung 20: Pfirrmann-Klassifikation im Gruppenvergleich	75
Abbildung 21: Bandscheibenvorfallrezidive im Gruppenvergleich	77
Abbildung 22: Höhenmessung und Volumenmessung	97
Tabelle 1: Arbeitshypothesen	10
Tabelle 2: schematisierte Darstellung des ADCT-Studienablaufes	36
Tabelle 3: im Rahmen der ADCT-Studie dokumentierte Bandscheibenvorfallrezidive	43
Tabelle 4: erhobene Messwerte zu den Zeitpunkten S, V05, V4, V5	45
Tabelle 5: Interraterreliabilität der Wirbelkörperhöhen LWK4-S1 von V05 und V4	46
Tabelle 6: Intra- und Interraterreliabilität der Höhenmessung H1-H3	53
Tabelle 7: Intra- und Interraterreliabilität der Volumenmessung	54
Tabelle 8: Pfirrmann-Klassifikation modifiziert nach Pearce	58
Tabelle 9: angewandte statistische Testverfahren zur Auswertung deskriptiver Parameter	61
Tabelle 10: angewandte statistische Testverfahren zum Gruppenvergleich	62
Tabelle 11: Probandencharakteristika zum Zeitpunkt des Screenings	64
Tabelle 12: Abstand der Screening- und Baselineuntersuchung im Gruppenvergleich	65
Tabelle 13: neurologische Symptome zum Zeitpunkt V05 im Gruppenvergleich	66
Tabelle 14: Darstellung der Zeiträume V05 zu V4 bezogen auf S	68
Tabelle 15: Bandscheibenvorfallrezidive und deren Symptome im Gruppenvergleich	77
Tabelle 16: Beantwortung der untersuchten Arbeitshypothesen	78

1 Abstract (englisch/ deutsch)

Purpose: The safety and efficacy of the ADCT (autologous disc derived chondrocyte transplantation) additional to a sequestrectomy was examined in a prospective and controlled phase-III-trial (“EuroDisc” 2001-2008 (2) (3) (4)) in patients with an isolated lumbar disc herniation. This work is a secondary analysis of objective criteria on the effect of ADCT-therapy on the discs degeneration (2) (3) (5) after sequestrectomy.

Methods: Patients with a monosegmental lumbar disc herniation (L4/5 or L5/S1) were included in the study and treated with a sequestrectomy. After 3 months the intervention group (35 patients) was treated with the transplantation of sequester derived cultivated chondrocytes (co.don® AG Germany). The control group (36 patients) was not treated supplementary. The lumbar MRI examinations were performed before and 2 years after ADCT. This work analyses these MRIs secondarily regarding disc height, volume (2) (3) (5) (6), intensity (7) and bulging, Modic- (8) (9) (10) and Pfirrmann-classification (6) (8) (11) and reherniation rate (12). Reliable methods to assess the disc height and volume were developed.

Results: 30 men and 23 women at the age of 28 to 70 (26 ADCT and 27 controls) were statistically analyzed before and 2 years after ADCT. Significant differences in the 2 groups concerning general and clinical as well as the key parameters were not detected. Adverse events like surgery associated infections, cancer diseases or death did not occur. A significant difference between the groups in the relative disc height ($p=0,839$) and volume reduction ($p=0,808$), disc intensity ($p=1,000$) and bulging ($p=0,822$), Modic-scores ($p=0,790$) and the Pfirrmann-classification ($p=0,914$) as well as the reherniation rate ($p=1,000$) were not detected. The ongoing degeneration was proven to be significant in both groups due to a positive term effect in the Modic- ($p=0,025$) and Pfirrmann-classification ($p=0,003$).

Ziel: Die Wirksamkeit und Sicherheit der ergänzenden ADCT-Therapie (bandscheibentstammende autologe Chondrozytentransplantation) zur Sequestrektomie wurde in einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie („EuroDisc“ 2001-2008 (2) (3) (4)) bei Patienten mit einem isolierten, lumbalen Bandscheibenvorfall untersucht. Diese Arbeit analysiert sekundär den Einfluss der ADCT-Therapie auf die Degenerationsneigung der Bandscheibe (2) (3) (5) nach Sequestrektomie an objektiven Kriterien.

Methodik: Patienten mit einem monosegmentalen lumbalen Bandscheibenvorfall (LWK4/5 oder LWK5/S1) wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten eine Sequestrektomie. Nach 3 Monaten erhielt die Interventionsgruppe (35 Patienten) eine Transplantation der aus den Sequestern kultivierten autologen Chondrozyten (co.don® AG Germany). Die Kontrollgruppe (36 Patienten) erhielt keine weitere Therapie. Lumbale MRT-Untersuchungen wurden vor und 2 Jahre nach der ADCT durchgeführt. Diese Arbeit untersucht die MRTs sekundär bezüglich Bandscheibenhöhe, -volumen, (2) (3) (5) (6), Bandscheibenintensität (7), -bulging, Modic- und (8) (9) (10) Pfirrmann-Klassifikation (6) (8) (11) sowie Rezidivrate (12). Reliable Methoden zur Auswertung der Bandscheibenhöhe und des -volumens wurden entwickelt.

Ergebnisse: 30 Männer und 23 Frauen im Alter von 28-70 Jahren (26 ADCT-, 27 Kontrollgruppe) wurden unmittelbar vor und 2 Jahre nach der ADCT-Therapie statistisch untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden in allgemeinen und klinischen, sowie den betrachteten Hauptparametern, nicht. Unerwünschte Ereignisse wie operationsassoziierte Infektionen, Tumorerkrankungen oder Tod traten nicht auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der relativen Höhenminderung ($p=0,839$), in der relativen Volumenminderung ($p=0,808$), der Intensität ($p=1,000$), des Bulgings ($p=0,822$), Modic-Scores ($p=0,790$), der Pfirrmann-Klassifikation ($p=0,914$) und der Rezidivrate ($p=1,000$) wurde 2 Jahre postoperativ nicht nachgewiesen. Die stattgehabte Degeneration wurde anhand eines positiven Zeiteffekts der Modic- ($p=0,025$) und Pfirrmann-Klassifikation ($p=0,003$) in beiden Gruppen nachgewiesen.

2 Einleitung und Fragestellung

Degenerative Bandscheibenerkrankungen sind eine unvermeidliche Konsequenz des Alterungsprozesses von Menschen. Häufig bedingen degenerative Bandscheibenerkrankungen Rückenschmerzen. (13) Global wird eine Jahresprävalenz der lumbalen degenerativen Bandscheibenerkrankungen von fast 4 % der Weltbevölkerung vermutet. (14) In der deutschen Bevölkerung haben Rückenschmerzen je nach Quelle eine Lebenszeitprävalenz von über 75 % bis über 87 %; die 12-Monatsprävalenz beträgt mehr als 70 %. (15) (16)

An einem Kalendertag leiden 32 % bis 49 % der Deutschen an Rückenschmerzen, wobei fast ein Viertel aller Betroffenen von schweren oder erheblich behindernden Rückenschmerzen berichtet. (17)

Die Prognose der Chronifizierung des akuten Rückenschmerzes ist unsicher. Es wird auf Basis verfügbarer Daten angenommen, dass sich akute Bandscheibenereignisse und die damit verbundenen Symptome in fast 50 % der Fälle innerhalb von 6 Wochen weitestgehend zurückbilden und 68 % bis 86 % der Betroffenen innerhalb von 4 Wochen ihre Arbeit wiederaufnehmen. Allerdings geben mehr als die Hälfte (62 %) der Betroffenen noch nach einem Jahr an, nicht schmerzfrei zu sein und laut Studien haben 16 % der Rückenschmerzpatienten ihre täglichen Aktivitäten nach 6 Monaten noch nicht wieder aufgenommen. (18) Die Prävalenz chronischer Rückenschmerzen der deutschen Bevölkerung wird derzeit auf 23 % geschätzt. Sie sind die häufigste Ursache für vorzeitige Erwerbsunfähigkeit. (16) Zwar ist eine Symptomfreiheit auch bei schwerer Bandscheibendegeneration möglich, in der Regel ist diese aber mit zweifach häufigerem Rückenschmerz assoziiert. (19)

Das massive Auftreten degenerativer Bandscheibenerkrankungen und deren Folgen bringt eine ausgeprägte finanzielle Belastung des Gesundheitssystems mit sich. Unter den Krankenhausdiagnosen belegen die „sonstigen Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens“ (ICD-10-GM: M50 – M54) Platz 6 in der Statistik der Betriebskrankenkassen. (17) Die geschätzten Kosten welche Patienten mit Rückenschmerzen verursachen betragen durchschnittlich pro Patienten in Deutschland jährlich über 1.300 €. (15) So berechnet das statistische Bundesamt für das Jahr 2015 - als letzter verfügbarer Wert - mit 10.930 Millionen Euro Krankheitskosten für die die Krankheitsbilder der Dorsopathien. Dies entspricht 3,2 % aller Krankheitskosten. (20) Zum Vergleich: Im Jahr 2008 beliefen sich die Gesamtkosten für Dorsopathien auf 9.043 Millionen Euro; dies entspricht 3,6 %. Also ist trotz der relativen Abnahme der Krankheitskosten eine deutliche Steigerung von fast 10 % zu beobachten. (21) Einer in 2008 veröffentlichten

Hochrechnung zufolge betragen die jährlichen direkten und indirekten Kosten des Rückenschmerzes in der deutschen Bevölkerung im Alter von 18 bis 75 Jahren 48,96 Milliarden Euro, was über die Belastung des Gesundheitssystems hinaus die volkswirtschaftliche Dimension der Problematik unterstreicht. (15)

Die Bedeutsamkeit der Forschung, Prävention und Behandlung rüchenschmerzverursachender Erkrankungen liegt auf der Hand.

Quantitativ betrachtet macht es Sinn, sich mit dem Typ Bandscheibenerkrankungen zu befassen, der am häufigsten auftritt. Statistisch erfasst ist, dass fast 2/3 der degenerativen Bandscheibenerkrankungen auf die Lendenwirbelsäule entfallen. (22) Daher fokussiert diese Arbeit Bandscheibenereignisse im Bereich der Lendenwirbelsäule.

Während mehr als 85 % der lumbalen Rückenschmerzen eine unsichere Ursache haben, gibt es bei knapp 15 % der Rückenschmerzen nachweisbare Pathologien mit Kausalzusammenhang. Darunter sind ca. 4 % in Zusammenhang mit einem Bandscheibenprolaps; ca. 2 % sind durch eine Spinalkanalstenose verursacht welche in Zusammenhang mit einem Bandscheibenprolaps stehen kann. (18)

Der Bandscheibenprolaps bedingt immerhin fast 20 % nachweisbarer Pathologien von akuten, chronifizierten und chronischen Rückenschmerzen. (23) Ihm wird eine Hauptrolle in der chronischen Rückenschmerzstatistik zugesprochen, wobei die jährliche Inzidenz lumbaler Bandscheibenvorfälle in Deutschland 150/100.000 beträgt (13) (24); sie stellt die häufigste Indikation für Wirbelsäulenoperationen in den USA dar. (24)

Klinisch manifestiert sich eine lumbale Bandscheibenherniation insbesondere aus der Kombination des Kreuzschmerzes mit ausstrahlenden Beschwerden (radikuläre Symptome) in die untere Extremität. Diese umfassen neben Schmerzen auch motorische Schwäche und sensorische Defizite. (13) (24) Operative Therapieverfahren eines nachweisbaren lumbalen Bandscheibenprolapses werden empfohlen, wenn radikuläre Ausfallerscheinungen auftreten, die progredient oder persistierend sind (innerhalb von 3 bis 6 Monaten) oder akute Lähmungen auftreten, die sofort (innerhalb von 24 Stunden) operativ entlastet werden müssen um bleibende Schäden zu vermeiden. (16) Ziel der lumbalen Bandscheibenoperation bei radikulärer Symptomatik ist abgesehen von der Notfallintervention zumeist eine symptomatische Schmerzreduktion. (13)

Lange Zeit war die Behandlung der Bandscheibendegeneration - mit dem Ziel der suffizienten symptomatischen Schmerzreduktion - auf eine Symptomtherapie des Degenerationsprozesses

beschränkt ohne die zugrundeliegende Pathologie der multifaktoriellen Erkrankung (25) (26) zu berücksichtigen. Trotz steigender operativer Eingriffszahlen konnten aufgrund wiederkehrender Symptome durch den anhaltenden Degenerationsprozess keine überzeugenden langfristigen Therapieerfolge erzielt werden, dies gilt auch für die etablierten dekomprimierenden, minimalinvasiver Verfahren. (26) (27) Moderne Therapieansätze befassen sich über die Akuttherapie hinaus mit der zugrundeliegenden Pathogenese und damit regenerativen Methoden und streben nach langfristigen Heilungserfolgen. (27) (28)

Der Bandscheibenprolaps ist sowohl Folge der degenerativer Bandscheibenerkrankung als auch Ursache fortschreitender Degeneration. (23) In der Bandscheibendegeneration wird der Reduktion, Dysfunktion und dem Funktionsverlust der Knorpelzellen und den daraus resultierenden Veränderungen der speziellen Bandscheibenextrazellulärmatrix eine entscheidende pathogenetische Rolle zugesprochen. (2) (29) Folglich befasst sich eine der Therapiestrategien mit der Rekonstruktion der Bandscheibenzellpopulation mit dem Ziel der Wiederherstellung der Bandscheibenhistologie und der damit assoziierten Bandscheibenmechanik. (2) (3) (5)

Der Begriff Tissue Engineering (Gewebekonstruktion/ Gewebezüchtung) wurde erstmal vor 30 Jahren (1989) vorgestellt. Er beschreibt die meist zellbasierte, biologische Gewebeersatztherapie mit der Zielsetzung einer Wiederherstellung, Erhaltung und Verbesserung der Struktur beschädigten Gewebes. Inzwischen führten Fortschritte in Forschungsentwicklungen auf verschiedenen Feldern der Wissenschaft zur Etablierung klinischer Anwendung des Tissue Engineering. (19) (30)

Bandscheibenentstammende autologe Chondrozytentransplantation (ADCT - autologous disc derived chondrocyte transplantation) ist einer der Tissue Engineering Ansätze in der Therapie der Bandscheibendegeneration. In Kaninchen-, Ratten- sowie Hundemodellen konnte experimentell das funktionsfähige Überleben von Knorpelzellen in situ und in vivo nachgewiesen werden. (2) (4) (19) Darüber hinaus bestätigten sich erhoffte normalisierende Effekte auf die Extrazellulärmatrix und Bandscheibenhöhe im Tierversuch. (2) (4) Es erfolgte eine DIN EN ISO 9001 Standardisierung der Methodik. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen wurde im Rahmen einer Pilotstudie an 14 Patienten getestet. Die Pilotstudie erbrachte den orientierenden Nachweis, dass eine Sicherheit der Transplantationsmethode bei traumatischen isolierten Bandscheibenvorfällen gewährleistet werden kann. (3)

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Sequestrektomie plus ADCT am Menschen wurde im Jahre 2001 eine multizentrische Phase-III-Studie („EuroDisc“) initiiert, durch die

co.don® AG Germany gesponsorte wurde. Die Studie vergleicht prospektiv, randomisiert und teilverblindet Sequestrektomie plus ADCT mit der bislang praktizierten und noch heute akzeptierten operativen Therapie der reinen Sequestrektomie über mindestens 2 Jahre bei Patienten mit einem isolierten, eine Ebene betreffenden lumbalen Bandscheibenvorfall. Das Studienprotokoll wurde durch das Ethikkomitee der bayerischen Landesärztekammer genehmigt. Im Rahmen der Studie akquirierte Messwerte umfassen Schmerzskalen, Laborparameter, unerwünschte Ereignisse und eine regelmäßige Röntgen- und MRT-Dokumentation. Die Ergebnisse dieser multizentrischen Studie, inklusive der Daten aus einem der Zentren, den BG-Kliniken Bergmannstrost Halle, sind zum Teil bereits veröffentlicht und umfassen eine Teilpublikation von 28 Patienten, darunter 12 ADCT-Patienten, (Euro Spine Journal 2006 durch Meisel et al.) und die erste Publikation der Interims-Analyse (Euro Spine Journal 2008 durch Hohaus et al.). (3) (4)

Der regenerative Ansatz der autologen Chondrozytentransplantation wurde im Übrigen an akuten und chronischen Kniegelenkknorpeldefekten im Rahmen der EURACT-Studie getestet; der Nachweis von hyalinähnlichem Gelenkknorpelwachstum konnte nachgewiesen werden. (31)

Auf Basis der bereits veröffentlichten Literatur und der wissenschaftlich in mehreren Anwendungsbereichen etablierten Therapieform der ADCT gilt es anhand der bereits umfassend erhobenen Daten herauszufinden ob der theoretische Ansatz regenerativer Therapien, der in vitro und in Tierversuchen bereits nachgewiesen wurde, (4) unter der Prämisse einer sicheren Anwendung am Menschen und der Perspektive eines ähnlichen Therapieoutcomes wie am Tierversuch, (3) einen verdienten Stellenwert in der klinischen Anwendung hat. (32)

Da die Sequestrektomie bereits die führende operative Therapieform des symptomatischen lumbalen monosegmentalen Bandscheibenvorfalls ist und im aktuellen wissenschaftlichen Stand gar als Standardmethode bezeichnet wird, interessiert die Frage, ob die ergänzende ADCT-Therapie, Komplikationen und negative Langzeitergebnisse kompensieren kann, welche bei der reinen Sequestrektomie beobachtet werden. Zu Komplikationen der operativen Sequestrektomie zählen insbesondere symptomatische Bandscheibenvorfallrezidive. (12) (33)

In vielen veröffentlichten Arbeiten wurde beobachtet, dass die klassische Sequestrektomie gegenüber konservativen Therapien von Bandscheibenvorfällen in den Langzeitergebnissen keine Besserung der degenerationsbedingten symptomatischen Störungen bietet. (26) Die Entfernung des Bandscheibenvorfalls (Sequestrektomie) bedingt zwar die Linderung radikulärer Symptome führt aber durch den weiterhin bestehenden Verlust des Bandscheibenvorfallvolumens zu einer

anhaltenden Konfigurationsänderung der Bandscheibe und einem damit unverändert fortschreitenden Degenerationsprozess. Durch den regenerativen Ansatz der ADCT ist anzunehmen, dass sich die histopathologische Konfiguration der Bandscheibe verbessert, ihre Regenerationsfähigkeit zunimmt und zugleich ihre Degenerationsneigung abnimmt. (2) (3) (5)

Nachweislich besteht eine direkte Korrelation zwischen histopathologischer Zusammensetzung und Wasserbindungskapazität der Bandscheibe: Eine zunehmende Degeneration ist mit einer reduzierten Wasserbindungskapazität assoziiert. Frage ist, ob eine zusätzliche ADCT-Therapie die Wasserbindungskapazität der Bandscheibe des Menschen steigert, mit dem erwünschten Effekt die Degeneration einzudämmen bzw. Regeneration zu fördern. Was sich am Tiermodell bereits nachweisen ließ, will die Autorin am Menschen analysieren. (2) (3) (5)

Da sowohl der Volumenmangel durch die Sequestrierung selbst als auch eine geringere Wasserbindungskapazität und eine insuffiziente Extrazellulärmatrix der Bandscheibe mit einer reduzierten Bandscheibenhöhe und einem reduzierten Bandscheibenvolumen einhergeht, ist anzunehmen, dass Patienten, die mit autologen Bandscheibenzellen transplantiert wurden, eine verlangsamte Reduktion der Bandscheibenhöhe und des Bandscheibenvolumens im Zeitverlauf aufweisen. (2) (3) (5) (6) Es gilt also herauszuarbeiten, dass sich Bandscheibendegeneration verlangsamt.

In der Literatur werden verschiedene objektive Klassifikationstools zur Bewertung der Bandscheibendegeneration anhand von MRT-Untersuchungen angewandt. Die Pfirrmann-Klassifikation gilt als Standardmethode zur allgemeinen Gliederung von Degenerationsstadien. (6) (8) (11) Diese Methode findet in dieser Arbeit Anwendung.

Wir benutzen des Weiteren die Modic-Klassifikation, weil sich mit dieser Endplattenveränderungen hernierter Bandscheiben bewerten lassen. Bei fortschreitender Degeneration kommt es beginnend mit einer reversiblen Ödematisierung (inflammatorischer Genese) zu den irreversiblen Verlaufsstadien der Verfettung und Sklerosierung. Eine klinische Korrelation zwischen Schmerzen und zunehmender Modic-Klassifikation wurde nachgewiesen. (8) (9) (10) Wenn sich durch eine Therapie eine „Besserung“ der Modic- und Pfirrmann-Parameter erreichen lässt, erlaubt dies die Schlussfolgerung, dass sich die ADCT als regenerative Therapieansatz bewährt. (2) (3) (5)

Nach herrschenden ethischen Prinzipien ist wegen des perioperativen Risikos nicht vertretbar, in einer Kontrollgruppe „experimentell“ operativ zu intervenieren, ohne diese einer zielgerichteten Therapie zu unterziehen. (34) Ziel dieser Monografie ist, durch objektive Faktoren nachzuweisen,

dass die ADCT-Therapie nach Sequestrektomie im Vergleich zur reinen Sequestrektomie Vorteile hat. Zwar kommt subjektive Faktoren wie Schmerzen und der damit zusammenhängende Einschätzung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert in der Wertung therapeutischer Verfahren zu, (35) doch sind diese zu anfällig für Effekte fehlender Verblindung und Placebokontrolle (36). Sie werden daher in dieser Arbeit nicht als Indikatoren berücksichtigt.

Um den Nachweis der Wirksamkeit der ADCT zu führen wird in der vorliegenden Arbeit eine Studie als Grundlage verwendet, die in den Jahren 2001 bis 2008 durchgeführt wurde. Die Studie wurde durch die Firma CODON finanziert, welche autologe Zellen zur Transplantation aufarbeitet. Das Produkt der Firma (Codon CHONDROTRANSPLANT®) wurde bei der zugrundeliegenden Studie eingesetzt. Das Studiendesign ist hochwertig; es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. (37) Das Studienprotokoll ist strukturiert. Die Patienten wurden 2-5 Jahre beobachtet; das Follow-Up ist mithin langfristig. Die Autorin betrachtet daher die Sekundäranalyse der Studie zur Beantwortung ihrer Hypothesen als geeignet.

Der hohe Informationsgehalt der bis heute nicht vollständig veröffentlichten Daten rechtfertigt die retrospektive Untersuchung. Aus Sicht der Autorin sind diese wissenschaftlich wertvoll. Die sekundäre Analyse erlaubt eine Kontrolle der bereits veröffentlichten Ergebnisse und deren Übertragung auf den aktuellen wissenschaftlichen Stand. Die dieser Monografie zugrundeliegenden Daten sind ausschließlich aus den Akten entnommen, die durch das BG Klinikum Bergmannstrost akquiriert, archiviert oder digital gespeichert wurden. Ein erneuter Patientenkontakt wurde nicht aufgenommen.

Im Rahmen dieser Monografie wurden in einem ersten Schritt die grundsätzlich in den „Case Report Forms“ festgehaltenen Patienteninformationen aus der ADCT-Studie digitalisiert. Dann wertete die Autorin alle gespeicherten MRT-Untersuchungen erneut aus. So entstand ein Datensatz zur statistischen Auswertung. Angestrebt war, eine zeitgemäße Evaluation der Messwerte mit einer wissenschaftlichen Vergleichbarkeit auf empirischer Basis zu erzeugen. Zumal es sich um eine retrospektive sekundäre Analyse handelt, hielt die Autorin es für angebracht die MRT-Aufnahmen erneut und auf Basis einer eigenen angepassten Methodik auszuwerten. Die kritische Auseinandersetzung mit verschiedenen Messmethoden veranlasste die Verfasserin, was die Bandscheibenhöhe und deren Volumen betrifft, eine spezifische Methode zu entwickeln. Konkret verfeinerte sie so die Skalierung der üblicherweise angewandten Höhenmessung von einem beziehungsweise 2 auf 9 Punkte. Bezüglich des Bandscheibenvolumens bevorzugte sie ein Annäherungsverfahren, das auf Basis geometrischer Betrachtungen reliable Werte liefert.

Mangels Verfügbarkeit eines Programmes zur digitalen Auswertung der Parameter mussten Messwerte manuell erhoben werden, was zwar qualitative Schwächen in Kauf nimmt, aber eine Übertragbarkeit und damit wissenschaftliche Vergleichbarkeit ermöglicht.

Folgende Hauptparameter, die zum Teil auch in der originären Studie zugrunde gelegt werden wurden verwendet:

- Bandscheibenhöhe,
- Bandscheibenvolumen,
- Bandscheibensignalintensität, Bulging
- Pfirrmann-Klassifikation,
- Modic-Klassifikation,
- Bandscheibenvorfallrezidive

Die so erhaltenen Messwerte wurden statistisch ausgewertet. Tabellen und Grafiken zur Illustration der Auswertung sind in dieser Monografie enthalten.

Als Betrachtungszeitraum begrenzt sich die Studie auf einen Zeitraum von 2 Jahren. Im Vergleich der Daten zu Beginn und zum Ende dieses Zeitraums ist anhand der u. g. Hypothesen die Fragestellung zu beantworten ob eine zusätzliche ADCT-Therapie gegenüber der reinen Sequestrektomie objektiv betrachtet therapeutischen Mehrwert bringt.

Diese Dissertation ist Teil einer kollektiven Anstrengung der Arbeitsgruppe der ADCT-Studie an dem BG Klinikum Bergmannstrost. Ein weiteres Dissertationsvorhaben widmet sich der Auswertung von Outcome-Parametern der ADCT-Therapie auf Basis subjektiver Schmerz- und Lebensqualität. Des Weiteren werden im Rahmen eines Projektes neue aktuelle Patientendaten erhoben mit dem Ziel, sowohl die objektiven als auch die subjektiven Faktoren in einem Follow-Up von 5 bis 10 Jahren zu analysieren.

H1.1 Die **mittlere Bandscheibenhöhe** verändert sich nach 2 Jahren unterschiedlich in Abhängigkeit von der verwendeten Therapie.

H1.2	Das tragende Volumen der Bandscheibe verändert sich nach 2 Jahren unterschiedlich in Abhängigkeit von der angewandten Therapie.
H2.1	Die wasserspeichernde Kapazität, gemessen an der Signalintensität der Bandscheibe im Vergleich zu einer gesunden Bandscheibe, verändert sich nach 2 Jahren in Abhängigkeit von der Therapiemethode.
H2.2	Das in MRT-Aufnahmen beobachtete Bulging ändert sich nach 2 Jahren je nach angewandter Therapie.
H3.1	Die Modic-Klassifikation als bildmorphologisches Korrelat für histopathologische Bandscheibenendplattendegeneration ändert sich nach 2 Jahren in Abhängigkeit von der angewandten Therapie.
H3.2	Die Pfirrmann-Klassifikation als ubiquitär akzeptierte Degenerationsklassifikation verändert sich nach 2 Jahren in Abhängigkeit der Therapie.
H4	Die postoperative Rezidivrate der Interventions- und Kontrollgruppe unterscheidet sich nach Ablauf von 2 Jahren.

Tabelle 1: Arbeitshypothesen

3 Grundlagen

Um den Einsatz der regenerativen ADCT-Therapie verstehen, auswerten und interpretieren zu können sind als Grundlagen sowohl der physiologische mikro- und makroskopische Aufbau der Wirbelsäule und der Bandscheibe als auch die Symptomatik und Pathologie der Bandscheibendegeneration und des Bandscheibenvorfalles notwendig. Zudem bedarf es des Verständnisses von klinischen Untersuchungsmethoden, diagnostischen Techniken und der Methodik der Therapieverfahren. Dieses Kapitel soll einen Überblick über den aktuellen wissenschaftlichen Stand der autologen Zelltherapie des lumbalen Bandscheibenvorfalles und der Bandscheibenregeneration bieten.

3.1 Anatomie, Histologie und Physiologie der Bandscheibe im lumbalen Bewegungssegment

3.1.1 Anatomie der Wirbelsäule und der lumbalen Bandscheibe

Die Wirbelsäule eines adulten Menschen gliedert sich in 4 Abschnitte. (1) An die kranial gelegene Halswirbelsäule (HWS) bestehend aus 7 zervikalen Wirbeln, die Brustwirbelsäule (BWS), bestehend aus 12 thorakalen Wirbeln, und die Lendenwirbelsäule (LWS), bestehend aus 5 lumbalen Wirbeln (LWK1-5) schließen sich kaudal das synostotische Kreuz- (Os sacrum) und das Steißbein (Os coccygis) an. (38)

Die Bandscheiben (Discus intervertebrales) verbinden gemeinsam mit dem Bandapparat einzelne Wirbelkörper zu der Wirbelsäule. (38)

Der äußere zweischichtige (Außen- und Innenzone) Faserring (Anulus fibrosus) und der zentrale Gallertkern (Nucleus pulposus) bilden den Discus intervertebralis. Die Bandscheibe ist kranial mit der Boden-, kaudal mit der hyalinen Deckplatte (knorpelige Endplatten) der angrenzenden Wirbelkörper verwachsen und bildet eine Synchrondrose. (1)

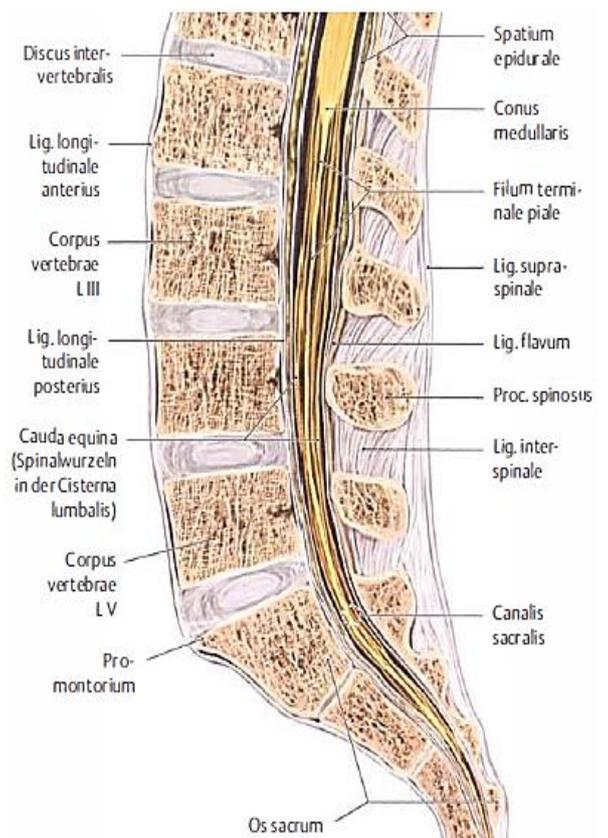


Abbildung 1: sagittaler Querschnitt der LWS und des Os sacrum [1]Abbildung 2: sagittaler Querschnitt der LWS und des Os sacrum (1)Abbildung 3: sagittaler

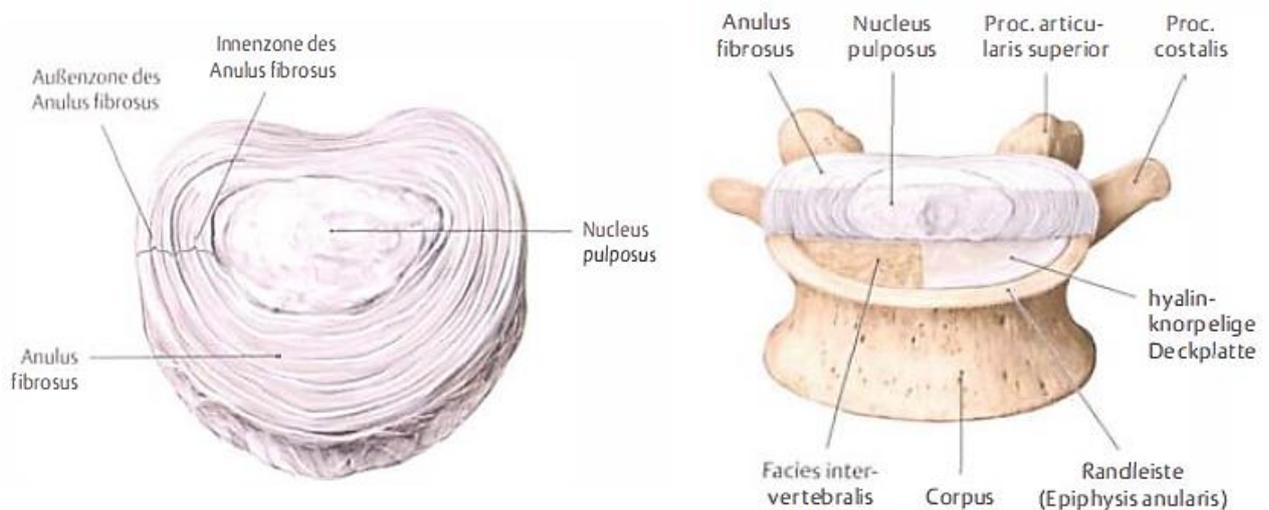


Abbildung 9: Discus intervertebralis von kranial (rechts); frontaler Bandscheibenquerschnitt mit sagittalem Deckplattenquerschnitt von ventral auf einem lumbalem Wirbelkörper (links) (1)

Mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages.

Bandscheibenumschließende Bänder der lumbalen Wirbelsäule sind das sich ventral längs über die Wirbelkörper erstreckende Lig. longitudinale anterius und das dorsal der Wirbelkörper längs verlaufende Lig. longitudinale posterius. Das Lig. longitudinale anterius verbindet über feste kollagene Knochen- und lockere kollagene Bandscheibenverbindungen benachbarte Wirbelkörper und mittels oberflächlicher Fasern mehrere wirbelkörperübergreifende Segmente untereinander. Das schwächere Lig. longitudinale posterius ist im Bereich der Wirbelkörper an deren Ober- und Unterrand befestigt. Mit der Bandscheibe ist das Lig. longitudinale posterius fest verwachsen. Auf Höhe der Bandscheibe dehnt es sich im Vergleich zum knöchernen Verlauf nach lateral aus. (1) (39) In der sagittalen Seitenansicht stellt sich die Wirbelsäule gekrümmt dar. HWS und LWS bilden eine nach dorsal konkave Lordose, während BWS und Kreuzbein eine dorsal konvexe Kyphose besitzen. (38)

3.1.2 Histologie der lumbalen Bandscheibe

Bandscheiben bestehen aus Knorpel, einer spezialisierten Form von Bindegewebe. Wobei dieser aus Chondrozyten verschiedener Zelltypen (28), und reichlich von ihnen produzierter extrazellulärer Matrix aus Fasern und Grundsubstanz gebildet wird. Makromoleküle der extrazellulären Matrix sind vor allem Kollagen, Hyaluronsäure, Proteoglykane und Glykoproteine. Die Fähigkeit, Druck standzuhalten, wird insbesondere der Wasserbindungskapazität der Proteoglykane zugesprochen. (40) Der Abbau der extrazellulären Matrix geschieht durch Chondroklasten, spezialisierten Makrophagen. (41) Der physiologische Metabolismus von Bandscheibenzellen basiert auf der Kommunikation mit anderen Zellen und der umgebenden

Extrazellulärmatrix, sodass Chondrozyten die Extrazellulärmatrix spezialisiert und koordiniert stetig remodeln. (32) (42)

Knorpelgewebe verfügt über nur wenige bis keine Blutgefäße, hat konsekutiv eine geringe Stoffwechselaktivität und wird als bradytrophes Gewebe bezeichnet. (41) Eine Nutrition der Bandscheibe wird durch die vaskularisierten, gelenkknorpelähnlichen Endplatten gewährleistet. (32) (40) Nerven und Blutgefäße finden sich vereinzelt auch in den äußeren Regionen des Anulus fibrosus, nicht aber in zentralen Regionen. Weiterhin lassen sich im Anulus mikroskopisch Mechanorezeptoren in Form von Golgi-Sehnenorganen, Pacini- und Ruffini- Körperchen nachweisen. (39)

Zellen des Anulus fibrosus sind länglicher und ähneln phänotypisch Fibroblasten; die des Nucleus pulposus sind rundlich-ovalär und ähneln Chondrozyten. (19) (40) In Zellkulturen produzieren Anulus-fibrosus-Zellen nur Typ II-Kollagen, wobei Nucleus-pulposus-Zellen sowohl Typ I- als auch Typ II-Kollagen produzieren. (39)

Die äußere Zone des Anulus fibrosus besteht aus einer zugfesten straffen bindegewebigen Hülle aus konzentrischen Typ-I-Kollagenfaser-Lamellen (65-75 % des Trockengewichtes). Ihre Fasersysteme sind an den Randleisten zweier benachbarter Wirbelkörper verankert. Die innere Zone des Anulus fibrosus besteht aus Faserknorpel (Typ-II-Kollagenfasern), die in die angrenzenden hyalinen knorpeligen Deckplatten der Wirbelkörper einstrahlen, aber auch Kollagen Typ III, VI (perizellulär) und Kollagen Typ V, IX und XI kommen vor. (39) (40) Dem Elastin wird trotz seines geringen Anteils (2 % des Trockengewichtes) aufgrund seiner Lokalisation hauptsächlich zwischen den Lamellen ein wichtiger Beitrag an der Funktion zugesprochen. (39) Faserknorpel liegt in seinen Eigenschaften zwischen denen von straffem Bindegewebe und hyalinem Knorpel. (1) (43) 10-20 % des Trockengewichtes des Anulus fibrosus entsprechen bei einem Hydrationsgrad von 60-70 % Proteoglykanen. (40)

Der gallertige Nucleus pulposus besteht aus geringer Zellularität (ca. 1 % des Trockengewichtes), die in einer Hyaluronsäure- (ca. 50 % des Proteoglykan- Trockengewichtes) und Kollagen-II-Fibrillenhaltigen (ca. 15-20 % des Trockengewichtes) wasserreichen (70-90 % Hydratationsanteil) Masse liegen. In geringem Umfang liegen auch Kollagen I, VI und IX im Nucleus pulposus vor. (40)

Der Metabolismus des Nucleus basiert aufgrund der fehlenden Vaskularisation auf Diffusion und wird fast ausschließlich anaerob über die Verstoffwechslung von Glukose gewährleistet. Ein niedriger pH ergibt sich folglich insbesondere durch das Nebenprodukt Laktose, das ebenfalls

durch Diffusion nur langsam aus dem Nucleus heraustransportiert wird. Durch Zunahme der Stoffwechselaktivität fällt folglich der pH und die damit verbundene Proteinproduktion und -aktivität. Der nicht degenerierte Nucleus pulposus bietet somit feindliche Lebensbedingungen, mit einem sauren pH von 6,9-7,2, einem niedrigen Sauerstoffpartialdruck und einem Nährstoffmangel. Vermutlich bieten diese Bedingungen die physiologische Erklärung für die mechanische Belastbarkeit des Nucleus und seine Standhaftigkeit gegenüber hohem Druck und komplexen Scherkräften. (28)

Der Nucleus pulposus wird vom Anulus unter Spannung gehalten. Mit zunehmendem Alter schrumpft der Nucleus pulposus und wird teilweise durch Faserknorpel ersetzt. (41) (43)

3.1.3 Physiologische Mechanik der lumbalen Bandscheibe

Die Wirbelsäule bildet das Achs skelett des menschlichen Rumpfes. Die vielgliedrige syndesmotische Wirbelkörpergelenkkette ermöglicht die Rumpfbewegungen Vor-, Rück-, Seitneigung sowie Drehung. Die Bewegungen vollziehen sich um den Drehpunkt Bandscheibe und werden von den dorsalen, kleinen Wirbelgelenken geführt. Ein Bewegungssegment wird durch 2 benachbarte Wirbel und mit allen sie funktionell verbindenden Strukturen (Wirbelgelenke, Bandscheiben, Bänder, Muskelzüge und Spinalnervenpaar) gebildet. (38)

Die physiologische Kyphose und Lordose der Wirbelsäule geben der Wirbelsäule Elastizität und verteilen vertikale Belastungen auf mehrere Wirbel und angrenzende Gelenke um. Bei einwirkender Vertikalbelastung verformt sich die Wirbelsäule, ein Aufrichten gelingt durch Muskelzug und Bandelastizität. Der lumbale Bandscheibenabschnitt gewährleistet die Übertragung der Rumpflast auf die untere Extremität. (38)

Die außergewöhnlich elastische, druck- und zugfeste Bandscheibe fängt Erschütterungen der Wirbelsäule auf und begrenzt das Bewegungsausmaß. (32) Durch den zugfesten umhüllenden Anulus fibrosus und den druckfesten, wässrigen Nucleus pulposus stellt die Bandscheibe mechanisch ein druckelastisches hydrostatisches System dar. Er besteht zu 80-85 % aus Wasser, das auf Grund seines hohen Glykosaminoglykananteils reversibel gebunden werden kann. Axiale Druckkräfte auf den Nucleus pulposus werden innerhalb des Anulus fibrosus in Zugkräfte umgewandelt. (41) Bei Belastung kann die funktionell verwachsene Bandscheibe den steigenden hydrostatischen Druck kurzfristig abpuffern und auf die angrenzenden Wirbelkörper gleichmäßig verteilen. Infolge druckabhängiger Konvektion im Bereich der Bandscheiben nimmt die Bandscheibenhöhe und damit Körperlänge im Tagesverlauf um etwa 1 % (1,5-2,0 cm) der Ausgangslänge ab. (1)

3.2 Lumbale Wirbelsäulendegeneration

Gründe für degenerative Wirbelsäulenerkrankungen sind komplex, multifaktoriell und synergetisch. Sie umfassen genetische und ernährungsphysiologische Faktoren, Umweltfaktoren und mechanische Einflüsse, insbesondere chronische Druckbelastung, (19) (40) (44) die zu Änderungen der zellulären und biochemischen Bandscheibengewebezusammensetzung führen und mit dem Alter zunehmen. (25) (39)

Betroffene Strukturen sind insbesondere die Bandscheibe, benachbarte knöcherne Boden- und Deckplatten, Wirbelgelenke und der Bandapparat des beteiligten Bewegungssegmentes. Die Bandscheibe degeneriert makroskopisch initial durch Riss- und Spaltbildung im Anulus fibrosus in die der Nucleus pulposus eindringen, ihn vorwölben (Protrusion) oder durch ihn als Bandscheibenvorfall (Prolaps) in den Spinalkanal austreten kann. Dorsolaterale Vorfälle können zur Kompression einer oder mehrerer Spinalwurzeln im gleichen Segment, extrem laterale der nächsthöheren Wurzel und der mediale Prolaps zum Caudasyndrom führen. (39) (45)

Die oben beschriebene Bandscheibendegeneration provoziert durch Lockerung der Bandscheibe die Osteochondrosis, Spondylosis Deformans und die Spondylarthrose, die wiederum zu einer Minderung des Zwischenwirbelraumes und zu knöcherner Kompression der Foramina intervertebralia oder des Spinalkanales mit entsprechenden chronischen symptomatischen oder asymptomatischen Folgen führen können. (1) Die Minderung des Zwischenwirbelraumes bedingt auch eine Überlastung der kleinen Wirbelgelenke, die komorbide degenerative Spondylarthrose. (45)

Reaktive Knochenveränderungen führen zu einer vergrößerten druck- und kraftaufnehmenden Fläche, die das Wirbelgelenk entlasten und das Bewegungssegment stabilisieren sollen. Im Verlauf führen sie allerdings zu knöcherner Kompression der Foramina intervertebralia oder des Spinalkanales und dem Krankheitsbild der degenerativen Spinalkanalstenose. Im fortgeschrittenen Stadium kann es schließlich zur ossären Überbrückung und damit knöchernen Versteifung des Bewegungssegmentes kommen. Hierdurch kommt es klassischerweise zu einer Reduktion der Mobilität bei Schmerzreduktion. Ein Bandscheibenvorfall ist also mit fortschreitender Degeneration unwahrscheinlicher bis nicht mehr möglich. Folglich kommt es im höheren Alter kaum noch zu Bandscheibenvorfällen. (1)

Durch die Bandscheibendegeneration zeigen der Nucleus pulposus, der Anulus fibrosus und die Endplatten klassische makroskopische Alterationen. Der Nucleus zeigt bräunliche Verfärbungen der Matrix als Ausdruck oxidativen Stresses und nichtenzymatischer Glykierung. Der Anulus

fibrosus zeigt Fibrosierungstendenz bis hin zum Verlust der Abgrenzbarkeit zwischen Anulus und Nucleus. Es lässt sich pathologisches mukoides Material nachweisen. Die Bandscheibenendplatte zeigt makroskopisch Veränderungen und Unregelmäßigkeiten der Dicke der hyalinen Knorpelschicht bis hin zu fokalen Defekten auf. In der endgradig geschädigten Bandscheibe findet man dann o.g. horizontal verlaufende, zum Teil vernarbte, Riss- und Spaltenbildung im Nucleus pulposus und Anulus fibrosus, sowie eine Sklerosierung der Endplatten. (40)

Definitionsgemäß umfassen die Bandscheibendegeneration folglich alle oben genannten Prozesse inklusive des degenerativen Prozesses der Osteochondrose, Spondylosis Deformans und Spondylarthrose, annulären Fissuren und der Herniation. (8)

3.2.1 Histologie der Wirbelkörper- und Bandscheibendegeneration

Aufgrund seiner bradytrophen Eigenschaft weist der adulte Knorpel eine geringe Regenerationsfähigkeit mit hoher Anfälligkeit für degenerative Veränderungen auf. Kleine Knorpelverletzungen werden durch perichondrale Chondroblasten regeneriert. Größere Beschädigungen führen zu einer Narbe aus straffem Bindegewebe. (41) Angrenzende Wirbelkörperveränderungen umfassen Ausdünnung, Kalzifikation und Neovaskularisation der Endplatten sowie Sklerosierung, Verdickung und Mikrofrakturierung des subchondralen Knochen, welche wiederum mechanisches Versagen und einen progredienten Kollaps der Bandscheibe bedingen. (19) (41)

Bei der histopathologischen Untersuchung wird Bandscheibendegeneration insbesondere auf zellulärer, immunhistochemischer Ebene und mit Hilfe von Färbetechnik auf molekularer Ebene diagnostiziert. Eine klare Unterscheidung zwischen physiologischer Alterung und Degeneration ist hierbei schwierig und Teil aktueller Forschungsdiskussion. Es wird vermutet, dass eine Höhenminderung der Bandscheibe lediglich ein pathologischer Bestandteil der Bandscheibendegeneration ist und nicht einen Teil des Alterungsprozesses darstellt. (39)

Chronische Degeneration der Bandscheibe entsteht durch ein Ungleichgewicht aus Abbau und Synthese der Extrazellulärmatrix. Sowohl Chondrozytenproliferation (Brutkapseln (40)) bei allgemeiner Zellzahlreduktion, als auch ein Funktions- und Kommunikationsdefizit, führen zu einer Transformation der Knorpelmatrix. (19)

Eine entscheidende Rolle für Zellzahlreduktion wird in der Zellseneszenz gesehen. Eine signifikante negative Korrelation zwischen der Prozentzahl seneszenten und proliferierender Zellen wurde nachgewiesen. (39) (46) Ursächlich für frühzeitige Zellseneszenz werden verschiedene Signalwege und spezifische Triggersubstanzen wie oxidativer Stress, (25) DNA-

Schäden, Onkogenaktivierung und Telomerdysfunktion gesehen. (46) Senescente Zellen sind lebensfähig, unterscheiden sich aber von nicht seneszenten Zellen in ihrem Phänotyp, ihrer Genexpression und insbesondere durch ihre Unfähigkeit zur Zellteilung und physiologischen Zellkommunikation. (47)

Der zunehmende Anteil an in Seneszenz befindlichen Zellen wurde in degenerierten Bandscheiben nachgewiesen und führt zu einer reduzierten Regenerationsfähigkeit apoptotischer und nekrotischer Zellen der Bandscheibe. Es wird ein Zusammenhang der veränderten pathologischen katabolen Knorpelmatrix und der Genexpression dieser Zellen vermutet. So wurde eine erhöhte Produktion von Metalloproteinase 13 sowie Aggrecanase und eine veränderte Mitochondrienaktivität nachgewiesen, welche am Knorpelabbau und der Endplattendegeneration beteiligt sind. (32) (39) (46) (47)

Unabhängig der Zellseneszenz führt chronische Druckbelastung der Säugetierbandscheibe in histopathologischen Untersuchungen zu einer Abnahme der Proteoglykane im Nucleus fibrosus sowie inneren Anulus (48) und einer Zunahme im äußeren Anulus fibrosus. Kollagen I und II werden im Nucleus vermehrt und Kollagen I bei unverändertem Kollagen II im Anulus vermindert nachgewiesen. (49) Cs-Szabo et al. wiesen eine erhöhte Genexpression für Aggrecan, Versican, Biglycan, Decorin und Fibromodulin in früher Bandscheibendegeneration und eine ausgeprägte Reduktion im fortschreitenden degenerativen Prozess nach. (50) Analysen von Gruber et al. zufolge ändert sich die Genexpression degenerierter Bandscheibenzellen unter anderem in einem Wandel ihrer Extrazellulärmatrixstruktur, bei gleichzeitiger Zunahme der Extrazellulärproteolyse (bspw. durch ADAMTS6). Weiterhin beobachteten sie Veränderungen der Apoptoseregulation und der Wachstumshormon- und Inflammatorienexpression mit erhöhtem Autophagievorkommen in degenerierten Bandscheibenzellen (51) (Hochregulierung Interleukin $IL1\alpha$, $IL7$, Fibroblast growth factor $FGF\beta$; Niederregulierung Tumor Nekrose Faktor $TNF\alpha$). (52) Den matrixdegradierenden, proinflammatorischen Enzymen, deren Kontrolle durch $TNF\alpha$ reguliert wird, wurde eine entscheidende Rolle am Bandscheibendegenerationsprozess zugeschrieben. (40) (51) In anderen Studien wird die Chondrozyten-Makrophageninteraktion der Bandscheibe $PGE2$, $IL1\beta$ und $IL6$ -vermittelt, (51) (53) und die Chondrozytenautophagie durch oxidativen Stress in den Bandscheibenendplatten, mTOR abhängig, beschrieben. (25)

O.g. Veränderungen der Genregulation und Zellexpression führen letztlich zu einer Veränderung der biomechanischen Funktion aufgrund der gestörten physiologischen Anulusarchitektur. (42) Insbesondere nach Belastung wurde ein Verlust der Wasserbindungskapazität und damit eine Dehydratation des Nucleus pulposus mit unzureichender Regenerationsfähigkeit nachgewiesen,

die bei fortschreitender Bandscheibendegeneration mit Neovaskularisation und Neoinnervation bis in den Nucleus pulposus einhergeht. (19) (39)

Prolabierte Bandscheiben unterscheiden sich morphologisch und können sowohl Gewebe des Nucleus pulposus, des Anulus fibrosus aber auch der knorpeligen Endplatte enthalten. (39)

Degenerative vertebrale Endplattenveränderungen wurden durch M. Modic et al. (9) beschrieben und klassifiziert. Zu Beginn der Degeneration zeigen diese histopathologisch eine Trabekelverdickung, Knochenremodeling und eine Fibrosierung des Knochenmarks. Im degenerativen Progress kommt es dann zu einer reaktiven Ossifikation mit Verfettung des Knochenmarks. Kalzifizierung und Ossifikation, die zu einer verschlechterten Bandscheibennutrition, ungleichmäßiger und damit erhöhter Bandscheibenbelastung führen, fördern mit ihrer Zunahme den Kreislauf der Bandscheibendegeneration. (9) (32)

3.2.2 Lumbale Bandscheibenvorfälle

Durch den physiologischen und pathologischen Alterungsprozess kommt es in der Bandscheibe zu degenerativen Veränderungen. Die Bandscheibe verliert an Wassergehalt (aufgrund verminderter Wasserbindungskapazität) und damit an Höhe und Elastizität. Bildmorphologisch kann dies im so genannten Bulging sichtbar werden, das zu erhöhtem Scherstress auf den Anulus führt (5) und im Bewegungssegment eine erhöhte Instabilität verursacht. (5) (1)

Eine sich reduzierende Widerstandsfähigkeit (Auffaserung/ Chondrose, Rissbildungen) des Anulus fibrosus enden darin, dass Gewebe des Nucleus pulposus in die Schwachstellen eindringt (Bandscheibenprotrusion). Kommt durch Belastung eine Komplettruptur des Anulus fibrosus zustande, so können Nucleusanteile vollständig durch diesen austreten (Bandscheibenvorfall/ - prolaps/ Diskushernie). Durch räumliche Verdrängung angrenzender Strukturen kann es so zu Kompression der Spinalnervenwurzeln des gleichen oder nächst höheren Segmentes und selten des Spinalkanales (Caudasyndrom) kommen. (1)

Ein akuter Riss des Anulus fibrosus tritt am häufigsten dorsal auf, da hier im Verhältnis weniger kollagene Bündel in der extrazellulären Matrix vorkommen. Der Teilverlust des Nucleus führt zu einer sofortigen Höhenminderung der Bandscheibe, unabhängig von der degenerativen Höhenminderung durch Abbau extrazellulärer Matrix. (41)

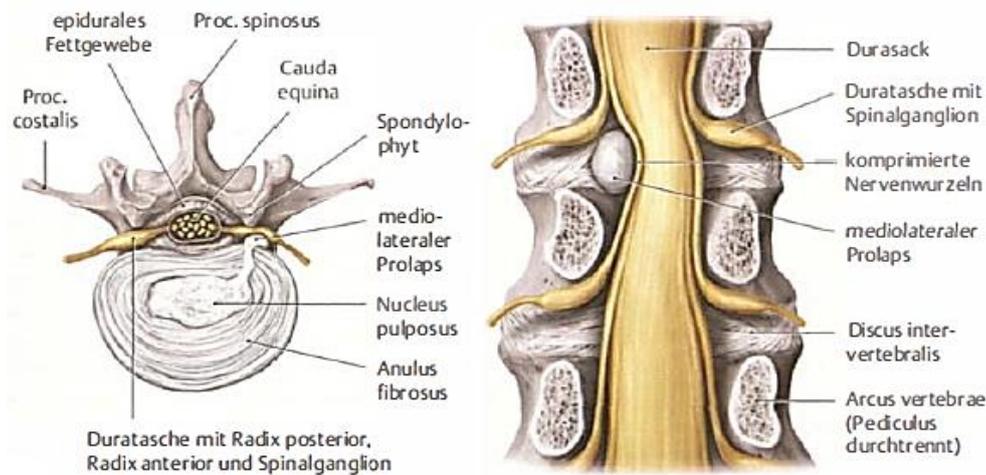


Abbildung 10: mediolateraler Bandscheibenprolaps mit Ansicht von kranial (links); Ansicht von dorsal (rechts) (die Wirbelbögen sind auf Höhe der Pediculi entfernt worden) (1)

Mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages.

3.2.3 Histologie des Bandscheibenvorfalls

Im Rahmen der Bandscheibendegeneration kommt es zu einer deutlichen Höhenminderung der Bandscheibe mit Verlust der extrazellulären Matrix. Grundsätzlich erfolgt der Abbau von Extrazellulärmatrix im Gewebe durch Zellen aus dem Makrophagen- bzw. Monozytensystem, die über phagozytäre Eigenschaften verfügen. Bei einer Vielzahl von Patienten werden degenerative Bandscheibenveränderungen von Herniationen begleitet. In einer Reihe von Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass dieses prolabierte Bandscheibengewebe durch ein zelluläres Infiltrat aus Makrophagen resorbiert wird. Ergänzend wurde festgestellt, dass kein Unterschied in der Apoptoserate der Chondrozyten in prolabierten im Vergleich zu nicht prolabierten Anteilen des Nucleus pulposus besteht. Dies kann dafür sprechen, dass die verbleibenden intradiskalen Anteile des Nucleus ähnlich pathologisch verändert sind oder fälschlicherweise als ähnlich pathologisch verändert identifiziert werden. (54) Interessanterweise tritt diese Höhenminderung jedoch auch bei Patienten auf, die keinen Bandscheibenvorfall aufweisen, sodass eine pathologische oder physiologische Ursache für eine matrixabbaubedingte Höhenminderung schwer zu differenzieren ist. Ein Hauptmarker pathologischer Bandscheibendegeneration wird in einem entzündlichen Prozess gesehen (siehe Kapitel 3.2.1). (40)

3.2.4 Symptomatik und Schmerzpathologie des lumbalen Bandscheibenvorfalls

Bandscheibenvorfälle können asymptomatisch verlaufen. Als Ursache wird hierfür die Notwendigkeit eines immunologisch-entzündlichen Prozesses (Autoimmunreaktion) zur Schmerzauslösung gesehen, sodass 20-30 % der Bandscheibenvorfälle keine Schmerzen

verursachen. (55) Allgemeine Symptome sind häufig ein Klopf- oder Druckschmerz über der Wirbelsäule, ein einseitiger paravertebraler Hartspann sowie ein Husten-, Press- und Niesschmerz. Grundsätzlich und als guter klinischer Indikator für einen Bandscheibenvorfall lässt sich der (provozierbare) „Beinschmerz“ von dem allgemeinen und häufigen „Kreuzschmerz“ unterscheiden. (16)

Mediale Diskushernien führen meist zu schlaffen Lähmungen bis hin zum Cauda- oder Conussyndrom, das notfallmäßig operiert werden muss. Laterale Bandscheibenvorfälle führen klassischerweise zu rezidivierenden akuten Rückenschmerzen insbesondere bei Rumpfdrehung und beim Aufstehen und können radikuläre Ausfallerscheinungen hervorrufen. (56)

Der lokale Kreuzschmerz wird bei einem medianen Bandscheibenvorfall durch Dehnung des Anulus fibrosus und Ausschüttung inflammatorischer Substanzen und/ oder Druck auf das hintere Längsband ausgelöst und kann isoliert ohne Beinschmerz vorhanden sein. (16) Durch direkte Kompression/ Reizung oder Schädigung einer benachbarten Nervenwurzel kann es durch einen Bandscheibenprolaps zu einem segmental orientierten Schmerz mit Hyp- oder Anästhesie im entsprechenden Dermatom und Paresen oder Plegien im Bereich der Kennmuskeln des betroffenen Nervens in der unteren Extremität führen. Dieser Schmerz wird als radikulärer Schmerz, die Ausfallerscheinungen im allgemeinen als radikuläre Symptomatik oder Radikulärsyndrom, bezeichnet. Klassischerweise lässt sich die Schmerzintensität durch Provokation verstärken, indem man die Nervenwurzel dehnt (Lasègue-Zeichen/ Bragard-Test). (55) Handelt es sich ursächlich um einen lumbalen Bandscheibenvorfall spricht man auch von der Lumboischialgie. Je nach Anzahl der betroffenen Wurzeln handelt es sich um eine mono- und polyradikuläres Syndrom.

Auch ohne bildmorphologischen Nachweis einer Wurzelkompression kann es zu ausstrahlenden Schmerzen kommen. Diese breiten sich nicht dermatombezogen aus, haben keine neurologischen Begleitausfälle und werden als pseudoradikuläre Schmerzen bezeichnet. Sie umfassen insbesondere komorbide myofasziale Schmerzsyndrome aber auch Differentialdiagnosen. Man begründet diese Schmerzen auf mechanischer Bedrängung und entzündlichen Prozessen, die zu wechselnden Irritationszuständen der Nozizeptoren in der Nervenwurzel, in Wirbelgelenkkapseln und Bändern mit entsprechender reflektorischer Muskelreaktion (Tonuserhöhung) und konsekutiver Schmerzverstärkung führen. (55)

In der degenerierten Bandscheibe entstehen nozizeptive Schmerzen durch Aktivierung freier Nervenendigungen, die über marklose C-Fasern oder dünne markhaltige A δ -Fasern mit dem Rückenmark und dem Hirnstamm verbunden sind und dort den „Schmerz“ als Ergebnis der

nozizeptiven Aktivität interpretieren. Nozizeptoren (Mechano-, Mechano-Hitze und polymodale Nozizeptoren) werden durch starke oder gewebsschädigende mechanische Reize, durch Hitze über 43-45 °C und durch chemische Schadreize aktiviert. So reagieren sie über verschiedene Natriumkanäle auf pH-Senkungen (Wasserstoffionen-Steigerung), welche meist Entzündungen, oxidativen Stress und Ischämien entsprechen, und auf ATP und andere intrazelluläre Stoffwechselprodukte, die ubiquitär vorkommen, extrazellulär Gewebeschäden signalisieren und wiederum Einfluss auf die Induktion von Proteasen und Zytokinen nehmen. Eine Sensibilisierung des Nozizeptors erfolgt durch Bindung von Substanzen wie Prostaglandin E2, Adenosin, Bradykinin und Serotonin. (16) (57)

Die histopathologischen Veränderungen der Bandscheibendegeneration und die morphologischen Veränderungen der angrenzenden Wirbelkörper führen langfristig zu einer Chronifizierung des Reizzustandes, der auch durch die lokale Freisetzung von Neuropeptiden aus freien Nervenendigungen eine neurogene Entzündung auslöst und damit die neuropathischen Schmerzen langfristig verstärkt. (5) (57)

Zusätzlich zu den eben genannten neurogenen und nozizeptiven Veränderungen ist in experimentellen in vivo Untersuchungen durch direkte Stimulation des Anulus fibrosus der Bandscheibe Schmerzauslösung nachgewiesen worden, die als „diskogener Schmerz“ bezeichnet wird. (5)

Ein weiterer Faktor chronischer Schmerzveränderung ist die Erhöhung der Innervationsdichte freier neuropeptidhaltiger Nervenendigungen (insb. Substanz-P-haltige Endigungen), die in inflammatorisch verändertem, chronisch degeneriertem Gewebe zu einer Schmerzverstärkung führen. (57) In der gesunden Bandscheibe wird das Einwachsen dieser Nervenendigungen u.a. durch die Barrierefunktion der hochkonzentrierten und Nerveninvasion-hemmenden Chondrotinsulfate der Matrixproteine vermieden. Die während der Degeneration beobachtete Veränderung der Proteinzusammensetzung mit einer Zunahme des Keratinsulfates und einem proteolytischen Abbau des Aggrecans stören vermutlich diese Barrierefunktion. Das Zusammenspiel inflammatorischer Zytokine und Neurotrophine scheinen den Änderungsprozess maßgeblich zu beeinflussen. Insbesondere die gesteigerte ADAMTS4/5-Aktivität fördert vermutlich das axonale Wachstum. Eine Korrelation der Blutgefäß- und Nerveneinsprossung aufgrund der durch Endothel exprimierten Nervenwachstumsfaktoren (NGF) und BDNFs (brain-derived neurotrophic factors), sowie assoziierte Rezeptoren, wird diskutiert. Eine geringe Faktorexpression wurde auch in Knorpelzellen der Bandscheibe beobachtet, die wiederum die

Kanalexpression der Nervenzellen beeinflussen und die Protonensensibilität und damit die Sensitivität für ischämisches und entzündliches Schmerzempfinden steigern. (57) (58)

Zusammengefasst können sowohl die histologischen und molekularen Veränderungen mit begleitender Neovaskularisation und -innervation, sowie Inflammation der Bandscheibe und der Endplatten, die reaktiven Veränderungen (bspw. Ossifikation und Sklerosierung) als auch die Kompression von Spinalnervenzwurzeln und der Bandscheibe selbst zu Schmerzsymptomen bei dem betroffenen Patienten führen. (58)

3.3 Diagnostische Methoden lumbaler Bandscheibenvorfälle und dadurch bedingter Degeneration

Wie oben beschrieben, leiden symptomatische Patienten mit Bandscheibenvorfällen klassischerweise an Bein-, Kreuzschmerzen oder radikulären Symptomen. Der Kreuzschmerz ist die zweithäufigste Schmerzform und nicht immer Ursache einer schweren, therapiebedürftigen Erkrankung. Ziel der Diagnostik ist der Ausschluss von Warnhinweisen für Notfälle („red flags“), therapiebedürftiger oder extravertebrogenen Ursachen der Beschwerden mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, und wenn indiziert, weiterführender Diagnostik. Vermieden werden sollen hierbei unnötige, belastende Untersuchungen, die keine therapeutische Konsequenz haben und neben zu erkennenden Risikofaktoren Schmerzchronifizierung begünstigen können. (23)

Durch eine sorgfältige Anamnese und die klinische Untersuchung ohne Hinweise auf akut behandlungsbedürftige Verläufe lässt sich kein Nachteil durch verzögerte diagnostische Maßnahmen finden. Folglich wird zur Vermeidung einer iatrogenen Fixierung, möglichen Chronifizierung der Schmerzen, Patientenbelastung und zur Kostenersparnis eine weiterführende Diagnostik erst nach 4-8 Wochen (je nach Quelle) Symptompersistenz empfohlen. Bei langanhaltender Arbeitsunfähigkeit, Symptomzunahme oder neu aufgetretenen Warnhinweisen für Notfälle ist eine weiterführende Diagnostik vorzuziehen. (23) (59)

Klassische Warnhinweise umfassen Entzündungen, Traumata, Immunsuppression, Osteoporose in der Anamnese, Nervendehnungsschmerz der unteren Extremität, neurologische Ausfallerscheinungen, Druck- oder Stauchungsschmerz der Wirbelsäule, Flankenklopfeschmerz, Änderungen der Vigilanz oder Vitalparameter und das Vorliegen von Fieber, Gewichtsverlust oder hohem Alter. Hier sollten eine Fraktur, Infektion, chronische oder autoimmune Grunderkrankungen/ Entzündung, Radikulopathie/ Neuropathie oder ein zugrundeliegendes Tumorgeschehen dringlich ausgeschlossen werden. Initial hinweisend und empfohlen sind hier insbesondere die laborchemische und die bildgebende Diagnostik. (21) (23)

3.3.1 Klinische Bandscheibenvorfalldiagnostik

Die Basisuntersuchung bei Kreuz- und Beinschmerzpatienten umfasst die klassische klinische Untersuchung mit Anamnese, Inspektion, Palpation mit Prüfung lokaler Druckschmerzen über den Procc. spinosi und der Sensibilität, orientierender Beweglichkeitsprüfung, Kraft- und Tonusprüfung (auch perianal) und Nervendehnungstests (nach Lasègue und Bragard). (23)

Ausstrahlende Schmerzen sind hierbei möglicher Hinweis auf eine radikuläre Symptomatik. Anamnestisch sollten hier genauere Informationen zur Schmerzsymptomatik, begleitenden muskulären Schwäche, Gefühlsstörungen in den Beinen, Blasen- und Mastdarmlähmungen/ -entleerungsstörungen oder Claudicatio intermittens spinalis Symptomatik erfragt und die korrelierende neurologische Diagnostik inklusive Muskeleigenreflexstatus untersucht werden. (16) (23)

Am häufigsten sind lumbale Radikulopathien Folge eines Bandscheibenvorfalles. Differentialdiagnostisch sollten Wirbelkörperfrakturen, Spondylolisthesen, die Spondylarthritis ankylosans, pseudoradikuläre Syndrome, die diabetische Polyneuropathie, periphere Nervenläsionen, raumfordernde Prozesse (Blutungen, Tumore/ Metastasen, knöcherne degenerative Veränderungen, Hypertrophie der Ligg. flava), entzündliche Prozesse (Abszess, Lyme-Radikulitis, Spondylodiszitis, Zoster, Guillain-Barré-Syndrom, etc.) klinisch und apparativ ausgeschlossen werden. Trotz bildmorphologischem Nachweis eines Prolapses sollte bedacht werden, dass ein hoher Prozentsatz asymptomatischer Diskushernien vorkommen. Zu den unspezifischen und vermutlich komorbiden Erkrankungen gehören segmentale Dysfunktionen, gestörte Muskelfunktionen, Muskelverkürzungen, Bindegewebsveränderungen und andere systemische Probleme. (16) (18) (22)

Laut der aktuellen Leitlinie zu Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik sind die Indikationen für den Einsatz bildgebender Verfahren besonders starke Schmerzen, therapieresistente Beschwerden (unkomplizierte Schmerzen nach 4 Wochen, radikuläre Schmerzen nach 1-2 Wochen), ausgeprägte neurologische Störungen, Warnhinweis auf entzündlich-malignen Prozess oder Traumata, bestehender Verdacht auf segmentale Instabilitäten oder eine rheumatologische Grunderkrankung. (22)

Bei akutem Schmerz und bestehender Indikation ist in der Regel eine Kernspintomographie (MRT) Methode der Wahl. (22) Die konventionelle Röntgendiagnostik der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte in 2 Ebenen ergibt Hinweise auf Veränderungen der knöchernen Strukturen (insbesondere bei anamnestischem Trauma), sekundäre Hinweise auf degenerative

Prozesse, rheumatische Grundursachen und insbesondere bei der Durchführung von Funktionsaufnahmen (Flexions- bzw. Extensionsaufnahmen) Hinweise für segmentale Instabilitäten. Ergänzend und insbesondere zum sicheren Frakturausschluss kann eine Computertomographie (CT) indiziert sein. Wenn unklare oder therapieresistente Befunde vorliegen. Dann sollte auch ohne Nativuntersuchung eine MRT-Untersuchung erfolgen. (22)

In der MRT werden Weichteilveränderungen und die Luxation von Bandscheibensequestern meist besser erfasst als in der CT. Die Sensitivität der MRT zum Nachweis einer Nervenwurzelkompression ist hoch, die Spezifität jedoch gering, so dass der klinische Befund immer mit der Bildgebung korreliert werden muss. Das CT ist bei der Beurteilung knöcherner Veränderungen sowie foraminaler und extraspinaler Bandscheibenvorfälle mitunter überlegen. (16)

3.3.2 MRT in der Bandscheibenvorfalldiagnostik

Wie in Kapitel 3.3.1 Klinische Bandscheibenvorfalldiagnostik beschrieben, ist die Kernspintomographie bei Verdacht auf einen Bandscheibenvorfall die diagnostische Methode der Wahl. (59) (22)

Indiziert ist die MRT bei radikulären Symptomen innerhalb von 2 Wochen. Bei akutem Conus- oder Caudasyndrom sollte sie notfallmäßig durchgeführt werden. Liegen therapieresistente unspezifische Rückenschmerzen vor, so sollte sie zur Komplettierung der Diagnostik nach 4-8 Wochen in Erwägung gezogen werden, da viele weitere differentialdiagnostisch mögliche Schmerzinduktoren mittels MRT ausgeschlossen oder erkannt werden können. (23) (59)

Die Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT) ist ein Schnittbildverfahren ohne Verwendung von Röntgenstrahlung. Sie basieren auf der physikalischen Eigenschaft von Protonen einen Eigendrehimpuls (Kernspin) zu besitzen. In einem starken Magnetfeld, welches durch die Magnetresonanztomographen geschaffen wird, sind Protonen in einem Körper erregbar und zur Resonanz fähig. Nach der Anregung geben Protonen ihre aufgenommene Energie in Form eines magnetischen Impulses wieder ab. Dies kann technisch gemessen und die Relaxation in verschiedenen Konstanten zur Bildberechnung genutzt werden. Nach Bilderzeugung entsteht ein digital dargestelltes Bild. Hierbei hängt der Bildkontrast, von den Gewebeparametern (T1, T2, Protonendichte), Sequenzparametern (TR, TE) und dem Sequenztyp ab. (60) Auf Basis der Protonendichte lassen sich mittels Kontrasten Weichteilstrukturen und damit die Bandscheibenmorphologie und ihr Wassergehalt darstellen. Aufgrund dieser diagnostischen

Potenz ist die MRT das am häufigsten genutzte Verfahren, um Bandscheibendegeneration zu beurteilen. (61)

In T2-gewichteten MRT-Bildern nicht degenerierter Bandscheiben stellt sich der Nucleus und der Innere Anulus mit einem hellen Signal (hyperintens), der äußere Anulus fibrosus hingegen hypointens dar. Bandscheibendegeneration wird mit einer Signalreduktion des Nucleus pulposus und des inneren Anulus in Verbindung gebracht. So ist in fortgeschrittenen Stadien aufgrund fehlenden Kontrastes MRT-morphologisch keine Differenzierung der Bandscheibenstrukturen mehr möglich. Im weiteren Verlauf kommt es zur Höhenminderung der Bandscheibe (siehe Kapitel 4.3.2.1.2 Pfirmann-Klassifikation). (61)

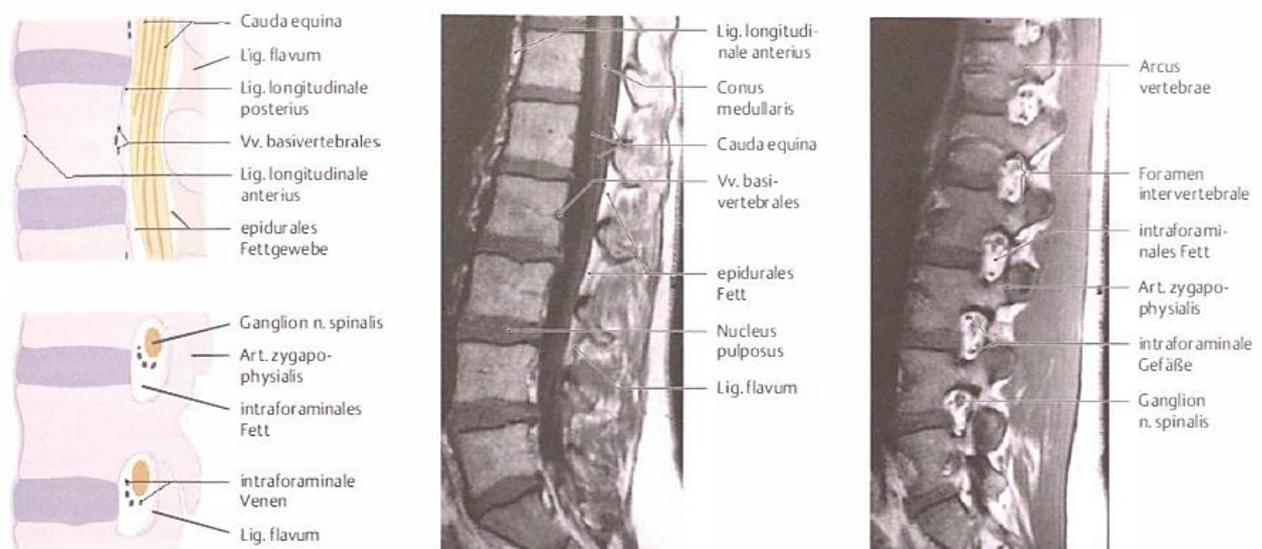


Abbildung 11: Die MRT in der Diagnostik des Bandscheibenvorfalles und der Bandscheibendegeneration (1) Mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages.

Die Kernspintomographie bietet neben fehlender ionisierender Strahlenbelastung viele Vorteile: im Vergleich zu anderen Methoden bietet sie eine bessere Beurteilbarkeit des Knochenmarks, des Spinalkanals mit seiner Binnenstruktur, der ligamentären Strukturen und der wirbelsäulennahen Weichteile, so dass auch Spinalwurzelkompression oder Spinalkanalengen objektivierbar werden. (22) (62) Auch der Ödematisierungs- oder Verfettungsgrad der anliegenden Endplatten (siehe Kapitel 4.3.2.1.1 Modic-Klassifikation), Facettengelenksdegeneration, Anterio- oder Retrolisthesis und andere pathologische Veränderungen können dargestellt werden. (59)

In klinischen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass ein fortgeschrittene MRT-morphologische Bandscheibendegeneration mit der klinischen Patientenerscheinung (insbesondere Schmerzen) assoziiert ist. (63) In der histologischen Korrelation wurde

nachgewiesen, dass die Signalintensität der T2-gewichteten MRT mit dem Wasser- und Proteoglykangehalt der Bandscheibe korreliert (Hypointens entspricht Wasserverlust). (7)

Bei der MRT-Diagnostik ist dringlich zu bedenken, dass bildmorphologisch imponierende Befunde auch bei asymptomatischen Patienten anzutreffen sind und grundsätzlich eine klinische Korrelation gefunden werden muss. (59) (63) Weiterhin wurde in der histologischen Korrelation durch mehrere Studien nachgewiesen, dass die MRT insbesondere fortgeschrittene Degenerationsstadien darstellt. (7)

3.4 Therapieverfahren lumbaler Bandscheibenvorfälle

Die Literatur unterscheidet konservative von (semi-)invasiven und operativen Therapiemethoden. (5)

Führt ein Bandscheibenprolaps zu einem Conus- oder Caudasyndrom, liegen eine schlaffe Lähmung und/ oder motorische Ausfälle von mehr als Kraftgrad 3/5 vor, so liegt eine absolute Operationsindikation vor; eine Operation sollte schnellstmöglich (innerhalb 48h) erfolgen. (16) (22)

Grundsätzlich stellen asymptotische oder reine lumbale Rückenschmerzen ohne begleitende radikuläre Symptomatik bei Nachweis einer lumbalen Diskusherniation keine Operationsindikation dar. Liegt hingegen eine radikuläre Symptomatik mit Schmerzen ohne Lähmungen >3/5 trotz konservativer Maßnahmen länger als 6-12 Wochen vor, so besteht eine relative Operationsindikation. (22)

Konservative Maßnahmen sollten nach Ausschluss von differentialdiagnostisch zu berücksichtigenden gefährlichen Verläufen vorgezogen werden. (16) (22)

Ohne Vorliegen einer sofortigen Operationsindikation sollten vorrangig konservativen Maßnahmen angewandt werden. Etabliert sind insbesondere die Patientenedukation, eine medikamentöse Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema, Bewegungstherapie, physio-, ergo- und sporttherapeutische Maßnahmen inklusive physikalischer Maßnahmen sowie die Verhaltens- und psychologische Schmerztherapie. Die Indikationen variieren je nach Symptomstadium (akut, subakut, chronifiziert, postoperativ). (16) (22)

Als konservative invasive Therapieoption werden zusätzlich bei Versagen o.g. Methoden verschiedene peri- und/ oder epineurale Infiltrationsverfahren empfohlen. Hierbei handelt es sich um eine fokale Injektion mit Lokalanästhetikum und/ oder Glukokortikoiden um sowohl akut Schmerzen zu lindern als auch um den Bandscheibenvorfall als Schmerzursache zu definieren (5)

und dessen Wirksamkeit bei degenerativen Bandscheibenerkrankungen bei akuten und chronischen Schmerzpatienten in vielen Studien belegt wurde. (16) (5) (22) Neben einer Schmerzlinderung können auch antientzündliche Schmerzkomponenten therapiert werden, die wiederum zu einer Schmerzreduktion, Desensibilisierung, Herabsetzung der Nervenregbarkeit und zu einer lokalen Durchblutungssteigerung führen. (16) (22) Bei epiduralen Infiltrationen, oder komplizierten anatomischen Verhältnissen kann die periradikuläre Infiltrationstherapie auch CT-gesteuert erfolgen. (26) Hierbei wurde die kurz- und langzeitige Wirksamkeit der periradikulären Therapie insbesondere gegen radikuläre Schmerzsyndrome und weniger gegen Rückenschmerzen belegt. Es bestehen zudem verschiedene invasive perkutane Ablationsverfahren, die bei konservativem Therapieversagen zur Behandlung des Bandscheibenvorfalles Anwendung finden. (3) (5) Methoden umfassen beispielsweise die intradiskale elektrothermische Therapie, die Hochfrequenz-Annuloplastie (5) oder die CT gesteuerte Radiofrequenztherapie. (26)

Komplikationen und Nebenwirkungen der konservativen invasiven Therapiemethoden ergeben sich bei diesen Methoden aus der Invasivität selbst, der applizierten Substanz und/ oder der Strahlenbelastung und sind mit den Vorteilen der Therapie abzuwägen. (16) (5) (22)

Zumeist ist die Symptomatik von Bandscheibenvorfällen und konservativen Therapiemaßnahmen innerhalb von 6 Wochen rückläufig. (18) Bei Schmerzen, die unter konservativer Therapie keine ausreichende Besserung erreichen, kann eine operative Therapie erwogen werden. Die operative Therapie mit der offenen Dekompression bietet laut aktuellem Wissenstand eine schnellere Symptomlinderung (insbesondere der Schmerzen und radikulären Symptomatik) als konservative Therapiemaßnahmen erreichen können, jedoch konnten keine klaren Unterschiede in den Langzeitergebnissen (nach 2 Jahren) im Gruppenvergleich nachgewiesen werden. (26)

Es gibt verschiedene operative Therapieverfahren, die im klinischen Alltag Anwendung finden. Zunehmenden Stellenwert nehmen die Mikrodiskektomie und die Sequestrektomie ein und lösen damit die ehemals angewandte offene Sequesterentfernung ab. Auch endoskopische Verfahren rücken zunehmend in den therapeutischen Fokus. (22)

Bei fortgeschrittenen Degenerationsstadien mit begleitendem chronischen Schmerzsyndrom und/ oder prä-/ intraoperativer Instabilität kann zur Stabilisierung des betroffenen Segmentes eine Spondylodese indiziert sein. (5) Künstliche Bandscheiben finden bei lumbalen Bandscheibenvorfällen nur selten Anwendung, da die Langzeitergebnisse unzufriedenstellend sind und die klinische Wirksamkeit weiterhin wissenschaftlich bewertet werden muss. Auch interspinöse Interponate werden eingesetzt. (16) (22)

Zur chronischen Schmerzreduktion degenerierter Bandscheiben therapieresistenter Patienten oder hohem Risikoprofil werden auch rein symptomatische Methoden wie die Rückenmarksstimulation via Schrittmacherimplantation oder Medikamentendepotimplantation eingesetzt. (5)

Es gibt multiple moderne Therapieansätze, deren Sicherheit und langfristige Wirksamkeit noch weiter erforscht werden. Hierzu gehören die Anti-TNF α -Antikörper-Therapie, Antibiotika- und Bisphosphateneinnahme (10) und verschiedene Weiterentwicklungen invasiver und operativer Verfahren u.a. die Ozonchemonukleolyse und die Bandscheibenimplantation. (24)

3.4.1 Etablierte operative Therapieverfahren

Im Laufe der modernen Medizingeschichte wurden verschiedene operative Therapieverfahren entwickelt, um die Symptome des Bandscheibenvorfalles zu behandeln. Die Indikationsstellung und die Risikoabschätzung sind dabei grundsätzlich vom Operateur abzuwägen.

Eine konventionelle offene Diskektomie beschreibt die Entfernung des Sequesters und der betroffenen Bandscheibe oder die Flavektomie zur Dekompression. (12) Sie findet insbesondere bei Notfalldiagnosen oder schweren Begleiterkrankungen Anwendung. Zusätzlich kann eine (Hemi-) Laminektomie notwendig sein. (22)

Die klassische Methode wurde mit der Zeit und Verfügbarkeit moderner Technologien und dem Anspruch der Minimalinvasivität weiterentwickelt und mikrochirurgische sowie endoskopische Verfahren wurden genutzt. Können mikrochirurgische Verfahren fast grenzenlos angewandt werden, so bestehen einzelne Kontraindikationen für die endoskopischen Verfahren (bspw. Sequestrierung) der lumbalen Wirbelsäulen Chirurgie. Mithilfe der Erweiterung der nun etablierten Verfahren können bspw. bei der selektiven endoskopischen Diskektomie und zusätzlicher intraoperativer Chromo-Diskographie degenerierte Bandscheibenanteile markiert werden und somit deren Entfernung trotz eingeschränkter Sicht gezielter und vollständiger erfolgen. (5) (16)

Oft wird nur eine geringe Überlegenheit operativer Verfahren gegenüber konservativem Therapieregimen beschrieben. Ein Hauptvorteil an der operativen Versorgung ist eine langfristige höhere Patientenzufriedenheit sowie die Tendenz der besseren Schmerzreduktion und besseren Funktionswerten nach Operation im Vergleich zur konservativen Therapie. Unterschiede in den 10 Jahres-Follow-Ups hätten in Revisionsoperationen, Behinderungsgrad und klinischen Parametern nicht bestanden. (16)

Vermutlich führt eine frühzeitige operative Versorgung (innerhalb 48h) zu einer schnelleren Rehabilitation und Schmerzreduktion. Einer Studie zufolge ist der Outcome kranialer lumbaler Bandscheibenvorfälle besser als jenes kaudaler; Patienten mit führender radikulärer Symptomatik

hätten eine bessere Schmerzreduktion in den Kurzzeitergebnissen. Psychische Vorerkrankungen wie die Depression und die Angststörung beeinflussten das postoperative Ergebnis für Lebensqualität negativ. (16)

Laut der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie beträgt die Letalitätsrate aller Bandscheibenoperationen 0,0132 % mit einer Komplikationsrate von 2,56 % (64) An weiteren Komplikationen wurden bei allen operativen Verfahren eine Reoperationsrate von 12 % festgestellt. Bei 4 % der Patienten käme es postoperativ zur Anschlussinstabilität (4 %) und bei 38 % innerhalb 2 Jahren zu Fusionsoperation zur Therapie chronischer Schmerzen (mit und ohne Dekompression). (16) (22)

Mochida et al. und andere Studien weisen nach, dass eine Erhaltung des Nucleus pulposus zu gleichen bis besseren postoperativen Ergebnissen (objektive und subjektive Faktoren) mit einer geringeren Komplikationsrate führt als die vollständige Entfernung. (16) (65) (66) So sei die mikrochirurgische Technik der offenen Sequesterentfernung auch komplikationsärmer bei einer Rate von ca. 3 %. (16)

Übertragbare Studien zu den Langzeitergebnissen der operativen Therapieformen sind selten. Eine Quelle konstatiert eine Verbesserung der Lebensqualität bei ca. 85 % der Fälle, die nach 7 Jahren immer noch Bestand hat. (67)

3.4.1.1 Sequestrektomie

Der mikrochirurgische Zugang durch das interlaminare Fenster entspricht der Sequestrektomie. Die Begriffe Microdiskektomie und mikrochirurgische Diskektomie werden synonym verwendet. Hierbei handelt es sich, anders als der Name vermuten lässt, nicht um eine vollständige Entfernung der Bandscheibe, sondern lediglich um die Entfernung der hernierten Anteile (Sequester) des Diskus mit dem Ziel der Dekompression neuraler Strukturen. (5)

Der Begriff mikrochirurgische Diskektomie beschreibt die Entfernung hernierter Bandscheibenanteile durch einen limitierten dorsalen Zugang unter Zuhilfenahme eines Operationsmikroskops und mikrochirurgischer Instrumentierung. (5)

Indikationen für die lumbale Sequestrektomie umfassen mediale, paramediane, intra- und extraforaminale Bandscheibenvorfälle, subligamentäre und epidurale Extrusionen mit oder ohne Sequestrierung sowie Herniationen der Bandscheibe mit lateraler oder zentraler Spinalkanalstenose auch bei resultierender asymptomatischer Segmentinstabilität. (5)

Aufgrund der anatomischen Begebenheiten wurden verschiedene Zugangswege zu verschiedenen Hernienlokalisationen der Bandscheibe entwickelt. Laterale Bandscheibenvorfälle bspw. sollten sowohl paramedian-interlaminal als auch extraforaminal zugegangen werden. (5)

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Komplikationsrate der mikrochirurgischen Diskektomie. Die Angaben hierzu schwanken zwischen 1,5 % und 15,8 %. Grundsätzlich sei die mikrochirurgische Therapie komplikationsärmer als die nicht-mikrochirurgische Diskektomie. Komplikationen umfassen - in absteigender Häufigkeit - Spondylodiszitis, Urinverhalt, perineurale Fibrose, oberflächliche Wundinfektionen, Duraverletzungen, tiefe Beinvenenthrombose, postoperative Segmentinstabilität, Bandscheibenrauminfektionen, Nervenwurzelverletzungen, Lagerungsschäden, Caudasyndrom und epidurale Hämorrhagie. (5)

Eine Untersuchung an 16 Patienten im Rahmen der ADCT-Studie zeigt, dass 3 Monate postoperativ bei mehr als 80 % der Patienten eine reduzierte Hydratation der Bandscheibe festzustellen war, die sich 2 Jahre postoperativ nur bei 25 % der Patienten normalisiert hatte. Insgesamt war 3 Monate bis 2 Jahre postoperativ bei den Patienten ein deutlicher Verlust der Wasserbindungskapazität der Bandscheiben zu beobachten, wie Messungen der Signalintensität mittels MRT ergaben. (2)

Verglichen mit der konventionellen Diskektomie wurde in verschiedenen Studien ähnliche Reherniations- und andere Komplikationsraten bei ähnlicher erfolgreicher Reduktion radikulärer Schmerzen nachgewiesen. (68) (69) (70) Vorteile sehen Autoren in einer geringeren Inzidenz erneut auftretender Rückenschmerzen und in höheren Zufriedenheitsraten der mittels Sequestrektomie therapierten Patienten. (71)

3.4.1.2 Autologe bandscheibenentstammende Chondrozytentransplantation (ADCT)

Neue Technologien des so genannten "tissue engineering" ermöglichen neue Ansätze der klinischen orthopädischen Anwendbarkeit. Die Technik der in vitro Züchtung zellulären Gewebes nutzt heute verschiedene Verfahren wie Gentherapie, Wachstumsfaktoren und andere Adjuvantien. (32) Wissenschaftliche Untersuchungen konnten die erfolgreiche Züchtung von Knorpelzellen aus der sequestrierten Bandscheibe nachweisen; im Laufe der Zeit führten diese Erkenntnisse zu einem Standardverfahren der Chondrozytenkultivierung. (5) Es wurde so bspw. signifikant nachgewiesen, dass selbst bei schwer degenerierten Bandscheibenzellen in vitro eine Zytokinantwort auf TGF β 1 und IGF1 mit verbesserter Extrazellulärmatrixsynthese erzielt werden

kann. (72) Aus diesen in vitro Verfahren heraus sowie dem allgemeinen wissenschaftlichen Zugewinn über die Bandscheibenhistologie und -physiologie wurde das Konzept der autologen Zelltransplantation entwickelt. (32)

Ziel der neuen Biotherapie ist es, durch Rekonstruktion des prolabierte und entfernte Nucleus pulposus die funktionelle histologische Struktur der Bandscheibe, die eine Defektsituation aufweist, wiederherzustellen. Zugleich soll der damit verbundene physiologische Metabolismus und die Biomechanik des Wirbelsäulensegmentes restituiert werden. (3) (5) Grundlage hierfür ist ein dreistufiges Modell:

1. Therapie der anatomischen Pathologie und Symptomlinderung, um den natürlichen Heilungsprozess zu ermöglichen;
2. Stabilisierung der Bandscheibenhöhe, um eine Nervenkompression zu reduzieren;
3. Wiederherstellung des Nucleus pulposus und der dazugehörigen Matrix, um das Stoffwechselgleichgewicht zu erhalten. (5)

Die Grundsätze der ADCT-Therapie der Bandscheibe wurden gemäß des o.g. Modells entwickelt. Aus den in einer Mikrodiskektomie aus dem Sequester gewonnenen zellulären Strukturen werden Knorpelzellen angezüchtet, die nach abgeschlossener Anulusheilung (ca. 3 Monate) in einem zweiten Eingriff mit einer Trägersubstanz (ursprünglich Kochsalzlösung) in den Nucleus transplantiert werden. (5)

Dieses Verfahren wurde an einem Hundeexperiment durch Meisel et al. erprobt und ein Einheilen der transplantierten Zellen unter Erhaltung ihrer Funktion in der Bandscheibe nachgewiesen. Sowohl MRT-morphologisch als auch histopathologisch konnten nach 12 Monaten zum Teil signifikant physiologischere Stati in den transplantierten Bandscheiben nachgewiesen werden. Insbesondere eine größere Matrixproteoglykandichte des Nucleus pulposus mit Produktion von Kollagen I und II stellten hierfür die Begründung dar. (2) (5)

Nach DIN EN ISO 9001 Standardisierung der Kultivierungsmethode wurde die autologe Chondrozytentransplantation 1997 als Medikament in Deutschland zugelassen. (5)

Zum Nachweis der Sicherheit der ADCT am Menschen folgte eine klinische Studie an 14 Patienten zwischen 17 und 46 Jahren. Alle Patienten hatten einen lumbalen Bandscheibenvorfall erlitten, zumeist traumatischer Genese, bei dem eine Indikation zur operativen Therapie bestand. Alle Patienten wurden einer Sequestrektomie und nach 3 Monaten einer ADCT unterzogen. Vor der Transplantation wurde intraoperativ mittels Volumendruckmessung die sichere Bandscheibenvernarbung/ -heilung nachgewiesen. Die Transplantation wurde fluoroskopisch

assistiert. Postoperativ wurde eine 12 stündige Bettruhe vorgegeben, 3 Wochen postoperativ sollte von den Patienten eine Orthese getragen werden. Bei den Patienten kam es zu keiner Höhenreduktion der Bandscheibe und zu keiner Degeneration der angrenzenden Endplatten innerhalb von 36 Monaten. Weiterhin kam es bei allen Patienten zu einer Besserung der sensorischen und motorischen Defizite. Die finale Studienanalyse zeigte auf, dass die Therapiemethode der ADCT am Menschen sowohl Sicherheit bot; eine Wirksamkeit betreffend Erhalt der Bandscheibenhöhe und der funktionellen Wiederherstellung des Patienten war gegeben. (2) (5)

Nachdem die sichere Anwendbarkeit der ADCT nachgewiesen war, wurde eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie veranlasst, um das klinische Outcome einer größeren Patientenpopulation und zugleich die Langzeiterfolge der Therapie zu beurteilen. Diese Studie mit der Bezeichnung „EuroDisc“-Studie verarbeitet die Daten, welche von der Neurochirurgie des BG Klinikum Bergmannstrost erhoben wurden. Diese Daten werden für diese Doktorarbeit verwendet. Die Patienten der Mustergruppe hatten einen lumbalen monosegmentalen Bandscheibenvorfall erlitten; konservative Therapiemethoden hatten bei ihnen versagt. Genauere Angaben zum Studienablauf folgen in Kapitel 4.1 Studiendesign der zugrundeliegenden ADCT-Studie. (2) (3) (5)

Als Interimsanalyse der EuroDisc-Studie (veröffentlicht) wurden die 28 ersten Patienten ausgewertet, die 24 Monate postoperativ untersucht wurden. Diese Patienten entstammten 3 verschiedenen Studienzentren. Per Randomisierung wurden 12 Patienten der Interventionsgruppe (ADCT) und 16 der Kontrollgruppe zugeteilt. (2) (4)

Ausgewertet wurden die Datensätze „Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire“ und „Quebec back-pain disability Scale“ (QBPD), (73) ferner MRT-Untersuchungen welche Messungen der Bandscheibenhöhe und des Flüssigkeitsgehaltes der Bandscheibe ergaben. (2) (4)

Als Ergebnis wurde eine substantielle Reduktion der Patientenschmerzen und -einschränkungen durch die operative Versorgung und eine Progredienz der Reduktionstendenz in der ADCT-Gruppe durch statistische Beurteilung der Fragebögen festgestellt. Die Analyse der MRT-Messungen ergab keine Unterschiede in der durchschnittlichen Bandscheibenhöhe bei den 2 untersuchten Gruppen. (2) (4)

4 Patienten und Methodik

Die für die Auswertung genutzten Dokumente und Untersuchungen waren alle in der Neurochirurgie der BG Kliniken Bergmannstrost archiviert oder digital gespeichert. Zur Systematisierung hat die Autorin 3 Datensätze erstellt. Diese sind nicht im Text der Dissertation selbst enthalten, sondern getrennt digital erfasst und werden mit ihr eingereicht. Ein USB-Stick enthält die folgenden Dateien:

Das Dokument „Dissertation.docx“ und „Dissertation.pdf“ stellen die digitale Version dieser Arbeit dar. Die Datei „Rohdatensatz.xls“ enthält die durch die Arbeitsgruppe digitalisierten Daten aus den Case Report Files der ADCT-Studie. „Messungen.xls“ umfasst alle für die Arbeitsgruppe erhobenen MRT-Nachmessungen, die die Autorin selbstständig erhobenen hat. Die Datei „Tabellen und Statistik.sav“ enthält die zugrundeliegenden Daten der Dissertation und deren statistische Auswertung. Die Statistik hat nicht die Autorin selbst gefertigt, sondern ein wissenschaftlicher Mitarbeiter der BG Kliniken Bergmannstrost in Zusammenarbeit.

Für die vorliegende Monografie wurden die folgenden Programme verwendet: Microsoft Office Word 365, Microsoft Excel 365 und Citavi 5.5. Onlinerecherchen wurden mit der PubMed-Datenbank durchgeführt. Zusätzliche Recherchen erfolgte über das weltweite Netz mittels Internetsuchmaschine www.google.de mit dem Mozilla Firefox Browser 62.0.0. Die Statistik wurde mithilfe von IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 und Microsoft Excel 365 erstellt.

Im Abschnitt Danksagung ist aufgeführt welchen Personen die Autorin sich zu Dank verpflichtet fühlt, weil sie zur Erstellung der Dissertation Beiträge geleistet haben.

4.1 Studiendesign der zugrundeliegenden ADCT-Studie

Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Promotionsarbeit und damit deren Hypothesen wurde im Rahmen der ADCT-Studie (auch EURODISC-Studie) erhobene und archivierte Patientendaten genutzt.

Alle in diesem Abschnitt und deren Unterpunkten beschriebenen Informationen wurden aus dem vertraulichen Studienprotokoll zur „ADCT-Studie Version 1.2.“ vom 17.09.2001 und den dazugehörigen Protokolländerungen 1-3 (vom 29.01.2002, 30.10.2003 und 12.08.2005) mit dem Untertitel „CONFIDENTIAL Clinical Trial Protocol - Assessment of the efficacy and safety of sequestrectomy plus autologous disc derived chondrocyte transplants (ADCT) in comparison to a well accepted surgical procedure (sequestrectomy) for the treatment of lumbar disc herniation“

(VERTRAULICHES Studienprotokoll - Erhebung der Effizienz und Sicherheit der Sequestrektomie plus autologe bandscheibentstammende Chondrozytentransplantation (ADCT) im Vergleich zu einer akzeptierten operativen Therapie (Sequestrektomie) für die Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalls) entnommen. Das Studienprotokoll erhielt von der Ethikkommission der bayerischen Landesärztekammer am 08.11.2001 ein positives Votum und ging am 11.12.2001 im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in der Fachregistratur B Z 172.10/11 ein. Eine Information zur Rücknahme des Ethikvotums liegt nicht vor.

Da dieses Studienprotokoll als „confidential“ klassifiziert wurde, und daher vertraulich zu behandeln ist, werden ausschließlich selektiv Informationen genutzt, die ein besseres Verständnis des Studiendesigns und damit eine Vergleichbarkeit der Arbeit im Rahmen der wissenschaftlichen Weiterentwicklung der Materie ermöglichen.

Wie bereits aufgeführt ist die ADCT-Studie eine multizentrische Phase-III-Studie zur Behandlung des lumbalen Bandscheibenprolapses mittels ADCT. (2) (3) (4) Sie wurde durch die co.don® AG Deutschland finanziert.

Ihre Zielstellung war die Beurteilung der Effizienz und Sicherheit der ADCT im Vergleich zur reinen Sequestrektomie in der Behandlung von lumbalen Bandscheibenvorfällen. Dieser Doktorarbeit liegen ausschließlich die erhobenen Dokumente, Patientendaten und Untersuchungen der neurochirurgischen Abteilung der BG Kliniken Bergmannstrost in Halle (Deutschland), geleitet von Prof. H.J. Meisel, zugrunde.

Die ADCT-Studie wurde unter Respektierung der Vorgaben der „ICH Guideline for Good Clinical Practice“ (74) und der Deklaration von Helsinki (34) durchgeführt. Das Qualitätsmanagement und das Monitoring der Studie unterlagen der Verantwortung der IFE Europe GmbH (Institute for Research and Development - Firmensitz: Essen).

Das geplante Studiendesign war prospektiv, randomisiert, kontrolliert und in der Begutachtung und Auswertung verblindet. Insgesamt sollten 104 Patienten eingeschlossen werden, davon je 52 in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe.

Der im Rahmen der Studienauswertung genutzte Primärparameter war der nach Hudson-Cook modifizierte Fragebogen „Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire“ (Oswestry-Fragebogen der Behinderung durch untere Rückenschmerzen). Ziel ist, rücken-spezifisch körperliche Behinderung bei der Durchführung von Alltagsaktivitäten quantitativ zu bewerten und somit den klinischen Behandlungseffekt der 2 Gruppen zu vergleichen. (73)

Sekundäre Parameter zur Beantwortung des Studienziels waren die „Quebec back-pain disability Scale“ (Rückenschmerzen-Behinderungs-Skala aus Quebec) (73), die „Prolo Scale“ (75), die „Visuelle Analoge Scala für Schmerzen“ (VAS), der „SF-36“-Fragebogen (73), MRT- und konventionell radiologische lumbale Wirbelsäulenbildgebung, unerwünschte Nebenwirkungen/Ereignisse und laborchemisch gewonnene Blutwerte. Die genutzten bildgebenden Verfahren sollten den intervertebralen Zwischenraum, die Wasserspeicherkapazität und die an den Bandscheibenvorfall angrenzenden Endplatten beurteilen.

Voraussetzung für die Teilnahme am Patientenscreening war, dass die Teilnehmer, nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung, die „Einverständniserklärung zum Screening (Voruntersuchung) für eine mögliche Teilnahme an einer klinischen Studie“ („informed consent“), schriftlich per Unterzeichnung eingewilligt hatten. In diese Stufe wurden nur Patienten beider Geschlechter zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr und einem „body mass index“ (BMI) $<28\text{kg/m}^2$ eingeschlossen, denen anhand Anamnese, klinischer und auswärtiger MRT-Untersuchung ein monosegmentaler lumbaler Bandscheibenvorfall zwischen LWK3 und S1 diagnostiziert wurde.

Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung und Unterzeichnung der „Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung“ erhielten alle Patienten die als allgemein angesehene Standardtherapie (68) der Sequestrektomie (innerhalb von 14 Tagen nach der Screeninguntersuchung). Diese wurde nach üblichem Vorgehen (siehe Kapitel 4.1.2 Sequestrektomie) durchgeführt, wobei allen Patienten aus dem entnommenen Sequester eine Biopsie intakten Knorpelgewebes und jene der ADCT-Gruppe zusätzlich 150ml Vollblut zur Chondrozytenkultivierung entnommen wurde (siehe Kapitel 4.1.3 Aufbereitung der autologen bandscheibenentstammenden Chondrozyten). Die Randomisierung der Patienten in Gruppe A (Sequestrektomie + ADCT; Interventionsgruppe) oder Gruppe B (nur Sequestrektomie; Kontrollgruppe) erfolgte während dem operativen Eingriff der Sequestrektomie kurz vor der Hautnaht und nach Entnahme der Bandscheibenbiopsie.

3 Monate postoperativ wurde die „Baseline II“ (V05)-Untersuchung durchgeführt und Patienten der Gruppe A erhielten nach dieser Untersuchung die minimalinvasive standardisierte operative ADCT-Therapie; Patienten der Gruppe B erhielten keinerlei Therapie. Bei der ADCT-Therapie (siehe Kapitel 4.1.4) wurde nach einer Volumendruckmessung der betroffenen Bandscheibe die autolog gezüchtete Zellsuspension in diese transplantiert. Der genaue Vorgang der per Studienprotokoll geplanten Biopsieentnahme und ADCT ist der „Allgemeinen Arbeitsanweisung

zur Durchführung einer Knorpelzelltransplantation der Bandscheibe unter Verwendung von co.don chondrotransplant® AG“ zu entnehmen.

Die Studienlaufzeit war je Patienten mindestens 1 Jahr mit bis zu 4 Jahren „Follow-Up“ (Nachverfolgung) geplant. Die Interimsanalyse zu 38 Patienten wurde durch Meisel et al. und Hohaus et al. publiziert. (2) (3) (4)

Der letzte Patient wurde im November 2006 in die Studie eingeschlossen. Die letzte Untersuchung im Rahmen des 2-Jahres-Follow-Ups wurde im Februar 2008 durchgeführt.

	Zeitpunkt	Therapie/ Maßnahmen	Besonderheiten	Subjektive Untersuchungen	Objektive Untersuchungen
S	1-3 Monate präoperativ Screening	Einverständniserklärung zur Vor-Studie Screeninguntersuchung	Einschluss-/Ausschlusskriterien, Anamnese	Klinische Untersuchung	MRT- und konventionelle Röntgenauswertung
OP	1 Tag präoperativ Operation	Sequestrektomie	Biopsieentnahme	-	-
V0	1. Tag postoperativ Baseline I	Einverständniserklärung, Randomisierung	Einschluss-/Ausschlusskriterien	-	-
V0.5	3 Monate postoperativ Baseline II	ADCT nur für Gruppe A nach den Untersuchungen	Anamnese, Unerwünschte Nebenwirkungen/ Ereignisse	Klinische Untersuchung	MRT- und konventionelle Röntgenauswertung
V4	27 Monate/ ca. 2 Jahre postoperativ (V0) Follow Up	-	Anamnese, Unerwünschte Nebenwirkungen/ Ereignisse	Klinische Untersuchung	MRT- und konventionelle Röntgenauswertung

Tabelle 2: Schematisierte Darstellung des ADCT-Studienablaufes mit Interventionen und Untersuchungen. Als zeitliche akzeptierte Terminabweichungen wurden ab V0.5 +/- 2 Wochen angegeben.

Zur Durchführung dieser Arbeit werden die Kopien der vorgefertigten Fallberichtsformulare genutzt, die alle während der Studie gesammelten Daten der Patienten enthalten und in den Studienzentren aufbewahrt sind. Die Originale wurden zur bearbeitenden IFE Europe GmbH versandt, von wo sie am Ende der Studie an den Sponsor weitergeleitet werden sollten.

4.1.1 Patienten der ADCT-Studie

Wie bereits oben beschrieben wurden Patienten beiderlei Geschlechts zwischen 18 und 60 Jahren und einem BMI $<28\text{kg/m}^2$ in die Studie eingeschlossen, die einen lumbalen Bandscheibenvorfall erlitten hatten. Weitere Bedingung für die Partizipation war zudem die Vorlage von MRT-Untersuchungen mit dem Nachweis einer/s klinisch manifesten monosegmentalen Bandscheibenprotrusion/ -prolaps/ -sequesters zwischen LWK3 und S1 mit weitestgehend intaktem Lig. longitudinale posterior. Zumeist wurden diese MRTs extern des Studienzentrums Bergmannstrost untersucht. Eine vermutete hohe Patientencompliance war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

4.1.1.1 Patientenprofil und Einschlusskriterien

Insgesamt entsprachen 78 Patienten den Einschlusskriterien der Studie, stimmten beiden Einverständniserklärungen zu und nahmen diese während der Studienzeit nicht zurück. Die Gruppe, welche den Einschlusskriterien grundsätzlich entsprach, verkleinerte sich im Zeitablauf. Als Studienaussteiger wurden 7 Patienten tabellarisch dokumentiert. Hiervon stiegen 2 Patienten aufgrund fehlender Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung, nach Erhalt der Sequestrektomie und vor der möglichen ADCT (V05) aus. 1 weiterer Patient wurde aufgrund ungenügend aus der Sequesterbiopsie gewonnenen Zellmaterials aus der Studie eliminiert. Der Ausschluss von 4 weiteren Patienten erfolgte, weil sie zu den Folgeuntersuchungen nicht erschienen und/ oder telefonisch nicht erreichbar waren.

Folgende Hintergrundinformationen der Patienten wurden unter anderem erhoben: Patientennamen, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, Arbeitsstatus.

4.1.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden aus verschiedenen Gründen aus der Studie ausgeschlossen. Folgende Kriterien wurden als Ausschlusskriterien zur Screeninguntersuchung (S) dokumentiert: Vorliegen von angilisierender Spondylarthritis, vorbestehendem Endplattenödem oder Sklerose (Modic-Change II oder III), Voroperationen an den Segmenten LWK3-S1, Chemonukleolyse oder perkutane Laserektomy vor Studienbeginn, chronischem Facettengelenkssyndrom, Spinalkanalstenose, Spondylodiszitis, Spondylolisthese, schwerem motorischen Defizit oder Caudasyndrom, kongenitale Spinalnervanomalien, pelviner oder inguinaler Angiopathie, neurogenem Inguinalsyndrom, Syringomyelie, Diastematomyelie, traumatischen neurologischen Störungen, Nierenerkrankungen, Pankreatitis, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, regelmäßiger systemischer Steroideinnahme, Borreliose, geplanter (in den nächsten 6 Monaten) oder

bestehender Schwangerschaft, einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre und/oder einer anderen schweren Erkrankungen eines anderen Hauptorgansystems, die durch den Untersucher gewertet werden. Patienten, die innerhalb des letzten Monats an einer anderen Studie teilgenommen hatten oder solche mit zu erwartender schlechter Compliance, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Folgende Kriterien wurden als Ausschlusskriterium am ersten postoperativen Tag V0 festgelegt: Lumbale Stenose der transplantierten Endplatte und des angrenzenden Wirbelkörperniveaus, progressive Bandscheibendegeneration.

An konkurrierenden Erkrankungen wurde in der Kontrollgruppe im Verlauf ein Patient mit der Diagnose Morbus Scheuermann auf Höhe LWK3/4 dokumentiert.

4.1.1.3 Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte verblindet anhand eines telefonischen Anrufs nach der Sequestrektomie bei der ernannten Monitorfirma der co.don® AG. Diese bestimmten die Gruppenzugehörigkeit eines individuellen Patienten, nachdem dieser sich für die Teilnahme an der Studie bereit erklärt hatte. Die Randomisierung wurde während der Sequestrektomie nach der Bandscheibenprobenentnahme und vor der Hautnaht durchgeführt. Nur Proben (Knorpelgewebe und Vollblut) der Patienten der Gruppe A wurden zur Aufbereitung und Kultivierung zur co.don® AG gesendet. Bis zur Wiedervorstellung am Operationstag der ADCT und der Durchführung der Baseline V05 Untersuchung sowie der zugehörigen Diagnostik sollte den Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit nicht bekannt sein. Mit der Operationsplanung und -durchführung wurde die Verblindung für alle Patienten und den Operateur aufgehoben.

4.1.1.4 Gruppenvergleich

Aus den 78 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden insgesamt 7 ausgeschlossen. Von den verbliebenen 71 wurden 35 Patienten der Gruppe A und 36 der Gruppe B zugeordnet. Alle Patienten wurden gleichermaßen einer Sequestrektomie unterzogen und erhielten die vorgesehene Untersuchung V05. Zu diesem Zeitpunkt bestand theoretisch kein Unterschied zwischen den 2 Gruppen. Anschließend wurde nur bei den Patienten der Gruppe A die Intervention (ADCT-Therapie) durchgeführt, weshalb Gruppe B als Kontrollgruppe fungiert.

An den Follow-Up Untersuchungen V4 nach 2 Jahren nahmen 59 Patienten teil, davon 30 Patienten der Interventionsgruppe A und 29 Patienten der Kontrollgruppe B.

4.1.2 Sequestrektomie

Vorgabe für die Sequestrektomie laut Arbeitsrichtlinie des Studienprotokolls war eine operative Versorgung über einen mikrochirurgischen oder endoskopischen dorsalen Zugang. (5) In der Klinik für Neurochirurgie in den BG Kliniken Bergmannstrost lief die Operation standardisiert ab:

Die Operation erfolgte zumeist in Allgemeinanästhesie und gepolsterter Bauchlagerung. Nach Lokalisation des betroffenen Bandscheibenfaches radiologisch im seitlichen Strahlengang wird entsprechend die Schnittführung angezeichnet. Es folgt die mehrmalige Hautdesinfektion mit einem Antiseptikum auf Propanolbasis und ein steriles Abdecken des geplanten Operationszuges.

Die intravenöse Applikation einer Single-Shot-Antibiose wird durch die Kollegen der Anästhesiologie mit Cefuroxim 1,5g durchgeführt. Der Hautschnitt von 2-4cm Länge wird unter Blutstillung mit einer bipolaren Pinzette gesetzt. Im Anschluss erfolgt die Präparation durch das subkutane Fettgewebe mit Darstellung der Muskelfaszie und eine rechtsseitige Fasziotomie. Es schließt sich das Abpräparieren der autochthonen Rückenmuskulatur vom jeweils höheren Dornfortsatz der hernierten Bandscheibe und den Laminae der angrenzenden Wirbelkörper an. Ein dorsaler oder lateraler Zugang mit Muskeldissektion wird nicht angewandt. Nach Einsetzen eines Trichtersperrers wird die sichere Lage des interlaminären Fensters radiologisch im seitlichen Strahlengang kontrolliert.

Unter Zuhilfenahme des Operations-Mikroskops erfolgt mit der Stanze die minimale Laminotomie mit Eröffnung des Lig. flavum auf Höhe des kranial des Vorfalls befindlichen Lendenwirbelkörpers. Er wird mit der Stanze schrittweise exzidiert. Hierbei wird die Lamina des kaudal zum Bandscheibenvorfall befindlichen Wirbelkörpers unterschritten und klassischerweise nach lateral dekomprimiert. Im Anschluss wird der Duralsack dargestellt und die Spinalnervenwurzeln beurteilt. Zumeist ist eine Verlagerung sichtbar. Mit dem Ziel einer Wurzelmedialisierung wird insbesondere nach lateral mit der Stanze dekomprimiert und der Recessus durae matris leicht eröffnet.

Das hintere Längsband stellte sich bei Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, intakt dar und wird koaguliert. Es schließt sich die mechanische Perforation des Längsbandes durch longitudinale Inzision auf Höhe der Protrusion an, so dass sich das sequestrierte Material entleert. Dieses wird nach weiterer Mobilisation mit der Faszange entfernt. Meist persistieren Defekte im Anulus fibrosus, die von lockerem Material beräumt werden.

Das entnommene Knorpelgewebe wird nach Vorgabe der co.don® AG gesichert.

Eine Facettengelenkeröffnung durfte nicht erfolgen. Nachdem kein Material mehr gewonnen werden kann, erfolgt eine abschließende Spülung des Bandscheibenfaches mit Ringerlösung. Zum Abschluss wird die freie Mobilisierbarkeit der ehemals komprimierten Nervenwurzel kontrolliert.

Klinisch imponiert die Wurzel durch Kompression und operatives Trauma üblicherweise gerötet im Situs. Zur Prävention einer Nachblutung wird ein Gelaspon®-Schwamm (Wirkstoff: Schweinegelatine) in den Fensterungsdefekt eingebracht.

Die Faszie wird nun mittels Einzelknopfnah, die Haut anhand einer Subkutannaht und Tackerklammernähten verschlossen. Nach einer Abschlussdesinfektion mit einem Antiseptikum auf Propanolbasis wird ein steriler Verband angelegt.

4.1.3 Aufbereitung der autologen bandscheibenentstammenden Chondrozyten

Die in der Sequestrektomie gewonnenen Bandscheibenbiopsien der Gruppe A wurden zur weiteren Aufbereitung und Kultivierung zur co.don® AG versandt. Die notwendige Mindestmaterialmenge reinen Knorpelgewebes zur Aufbereitung betrug 1,5-2cm³ Bandscheibenmaterial. Während des Vorganges werden die Proben anonymisiert. Laut Studienprotokoll bearbeitet die co.don® AG die Zellen individuell und mit eigenem Patientenserum mittels Standardverfahren unter Einhaltung der Vorgaben der guten Herstellungspraxis und der Herstellungsbedingungen gemäß ISO 9001 Regulierung (Stand 17.09.2001). Die Kultivierung der autologen Chondrozyten dauert je nach Proliferationsverhalten 2 bis 4 Wochen. Ohne Festsetzung einer maximalen Dosis sollten mindestens $0,8 \times 10^6$ Knorpelzellen nachgewiesen werden. Nach Erhalt einer optimalen Wachstumsdichte der Zellkultur wurde diese nach nicht näher beschriebenem Standard eingefroren. 7 bis 10 Tage vor der Transplantation wurde die Zellkultur aufgetaut, rekultiviert und die zu transplantierende Zellsuspension wurde vor der geplanten Transplantation durch die co.don® AG vorbereitet.

Die Dosis der zu transplantierenden Zellen wurde anhand der Proliferationscharakteristiken der individuellen Patienten chondrozyten bestimmt. Ungenutztes Zellmaterial sollte nur zu wissenschaftlichen Zwecken nach Einholung der Patientenzustimmung genutzt werden.

4.1.4 ADCT-Therapie der Gruppe A (Interventionsgruppe)

Während der minimalinvasiven operativen Therapie war keine perioperative Antibiotikaphylaxe gestattet. Die Operation sollte 3 Monate nach der Sequestrektomie erfolgen, um eine sichere Stabilität des zuvor eröffneten Lig. longitudinale posterior zu gewährleisten.

Der theoretische Ablauf der ADCT im Rahmen der Studie mithilfe des „Starter-Paketes“ der co.don® AG ist folgendermaßen zu beschreiben: In einem sterilen Operationstrakt wird nach radiologisch (in 2 Ebenen) kontrollierter Lokalisation der zu behandelnden Bandscheibe der Zugang markiert und die Haut des Operationszugangsgebietes desinfiziert. Nach steriler Abdeckung erfolgt eine lokale Infiltrationsanästhesie mit 1%iger Xylocainlösung oder einem ähnlichen Lokalanästhetikum. Auf der Gegenseite des Operationszuganges der Sequestrektomie wird nun unter Kontrolle im antero-posterioren und seitlichen Strahlengang mit einer Punktionsnadel die Bandscheibe punktiert. Dazu wird eine 18G Nadel bis an den Rand des Bandscheibenannulus geführt. Nach Kontrolle der Lage wird die 21G Nadel in die Bandscheiben eingeführt und medial im Nucleus platziert. Im Anschluss wird in der Bandscheibe der Druck gemäß der „Pressure measurement working guideline“ (Anleitung zur Druckmessung) gemessen. Nach Resuspension des chondrozytenenthaltenden Kryoröhrchens werden diese ohne Kontrastmittel oder fluoroskopische Kontrolle transplantiert, um unerwünschte Nebenwirkungen auf die Zellen zu vermeiden. Mindestens $0,8 \times 10^6$ Chondrozyten in 0,5ml NaCl werden als Zellsuspension transplantiert. Zur Sicherstellung der vollständigen Transplantation aller verfügbaren autologen proliferierten Zellen spült der Chirurg das Transplantat mit 0,1ml NaCl. Abschließend wird das Applikationssystem entfernt und die lokale Wundversorgung wird durchgeführt.

Diejenigen Patienten, die in Gruppe A randomisiert wurden und die ADCT-Therapie erhielten, wurden nach einem postoperativen Standard therapiert. Dazu gehörte ein Krankenhausaufenthalt von insgesamt 3 Tagen für die postoperative Versorgung, stricke Bettruhe in Rückenlage in den ersten 12 Stunden, falls notwendig mit angewinkelten Beinen, eingeschränkte Bettruhe zwischen der 12. und der 24. Stunde postoperativ, anschließend Bettruhe mit physiotherapeutischen isometrischen Übungen. Im Anschluss sollte bis zum 21. postoperativen Tag eine vor Krankenhausentlassung erläuterte stabile Lumbalorthese getragen werden.

4.1.5 MRT Patientenuntersuchung

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten stellten sich mit einer zumeist auswärtigen MRT-Untersuchung vor, die als Screening-Untersuchung (S) bezeichnet wurde. Diese Aufnahmen waren zu weniger als 50 % digital vorliegend; sie waren zu differenten Tageszeiten und an unterschiedlichen Geräten mit abweichenden Protokollen durchgeführt worden.

Alle in die Studie aufgenommenen und nicht im Verlauf ausgeschlossenen Patienten sollten zum Zeitpunkt V05 (Gruppe A vor ADCT-Therapie), V3 (9 Monate nach V05), V4 (2 Jahre nach V05)

und V5 (5 Jahre nach V05) Aufnahmen an einem Magnetresonanztomographen nach einem definierten Protokoll erhalten. Da die Datenerhebung und Untersuchung der Patienten nur für 1 Jahr postoperativ für alle beteiligten Patienten vorgesehen war und nach der Erhebung V3 des letzten Patienten keine weiteren Einbestellungen erfolgten, ergaben sich wie in Kapitel 4.1.1.4 beschrieben nicht für alle Patienten Follow-Ups nach 2 und 5 Jahren.

Die am Studienstandort BG Kliniken Bergmannstrost Halle durchgeführten Kernspintomographien wurden alle an einem Gerät durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen 1,5T MRT Scanner (Modellname: Gyroscan NT Intera, Hersteller: Philips Medical Systems, Software Version: NT 8.1.1\1.3). Die Messungen wurden mit Hilfe einer analogen 5-Kanal „Spine“-Spule angefertigt. Die Untersuchungen sollten standardisiert zwischen 08:00Uhr und 10:00Uhr morgens erfolgen.

Alle Patienten wurden auf gleiche Weise untersucht. Sie erhielten sagittal gewinkelte T1 und T2 gewichtete Sequenzen in 4 mm Schichtdicke und axiale, auf die entsprechenden Bandscheiben gewinkelte, T1 und ggf. T2 gewichtete Sequenzen in 4 mm Schichtdicke in Nativtechnik (T2 sagittal: TE 120ms, TR 3274ms; T1 sagittal: TE 12ms, TR 550ms; T2 axial: TE 110ms, TR 2322ms; T1 axial: TE 18ms, TR630ms; Bildrekonstruktionsmatrix: 512 x 512 Pixel). Die resultierende Untersuchungsdauer betrug ca. 15 Minuten.

Die auf dem Magnetresonanztomographen durchgeführten Untersuchungen wurden unter Verwendung des DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) Standards in das PACS (Picture Archiving and Communication System) digitalisiert. Das PACS der Kliniken der BG Kliniken Bergmannstrost verfügt über einen terabytegroßen Speicher, in dem alle radiologischen Aufnahmen in BLOB-Dateien (Binary Large Object Files) auf Tape anonym archiviert werden. Aus diesem Speicher heraus stellt PACS die Untersuchungen online allen zugangsberechtigten Mitarbeitern der Klinik zur Verfügung.

4.1.6 Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse oder Nebenwirkungen wurden während der Studienzeit dokumentiert. Hierbei sollte ein möglicher Zusammenhang mit der ADCT-Therapie eruiert und die Kausalität gewertet werden. Als „Adverse Event“ (unerwünschtes Ereignis) sollte jede/s ungünstige oder unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder Erkrankung mit möglicher Assoziation zur ADCT-Therapie dokumentiert werden. Eine „Adverse Drug Reaction“ (unerwünschte Medikamentenreaktion) und/ oder eine „Unexpected Adverse Drug Reaction“ (unerwartete unerwünschte Medikamentenreaktion) wurden nicht dokumentiert.

Insgesamt wurden während der Studienlaufzeit ausschließlich klinische und bildmorphologische Bandscheibenvorfallrezidive als Adverse Events dokumentiert, die sowohl im Rahmen der Wiedervorstellung oder anhand einer telefonischen Rückmeldung erfasst wurden. Zum Teil fließen diese Patienten nicht in den Datensatz ein, da sie die Weiterbehandlung in einer anderen Klinik verfolgten. Von einer dieser Patienten liegen somit auch keine radiologischen Aufnahmen des Rezidivereignisses vor. Insgesamt wurden während der Studienlaufzeit 9 Rezidive erfasst, von denen 2 operativ und 7 konservativ therapiert wurden.

Bandscheibenvorfallrezidiv

Höhe Bandscheibenvorfall	ADCT-Gruppe		Kontrollgruppe	
	LWK4/5	LWK5/S1	LWK4/5	LWK5/S1
Anzahl Patienten	1	1	1	6
	2		7	

Tabelle 3: Die im Rahmen der ADCT-Studie dokumentierten Bandscheibenvorfallrezidive.

4.2 Patienten dieser Arbeit

Aufgrund des hohen Standards des Studienprotokolls wurden die eingeschlossenen Probanden der ADCT-Studie als geeignet bewertet, um die Fragestellung dieser Arbeit zu beantworten. Im Rahmen der Arbeit sollte die maximal mögliche Anzahl der Patienten eingeschlossen werden. Da nicht alle Teilnehmer der ADCT-Studie eine Follow-Up Untersuchung V4 nach 2 Jahren erhielten, konnten nur 59 Patienten der ADCT-Studie in dieser Arbeit untersucht werden.

Die Randomisierung der Gruppen im Rahmen der ADCT-Studie ist, wie im Teil „Randomisierung und Verblindung“ (siehe Kapitel 4.1.1.3) beschrieben, als hochwertig anzuerkennen. Bei den 59 Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit betrachtet werden sollten, bestand weiterhin eine gleichmäßige Gruppenverteilung (30 Patienten Interventionsgruppe A, 29 Patienten Kontrollgruppe B). Somit wurde auf eine erneute Randomisierung verzichtet.

4.3 Methodik dieser Arbeit

Das vorgegebene Studiendesign war aus Sicht der Autorin nicht optimal geeignet, um die durch sie gestellten Hypothesen zu beantworten. Folglich wurde eine neue Methodik entwickelt und angewandt, um die vorliegenden MRT-Untersuchungen auszuwerten. Um eine Verblindung der nun vorgenommen methodischen Neuauswertung wurde für alle nachfolgenden Messungen die Gruppenzugehörigkeit ausgeblendet.

Zur epidemiologischen und klinischen Korrelation der Patienten werden zusätzlich Daten aus den archivierten Kopien der Fallberichtsformulare der Studie entnommen und zur statistischen Auswertung digitalisiert.

4.3.1 Auswertungsstandard

Die in der ADCT-Studie durchgeführten MRT-Untersuchungen zwischen Zeitpunkt Screening S und Zeitpunkt V5 wurden reevaluiert. Diese Datenerhebung erfolgte von 2016-2018, nachdem ein Messstandard entwickelt und ein Messprotokoll festgelegt worden war.

Alle in die retrospektive Auswertung eingeschlossenen Patienten erhielten somit mithilfe des gewählten Messstandards eine neue Erhebung der Bandscheibenhöhe, des Bandscheibenvolumen, der Signalintensität, des Bulgings sowie der Modic- und Pfirrmann-Klassifikation.

Zur Gewährleistung der besseren Reproduzierbarkeit der Datenerhebung wurden alle Messungen an dem gleichen Arbeitsplatzrechner mit unveränderten technischen Voraussetzungen durchgeführt.

4.3.2 MRT-Auswertung und Messtools

Über das PACS-Programm wurden die gemäß Studienprotokoll (siehe Kapitel 4.1.5) durchgeführten, MRT-Untersuchungen am Computer aufgerufen und ausgewertet. Die dort vorgegebenen Bildaufnahmeparameter entsprechen bis heute dem Standard zur Beurteilung von Bandscheibenpathologien der lumbalen Wirbelsäule und waren aufgrund der hohen Detailschärfe und einer ausreichenden Auflösung geeignet, um die Fragestellung dieser Arbeit zu beantworten. Die untersuchten Sequenzen konnten hier nebeneinander auf dem Bildschirm aufgerufen und mithilfe der Punktkorrelationsfunktion ein korrelierender Messpunkt in den verschiedenen Sequenzen dargestellt werden. Die Software zu dieser Bildanzeige wird durch das „IMPAX“ gestellt und stammt von der Firma Agfa HealthCare. Sie bietet verschiedene Bildmanagement-Tools, von denen die folgenden verwendet wurden:

	Struktur	Sequenz	Methode	Tool
WIRBELKÖRPER-HÖHE in mm	LWK3 - S1	sagittale T1	Eine Höhe je Wirbelkörper	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool, Zeichnen Messlineal
BANDSCHEIBEN-HÖHE in mm	LWK3/4 - LWK5/S1	sagittale T1	9 Höhen je Bandscheibe in der Midsagittalen und 2 Parasagittalen je anterior, medial und posterior	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool, Zeichnen Messlineal
BULGING	LWK3/4 - LWK5/S1	axiale und sagittale T1	visuelle Bestimmung ob ein Bandscheibenbulging	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool

			nach ventral und/ oder anterior besteht	
SCHICHTUNG DER BANDSCHEIBE	LWK4/5 oder LWK5/S1	sagittale T2	visuelle Bestimmung ob ein 1-/ 2- oder 3-Schichtung der Bandscheibensignalintensität besteht	Lupe, Fensterungstool
INTENSITÄT DER BANDSCHEIBE	LWK3/4 - LWK5/S1	sagittale T2	Visuelle Bestimmung der Bandscheibenintensität im Vergleich zum Liquor und im Vergleich zu Th12/LWK1	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool
MODIC-KLASSIFIKATION	LWK4/5 oder LWK5/S1	sagittale T1 und T2	Visuelle Bestimmung der Modic-Klassifikation	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool
PFIRRMANN-KLASSIFIKATION	LWK4/5 oder LWK5/S1	sagittale T1 und T2	Visuelle Bestimmung der Pfirrmann-Klassifikation	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool
BANDSCHEIBENVO LUMEN in mm³	LWK4/5 oder LWK5/S1	sagittale T1	Messung der Bandscheibenfläche in jeder Sagittalen und Multiplikation mit der Schichtdicke	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool, Zeichnen Formwerkzeug
REZIDIV	LWK4/5 oder LWK5/S1	sagittale T1 und T2, axiale T1	Visuelle Bestimmung ob ein Bandscheibenvorfall vorliegt	Punktkorrelation, Lupe, Fensterungstool

Tabelle 4: Erhobene Messwerte zu den Zeitpunkten S, V05, V4, V5. Dargestellt ist ein Überblick der betrachteten Struktur, Sequenz sowie der angewandten Methoden und Messtools. Die Bandscheibenschichtung und -signalintensität sowie die Modic- und Pfirrmann-Klassifikation wurden auf Höhe des Bandscheibenvorfalles bestimmt, der zum Studieneinschluss führte.

Punktkorrelation: Die parallel dargestellten Bilder wurden technisch so miteinander verknüpft, dass ein Punkt einer Ebene mit einer anderen korreliert werden konnte. Hierdurch wurde anhand der sagittalen Sequenzen die Einstellungen der betroffenen Bandscheibe (LWK4/5 bzw. LWK5/S1) in der axial gewinkelten T1-Sequenz vorgenommen. Nach Markierung der mid- und parasagittalen Messebenen wurden diese korrelierend in den sagittalen Ebenen aufgesucht. Eine Punktkorrelation war in den auswärtigen MRT-Untersuchungen technisch nicht möglich.

Lupe: Mit ihrer Hilfe konnte jede Sequenz in eine gewünschte Größe angepasst werden. Bei der Höhenmessung der Bandscheiben wurden in den sagittalen Sequenzen standardisiert die vollständigen Wirbelkörper LWK3-S1 und bei der Volumenmessung die gesamte betroffene Bandscheibe mit einem Anteil der angrenzenden Wirbelkörper dargestellt.

Fensterungstool: Durch diese Funktion konnte über die Einstellung der Lage und Weite des Betrachtungsfensters die Grauwerte und Helligkeiten so verändert werden, dass Hyper- und

Hypointensitäten in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen deutlich dargestellt werden. Das Tool wurde zur Bewertung der Modic- und Pfirrmann-Klassifikation, sowie für die Betrachtung der Signalintensität in T2-gewichteten Aufnahmen genutzt. Bei der Höhen- und Volumenmessung gelang durch die Fensterung der T1-Sequenzen eine stärkere Kontrastierung, die eine visuell optimierte Abgrenzung der Wirbelkörperkortikalis von der Bandscheibe ermöglichte.

Zeichentools: Hier bietet das Programm verschiedene Tools. Genutzt wurden die „Zeichnen Messlineal“-Funktion, mit dem durch die Markierung von 2 Punkten eine Linie mit Distanzangabe als Millimeter-Maß entsteht. Diese Funktion wurde sowohl zur Identifizierung und Markierung der mid- und parasagittalen Ebenen in den axialen T1-Sequenzen auf Höhe der betroffenen Bandscheibe als auch zur Höhenmessung in den korrelierenden sagittalen Aufnahmen je anterior, medial und posterior genutzt. Die Wirbelkörperhöhe wurde in der midsagittalen Ebene mithilfe einer konstruierten Basis- und Decklinie bestimmt, die zwischen den je 2 kaudalsten und kranialsten (anterior und posterior) Wirbelkörperpunkten gezogen wurde. Anschließend wurde die Höhe des Wirbelkörpers annähernd senkrecht zu der Basislinie als Strecke gezeichnet und deren Länge als Wirbelkörperhöhe gewertet.

	LWK4	LWK5	S1
INTERRATER V05 ZU V4	0,93 (0,88-0,96)	0,8 (0,66-0,89)	0,88 (0,79-0,93)

Tabelle 5: Interraterreliabilität der gemessenen Wirbelkörperhöhe LWK4, LWK5 und S1 von V05 und V4 zweifach gemischt (ICC(3, 1)), absolute Übereinstimmung, durchschnittliche Maße. (95 % Konfidenzintervall in Klammern, $p < 0.001$)

Anhand des „Zeichnen Formwerkzeug“-Tools kann über die Markierung einzelner Punkte ein 2D-Objekt umfahren und so eine Fläche konstruiert werden. Die einzelnen Punkte werden durch gerade Linien verbunden, sodass durch eine größere Anzahl von Punkten eine bessere Strukturannäherung erreicht wird. Das umfahrene Objekt wird nach Verbindung mit dem ersten Punkt als Fläche (in mm^2) ausgewiesen. Diese Funktion wurde zur Volumenbestimmung genutzt.

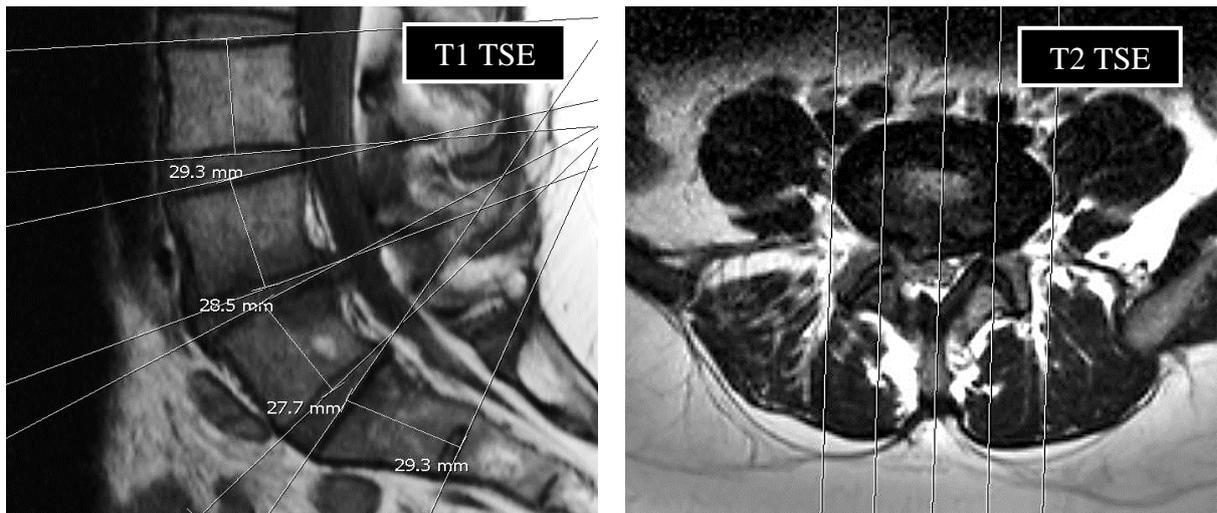


Abbildung 12: 1,5T MRT Scanner, 5-Kanal „Spine“-Spule; links: Höhenmessung der Wirbelkörper LWK3-S1 anhand des Tools „Zeichnen Messlineal“; Rechts: Markierung der gewählten Schnittebenen bei der 9-Punkthöhenmessung je medial und parasagittal.

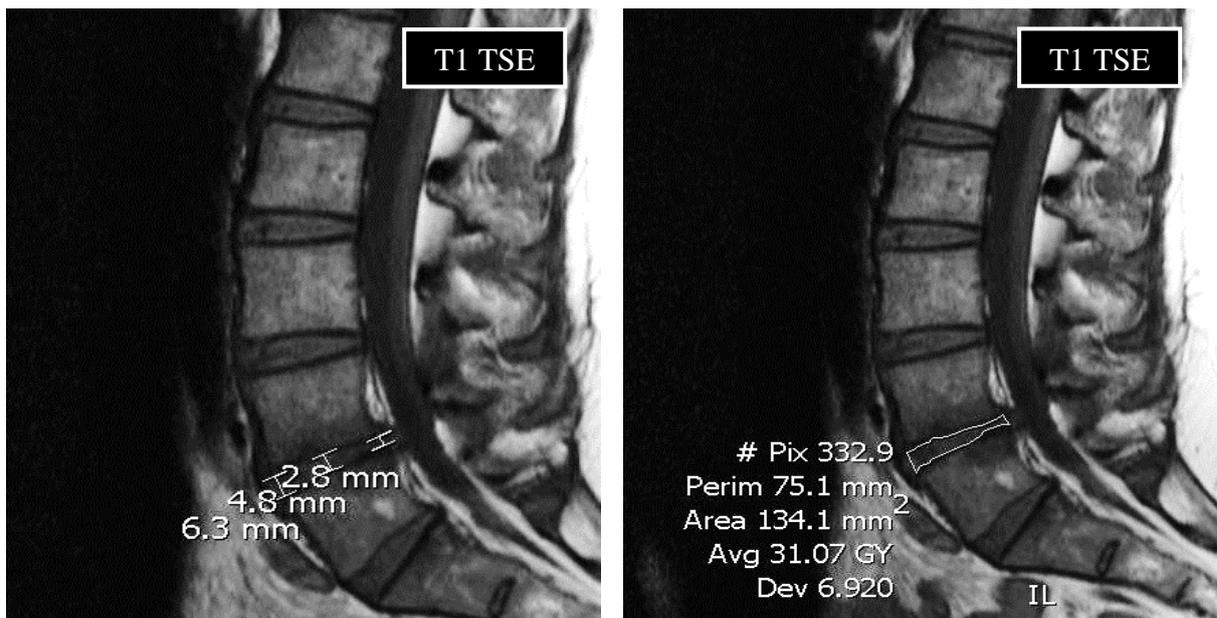


Abbildung 13: T1-gewichtete sagittale Aufnahme im 1,5T MRT Scanner, 5-Kanal „Spine“-Spule; links: Messung der Bandscheibenhöhe in der midsagittalen Ebene je anterior, mittig und posterior; rechts: Flächenmessung der Bandscheibenfläche unter Nutzung der „Zeichnen Freiform“-Funktion des PACS-Integrator Systems.

4.4 Quantitative und qualitative Messverfahren der Wirbelsäulen-MRT

4.4.1 Quantitative Messmethoden lumbaler Bandscheiben in der MRT

Insbesondere die Höhen- und die Volumenmessung der Bandscheibe haben im Rahmen quantitativer Methoden zur Degenerationsbewertung und in deren Fortschrittsbeurteilung ihren Stellenwert im klinischen Alltag und sind aktueller Forschungsbestandteil. (62) Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 2 Einleitung und Fragestellung) ausgeführt, wird mit der degenerativ verminderten Wasserbindungskapazität der Bandscheibe ein Höhen- und Volumenverlust assoziiert. Ebenso wurde eine Assoziation zwischen Rückenschmerzen und einer reduzierten Bandscheibenhöhe nachgewiesen. (59) Der Prozess der Höhenminderung der Bandscheibe wird auch als Chondrose bezeichnet und ist in mehrere Grade eingeteilt. Die Chondrose der Lendenwirbelbandscheibe ist altersabhängig. Ab einer Höhenminderung von mehr als 1/3 wird generell von einer pathologischen Höhenminderung gesprochen (im Vergleich Patienten <50 Jahre: <1/5). (76) Beobachtungen zeigten weiterhin, dass es bei größeren Bandscheibenhernien auch zu einer vermehrten Höhenminderung der Bandscheibe kommt, (77) welche sich durch eine Volumenverlagerung erklären lässt, wie bereits in der Einleitung kursiv aufgeführt.

Neben unten beschriebenen manuellen Messtechniken werden zunehmend semiautomatisierte und automatisierte Methoden vorgestellt. (62)

Bandscheibenhöhe

In Publikationen findet man verschiedene Methoden zur Höhenmessung. Zumeist wird die Höhe in der sagittalen T1-Wichtung gemessen. Ein Unterschied der Messwerte aus T1- oder T2-gewichteten Sequenzen wurde nicht nachgewiesen. (78) Einige Autoren sehen eine Übertragbarkeit der im konventionellen Röntgen entwickelten Messmethoden auf die Auswertung von MRT-Untersuchungen. (76)

Die Bandscheibenhöhe wird in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert. Hierbei sind einige Definitionen vage und aus den Arbeiten ist nicht gänzlich zu verstehen, wie ein Standard der Messungen gewährleistet wird. Einige Autoren messen die Bandscheibenhöhe an der „größten Distanz“ in der Bandscheibenmitte (79); Andere fokussieren die Höhe im „Zentrum“ der Bandscheibe. (80) Beide Verfahren werden schon seit mehreren Jahren als Standardverfahren genutzt. Es gibt in der Literatur auch Ansätze zur Berechnung einer durchschnittlichen Bandscheibenhöhe in der Sagittalebene. Beispiele hierfür sind die Berechnung eines arithmetischen Mittels aus der vorderen und hinteren Bandscheibenhöhe, (76) (77) (79) (81) (82) (83) die Berechnung eines Bandscheibenmittelwertes aus mehreren Bandscheibenhöhen, (62) aber

auch die Ermittlung eines Mittelwertes aus in definiertem Abstand gemessenen miteinander kumulierten Höhen. (84)

Trotz einer großen Methodenheterogenität gibt es Übereinstimmungen. So sollte die Bandscheibenhöhe aus Sicht einiger Autoren immer im Zentrum gemessen werden. (8) Videman et al. definierten die Sensitivität der Bandscheibenhöhenreduktion als mangelhaft und sprechen ihren Werten allein eine limitierte klinische Bedeutung zu. (85) Hering et al. sehen eine Lösung in der Normierung der Bandscheibenhöhe durch die Einführung eines Korrekturfaktors. (76)

Höhenindices

In der Literatur wird oftmals auf Höhenindices zurückgegriffen. So nutzen verschiedene Autoren den Farfan Index, welcher der Summe der vorderen und hinteren Bandscheibenhöhe geteilt durch den Bandscheibendurchmesser entspricht, (6) (79) bzw. einen Index, der den Quotienten aus Bandscheibenhöhe und Höhe des darüberliegenden Wirbelkörpers (6) (86), des Bandscheibendurchmessers (76) oder der Körpergröße des Patienten darstellt. (6)

Bandscheibenvolumen

Es wurden verschiedene Annäherungsmethoden entwickelt, um aus MRT-Untersuchungen ein Bandscheibenvolumen zu ermitteln. Aus 2-dimensionalen Bildern und verschiedenen Messtools berechnen Autoren ihre Werte auf unterschiedliche Weise: Neubert et al. messen die Bandscheibenfläche in sagittalen Aufnahmen, addieren diese und multiplizieren sie dann mit der Scandicke um ein Volumen zu bestimmen. (87)

In verschiedenen Ausführungen wurde in sagittalen Bildern Flächenwerte mittels meist nicht bis ins Detail beschriebener Interpolation ermittelt (62) (83). Ein weiterer Ansatz ist die Flächenbestimmung in sagittalen Ebenen mittels Integration. (84)

Holodny et al. berechnen das Volumen aus dem Produkt der summierten Bandscheibenflächen in axialen Schnittbildern mit der Bandscheibenhöhe in der sagittalen Ebene. (88) Pfirrmann et al. stellten eine Funktion zur Volumenbestimmung vor, die sich auf der Cavalieri-Punkt-Zähl-Methode stützt. Ein transparenter Film mit einem festgelegten Punktraster wird jeweils über die sagittal aufgenommene Bandscheibenebenen gelegt und alle Punkte werden ausgezählt, die einer Fläche entsprechen, die ebenfalls mit der Schichtdicke multipliziert wird, um ein Volumen zu erhalten. (79) Zunehmend werden automatisierte Programme vorgestellt, die anhand von Kontrasten und/ oder 3D-Rekonstruktionen Bandscheibenvolumina bestimmen sollen. (89)

4.4.1.1 Auswertungsstandard quantitativer Messverfahren im MRT

Die Vielseitigkeit der quantitativen Messverfahren gestalten die Reproduzierbarkeit von Untersuchungsergebnissen schwierig. Oftmals fehlt eine statistische Berechnung der Messqualität oder wird nicht angegeben. Dies betrachtet die Autorin kritisch, sodass sie anhand der Literaturvorgaben eine eigene Methodik der Höhen- und Volumenmessung entwickelt und diese mit 2 Standardmethoden der Höhenmessung in sagittalen MRT-Untersuchungen vergleicht. Zudem wird eine statistische Auswertung der Messmethoden vorgenommen indem durch Messwiederholungen die Reliabilität bestimmt wird.

4.4.1.1.1 Höhenmessung der Bandscheiben

Zur quantitativen Höhenmessung hat die Autorin parallel 3 Verfahren angewandt:

1. Die Höhe in der midsagittalen Aufnahme Höhe H1 wird zentral gemessen.
2. Ein Mittelwert aus der anterior (ventral) und posterior (dorsal) der midsagittalen Ebene gemessenen Höhe wird errechnet (Höhe H2).
3. Der Mittelwert von 9 Messpunkten wird berechnet, einschließlich Messpunkt H1 und H2. Neben in der midsagittalen Ebene gemessenen Höhenwerten (anterior, zentral, posterior) werden zusätzlich äquivalent parasagittale Höhenmessungen auf Pedikelebene der axialen Aufnahme durchgeführt. Die aus dem Mittelwert dieser 9 Punkte errechnete Wert wird in dieser Arbeit weiter als 9-Punkthöhe H3 oder 9-Punktmethode bezeichnet. Dieser Ansatz basiert auf der theoretischen Überlegung, dass die Genauigkeit, eine 3D-Struktur durch einen Höhenmittelwert abzubilden, durch eine höhere Anzahl von Werten steigt.

Bei (1) und (2) handelt es sich um „Standardverfahren“.

In der statistischen Auswertung der Probanden zum Zeitpunkt des Screenings und der Baseline V05 konnte der Nachweis einer erfolgreichen Randomisierung mit fehlenden Gruppenunterschieden in der Körpergröße der Patienten erfolgen (Siehe Kapitel 5.1. Deskriptive Statistik). Aufgrund der Vermutung, dass somit in den betrachteten Gruppen keine Unterschiede in der Bandscheibengröße bestehen, wurde auf die Erstellung eines Höhenindex verzichtet. Die Nutzung von Korrekturfaktoren hält die Autorin aufgrund des gewählten Studiendesigns und der klar definierten Messmethode für nicht notwendig.

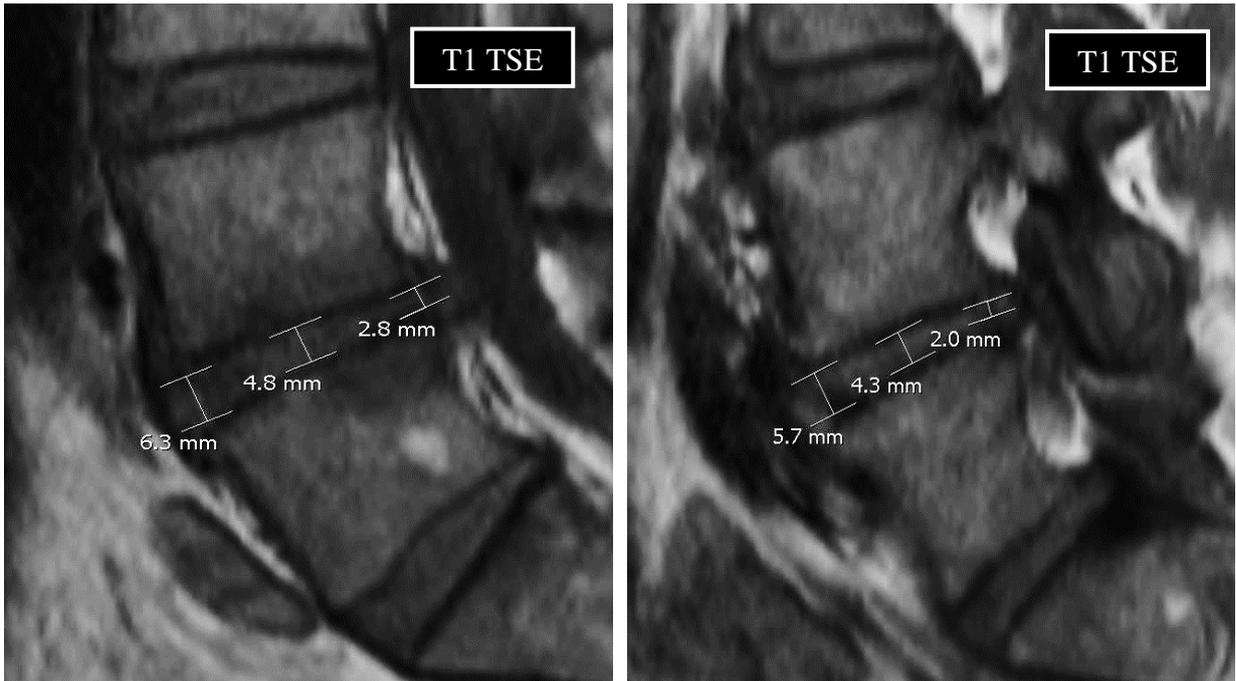


Abbildung 14: 1,5T MRT Scanner, 5-Kanal „Spine“-Spule; links: Messung der Bandscheibenhöhe in der midsagittalen Ebene je anterior, mittig und posterior; rechts: Messung der Bandscheibenhöhe in der parasagittalen Ebene rechts je anterior, zentral und posterior. Zur 1- (zentral: $H1 = 4,8$) und 2- Punkt-Methode (anterior und posterior; $H2 = (6,3+2,8)/2 = 4,55$) wurde lediglich die midsagittale Ebene (links) genutzt.

Die Messung der Bandscheibenhöhen lief folgendermaßen ab:

1. Darstellung der sagittalen T1-gewichteten Sequenz links und der axialen T2-gewichteten Sequenz rechts in der parallelen Bildausgabe. Die sagittale Sequenz wurde hierbei mit Hilfe der „Lupe“ so eingestellt, dass die Wirbelkörper LWK3-S1 gerade dargestellt wurden.
2. Einstellen der axialen Ebene (rechts) auf Höhe des Bandscheibenvorfalles anhand der Punktkorrelation.
3. Markieren der midsagittalen Ebene der Bandscheibe mit dem Tool „Zeichnen Messlineal“. Parallel hierzu wird die laterale Begrenzung links und rechts als Tangente gezogen. Eine parasagittale Ebene wird je rechts und links zwischen der midsagittalen Ebene und der Außentangente eingezeichnet. Sie befindet sich meist auf Pedikelebene. Es entstehen 5 parallele Linien mit (von rechts nach links) dem Namen Außentangente rechts, Parasagittale rechts, Midsagittale, Parasagittale links, Außentangente links.
4. Die in der axialen Sequenz definierten Ebenen werden mit der Punktkorrelation in der nächstgelegenen sagittalen Ebenen der T1-gewichteten Sequenz aufgesucht.

5. Um eine bessere Differenzierung der Bandscheibe von den umliegenden Strukturen zu erreichen wird mit dem Fensterungstool eine visuell optimale Kontrastierung eingestellt.
6. Die Höhen werden in der sagittalen T1-gewichteten Sequenz jeweils anterior, zentral und posterior in der parasagittalen Ebene rechts, der midsagittalen und der parasagittalen Ebene links mit dem „Zeichnen Messlineal“-Tool ermittelt. Hierbei wurde die Kortikalis der angrenzenden Wirbelkörper nicht zur Bandscheibenhöhe gerechnet und die anteriore und posteriore Bandscheibenhöhe unter Ausschluss von Bulging und/ oder osteophytärer Anbauten erfasst. Unter einer „zentralen Messung“ versteht die Autorin die optische Mitte zwischen der anterioren und posterioren Bandscheibenhöhe.

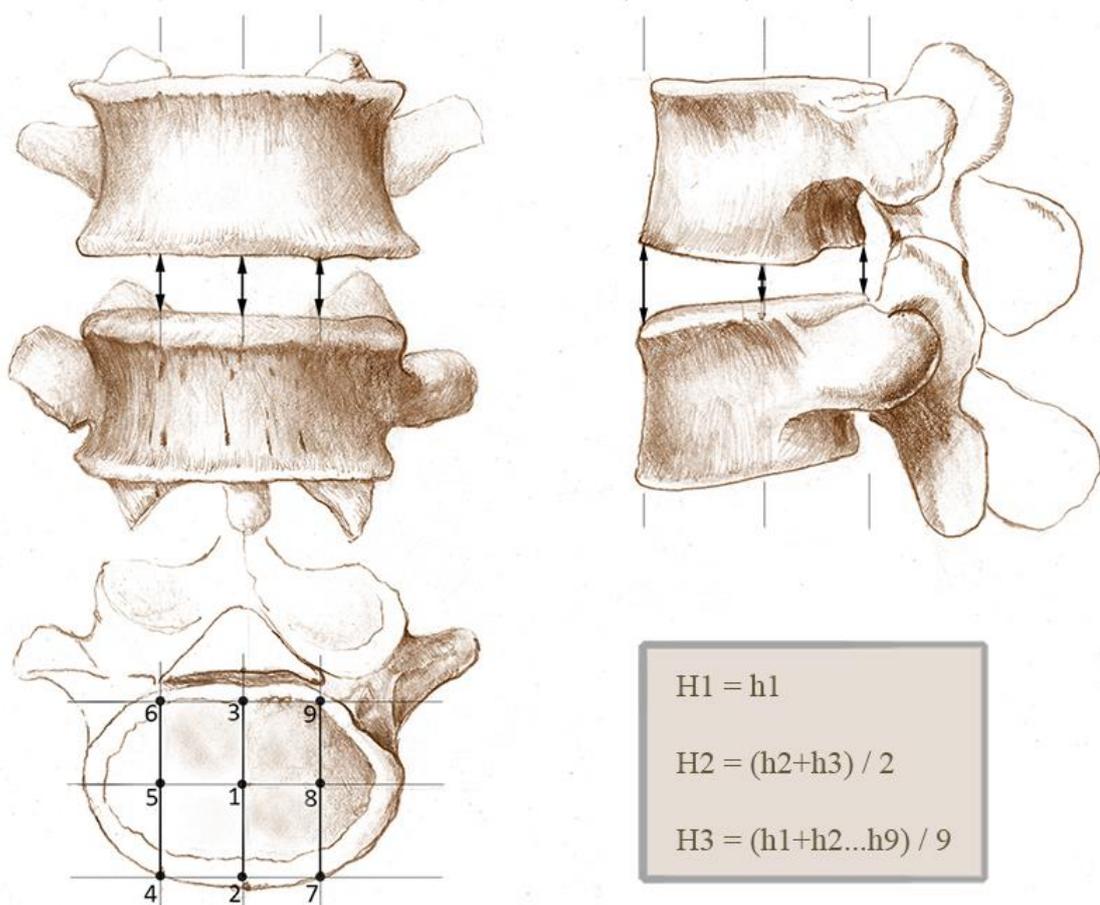


Abbildung 15: Schematische Darstellung der verschiedenen Höhenmessungen H1-H3 auf Bandscheibenhöhe LWK 1/2. Die Höhe H1 entspricht der midsagittalen zentralen Messung. Die Höhe H2 entspricht dem Mittelwert der midsagittalen anterioren und posterioren Messung. Die Höhe H3 bildet sich aus dem Mittelwert aller 9 erhobenen Messpunkte. Grafik von Sven Gers.

Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Sven Gers.

Reliabilität der Höhenmessung

Zur Bewertung der Verlässlichkeit der Messmethoden wurden die Höhenmessungen durch die Autorin und eine weitere Untersucherin nach dem vorgegeben Auswertungsstandard dreimalig wiederholt und statistisch ausgewertet. Als Grundlage für die Messwiederholungen wurde die bildmorphologisch gesunde lumbale Bandscheibe LWK 3/4 gewählt. Bei den Untersucherinnen handelt es sich um unerfahrene Untersucher mit abgeschlossener medizinischer Grundausbildung (Assistenzärztinnen), die einem radiologischen Initialtraining unterzogen wurden. Die Nachmessungen zur Bestimmung der Interraterreliabilität wurden nach einer Einweisungs- und Einarbeitungsphase durchgeführt. Um die Ergebnisse der 9-Punktmethode hinsichtlich ihrer Reliabilität mit den in der Literatur verwendeten Messmethoden zu vergleichen, wurde deren Interrater- und Intraraterreliabilität bestimmt. Hierfür wurde die Intra-Klassen-Korrelation (ICC(3, 1) - absolute Übereinstimmung, einzelne Maße) verwendet.

LWK3/4	Reliabilität der Höhenmessung			
	Intrarater		Interrater	
	ICC	p	ICC	p
H1	0.785	0.003	0.929	<0.001
H2	0.752	0.005	0.823	<0.001
H3	0.792	0.003	0.949	<0.001

Tabelle 6: Darstellung der Intra- und Interraterreliabilität an der Bandscheibe LWK3/4 für die 1-Punkthöhenmessung H1, der 2-Punkthöhenmessung H2 und der 9-Punkthöhenmessung H3. Zweifach gemischt (ICC(3, 1)), absolute Übereinstimmung, einzelne Maße, auf Höhe LWK3/4. Es zeigt sich, dass die 9-Punktmethode H3 bessere Ergebnisse für die Inter- und Intraraterreliabilität erreicht.

4.4.1.1.2 Volumenmessung der Bandscheiben

Zur Volumenbestimmung wurde anhand vorhandener technischer Mittel eine manuelle Approximationsmethode entwickelt. Ziel war die Darstellung des Bandscheibenvolumens über mehrere definierte Teilkörper, die sich aus den vorgegebenen MRT-Schichten messen lassen. Um annäherungsweise ein Volumen zu errechnen, wurde die Bandscheibenfläche der prolabierten Bandscheibe in allen sagittalen T1-gewichteten Schichten gemessen. Die bestimmten Flächen wurden im Anschluss addiert und mit der Schichtdicke multipliziert und so annäherungsweise ein Bandscheibenvolumen errechnet.

Die Messung des Bandscheibenvolumens lief folgendermaßen ab:

1. Darstellung der durch die Protrusion verletzte Bandscheibe in der T1-gewichteten sagittalen Bildausgabe mit der Lupe, sodass diese weitmöglichst vergrößert ist. Der Kontrast wird visuell bestmöglich eingestellt, sodass die Bandscheibe optimal von umgebenden Strukturen abzugrenzen ist. Anteilig sind die angrenzenden Wirbelkörper mit dargestellt.
2. Nun Aufsuchen der am weitesten links lateral gelegenen Ebene, welche die Bandscheibe darstellt. Umfahren der zweidimensionalen Bandscheibe mit dem Tool „Zeichnen Freiform“. Nach vollständiger Umrandung der Bandscheibe wird ein digital ermittelter Flächenwert in mm² ausgegeben. Während der Messung der Bandscheibenfläche wurde darauf geachtet, die Kortikalis nicht mit einzubeziehen. Bandscheibenanteile, die über die Wirbelkörperdeck- und- bodenplatten hinausragten wurden nicht berücksichtigt (Bulging). Ebenso wurden Osteophyten ausgeschlossen.
3. Messung der Bandscheibe in jeder sagittalen Ebene der T1-Wichtung. Die sich ergebenden Flächen wurden von links nach rechts mit f1-fx benannt, addiert und anschließend mit der Schichtdicke multipliziert, um ein Volumen zu erhalten. Die Schichtdicke wurde im Messprotokoll mit 4,0mm angegeben und mithilfe der vorgegebenen Tools anhand von wiederholten Messungen bestätigt. Ein Schichtgap bestand laut Sequenzprotokoll nicht.

Reliabilität Volumenmessung

Zur Bewertung und Beurteilung veränderter Messwerte im Zeitverlauf hinsichtlich der Verlässlichkeit der Volumenbestimmung wurde die Interrater- und Intraraterreliabilität (ICC_(3, 1)) äquivalent zur Höhenmessung bestimmt.

LWK3/4	Reliabilität der Volumenmessung			
	Intrarater		Interrater	
	ICC	P	ICC	P
VOLUMEN	0.925	<0.001	0.787	<0.001

Tabelle 7: Darstellung der Intra- und Interraterreliabilität an der Bandscheibe zwischen LWK3/4 für die interpolierte Volumenmessung zweifach gemischt (ICC(3, 1)); absolute Übereinstimmung; einzelne Maße; auf Höhe LWK3/4. Es ergeben sich deutlich bessere Ergebnisse für die Intraraterreliabilität bei schlechterer Interraterreliabilität als bei der Höhenmessung.

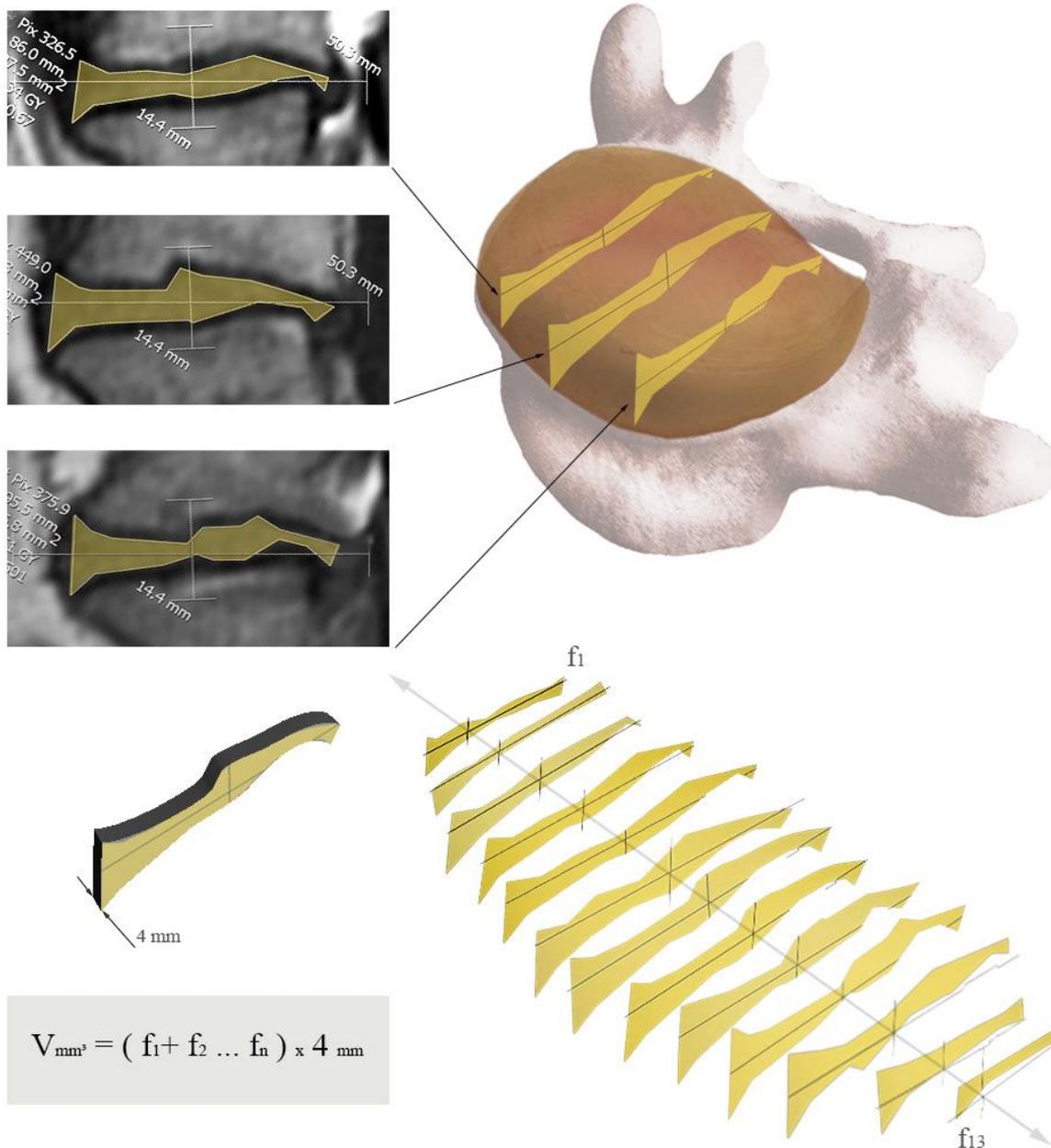


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Volumenmessung der Bandscheibe auf Höhe LWK4/5. Dargestellt ist sowohl die digitale Messung in der sagittalen T1-gewichteten MRT (oben), als auch ein Explosionsdiagramm der gemessenen Flächen einer beispielhaften Bandscheibe LWK4/5 (unten rechts). Zur besseren Vorstellung findet sich unten links ein aus der Fläche entstandener Körper, der bei der näherungsweisen Volumenberechnung für jede Fläche addiert wird. Grafik von Sven Gers.

Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Sven Gers

4.4.2 Qualitative Messmethoden lumbaler Bandscheiben in der MRT

Qualitative Messmethoden sollen in diesem Abschnitt alle vorzugsweise genutzten nicht-metrischen Bewertungen der degenerierten Bandscheibe darstellen, die in der Forschung einen Stellenwert haben und zur Beantwortung der Hypothesen bedacht wurden.

Bulging/ Protrusion/ Extrusion/ Sequester

Versucht man, einen Bandscheibenvorfall zu beschreiben, ergeben sich verschiedene Stadien, die bildmorphologisch beschrieben werden können. Eine Herniation wird allgemein als eine Verschiebung oder Verlagerung von Bandscheibenmaterial außerhalb der Grenzen des Wirbelkörperzwischenraumes verstanden. (8) In der Literatur wird die „normale“, von der „gebulgten“ (vorgewölbten), der „protrusionierten“, der „sequestrierten“ Bandscheibe oder der „Bandscheibenextrusion“ (Prolaps) unterschieden. Nach diesem Schema unterschiedene Bandscheibenmorphologien im MRT weisen laut einer Studie von Lurie et al. eine gute Intra- und Interraterreliabilität auf. (90)

In der Literatur wird Bulging unterschiedlich interpretiert. Zumeist wird es nicht als Herniation, sondern als gleichmäßige oder ungleichmäßige, aber symmetrische Bandscheibenvorwölbung über den Wirbelkörper hinaus definiert. (8) Manche Autoren sprechen hier auch von DEBIT: Disc Extension Beyond Interspace (Bandscheibendehnung bis über den intervertebralen Raum hinaus). (7) Bulging wird als eine Beschreibung der Bandscheibenkontur und weiterhin weniger als Pathologie gesehen. Ein Zusammenhang zwischen einem Verlust der Bandscheibenhöhe in Verbindung mit mechanischer Belastung und angrenzenden Pathologien wurde festgestellt. Weiterhin wird diskutiert, ob es sich um einen physiologischen Prozess, eine Normvariante oder eine Pathologie handelt. (8)

Unter einer Protrusion oder Extrusion versteht man nach extern der Bandscheibe verlagertes Bandscheibenmaterial. Sie unterscheiden sich in ihrer Form, wobei die Protrusion ein breitbasiges Verbindungsstück, die Extrusion hingegen eine schmalbasige stielähnliche Wurzel aufweist. Die Sequestration hingegen stellt eine verbindungsfreie Bandscheibenverlagerung dar, die folglich ihren Kontakt zum ursprünglichen Gewebe verloren hat. Herniationen in die angrenzenden Wirbelkörperendplatten hinein (meist in vorgegebene Lücken) werden als intravertebrale Herniation oder Schmorl Knötchen bezeichnet. (8)

Anatomisch lassen sich die verschiedenen Herniationsformen noch nach Ummantelung unterscheiden (Bedeckung durch einen intakten Anulus/ Lig. longitudinale posterius). (8) Es wurde nachgewiesen, dass der bildlich dargestellte Bandscheibenprolaps während und durch

tägliche Aktivitäten seine Größe und Form ändern kann, (87) aber auch über 4 bis 8 Jahre unverändert fortbestehen kann. (77) Ein Zusammenhang zwischen Bandscheibenherniationen (inkl. Bulging) und Kreuzschmerzen wird vermutet. (91) Die Interraterreliabilität zur Differenzierung von einer „gesunden“ (inklusive Bulging) gegenüber einer protrusionierten Bandscheibe und gegenüber einer Extrusion/ Sequestration wurde im Rahmen einer Studie mit Kappa 0,81 angegeben. (90)

Bandscheibensignalintensität

Weil mit der physikalischen Funktionsweise der Magnetresonanztomographie Protonendichte erfasst wird, ist es möglich, mithilfe differenzierter Sequenzen und Wichtungen den Wassergehalt von Geweben darzustellen. Für die Bandscheibe wurde bereits nachgewiesen, dass die T2-Signalintensität signifikant mit dem Wasser- und Proteoglykangehalt der Bandscheibe korreliert. (7) Da die Wasserspeicherkapazität, wie bereits oben aufgeführt, mit der Degeneration der Bandscheibe assoziiert ist, sehen viele Autoren die Bandscheibensignalintensität als eines der sensitivsten Parameter für Bandscheibendegeneration. (82) Unabhängig von der Assoziation zu Degeneration beschreiben weitere Studien einen Zusammenhang zwischen lumbalen Rückenschmerzen und einem Signalverlust der Bandscheibe. (59)

Zumeist wird die Signalintensität von anatomischen Strukturen in der MRT referenziert. So finden sich sowohl Referenzierungen am Liquor cerebrospinalis, (6) bis hin zu komplexen Formeln, die eine qualitative Bewertung der Signalintensität zulassen. (82) Die Pfirrmann-Klassifikation bezieht sich unter anderem auf die Bandscheibensignalintensität.

Pfirrmann-Klassifikation

Pfirrmann et al. entwickelten ein Bewertungssystem auf Basis der Literatur zur Bewertung der Schwere der Bandscheibendegeneration in T2-gewichteten MRTs (insbesondere des Nucleus pulposus). (8) (11)

Verschiedene Grade sollen hierbei verschiedene vergleichbare Degenerationsstadien darstellen, die einem verminderten Hydratationsgrad entsprechen und mit der Signalintensität in der MRT vergleichbar sind. (6) Pfirrmann Grad I hat ein gleichmäßig hohes Nucleussignal. Grad II zeigt in sagittalen Bildern eine zentrale horizontale signalgeminderte Linie. Grad III beschreibt eine Signalminderung in der Nucleusperipherie bei hohem Signal im Nucleuszentrum. Grad IV zeigt niedrige Signalintensität mit verschwimmender Grenze zwischen Anulus und Nucleus. Bei Grad V ist aufgrund eines inhomogenen Signals eine Unterscheidung von Nucleus und Anulus nicht mehr möglich. (8) (11)

Äquivalent zu den durch die Autoren beobachteten Assoziationen wurde eine Bandscheibenhöhenminderung bis hin zum Kollaps ergänzt und ein Algorithmus zur besseren Anwendung beschrieben. (11)

Laut einer Studie von Griffith et al. die sich mit einer Weiterentwicklung der Pfirrmann-Klassifikation beschäftigte, bietet diese Methode eine Interraterübereinstimmung von 82 % bei einem Kappawert von 0,69. (61)

Grad	Bandscheibenstruktur	Differenzierbarkeit von Anulus und Nucleus	Signalintensität in T2-gewichteten MRT-Untersuchungen	Bandscheibenhöhe (Chondrose)
I	Homogen, helles weiß	Klar	Hyperintens, isointens im Vergleich zu Liquor	Normal
II	Inhomogen, mit oder ohne horizontalem Band	klar	Hyperintens, isointens im Vergleich zu Liquor	Normal
III	Inhomogen, grau	Unklar	Zwischenstufe	Normal bis leicht reduziert
IV	Inhomogen grau oder schwarz	Verloren	Zwischenstufe bis Hypointens	Normal bis moderat reduziert
V	Inhomogen, schwarz	Verloren	Hypointens	Kollaps

Tabelle 8: Die Pfirrmann-Klassifikation modifiziert nach Pearce. (11)

Modic-Klassifikation

Wie bereits in der Einleitung skizziert, führt der Pathomechanismus der Bandscheibendegeneration zu Endplattenveränderung. Sie werden dabei als Spätstadium der Degeneration gewertet. (92) (93)

So genannte Modic-Veränderungen sind Endplatten- und Wirbelkörperveränderungen, die an Bandscheibendegeneration angrenzen. Sie repräsentieren verschiedene Stadien der durch den gleichen pathologischen Prozess hervorgerufenen Degeneration: fokale Inflammation, erhöhten Knochenumsatz mit Verfettung, Fibrosierung sowie Osteochondrose. (8) (10)

Modic Typ I zeigt eine verminderte Signalintensität der Endplatte in T1-gewichteter MRT bei erhöhter Signalintensität in der T2-Sequenz, wobei diese sowohl akut (Ödem), als auch chronisch auftreten können. Typ II zeigt hyperintense Endplatten in den T2-Sequenzen bei iso- oder hypointenser T1-Wichtung und entspricht der Fettdysplasie. Typ III stellt den Signalverlust

sowohl in der T1-, als auch in der T2-Sequenz dar. Sie repräsentiert das degenerative histologische Endstadium der Osteosklerose. (8) (9)

Lumbaler Rückenschmerz kann mit Modic-Veränderungen assoziiert sein und wird der chemischen und mechanischen Stimulation der dort befindlichen Nozizeptoren zugeschrieben. (10) (59) (94) Die Intraraterreliabilität für Modic-Changes ist laut einer Studie von Zook et al. sehr gut, die Interraterreliabilität gut. (95)

Andere Methoden

Es gibt zahlreiche andere qualitative Messmethoden. So stellten beispielsweise Pfirrmann et al. ein Bewertungssystem für Nervenwurzelkompression vor. (96) Die Thompson Klassifikation beschreibt lumbale Bandscheibendegeneration midsagittaler MRT-Untersuchungen in 5 Stadien (0 normal bis 5 schwere Degeneration). (8)

4.4.2.1 Auswertungsstandard qualitativer Messverfahren im MRT

Qualitative Messmethoden wurden entsprechend der zugrundeliegenden Literatur angewandt.

4.4.2.1.1 Modic-Klassifikation

Die Modic-Klassifikation wurde zur Quantifizierung der Endplattendegeneration gemäß Michael T. Modic und der Publikation „Degenerative Disk Disease: Assessment of Changes in Vertebral Body Marrow with MR Imaging“ (1988) insbesondere in sagittalen T1- und T2-gewichteten MRT-Untersuchungen angewandt und dokumentiert. (9)

4.4.2.1.2 Pfirrmann-Klassifikation

Die Bandscheibendegeneration wurde entsprechend der Publikation „Magnet Resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration“ (2001) von Pfirrmann, Metzdorf et al. (11) beurteilt und dokumentiert. Für die Bewertung ausschlaggebend waren hier die T2-gewichteten Aufnahmen. (11)

4.4.2.1.3 Signalintensitäten

Zur Bestimmung der Wasserspeicherkapazität wurde die Signalintensität der Bandscheibe auf Höhe des Vorfalls mit einer bildmorphologisch gesunden Bandscheibe verglichen. Ein Vergleich mit einer anderen anatomischen Struktur sah die Autorin kritisch. Die gesunde Bandscheibe wurde als TH12/LWK1 definiert. Kategorial ergab sich eine ähnliche oder reduzierte Signalintensität im Vergleich zur gesunden Bandscheibe, die in der T2-Wichtung sagittaler Aufnahmen bewertet wurde.

4.4.2.1.4 Bulging

Bulging wurde in sagittalen T1-gewichteten Aufnahmen auf Höhe der prolabierte Bandscheibe beurteilt. Bulging kam vor, wenn die Bandscheibe sich in mehr als 2 sagittalen Ebenen über den intervertebralen Raum hinaus ausdehnte. Es wurde eine ordinale Skala erstellt mit den Inhalten „kein Bulging“, „Bulging nach anterior oder posterior“ und „zirkuläres Bulging“. Eine hernierte oder protrudierende Bandscheibe wurde nicht als Bulging bewertet. Eine kollabierte Bandscheibe mit Vorwölbung von Bandscheibenmaterial wurde hingegen als Bulging gewertet.

4.4.2.1.5 Rezidive

Ein MRT-morphologisches Rezidiv wurde als solches gewertet, unabhängig von der Richtung der Herniation oder einer mutmaßlichen Nervenwurzelkompression. Die Beurteilung wurde in T1- und in T2-gewichteten sagittalen Aufnahmen durchgeführt. Zur Sicherung des Ergebnisses wurde dieses durch einen erfahrenen Facharzt der Neurochirurgie kontrolliert.

Da Bandscheibenvorfälle bildmorphologisch bei geringer MRT-Spezifität oft klinisch stumm und oft ohne symptomatische Korrelation postoperativ nachgewiesen werden, (16) (5) (59) (63) wurde zusätzlich mit den dokumentierten klinischen Untersuchungsergebnissen korreliert, so dass sich neben den bildmorphologisch ermittelten Bandscheibenvorfällen bei sensorischen, motorischen Ausfällen oder positiv ausgefallenem Lasègue Test in der V4-Untersuchung zusätzlich die Kategorie eines „echten“ - klinischen - Bandscheibenvorfalles ergab.

4.5 Statistik

Zur Beurteilung, ob die Intervention der Gruppe A einen unterschiedlichen Effekt auf das Outcome als die Gruppe B hat, wurden diese statistisch verglichen.

Als Ausgangszeitpunkt zur Bewertung des Interventionseffektes wurde V05 (Baseline) gewählt, da zu diesem Zeitpunkt beide Gruppen gleich therapiert (Sequestrektomie) wurden und sich die Intervention mit der ADCT der Gruppe A erst im Anschluss unterschied.

Die metrischen Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Zunächst wurden allgemeine Patientencharakteristika, die während des Screenings erfasst wurden, und Variablen zum Zeitpunkt der Baseline V05 zwischen den Gruppen verglichen. Für den Fall, dass die Patientencharakteristika und die Variablen der Baseline sich unterscheiden würden, sollten diese, wenn möglich als Kovariable in der statistischen Analyse zur Adjustierung berücksichtigt werden.

Unterschiede der metrischen Variablen zum Zeitpunkt des Screenings und der Baseline zwischen den Patientengruppen wurden mittels Test für unabhängige Stichproben untersucht. Für die nicht-metrischen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) verwendet.

Folgende Tests wurden zur Bestimmung der deskriptiven Statistik durchgeführt:

PARAMETER	STATISTISCHES TESTVERFAHREN
Zeitraum S zu V05 Zeitraum V05 zu V4	U-Test
Arbeitsfähigkeit	T-Test
Größe	
Gewicht	
BMI	
Geschlecht	Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fischer)
Sensorische/ Motorische Defizite	
Nervendehnungsschmerz (Laségue)	
Lokalisation Bandscheibenvorfall	
Signalintensität referenziert	
Pfarrmann- Klassifikation	
Modic- Klassifikation	
Bulging	

Tabelle 9: Angewandte statistische Testverfahren zur Auswertung der deskriptiven Parameter.

Ob aufgrund der Intervention der ADCT-Gruppe Unterschiede im Outcome nach einem Jahr (V4) - entsprechend der Hypothesen - bestehen, wurde an den o.g. Hauptparametern statistisch untersucht (siehe Kapitel 2 Einleitung und Fragestellung).

In den in Kapitel 4.3. beschriebenen Messmethoden wird die Erhebung der bei der Auswertung genutzten Variablen beschrieben. Bei der Höhenmessung der durch die Herniation betroffenen Bandscheibe wurde aufgrund der Reliabilitätsberechnung der 3 verschiedenen Methoden lediglich die 9-Punktmethode H3 zur Auswertung der Bandscheibenhöhe genutzt. Die statistische Auswertung der Bandscheibenhöhe und -volumina erfolgt anhand relativer Werte, welche die Veränderungen zum Ausgangswert ausdrücken.

Veränderungen der Bandscheibenhöhe und des -volumens (H1.1 und H1.2) auf Höhe des Bandscheibenvorfalles wurden mittels Tests für unabhängige Stichproben auf Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle überprüft.

Die Signalintensität (H2.1) der betroffenen Bandscheibe (referenziert anhand der gesunden Bandscheibe TH12/LWK1) zum Zeitpunkt V4 wurde im Gruppenvergleich mittels Chi-Quadrat-

Test (exakter Test nach Fisher) untersucht. Veränderungen der Signalintensität im Zeitverlauf (V05 zu V4) wurde separat für jede der beiden Gruppen mittels McNemar Test untersucht.

Effekte der Intervention der ADCT-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf Bulging (H2.2), den Modic-Score (H3.1) und die Pfirrmann-Klassifikation (H3.2) wurden mittels ANOVA mit Messwiederholung (rmANOVA: Intervention (2) × Zweitpunkt (2)) und Bonferroni-post-hoc-Test untersucht.

Die Betrachtung der interventionsbedingten Rezidive (H4) im Gruppenvergleich erfolgte deskriptiv mittels Kreuztabelle.

Folgende Tests wurden zur statistischen Auswertung zwischen den Zeitpunkten V05 und V4 zum Gruppenvergleich durchgeführt:

PARAMETER	STATISTISCHES TESTVERFAHREN
Änderung Bandscheibenvolumen	U-Test
Änderung Bandscheibenhöhe	T-Test
Änderung Signalintensität	Chi-Quadrat-Test (Exakter Test n. Fischer) Mc-Nemar für abhängige nichtparametrische Stichproben
Änderung Modic- Klassifikation	(Zeitpunkt (2) x Gruppe (2)) ANOVA mit Messwiederholung
Änderung Pfirrmann- Klassifikation	
Änderung Bulging	

Tabelle 10: Angewandte statistische Testverfahren zur Auswertung der Parameter im Rahmen des Gruppenvergleiches zur Beantwortung der Hypothesen.

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Als Schwelle zur Signifikanz wurde ein Alphafehler von 5 % festgelegt.

5 Ergebnisse

Auf Basis oben genannten Studiendesigns und der neu entwickelten Methodik wertet diese Studie die 2 Jahres-Follow-Up-Werte (V4) der Sequestrektomie plus ADCT (Gruppe A/ Interventions-/ ADCT-Gruppe) im Vergleich zur reinen Sequestrektomie (Gruppe B/ Kontrollgruppe) aus, um deren Langzeitergebnisse zu beurteilen.

5.1 Deskriptive Statistik

In dieser Arbeit wurden insgesamt 53 Patienten mit inhaltlich vollständigen Datensätzen ausgewertet. Dies bedeutet, dass die ausgewerteten Parameter bei diesen Patienten zu den Zeitpunkten vor operativer Sequestrektomie (V05) und zum 2-Jahres-Follow-Up (V4) keine fehlenden Werte enthielten.

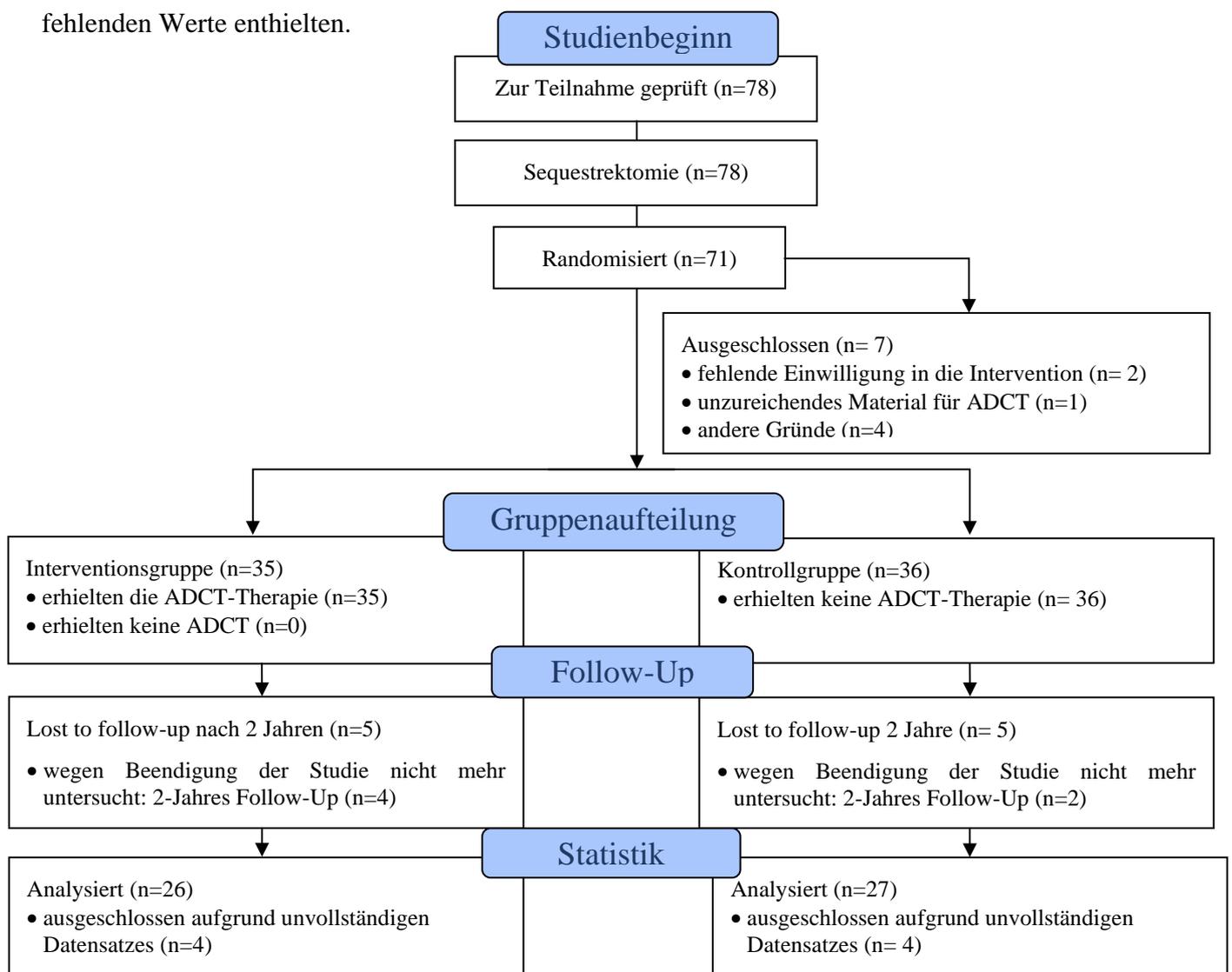


Abbildung 17: Flussdiagramm der Patientenzahlen inklusive ein- und ausgeschlossener Patienten in Anlehnung an das “CONSORT 2010 Flow Diagram” (97)

Zunächst wurde die Interventions- und Kontrollgruppe miteinander verglichen. Ziel war sowohl eine Beurteilung der Probandencharakteristika, um eine bessere Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen, als auch die Darstellung von Unterschieden zwischen den Gruppen, die einer Vergleichbarkeit entgegenwirken können. Ausgewertet wurden hierzu insbesondere deskriptive Faktoren, aber auch solche, die allgemein als Störfaktoren gewertet werden können. Allgemeine deskriptive Faktoren, die auch Einschlusskriterien umfassen, wurden zum Zeitpunkt des Screenings geprüft. Da nach der Sequestrektomie kein Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bestehen sollte, werden solche Mess- und Untersuchungswerte, die ein Outcome der Therapie beeinflussen können, zum Zeitpunkt V05 zwischen den Gruppen verglichen.

Insgesamt wurden 30 Männer und 23 Frauen im Alter von 28 bis 70 Jahren, von denen 26 Patienten der ADCT-Gruppe und 27 Patienten der Kontrollgruppe angehörten, betrachtet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Geschlechter- ($p=0,583$), Alters- ($p=0,078$), Größen- ($p=0,971$) oder Gewichtszusammensetzung (in kg: $p=0,566$; BMI in kg/m^2 : $p=0,404$) der Patienten bestanden zum Zeitpunkt des Screenings nicht. Die meisten Patienten waren zu diesem Zeitpunkt arbeitsfähig (ADCT: 22 von 26, Kontrollgruppe: 24 von 27). In der Häufigkeit des arbeitsfähigen Zustands bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,704$). Insgesamt waren zum Zeitpunkt V05 7 Patienten arbeitsfähig.

Zum Zeitpunkt der Baseline (V05) unterschieden sich die Wirbelkörperhöhe ($p=0,669$), die Bandscheibenhöhe ($p=0,426$) und das -volumen ($p=0,516$) nicht signifikant zwischen den 2 Gruppen.

	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
Alter in Jahren	45,23	8,864	29-70
Größe in cm	175,57	9,639	158-193
Gewicht in kg	74,47	11,932	53-100
BMI in kg/m^2	24,094	2,8486	18,8-29,9
Bandscheibenhöhe in cm	4,638	1,2363	2,5-7,9
Bandscheibenvolumen in mm^3	5.871,73	2.322,075	2.264-11.709

Tabelle 11: Probandencharakteristika zum Zeitpunkt des Screenings.

In die Studie eingeschlossen wurden lediglich Patienten mit einem Bandscheibenvorfall auf Höhe LWK4/5 und LWK5/S1. Insgesamt hatten 77 % der ausgewerteten Patienten einen Bandscheibenvorfall auf Höhe LWK5/S1 und 23 % der Patienten auf Höhe LWK4/5. In absoluten

Zahlen betrug die Fallzahl der Protrusionen in der Interventionsgruppe 8 auf Höhe LWK4/5 und 18 auf Höhe LWK5/S1, während die Kontrollgruppe 4 Vorfälle der Bandscheibe zwischen LWK4/5 und 23 auf LWK5/S1 einschloss. Hierbei unterschied sich das Vorkommen der Bandscheibenvorfalllokalisation zwischen den 2 Patientengruppen nicht signifikant ($p=0,202$).



Abbildung 18: Höhe des Bandscheibenvorfalls im Gruppenvergleich. 69 % der Patienten der ADCT-Gruppe und 85 % der Patienten der Kontrollgruppe hatten einen Bandscheibenvorfall auf Höhe LWK4/5.

Folglich bestand zum Zeitpunkt des Screenings kein signifikanter Unterschied in allgemeinen Parametern zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Die Autorin ging somit von einer guten Randomisierung und Vergleichbarkeit der 2 Gruppen aus.

Nach der Screeninguntersuchung wurde die operative Sequestrektomie durchgeführt. 3 Monate (92 Tage) im Anschluss sollte vor einer möglichen ADCT-Therapie (je nach Gruppenzugehörigkeit) die Baselineuntersuchung (V05) stattfinden. Der tatsächliche Zeitraum zwischen den Untersuchungen ist unten dargestellt:

Zeitraum zwischen S und V05	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
ADCT	94,5	10,5	63-113
Kontrollgruppe	96	16	46-134

Tabelle 12: Abstand zwischen der Screening- und Baselineuntersuchung im Gruppenvergleich in Tagen. Ein Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p=0,922$).

Nach der Sequestrektomie zum Zeitpunkt V05 wurden zur Beurteilung des vergleichbaren Therapieerfolges klinische Parameter erhoben. Insgesamt hatten 6 Patienten motorische (11 %) und 15 Patienten sensorische Defizite (28 %). Der Test auf Unterschiede hinsichtlich sensorischer und motorischer Defizite der Patienten zum Zeitpunkte V05 zeigte keine Signifikanz ($p=1,000$; $p=1,000$). Klinisch wurde zur Bewertung einer Nervenwurzelbeteiligung das Lasègue-Zeichen

getestet. Unterschiede in der Häufigkeit von Nervendehnungsschmerzen bestanden nach der Sequestrektomie (V05) zwischen beiden Patientengruppen nicht ($p=0,420$). Bei der klinischen Untersuchung wurde bei 87 % (ADCT: 24; Kontrollgruppe: 22) der Patienten ein positives Lasègue-Zeichen dokumentiert.

Zusammenfassend wurde hinsichtlich der klinischen Parameter zum Zeitpunkt der Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen der ADCT- und der Kontrollgruppe festgestellt.

		ADCT	Kontrollgruppe	Gesamt
Sensorisches Defizit	ja	7	8	15
	nein	19	19	38
	Gesamt	26	27	53
Motorisches Defizit	ja	3	3	6
	nein	23	24	47
	Gesamt	26	27	53
Nervendehnungsschmerz (Lasègue-Zeichen)	ja	24	22	46
	nein	2	5	7
	Gesamt	26	27	53

Tabelle 13: Vorkommen neurologischer Symptome bei der klinischen Untersuchung zum Zeitpunkt V05 (nach Sequestrektomie und vor ADCT-Therapie in Gruppe A) im Gruppenvergleich gemessen an sensorischen/ motorischen Defiziten der unteren Extremität und dem Lasègue-Zeichen.

Bei Betrachtung der MRT-morphologischen Ergebnisse 3 Monate nach der Sequestrektomie (Baseline V05) war die Signalintensität referenziert an einer gesunden Bandscheibe (TH12/LWK1) bei 42 Patienten (79 %) verringert (Gruppe A: 22 von 28; Gruppe B: 20 von 27). Eine Ödematisierung der angrenzenden Endplatten (Modic Typ I) betraf ca. 50 % der Patienten nach der operativen Dekompression (ADCT: $n=10$, 48 %; Kontrollgruppe: $n= 11$; 52 %). Modic Typ III wurde bei keinem der Patienten nachgewiesen. Den Degenerationsgrad Grad 3 nach Pfirrmann haben die meisten operativ versorgten Bandscheiben mit insgesamt 58 % ($n=31$).

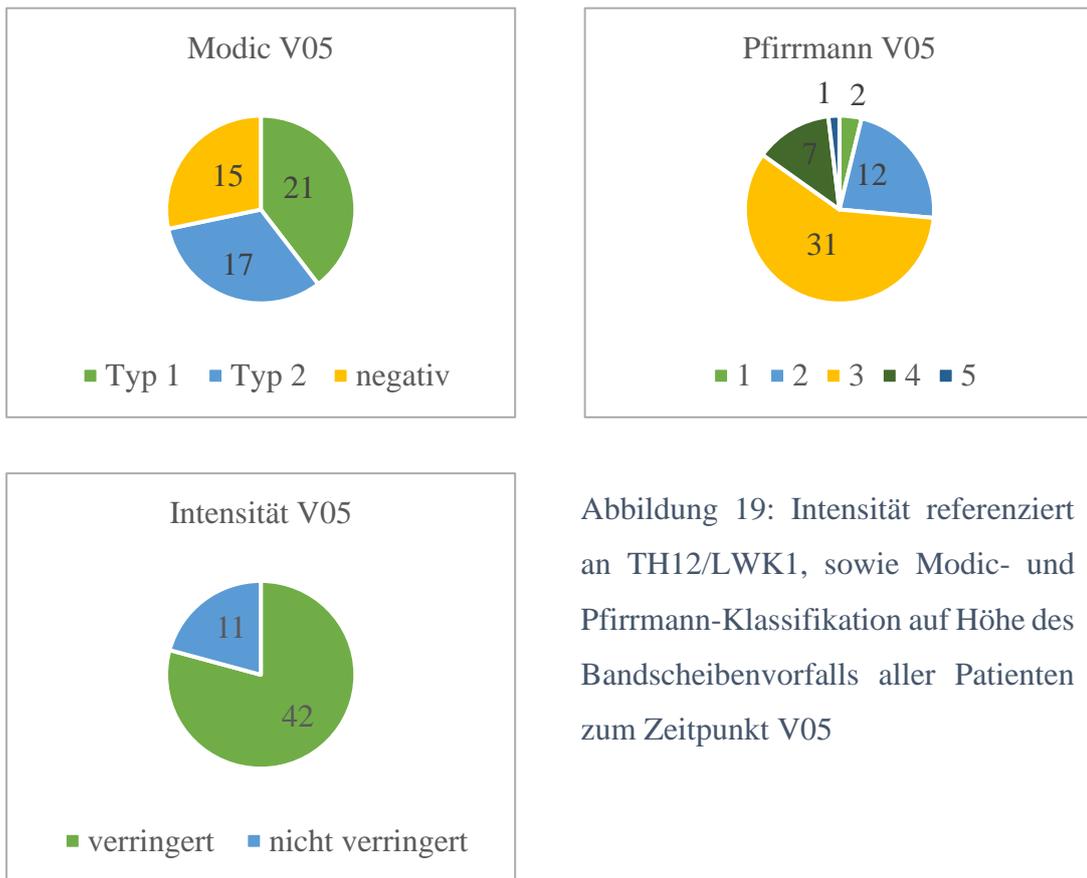


Abbildung 19: Intensität referenziert an TH12/LWK1, sowie Modic- und Pfirrmann-Klassifikation auf Höhe des Bandscheibenvorfalles aller Patienten zum Zeitpunkt V05

Um einen oder keinen Unterschied zwischen den Gruppen in den Ausgangswerten zum Zeitpunkt V05 (Baseline) bezüglich der zur Beantwortung der Hypothesen herangezogenen Hauptparameter nachzuweisen, wurden diese untersucht.

Die zur Auswertung herangezogenen Messwerte der Signalintensität im direkten visuellen Vergleich zur Bandscheibe TH12/LWK1 ($p=0,501$), des Bulgings als möglicher Hinweis für eine Bandscheibenbelastung ($p=0,323$), des Modic-Scores zur Beurteilung von angrenzenden Endplattenveränderungen ($p=1,000$) und der Pfirrmann-Klassifikation zur Beurteilung der Bandscheibendegeneration ($p=0,161$) auf Höhe des Bandscheibenvorfalles unterschieden sich zum Zeitpunkt V05 nicht.

Graphisch sind die MRT-morphologisch erhobenen Messwerte zu V05 im Gruppenvergleich in Kapitel 5.2 dargestellt.

Die tatsächlichen Zeiträume im Vergleich zu den geplanten Zeiträumen zwischen den Untersuchungen Screening S zu V05 und V05 zu V4 sind in Tabelle 14 zu sehen. Die Dauer zwischen Screening S und Baseline ($p= 0,922$) sowie Baseline zu 2 Jahren postoperativ unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,624$).

	Geplanter Zeitraum (in Tagen)	Tatsächlicher Zeitraum		
		Mittelwert (in Tagen)	Standardabweichung (in Tagen)	Min-Max (in Tagen)
S zu V05	3 Monate (92)	95	13,305	46-134
V05 zu V4	27 Monate (824)	741	35,094	620-855

Tabelle 14: Darstellung der geplanten Zeiträume und der tatsächlichen Zeiträume (der Untersuchungszeitpunkte V05 und V4), bezogen auf den Zeitpunkt des Screenings (S).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die beiden Patientengruppen zum Zeitpunkt V05 weder in den Ausgangsmesswerten noch im Zeitintervall signifikant unterscheiden.

5.2 Gruppenvergleich

Während der Durchführung der ADCT-Studie wurden allgemeine Komplikationen in Form von Adverse Events dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt V4 (ca. 2 Jahre postoperativ nach Sequestrektomie) traten bei keinem der Patienten Ereignisse wie eine OP-assoziierte Infektion oder Tumorerkrankung auf. Keiner der Patienten verstarb innerhalb des Studienzeitraums.

5.2.1 Höhenänderung

Zum Zeitpunkt V05 betrug die Bandscheibenhöhe in der Interventionsgruppe 4,78mm (KI 95 % 4,30mm; 5,26mm) und in der Kontrollgruppe im Mittel 4,50mm (KI 95 % 4,00mm; 5,01mm). Nach 2 Jahren (V4) betrug die mittlere absolute Höhe in der Gruppe A 4,46mm (KI 95 % 3,76mm; 5,16mm) und in der Gruppe B 4,23mm (KI 95 % 3,59mm; 4,86mm).

Die Höhenänderung im Zeitraum von V05 zu V4 ist für beide Gruppen in Abbildung 20 und in Abbildung 21 dargestellt. Im Mittel fand bei den ADCT-Patienten eine Abnahme der Bandscheibenhöhe um 8 % statt. Die Bandscheibenhöhe der Kontrollgruppe nahm im Mittel um 7 % ab. Ein Unterschied zwischen den Gruppen in der relativen Abnahme der Bandscheibenhöhe konnte nicht gezeigt werden ($p=0,839$). Auffällig war, dass bei mehr als 1/3 der Patienten (38 %) eine Zunahme der Bandscheibenhöhe zu verzeichnen war. Ein signifikanter Unterschied für die Zunahme der Bandscheibenhöhe durch die ADCT-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden (Gruppe A: 9 von 26, Gruppe B: 11 von 27; $p=0,776$).

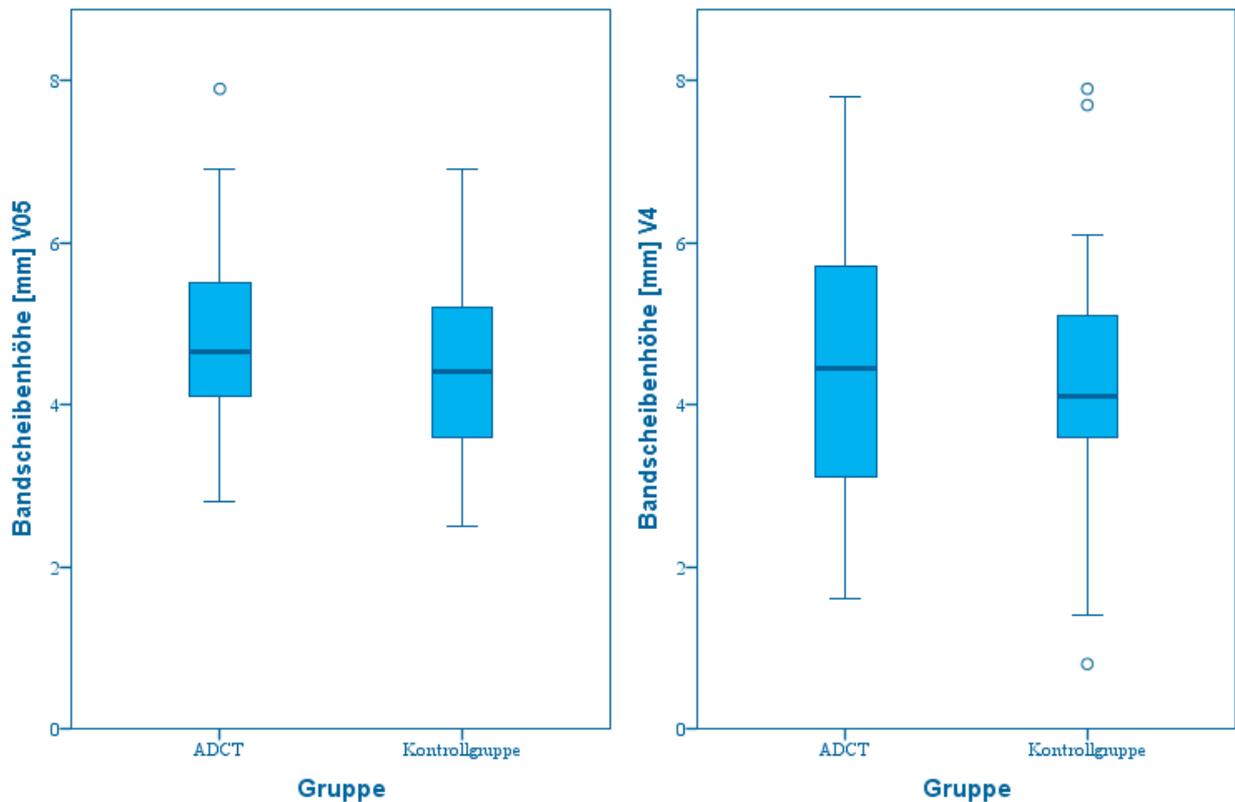


Abbildung 20: Absolute Bandscheibenhöhe in mm im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt V05 (links) und zum Zeitpunkt V4 (rechts).

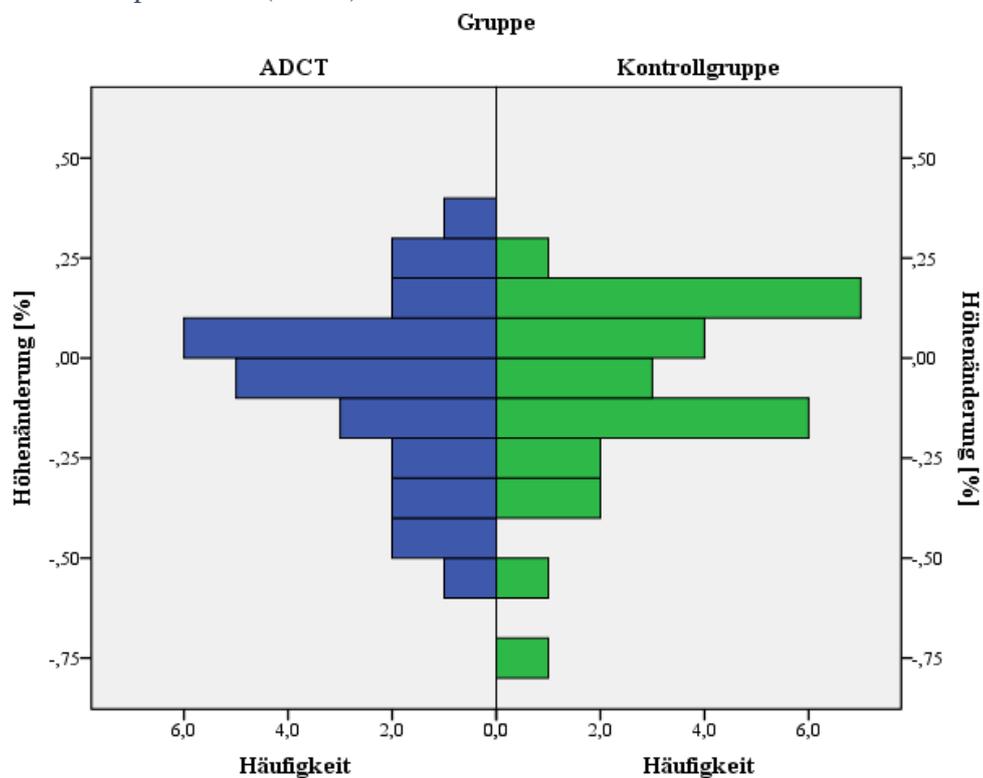


Abbildung 21: Höhenänderung der Bandscheibe in Prozent im Gruppenvergleich. In beiden Gruppen wurde sowohl eine Höhenzunahme als auch eine Höhenabnahme, gemessen mit der 9-Punkt-Methode (H3), verzeichnet.

5.2.2 Volumenänderung

Die Änderung des Bandscheibenvolumens in Prozent wurde aufgrund fehlender Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test statistisch ausgewertet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht ($p=0.808$). Im Vergleich zu der Höhenänderung konnte hier bei ca. 50 % der Patienten (Gruppe A 13 von 26; Gruppe B 13 von 27) eine Zunahme des Bandscheibenvolumens nachgewiesen werden. In absoluten Zahlen zeigte sich von V05 zu V4 in der Gruppe A eine geringe Reduktion des Mittelwertes von $6.085,63\text{mm}^3$ (KI 95 % $5.162,20\text{mm}^3$; $7.009,06\text{mm}^3$) auf $6.017,69$ (KI 95 % $4.851,95\text{mm}^3$; $7.183,44\text{mm}^3$) und in Gruppe B von $5.665,75\text{mm}^3$ (KI 95 % $4.723,92\text{mm}^3$; $6.607,58\text{mm}^3$) auf $5.520,95\text{mm}^3$ (KI 95 % $4.496,05\text{mm}^3$; $6.545,91\text{mm}^3$).

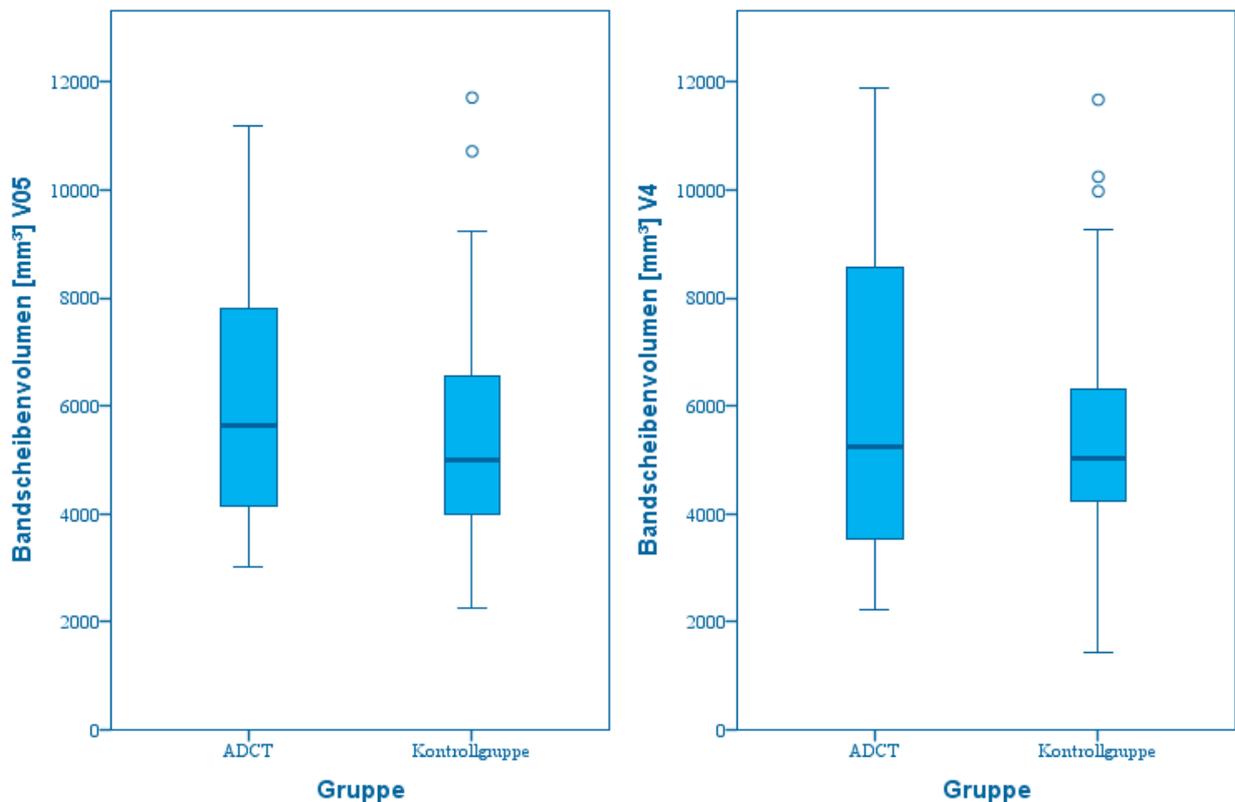


Abbildung 22: Absolutes Bandscheibenvolumen in mm^3 im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt V05 (links) und zum Zeitpunkt V4 (rechts).

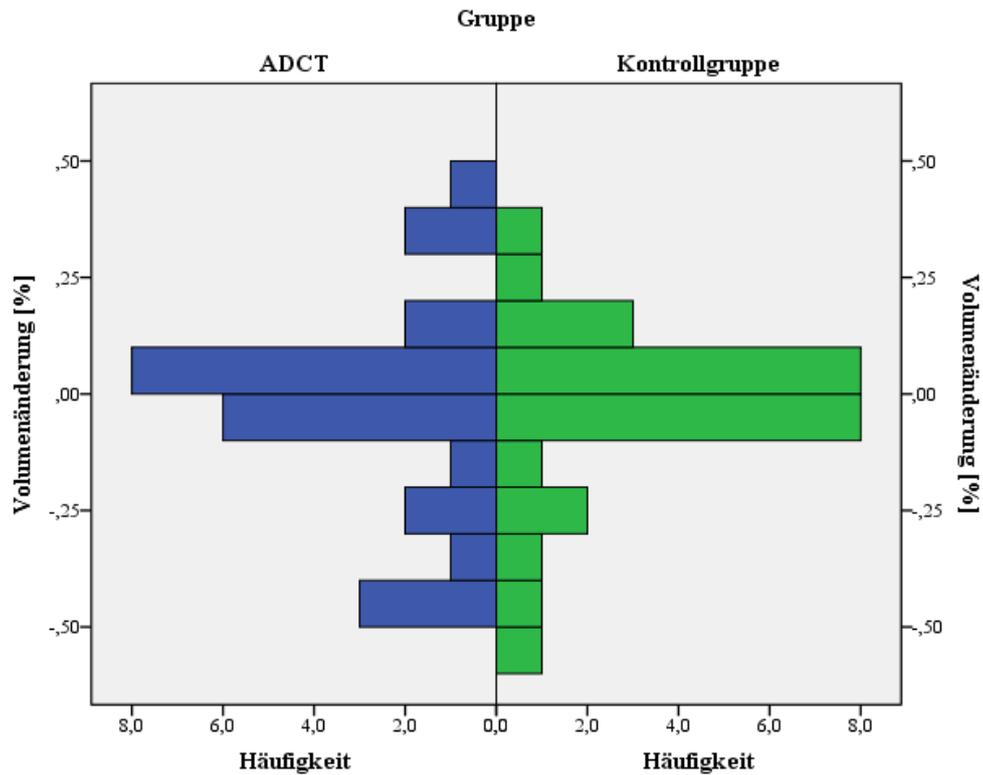


Abbildung 23: Volumenänderung der Bandscheibe in Prozent im Gruppenvergleich. In beiden Gruppen wurde sowohl eine Volumenzunahme als auch eine Volumenabnahme nachgewiesen. Grün: Kontrollgruppe. Blau: ADCT-Gruppe.

Ein signifikanter Unterschied für die Zunahme des Bandscheibenvolumens durch die ADCT-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden (Gruppe A: 13 von 26, Gruppe B: 12 von 27; $p=1,000$).

5.2.3 Signalintensität

Zum Zeitpunkt V05 hatten 22 von 26 Patienten der Gruppe A und 20 von 27 Patienten der Gruppe B eine reduzierte Signalintensität gegenüber einer gesunden Bandscheibe (TH12/LWK1). Nach Ablauf von 2 Jahren waren in der ADCT-Gruppe 23 von 26 Patienten und in der Kontrollgruppe 23 von 27 Patienten hypointens. Die Veränderung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf wurde mittels McNemar Test untersucht. Dieser zeigte für beide Gruppen keine signifikante Änderung (ADCT: $p=1,000$; Kontrollgruppe: $p=0,453$).

Zum Zeitpunkt V4 konnte mittels Chi-Quadrat Test (exakter Test nach Fisher) kein Unterschied für die Signalintensität referenziert an TH12/LWK1 zwischen den Gruppen gezeigt werden ($p=1.000$). Die Wasserbindungskapazität wird demnach in den 2 Gruppen durch die Intervention der ADCT nicht in unterschiedlicher Art und Weise verändert.

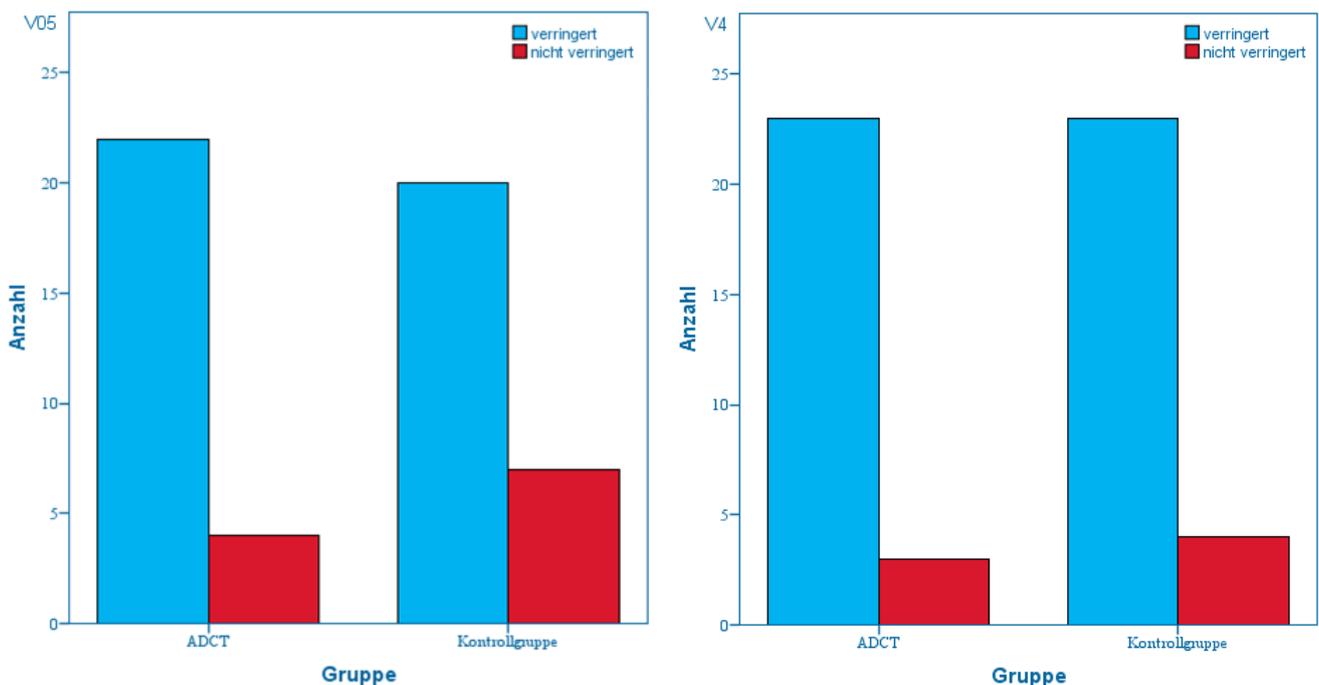


Abbildung 24: Die Signalintensität der betrachteten Bandscheibe im Vergleich zu der Bandscheibe TH12/LWK1 (mutmaßlich gesund) im Gruppenvergleich zu V05 (rechts) und V4 (links). Blau: Signalintensität verringert. Rot: Signalintensität nicht verringert.

5.2.4 Bulging

3 Monate nach Sequestrektomie und vor der ADCT (Baseline) ließ sich bereits bei 94 % aller Patienten ein Bulging nachweisen (ADCT: 24 von 26; Kontrollgruppe: 26 von 27). Zur besseren Differenzierung wurde die Schwere des Bulgings in 2 Subkategorien unterteilt: „Vorwölbung in eine Richtung“ und „Vorwölbung in mehrere Richtungen.“ Eine Vorwölbung in mehr als eine Richtung betraf vor der Intervention in der Gruppe A 4 Personen und in der Gruppe B 1 Person.

2 Jahre nach der Intervention mittels ADCT zeigte sich insgesamt ein Rückgang des Bulgings in beiden Gruppen (ADCT: 20 von 26; Kontrollgruppe: 22 von 27). Eine Zunahme der Schwere des Bulgings wurde bei einigen Probanden der Kontrollgruppe nachgewiesen.

Bei der statistischen Auswertung des Bulgings mit der rmANOVA zeigte sich bei Betrachtung der Patienten knapp keine signifikante Zunahme des Bulgings im zeitlichen Verlauf (1. Haupteffekt Zeitpunkt, $p=0.057$). Ein signifikanter Unterschied zwischen der ADCT- und Kontrollgruppe bestand nicht (2. Haupteffekt Gruppe, $p=0.822$). Ein Interaktionseffekt ist nicht nachzuweisen (nicht signifikant, $p=0.273$). Auch hier zeigen beide Interventionen keinen unterschiedlichen Effekt auf Bulging als Hinweis für eine Bandscheibeninstabilität.

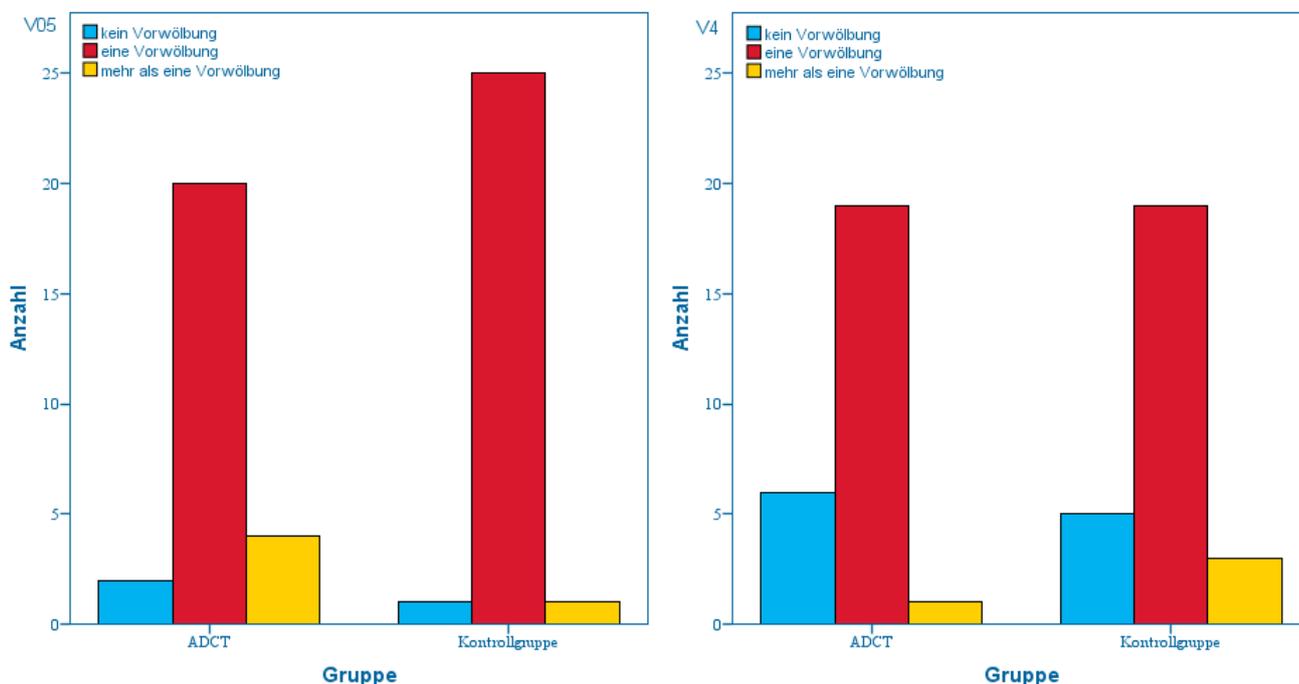


Abbildung 25: Bulging der betrachteten Bandscheibe im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt V05 (rechts) und V4 (links). Blau: keine Vorwölbung. Rot: eine Vorwölbung. Gelb: mehr als eine Vorwölbung.

5.2.5 Modic-Klassifikation

Zum Zeitpunkt der Baseline V05 wurden bei 8 von 26 Patienten der Gruppe A und 7 von 27 Patienten der Gruppe B keine Endplattenveränderungen gesehen. Die Modic-Klassifikation Typ III kam in keiner der Gruppen vor. Am häufigsten ließ sich die Modic-Klassifikation Typ I (Gruppe A: 10 von 26; Gruppe B: 11 von 26) als Korrelat einer Ödematisierung nachweisen.

Die Analyse der Veränderung der angrenzenden Endplatten zeigte einen signifikanten Einfluss für den 1. Haupteffekt (Zeitpunkt, $p=0,025$). Das bedeutet, dass im Zeitverlauf eine signifikante Zunahme des Modic-Scores vom Zeitpunkt V05 zum Zeitpunkt V4 zu beobachten ist. Somit verschlechterte sich der Status der angrenzenden Endplatten. In absoluten Zahlen nahm jedoch lediglich die Anzahl der Patienten mit einem Modic Typ II zu. Sowohl die Anzahl des Modic Typ I (Ödematisierung) als auch die Anzahl der Patienten ohne Endplattenveränderungen nahmen ab. Der zweite Haupteffekt (Gruppe) war nicht signifikant ($p=0,790$) - die Intervention hat demnach keinen Einfluss auf den Modic-Score. Ein signifikanter Interaktionseffekt bestand nicht ($p=0,844$). In Abbildung 26 sind die Modic-Scores beider Patientengruppen zu beiden Zeitpunkten dargestellt.

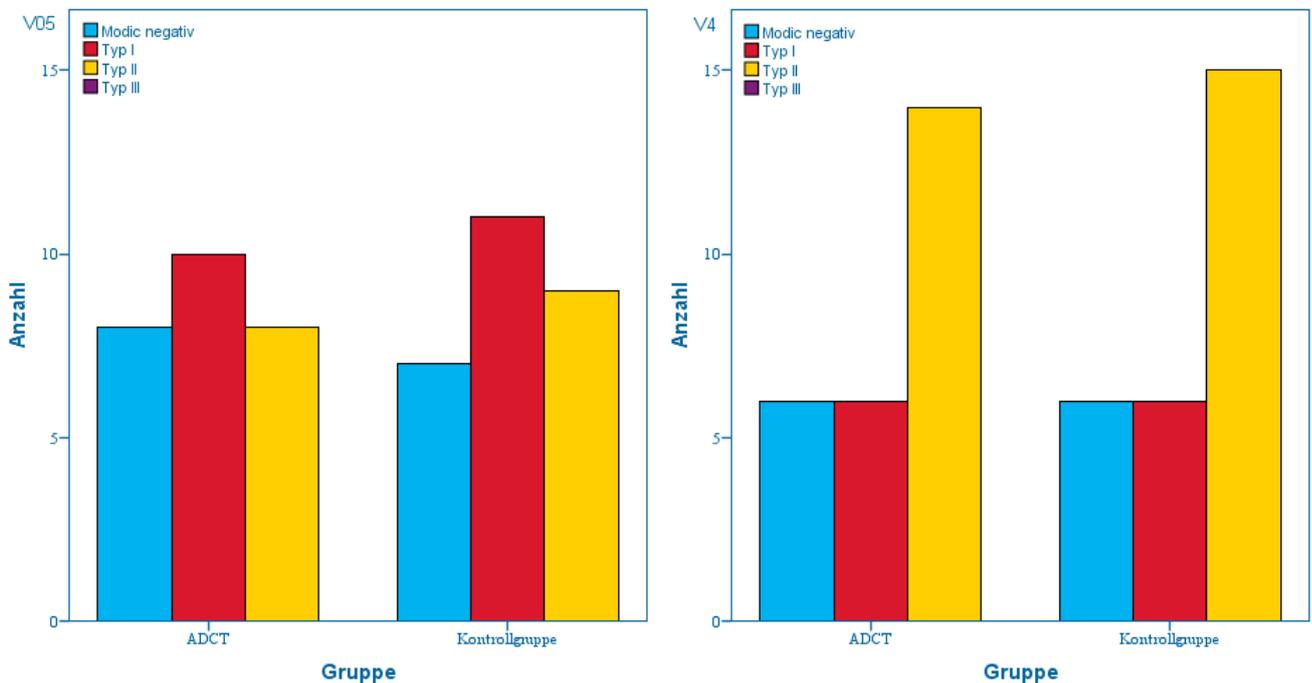


Abbildung 26: Modic-Veränderungen der betrachteten Bandscheibe im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt V05 (rechts) und V4 (links). Blau: keine Modic-Veränderung. Rot: Modic Typ I. Gelb: Modic Typ II. Modic Typ III kommt nicht vor.

5.2.6 Pfirrmann-Klassifikation

Zum Zeitpunkt der Baseline (3 Monate nach Sequestrektomie) zeigten sich bei den meisten Probanden degenerative Veränderungen gemäß Pfirrmann-Score in der durch den Bandscheibenvorfall betroffenen Bandscheibe. Pfirrmann Grad II, der durch eine inhomogene Bandscheibenstruktur bei physiologischer Höhe charakterisiert ist, wiesen 5 von 26 Patienten in der Gruppe A und 7 von 27 Patienten in der Gruppe B auf. Die meisten Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt (V05) eine reduzierte Bandscheibenhöhe und eine unklare Abgrenzung zwischen Anulus und Nucleus. Entsprechend gehörten 18 Patienten der ADCT-Gruppe und 13 Patienten der Gruppe B dem Pfirrmann Grad 3 an. Pfirrmann Grad 4 kam häufiger in der Kontrollgruppe vor (Gruppe A: 1 von 26; Gruppe B: 6 von 27). Eine vollständig kollabierte Bandscheibe kam 1 Mal vor der ADCT-Therapie in der Gruppe A vor. Je ein Patient der ADCT und der Kontrollgruppe wiesen eine gesunde Bandscheibe (Pfirrmann Grad 1) auf.

2 Jahren nach der Intervention konnte gemäß Klassifikation nur noch ein Patient mit einer gesunden Bandscheibe in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. In Gruppe A und B kam es zu je einer weiteren kollabierten Bandscheibe entsprechend des Pfirrmann Grad 5.

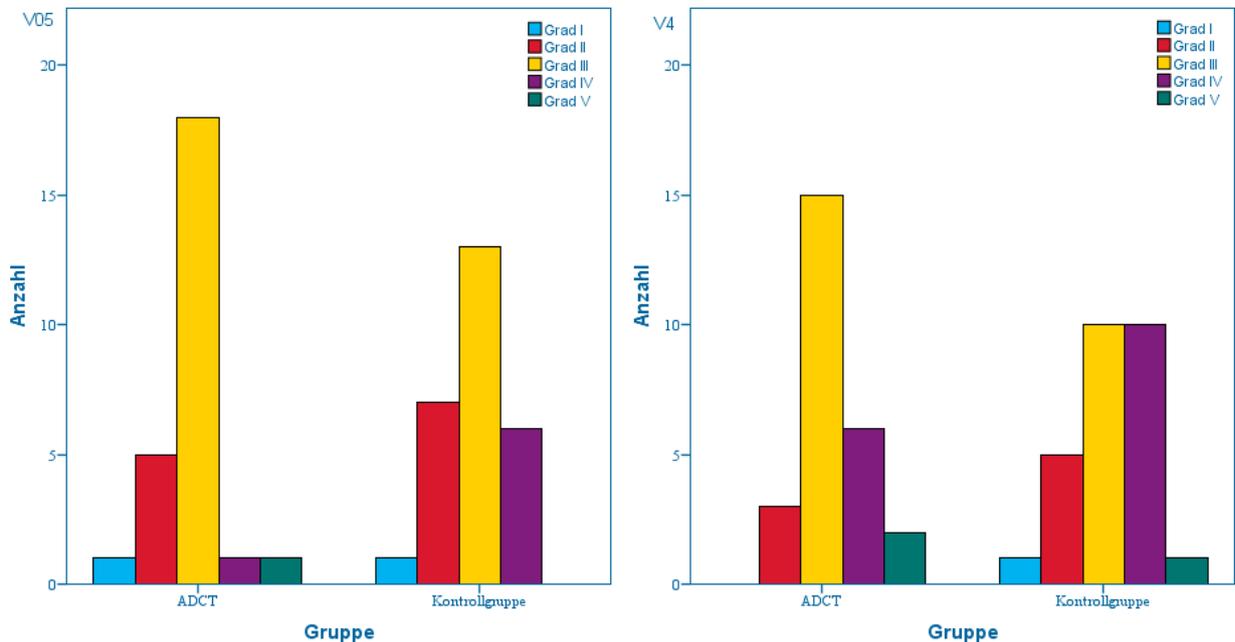


Abbildung 27: Pfirrmann-Klassifikation der betrachteten Bandscheibe im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt V05 (rechts) und V4 (links). Blau: Grad I (keine Veränderung). Rot: Grad II. Gelb: Grad III. Lila: Grad IV. Grün: Grad V.

Die Pfirrmann-Klassifikation und damit der Degenerationsgrad der pathologisch veränderten Bandscheiben nahm vom Zeitpunkt V05 zu V4 bei allen Patienten signifikant zu (1. Haupteffekt Zeitpunkt, $p=0.003$). Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied (2. Haupteffekt Gruppe, $p=0.914$). Bei der Berechnung der Haupteffekte ließ sich kein signifikanter Interaktionseffekt ($p=0.585$) nachweisen. Demnach hat die Wahl der Intervention keinen Einfluss auf den Degenerationsgrad, gemessen anhand der Pfirrmann-Klassifikation.

Das Auftreten der verschiedenen Degenerationsgrade in den 2 Gruppen ist in Abbildung 27 dargestellt.

5.2.7 Rezidive

Unabhängig von den dokumentierten Rezidiven während der Studie (siehe Kapitel 4.1.6 Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen) wurden anhand der vorliegenden MRT-Untersuchungen Bandscheibenvorfälle (Extrusion/ Protrusion) durch die Autorin evaluiert und ergänzend durch einen Facharzt der Neurochirurgie kontrolliert. Bei der Beurteilung der postoperativen Rezidive wurde zwischen jenen unterschieden, die bereits zum Zeitpunkt V05 bei den Patienten bestanden, und jenen, die erst im Verlauf auftraten. Die bildmorphologisch ermittelten Bandscheibenvorfälle wurden zusätzlich mit dem klinischen Befund zum Zeitpunkt V4 korreliert. Die Bandscheibenvorfälle, die klinisch und bildmorphologisch auffielen, wurden als Nervenkompressionssyndrom gewertet.

Bildmorphologisch wurden insgesamt 13 Rezidive 2 Jahre nach Sequestrektomie identifiziert. Davon bestanden 7 bereits zum Zeitpunkt V05 (Baseline - vor der ADCT) und werden als vorbestehende Rezidive gewertet (ADCT-Gruppe: 2 von 26; Kontrollgruppe: 5 von 27). An erstmalig im zeitlichen Verlauf aufgetretenen Rezidiven wurden 6 dokumentiert (ADCT-Gruppe: 2 von 26; Kontrollgruppe: 4 von 27).

Insgesamt waren in beiden Gruppen von den mittels Bildgebung erfassten Bandscheibenherniationen nur 2 Nervenkompressionssyndrome zum Zeitpunkt V4 vorhanden. Diese Patienten hatten sowohl MRT-morphologisch eine Protrusion/ Extrusion als auch bei der ärztlichen Untersuchung dokumentierte sensorische/ motorische Defizite und/ oder einen positiven Nervendehnungsschmerz. In der ADCT und in der Kontrollgruppe traten je 1 Nervenkompressionssyndrom auf (Gruppe A: 1 von 26; Gruppe B 1 von 27). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht nicht ($p=1,000$).

	ADCT	Kontrollgruppe	Gesamt
Rezidiv	4	9	13
Davon vorbestehendes Rezidiv (MRT)	2	5	7
Davon Nerven- Kompressionssyndrom (MRT+Klinik)	1	1	2
Kein Rezidiv	22	18	40

Tabelle 15: In den MRT-Untersuchungen beobachtete Bandscheibenvorfallrezidive nach 2 Jahren sowie Darstellung der vorbestehenden Herniationen im Gruppenvergleich. Ergänzend: Korrelation der klinischen Symptome mit den Probanden zum Nachweis eines Nervenkompressionssyndroms durch ein Rezidiv.

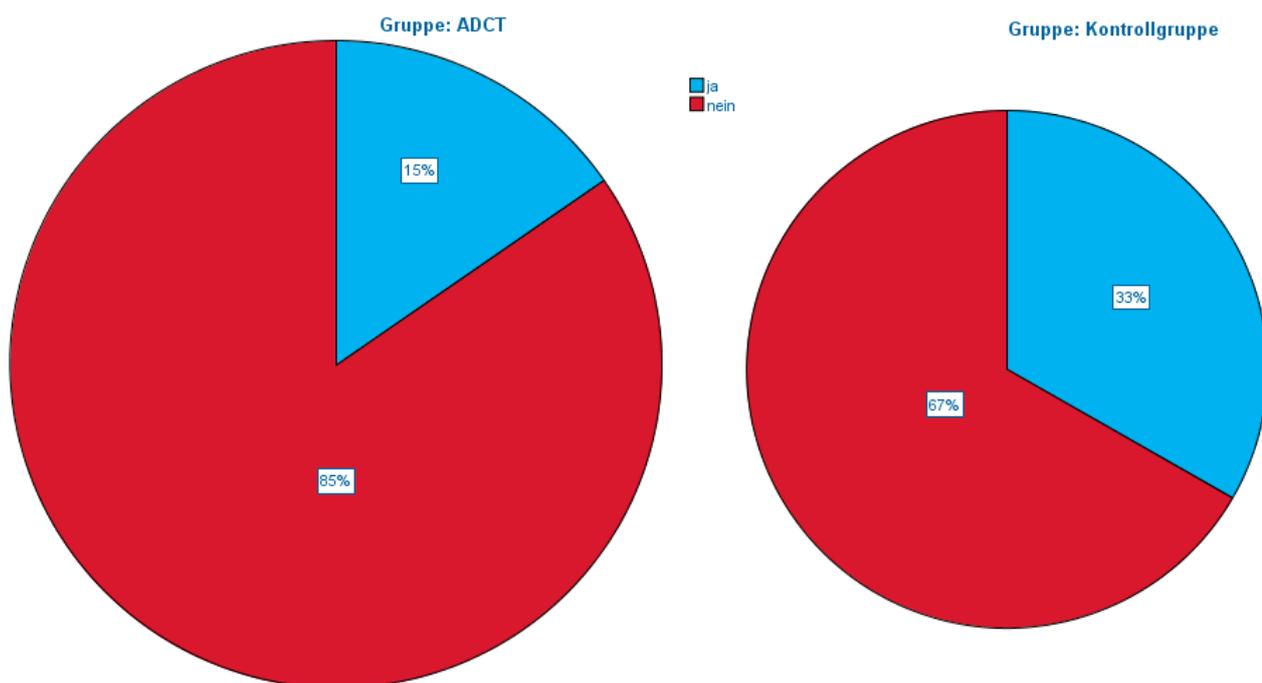


Abbildung 28: In den MRT-Untersuchungen beobachtete Bandscheibenvorfallrezidive nach 2 Jahren. Dargestellt wird links die ADCT-Gruppe und rechts die Kontrollgruppe. Blau sind der Anteil an bildmorphologisch erfassten Rezidiven unabhängig der klinischen Korrelation oder des Vorbestehens zum Zeitpunkt V05. 15 % der Patienten der Gruppe A und 33 % der Patienten der Gruppe B wiesen in der MRT ein Rezidiv zum Zeitpunkt V4 auf. Blau: Rezidiv. Rot: Kein Rezidiv.

6 Diskussion

6.1 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung, ob nach einem Zeitraum von 2 Jahren eine zusätzliche ADCT-Therapie gegenüber der reinen Sequestrektomie objektiv betrachtet therapeutischen Mehrwert bringt. Während des Prozesses der Dissertation konnte kein Mehrwert durch die ADCT-Therapie nachgewiesen werden. Diese Aussage begründet sich durch die fehlende Verifizierung der Arbeitshypothesen.

H1.1	Die mittlere Bandscheibenhöhe verändert sich nach 2 Jahren nicht unterschiedlich in Abhängigkeit von der verwendeten Therapie.
H1.2	Das tragende Volumen der Bandscheibe verändert sich nach 2 Jahren nicht unterschiedlich in Abhängigkeit von der angewandten Therapie.
H2.1	Die wasserspeichernde Kapazität, gemessen an der Signalintensität der Bandscheibe im Vergleich zu einer gesunden Bandscheibe, verändert sich nach 2 Jahren nicht in Abhängigkeit von der Therapiemethode.
H2.2	Das in MRT-Aufnahmen beobachtete Bulging ändert sich nach 2 Jahren je nach angewandter Therapie nicht .
H3.1	Die Modic-Klassifikation als bildmorphologisches Korrelat für histopathologische Bandscheibenendplattendegeneration ändert sich nach 2 Jahren in Abhängigkeit von der angewandten Therapie nicht .
H3.2	Die Pfirrmann-Klassifikation als ubiquitär akzeptierte Degenerationsklassifikation verändert sich nach 2 Jahren in Abhängigkeit der Therapie nicht .
H4	Die postoperative Rezidivrate der Interventions- und Kontrollgruppe unterscheidet sich nach Ablauf von 2 Jahren nicht .

Tabelle 16: Untersuchte Arbeitshypothesen - im Rahmen dieser Arbeit konnten die Hypothesen H1.1-H4 nicht bewiesen werden.

Im Rahmen der Diskussion wird die Autorin nun das Ergebnis erörtern und mit anderen aktuellen wissenschaftlichen Arbeiten vergleichen.

Zunächst ist festzustellen, dass die in der Einleitung beschriebene und bearbeitete Fragestellung aus Sicht der Autorin dieser Dissertation und auch anderer Autoren eine wichtige ist. Prospektive veröffentlichte Studien zur Beurteilung zellulärer Bandscheibenregenerationsverfahren sind selten zu finden und von wissenschaftlicher Wertigkeit. (19) (98)

6.2 Diskussion der Patienten und Methodik

6.2.1 Studiendesign

Da diese Arbeit auf einer bereits abgeschlossenen Studie basiert, gab es bezüglich des vorgegebenen Studiendesigns keine Eingriffs- oder Änderungsmöglichkeiten. Ziel der Beschreibung des Studienprotokolls ist insofern insbesondere eine kritische Darstellung der Defizite des Protokolls, die differenziertere Betrachtung der genutzten und/ oder erhobenen Daten um somit eine fundiertere Interpretierbarkeit der erhobenen Ergebnisse zu gewährleisten.

Grundsätzlich ist das vorgegebene Studiendesign der interventionellen prospektiven Studie sehr gut geeignet, um die Kausalität der Hypothesen zu beantworten. (37)

Das randomisiert-kontrollierte Design wird aktuell als eines der hochwertigsten zur Darstellung von Vor- und Nachteilen klinisch interventioneller Methoden klassifiziert. (99) Zur Gewährleistung einer guten Qualität der Studie wurden während der Studienlaufzeit verschiedene methodische Maßnahmen ergriffen und eingehalten (siehe Kapitel 4.1. Studiendesign der zugrundeliegenden ADCT-Studie). (37)

Durch das kontrollierte Studiendesign konnten Effekte, die durch die operative Sequestrektomie selbst entstehen, referenziert werden. Weiterhin bietet es die Möglichkeit der Störfaktorkontrolle. (37) Mithilfe der Randomisierung, die eine Fall-Kontroll-Studie charakterisiert, wurden systematische Unterschiede in der Gruppenverteilung vermieden. (37) Nachteilig ist allerdings, dass durch die fehlende operative Kontrolle ab dem Zeitpunkt der Baseline (V05) eine mögliche negative Auswirkung des operativen ADCT-Eingriffes (Invasivität, Druckmessung (100)) oder des damit verbundenen konservativen postoperativen Prozederes (Bettruhe, Tragen einer Lumbalorthese), selbst wenn dieser für die Bandscheibe noch so klein wäre, nicht verglichen werden und somit Effekte wie ein Placebo nicht ausgeschlossen werden können. Das so entstehende Ergebnis ist aus Sicht der Autorin dennoch als aussagekräftig zu werten, denn der fehlende Erfolgsnachweis der ADCT-Therapie könnte auf der negativen Wirkung des invasiven Beschädigens der Bandscheibe beruhen und wäre damit für die klinische Anwendung entscheidend.

Als sehr positiv an dem prospektiven randomisierten Studiendesign zu werten ist die trotz streng definierter Ein- und Ausschlusskriterien hohe Patientenzahl von 53 über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren, die im wissenschaftlichen Kontext selten ist. (19) (101)

Während der Teilnahme der Patienten an der Studie bestand eine Verblindung von der Sequestrektomie bis zur V05 Untersuchung. Dieser Zeitpunkt gilt als statistischer Ausgangspunkt zum Vergleich der 2 Gruppen untereinander. Im Anschluss konnte aufgrund der unterschiedlichen Intervention weder für den Durchführenden (Operator) noch für die Patienten eine Verblindung der Gruppenzugehörigkeit gewährleistet werden. Ethisch sieht auch die Verfasserin dieser Dissertation eine Schwierigkeit darin, Patienten, ohne zu erwartenden therapeutischen Nutzen, mit einem invasiven Verfahren zu behandeln. Dies könnte zwar theoretisch aus wissenschaftlichen Gründen anzustreben sein, wäre aber praktisch moralisch fragwürdig.

Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine kognitive Verzerrung der Operateure und Untersucher denkbar. (99) Aus Sicht der Autorin ist der Effekt für den Operator der ADCT allerdings gering, da er keine Intervention an der Kontrollgruppe durchführt und standardisiert vorgeht. Die Erhebung der Follow-Up-Untersuchungen scheinen aufgrund der zumeist objektiven Untersuchungsmethoden ebenfalls wenig anfällig für untersucherbedingte systemische Fehler. Die Festlegung einer Untersucherblindung während der MRT-Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit brachte den Vorteil, keiner Ergebnisverfälschung aufgrund einer Untersucherbias unterlegen zu sein und ggf. die im Rahmen des Studiendesigns aufgetretene Defizite der fehlenden Verblindung zu kompensieren. (99)

Vorteilhaft für eine Reproduzierbarkeit der Studie ist das standardisierte Untersuchungsprotokoll für alle eingeschlossenen Patienten mit etablierten Untersuchungsmethoden (Siehe Kapitel 4 Patienten und Methodik). So wurde eine standardisierte Untersuchungszeit für die MRT-Untersuchungen eingehalten, um die bis zu 0,25 % erreichende Höhenreduktion der Bandscheibe durch tägliche Aktivität zu reduzieren. (102) Da die verschiedenen klinischen und apparativen Untersuchungen durch verschiedene Ärzte durchgeführt wurden, ist es möglich, dass auf Kosten der Äquivalenz eine höhere Reproduzierbarkeit erreicht wurde. Durch die im Rahmen dieser Arbeit erfolgte Beurteilung der Messungen durch einen einzelnen Untersucher wurde im Vergleich zu den vorgegebenen Messwerten eine interne Stabilität der MRT-Auswertungen gewährt.

In dem initialen Studiendesign gab es Defizite in der qualifizierten Auswertung der MRT-Untersuchungen. Im Rahmen von Wiederholungsmessungen wurden Messabweichungen von 0-7mm in den Höhenwerten, die im Sinne einer 1-Punkt-Methode erhoben wurden, festgestellt. Ein Volumenmaß, Bulging, die Signalintensität und bildmorphologische Rezidive der betroffenen Bandscheibe wurden in den initialen Auswertungen nicht untersucht. Die Rezidive wurden gesondert aufgenommen und nicht in der Standarduntersuchungen zu den Untersuchungszeitpunkten betrachtet. Dies birgt einerseits den Vorteil, dass tatsächliche Adverse-

Events -Patienten mit Rezidiven -, die gesondert interveniert wurden, nicht aus der statistischen Betrachtung herausfielen, andererseits aber auch den Nachteil, dass sie keiner standardisierten Untersuchung unterzogen wurden.

Da im Rahmen der Studie alle durchgeführten MRT-Untersuchungen einem festgelegten Standard mit Untersuchungsprotokoll unterlagen, einheitlich digitalisiert und gesichert wurden, sah die Autorin eine retrospektive Auswertung mit einer Anpassung der methodischen Untersuchung als möglich und sinnvoll an. So konnte neben der Abstimmung mit dem aktuellen wissenschaftlichen Standard nicht nur eine höherwertige Methodik eingesetzt, sondern wie beschrieben auch retrospektiv eine Untersucherverblindung und interne Stabilität erreicht werden.

Im Rahmen der ADCT-Studie wurden die Patienten 1, 2 und 5 Jahre nach Sequestrektomie untersucht. Da die ADCT-Studie nach einem Jahr Follow Up beendet wurde, lagen weniger Daten nach 2 und noch weniger Patientendaten nach 5 Jahren Follow Up vor. Die Autorin wählte den Zeitraum von 2 Jahren, aufgrund fehlender Langzeitstudien, als Kompromiss einer längeren Beobachtungszeit bei ausreichender Patientenzahl. (98) Da die Patientenzahl weiterhin größer und der Beobachtungszeitraum von 2 Jahren länger ist, als jede der Autorin verfügbare wissenschaftliche Untersuchung zu zellbasierten Therapien lumbaler Bandscheibenvorfälle erscheint der Kompromiss gerechtfertigt. (98)

Die Untersuchung der Ergebnisse nach einem und fünf Jahren verbleiben dennoch wissenschaftlich interessant.

6.2.2 Messmethodik

Die Autorin sah im Rahmen der Literaturrecherche, wie auch andere Autoren, ein großes Defizit in der Reliabilität und aktuellen Vergleichbarkeit vieler der in den Internetdatenbanken zugänglichen Studien zu MRT-Auswertungsmethoden der Bandscheibenpathologien. Viele Messmethoden werden in den veröffentlichten Arbeiten nicht näher beschrieben oder statistisch ausgewertet, und es fällt auf, dass es trotz mehrerer Ansätze kaum reproduzierbare standardisierte quantitative Messmethoden gibt. Qualitative Messmethoden werden breiter angewandt und deren Defizite nun schrittweise in methodischen Studien bearbeitet. (6) (8) (61) (94) (103) (104) (105) (106) (107)

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, ist eine genaue Definition der zugrundeliegenden Methodik notwendig, um diese im wissenschaftlichen Kontext einordnen zu können und zugleich eine Anpassung der Methodik an akademisch vorgegebene „Standards“ zu erreichen. Trotz des

Anspruches einer hohen Qualität der Messmethodik durch die Autorin sind retrospektiv Defizite zu erkennen.

Die in dem Kapitel 4.3.2 beschriebenen Modic- und Pfirrmann-Klassifikationen stellen hier keine Ausnahme dar. Sie erreichen zwar gute Reliabilitätswerte, (11) (61) (95) zeigen allerdings in der praktischen Messdurchführung subjektiv bewertbare qualitative Komponenten. Besonders betrifft dies die Beurteilung der Signalintensität, der Höhenabnahme und die Bewertung eines „Kollaps“. Bei der praktischen Auswertung zeigte sich eine hohe Wahrscheinlichkeit, Patienten der Pfirrmann-Klasse 3 zuzuordnen, sobald eine Höhenminderung oder Signalintensitätsverlust vorlag. Fast alle Patienten gehörten postoperativ fortgeschrittenen Pfirrmann- (Grad 3-5) und Modic- (Typ I oder II) Klassifikationen an, deren Zuordnung in die angrenzenden Gruppen in der praktischen Umsetzung aufgrund von Mischbildern zumeist einer intuitiven visuellen Einordnung folgte. (8) (9) (10) (11)

Auch das in dieser Arbeit nachgewiesene Defizit der 1- und 2- Punkthöhenmessung (H1 und H2) ist ein weiteres Beispiel für mangelnde Präzision der Methodik. Je nach Messung im optischen oder mathematischen Zentrum (bspw. in der Hälfte der Bandscheibendiagonale oder des angrenzenden Wirbelkörpers) oder am höchsten Punkt oder in einer Tangente der Wirbelkörperdiagonalen, die rechtwinklig zur kranialen oder kaudalen Deckplatte oder zur Wirbelkörperstellung verlaufen können, ergaben sich voneinander abweichende Werte bei Messwiederholungen des gleichen oder anderer Untersucher. Ähnlich gibt es multiple Varianten, technisch Bandscheibenflächen - und damit errechneten Volumina - aus MRT-Aufnahmen zu bestimmen.

Es erscheint auch retrospektiv sehr sinnvoll eine 9-Punktmessmethode zur Höhenbestimmung, sowie eine übertragbare Volumenmessung als Ansatz zu definieren, um reproduzierbare Messwerte und folglich Ergebnisse zu erzielen. Durch die in der statistischen Auswertung erreichten guten Reliabilitätswerte für die Höhenmethode, welche entsprechend die in der Literatur gefundenen „Standardmethoden“ der 1- und 2-Punktmessung übertrifft (siehe Kapitel 4.3.1.1.1 Höhenmessung der Bandscheiben), betrachtet die Dissertantin ihre Vorgehensweise zur quantitativen Höhen- und Volumenmessung als gerechtfertigt und wissenschaftlich hochwertig. Aus ihrer Sicht sind die Berechnung und Angabe einer Reliabilität für eine durchgeführte Methode unerlässlich, um ein Ergebnis kritisch beurteilen zu können.

Grundsätzlich sollte, so mehrere Autoren, die Bandscheibenhöhe immer im Bandscheibenzentrum gemessen werden. (8) Videman et al. definierten die Sensitivität der Bandscheibenhöhenreduktion

als mangelhaft und sprechen den Bandscheibenhöhenwerten allein nur eine limitierte klinische Bedeutung zu. (85) Aufgrund der guten bis sehr guten Intra- und Interraterreliabilität und der wissenschaftlich nachgewiesenen Korrelation der Bandscheibenhöhe mit dem Degenerationsprozess der Bandscheibe und Rückenschmerzen möchte die Autorin dieser Kritik widersprechen. (59) Sie sieht in der 9-Punkt-Methode eine reliable Alternative zur quantitativen Beurteilung der Bandscheibendegeneration.

Zur Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität wurde die Zweituntersucherin verblindet, sodass ihr die Gruppenzugehörigkeit der Stichproben nicht bekannt war. Während der Einarbeitung der Zweituntersucherin in die Messmethoden wurden Details, die bei der Erstmessung der Autorin anders durchgeführt wurden, entsprechend dem definierten Untersuchungsstandard bei der Zweituntersuchung korrigiert und angepasst. Bei der Durchführung der Messungen zur Berechnung der Test-Retest-Reliabilität erfolgte keine Kontrolle oder Änderung der Datenerhebung.

Da beide Untersucherinnen als wenig erfahrene Untersucher einzustufen sind, können grundsätzlich Fehler aufgrund des geringen Erfahrungsgrades nicht ausgeschlossen werden. Die Gefahr von Fehlern betrachtet die Autorin für die quantitativen Messwerte und die Pfirrmann- und Modic-Klassifikation, zumal diese in der Literatur hochwertig beschrieben und gut zu erlernen sind, allerdings als gering. (8) (9) (10) (11) Eine Reevaluation aller möglichen Herniationen durch einen Facharzt der Neurochirurgie reduziert im Übrigen das Risiko der Fehleinschätzung in diesem Bereich. Da Drittuntersucher einen inhomogenen Erfahrungsgrad aufweisen und keine Einweisung erfahren würden, wären bei der Anwendung der Methode andere Messergebnisse für die Reliabilität denkbar. Dies würde die Zuverlässigkeit der Daten, die von den Untersucherinnen gemessen wurden, nicht infrage stellen.

Während der Betrachtung und Ausmessung der digitalen Bilder fiel auf, dass in einzelnen MRT-Untersuchungen unvollständig erfasste Schichten in den sagittalen Aufnahmen vorlagen. Diese Aufnahmen/ Patienten wurden aufgrund der stark unterschiedlichen Imagedefizite (schätzungsweise 1-3 fehlende sagittale Schichten) nicht aus der Auswertung ausgeschlossen. Bewusst hätte man diese im Voraus definieren und ggf. ausschließen sollen, um assoziierte Messfehler zu reduzieren. Ein starker Einfluss der unvollständigen Aufnahmen wäre vermutlich durch die Methodik der 9-Punkt-Höhenmessung reduziert worden. Bei dieser wurden randständige Höhen nicht mit einbezogen. Bei der Volumenmessung ist davon auszugehen, dass insbesondere hier Fehler in die Messreihen eingebaut wurden. Die Autorin vermutet, dass aufgrund der

erfolgreichen Randomisierung diese Begebenheit auf beide Gruppen übertragbar ist und keinen Einfluss auf das Ergebnis haben sollte, ohne dies jedoch zu beweisen.

Bei der Auswertung der MRT-Untersuchung wurde durch die Autorin beobachtet, dass Angaben zu Signalintensität aufgrund der qualitativen Komponente fehleranfällig sind. Zwar ist die Klassifizierung der Einstufung grob definiert und richtet sich zudem nach einer anderen Struktur, um eine bessere Diskrimination zu erreichen, dennoch verbleibt eine ausgeprägte subjektive Wertungskomponente bei der Bestimmung der Signalintensität. Ein Vergleich zu einer vermeintlich „gesunden“ Bandscheibe ist wagen und insbesondere bei Langzeitbetrachtungen fehleranfällig, da begleitende degenerative Veränderungen in anderen Wirbelsäulensegmenten die Signalintensitätsbewertung beeinflussen können.

Die Autorin hatte zuvor Überlegungen zu anderen technischen Methoden getroffen, um die Signalintensität zu bestimmen. Eine Chance sah sie hierzu in Voxeln, die in der technischen Ausgabe des Programms als absoluter Wert ausgeworfen werden. Während der MRT-Untersuchung wird die Signalstärke der Voxel in Graustufen kodiert. Diese ist allerdings von verschiedenen technischen Komponenten der MRT abhängig und somit nicht linear. Die Interpretation ist abhängig von der Gesamtkontrastierung und richtet sich an der Orientierung bekannter physiologischer und pathologischer Befunde. (60) Automatisierte Methoden zur Beurteilung einer Signalintensität sind somit nur schwer vorstellbar, auch wenn sie mit einer hypo- oder hypointenser Darstellung im MRT einhergehen. Denkbar wäre jedoch, dass man dem Programm eine durch den Untersucher als „pathologisch“ definierte Struktur (protrusionierte Bandscheibe) oder Teilstruktur (Nucleus pulposus/ Anulus) mit einer von dem Untersucher als „physiologisch“ definierte Struktur (gesunde Bandscheibe) vergleichen lässt, nachdem er diese markiert. So wäre ein ähnliches objektives Referenzieren möglich, wie es subjektiv im Rahmen der methodischen Untersuchung dieser Arbeit erfolgte. In Verhältnissen wäre so eine reliablere Klassifizierung denkbar. Idealerweise könnte man dies auch in einer 3D-Rekonstruktion, die zugleich dem Bandscheibenvolumen entspricht, programmieren. Ähnliche Methoden finden bereits seit Jahren Anwendung setzen allerdings entsprechende technische Mittel voraus. Als Referenzierung wird hier keine vermeintlich gesunde Bandscheibe, sondern meist das zerebrospinale Liquor (6) (107) oder auch komplexe Formeln, die verschiedene Strukturen implizieren, angewandt (82). Der Einsatz eines in der Untersuchung angebrachten Objektes als Referenzwert wäre ebenfalls denkbar. Hierfür könnte man Überlegungen zufolge anhand eines Altersgruppenschchnitts gesunder Probanden eine künstliche Struktur schaffen, die MR-morphologisch einen Referenzwert darstellt.

Prinzipiell scheint bei dem Einsatz von Messverfahren das Wissen über die Qualität der Messmethodik empfehlenswert. Die Reliabilität ist hierfür ein etablierter Marker und birgt die Möglichkeit der besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Durch den Vergleich etablierter in der Literatur genutzter Verfahren der Höhenmessung (1-Punkt, 2-Punkt-Höhe) mit einer neu eingeführten Methode konnte deren Berechtigung gezeigt werden. Die Bandscheibe stellt eine komplexe Form unterschiedlicher struktureller Bestandteile dar. Aus Sicht der Autorin sollten Methoden entwickelt werden, die diese Komplexität widerspiegeln und objektiv darstellen.

Die bereits weit verbreiteten und sich wissenschaftlich seit Jahren durchsetzenden Verfahren der Modic- und Pfirrmann-Klassifikation bieten den klaren Vorteil, dass sie gut untersucht und deren Assoziation zu der theoretisch beschriebenen Pathologie bereits bewiesen wurde. (9) (11)

Insbesondere die Pfirrmann-Klassifikation ist die aktuell anerkannte Methode zur Beurteilung der Bandscheibendegeneration. Durch die Implikation von der Bandscheibenhöhe und der Signalintensität schließt sie mehrere Faktoren der Bandscheibendegeneration in die Klassifizierung ein. (6) (61)

Bei der praktischen Auswertung zeigte sich eine hohe Wahrscheinlichkeit Patienten der Pfirrmann-Klasse 3 zuzuordnen, sobald ein Signalintensitätsverlust vorlag. Da hier mehr Differenzierungsgrade zur besseren Diskrimination nützlich wären, sieht die Autorin Vorteile in der Nutzung der 8-stufigen modifizierten Pfirrmann-Klassifikation. Aufgrund der Diskrimination der Stadien 3-5 kann somit eine bessere Differenzierung fortgeschrittener Stadien erreicht werden. Die 2 Scores bieten hierbei ähnlich gute Werte für die Intra- und Interraterreliabilität. (61) Nach 2 Jahren wurde in dieser Arbeit bei mehr als 75 % aller Patienten (Gruppe A und B) einen Pfirrmann-Score von 3-4 nachgewiesen. (61) Durch eine bessere Differenzierung dieser Stufen im Rahmen der modified Pfirrmann-Klassifikation wäre vielleicht ein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar gewesen.

Eine neue Messmethodik als Kombination der Modic- und Pfirrmann-Klassifikation mit Einbeziehung objektiver automatisierter Messmethoden (Höhe und/ oder Volumen referenziert an einer gesunden Bandscheibe) sollte zur Beurteilung von Bandscheibendegeneration in Betracht gezogen werden. Theoretisch könnten sich so verschiedene Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden gegenseitig diametral ausgleichen. Ein Beispiel hierfür bieten Riesenburger et al. mit ihrer Klassifikationsmethode (2015). Diese wurde aufgrund gleicher bis besserer Reliabilitätswerte der Höhenmethode H3 und der Volumenmessung dieser Arbeit nicht angewandt. (103)

Auch könnten bereits angewandte 3D-Rekonstruktionen für objektive Messmethoden an der MRT weiterentwickelt werden. (102)

Bei allen quantitativen Messmethoden ist davon auszugehen, dass manuelle Techniken eine höhere Fehlerquote haben als digitale. Die Autorin sieht hier ein hohes Potenzial in der Standardisierung von wissenschaftlichen Arbeiten mit einer besseren Vergleichbarkeit. Automatisierte Techniken zur Volumen-, Höhen und möglicherweise Signalintensitätsbestimmung (als möglicher quantitativer Messwert) sollten etabliert werden, um manuelle und subjektive Fehler zu reduzieren. Da in der aktuellen Literatur bereits zunehmend semiautomatisierte und automatisierte Methoden zur quantitativen Bandscheibenbewertung Anwendung finden, sieht die Autorin hier eine hohe Potenz in der weiteren wissenschaftlichen Forschung und Übertragung in die praktische Anwendung. (62) (89)

Die Autorin möchte an dieser Stelle plädieren, dass in einer fortschrittlichen Medizin zwar einerseits technisch hochwertige Methoden Anwendung finden sollten, die den Degenerationsprozess der Bandscheibe objektiv und zugleich präzise beschreiben. Andererseits hält sie es für sinnvoll und wissenschaftlich zweckdienlich, sowohl standardisierte manuelle als auch automatisierte Verfahren zu definieren, um diese international anwenden zu können, weil die Rolle der lumbalen Bandscheibenvorfälle und Bandscheibendegeneration ein globales Problem darstellen und fortschrittliche diagnostische Geräte und Tools nicht weltweit in gleichem Umfang verfügbar sind.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Ziel der Arbeit war die Beurteilung der Langzeitergebnisse der ADCT nach Sequestrektomie im Vergleich zur reinen Sequestrektomie anhand objektiver Kriterien. Die in den MRT-Aufnahmen erhobenen Werte umfassten sowohl quantitative als auch qualitative Verfahren. Zusammenfassend konnten durch die statistische Auswertung der erhobenen Messwerte nach 2 Jahren und die damit fehlende Bestätigung der Hypothesen kein signifikanter Unterschied zwischen der ADCT-Gruppe und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Eine größere Stichprobe hätte den Vorteil, dass unter gleichen Bedingungen eventuell ein Signifikanzniveau im Gruppenunterschied erreicht werden könnte.

Ein Nachweis bezüglich der Überlegenheit der Sequestrektomie mit ADCT-Therapie gegenüber der reinen Sequestrektomie konnte nicht geführt werden. Die Bandscheiben der Patienten beider Gruppen oblagen nach erfolgreicher Sequestrektomie einem durch die Pfirrmann- und Modic-

Klassifikation nachgewiesenem Degenerationsprozess, der sich zwischen den Gruppen trotz einer Intervention nicht unterscheidet.

Die Autorin hat Vor- und Nachteile der Methodik und des Studiendesigns bereits in den vorangegangenen Kapiteln erörtert. Nun gilt es abschließend zu diskutieren, ob das hier präsentierte Ergebnis aufgrund von methodischen Fehlern beziehungsweise Schwächen des Studiendesigns oder aufgrund der angewandten Therapie entstanden sein könnte. Wiederholungen werden im Interesse flüssiger Darstellung in Kauf genommen.

Davon auszugehen ist, dass ein hochwertiges Studiendesign vorliegt. Insofern erreicht das Ergebnis dieser Arbeit das zweithöchste Evidenzlevel Ib gemäß der Agency for Health Care Policy and Research 1992.

Die Patientenzahl mit 53 Patienten, davon 26 in der Gruppe A (Interventionsgruppe) und 27 in der Gruppe B (Kontrollgruppe) stellt eine akzeptable Stichprobengröße dar. Mit der Power dieser Gesamtgruppe wären starke Effekte auf die gemessenen Parameter theoretisch nachweisbar gewesen. Möglicherweise erreicht die ADCT-Therapie in ihrer angewandten Form aber nur eine geringe Wirksamkeit, den Degenerationsprozess der Bandscheibe aufzuhalten. Selbst eine geringe Höhenreduktion von 0,1-0,2mm hätte über einen längeren Zeitraum jedoch eine entscheidende klinische Relevanz. Aufgrund der Patientenzahl wäre dieser geringe sich unterscheidende Effekt zwischen den Gruppen nicht signifikant nachweisbar und die Nullhypothesen wären somit fälschlicherweise bestätigt worden. Ein orientierender Nachweis für die Qualität der Stichprobengröße wäre durch eine statistische Analyse der Power möglich. Auf diese wurde aus Gründen der Umfangsbegrenzung in dieser Arbeit verzichtet.

Bezüglich des Beobachtungszeitraumes der Studie sind 2 Jahre aus Sicht der Autorin ohne Zweifel ein angemessener Zeitraum, um degenerative Veränderungen zu erfassen. Diese lassen sich in den Ergebnissen über die erreichten zunehmenden Degenerationsstadien (Modic- und Pfirrmann-Klassifikation) und den verbundenen nachgewiesenen Zeiteffekt bestätigen (siehe Kapitel 5.2.5 und Kapitel 5.2.6).

In der Literatur vorliegende Ergebnisse wurden nach 1-2 Jahren bereits als Langzeitergebnisse definiert und so beispielsweise subjektive Effekte von operativen Therapieverfahren im Vergleich zu konservativen Therapieverfahren in der lumbalen Bandscheibenpathologie beurteilt (26) oder Effekte zellbasierter Therapien bei lumbalen Schmerzsyndromen bewertet. (98) Wie bereits in der Einleitung beschrieben, umfassen die vorliegenden Studien zumeist subjektive Faktoren wie Schmerzskalen oder Messbögen zur Beurteilung von Lebensqualität oder des Behinderungsgrades

aber auch Komplikationsraten. (5) (16) (22) (71) Eine randomisierte, kontrollierte Langzeitstudie über eine Dauer von 1-2 Jahre mit hochwertigem methodischen Design zur Beurteilung des Degenerationsprozesses in MRT-Aufnahmen konnte die Autorin in der Literaturrecherche nicht finden.

Da der Bandscheibenvorfall eine Folge als auch eine Ursache für Bandscheibendegeneration darstellt wäre es sinnvoll, die zeitliche Abfolge für den fortschreitenden Degenerationsprozess und die im Verlauf auftretende Anschlussdegeneration in MRT-Aufnahmen wissenschaftlich zu objektivieren. Da es nur wenige publizierte Studien über Langzeitergebnisse der ADCT mit geringer Probandenzahl gibt, ist eine Veröffentlichung der Daten auf jeden Fall nützlich, um zunächst eine schnelle und systematische Anpassung der Therapieform zu ermöglichen.

Degeneration und Regeneration laufen in der menschlichen Existenz lebenslang ab. Vermutlich wären im ideellen Rahmen Studien über einen längeren Zeitraum anzustreben, um „Lebenszeitergebnisse“ zu erhalten.

Videmann et al. legten beispielsweise in einer Beobachtungsstudie über 15 Jahre dar, dass angrenzende Bandscheiben die Degeneration einer anderen Bandscheibe durch Höhenzunahme zu kompensieren scheinen. (108) Vielleicht wäre in einem solchen Zeitraum auch eine regenerative Anpassung in der hernierten Bandscheibe durch die ADCT erreicht worden. Darüber hinaus wäre das Fortschreiten des Degenerationsprozesses und die Spätfolgen im hohen (Renten-)Alter (Morphologie, Lebensqualität, Mobilität, ...) interessant. So verbleiben für weitere Studien endlose noch zu beantwortende Fragestellungen.

Hinsichtlich der Studiendesigns ist die fehlende Verblindung ab dem Zeitpunkt V05 und während der ADCT-Therapie zu diskutieren. Aufgrund dieser Entblindung kann auf Seiten der Patienten einen Placeboeffekt in der Gruppe A nicht ausgeschlossen werden, da nur die ADCT-Gruppe eine Intervention im Sinne einer operativen Maßnahme erhalten hat. (109) Weiterhin könnten - theoretischen Überlegungen zufolge - Patienten der Gruppe B, sollten sie unzufrieden damit sein, weil sie keine moderne Therapie erhielten, einen negativen Placeboeffekt aufweisen. Einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 über den Placeboeffekt auf objektive Faktoren durch operative Therapien zufolge, ließ sich nur ein kleiner bis nicht-signifikanter Effekt auf das Ergebnis nachweisen. Aufgrund der Fokussierung dieser Studie auf objektive Messwerte aus der Bildgebung ist somit ein möglicher Placeboeffekt trotz fehlender „Placebokontrolle“ möglicherweise minimiert worden. (110)

Methodisch muss die Autorin retrospektiv feststellen, dass eine Reliabilitätsangabe auch für die sekundär erhobenen Parameter der Signalintensität und des Bulgings durchaus sinnvoll gewesen wären, um deren Wertigkeit besser beurteilen zu können. Da hier wie bei den anderen Methoden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden, hat sie jedoch auf diese Berechnung, von der sie deswegen keinen erheblichen Erkenntnismehrwert erwartete, verzichtet.

Aufgrund der guten Reliabilitätsergebnisse der anderen quantitativen und qualitativen Messwerte kann man sogar die Position vertreten, dass das Ergebnis dieser Arbeit nicht auf Messfehlern basiert (siehe Kapitel 4.3.1.1.1 und Kapitel 4.3.1.1.2).

Die Rezidivrate, die im Rahmen der Studie dokumentiert wurde, unterscheidet sich von den zum Zeitpunkt V4 (nach 2 Jahren) erfolgten standardisierten Untersuchungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zum einen einige der ausgeschlossenen Patienten in dieser Gruppe enthalten waren und ein auswärtiges Krankenhaus zur weiteren Therapie aufsuchten und zum anderen konservative Therapiemaßnahmen durchgeführt wurden, die das Rezidiv bis zum Zeitpunkt V4 zur symptomatischen Abheilung brachten. Ein zu bedenkender Aspekt der Korrelation von MRT-morphologischen Bandscheibenvorfällen mit dem assoziierten neurologischen Defizit oder einem klinischen Nervendehnungsschmerz im Sinne eines Nervenkompressionssyndroms ist, dass nicht unterschieden werden kann, ob es sich um einen frischen Bandscheibenvorfall, einen Therapieversager oder einen chronischen Schmerzpatienten handelt. Weiterhin kommen die betrachteten Symptome auch im Rahmen anderer Erkrankungen vor und können zufällig vorgelegen haben.

Die erfassten klinisch symptomatischen Rezidive (Nervenkompressionssyndrome) gelten als einziges Adverse Event in der ADCT-Gruppe und sie betreffen 2 von 30 Patienten (7 von 31 in der Kontrollgruppe) im Rahmen der dokumentierten Erhebung der ADCT-Studie selbst. Zusätzlich werden in der radiologischen Nacherhebung dieser Arbeit 1 von 26 Patienten in der ADCT (1 von 27 Patienten in der Kontrollgruppe) dargestellt. Damit ergeben sich 3 von 30 durch ein Rezidiv bedingte Nervenkompressionssyndrome in der zusätzlich mit ADCT versorgten Gruppe und 8 von 31 Rezidiven in der reinen Sequestrektomiegruppe. Mit $\leq 10\%$ ist die Rezidivrate in der Therapiegruppe damit deutlich geringer als in der Kontrollgruppe, auch wenn kein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte. Folglich könnte man bei der Betrachtung der absoluten Zahlen vermuten, dass das Risiko, durch die Sequestrektomie eine Komplikation (Rezidiv mit Nervenkompressionssyndrom) zu erleiden, durch eine ergänzende ADCT-Therapie geringer zu werden scheint.

6.4 Diskussion der Wertigkeit der Arbeit im Bezug auf den aktuellen Wissensstand

Im Rahmen der Diskussion sollen nun Optimierungsvorschläge dargelegt werden. Insbesondere sollen auch die Ergebnisse dieser Arbeit in den aktuellen wissenschaftlichen Stand eingeordnet werden.

Eine in anderen Studien zuvor beobachtete Normalisierung der Signalqualität sowie ein Aufhalten des Degenerationsprozesses nach Pfirrmann konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. (98) Dass sich der Prozess der lumbalen Bandscheibendegeneration verlangsamt, konnte in dieser Arbeit MRT-morphologisch weder anhand der Bandscheibenhöhe, des Bandscheibenvolumens, der Signalintensität, des Bulgings, der Rezidivrate, noch der Modic- oder der Pfirrmann-Klassifikation belegt werden.

Das Konzept der ADCT hat, als Therapieform mit Regenerationsansatz, aus Sicht der Autorin ein hohes Potenzial, da der Anspruch erhoben wird, den physiologischen Aufbau der Bandscheibe durch die funktionelle Integration von Metabolismus und Mechanik wiederherzustellen. (3) Es ergibt sich die Hoffnung einer Tertiärprävention, die eine fortschreitende Degeneration mit chronifizierten Symptomen vermeiden soll (siehe Kapitel 3 Grundlagen).

Nach der erfolgreichen 3D-Kultivierung von Anulus-Zellen konnte, (111) (112) wie bereits in der Einleitung beschrieben, anhand verschiedener Tiermodelle das funktionsfähige Überleben von Bandscheibenknorpelzellen und die Wirksamkeit der ADCT-Therapie nach ex vivo Züchtung in vivo insbesondere in einem Hundemodell experimentell nachgewiesen werden. (2) (4) (19) In vivo wurde die Wirksamkeit der autologen Chondrozytentransplantation bereits am hyalinen Knorpel des Kniegelenkes nachgewiesen. (31) (113) (114)

Die Inhalte dieser ADCT-Studie stellen neben der Teilpublikation von Meisel et al., Hohaus et al. und Tschugg et al. (4) (19) (115) die einzigen der Autorin verfügbaren Arbeiten zur autologen Chondrozytentransplantation an der menschlichen Bandscheibe in vivo dar.

Seit der EuroDisc Studie wurde die Grundidee der ADCT zur lumbalen Bandscheibenrekonstruktion (Trägersubstanz Kochsalz) weiterentwickelt. 2016 wurde die geplante klinische Phase I/ II Studie zu Novocart® Disc von Aesculap® Biologics publiziert, welche eine Gruppe von 120 Erwachsenen untersucht. Auch hier wurden Patienten mit einem monosegmentalen Bandscheibenvorfall mit der Indikation zur operativen Sequestrektomie eingeschlossen, die 90 Tage postoperativ transplantiert wurden. (115) Um das bislang genutzte Kochsalz zu ersetzen, wurde NDisc plus entwickelt. Bei Novocart® NDisc Plus von Aesculap®

Biologics handelt es sich um ein zusammengesetztes Präparat aus modifiziertem Humanalbumin, Humanserum, Kulturmediumkomponenten, Chondritinsulfat und hyaluronsäurehaltigem Gel, welches ex-vivo gezüchtete autologe Bandscheibenchondrozyten enthält und in situ durch Zusatz von Bio-Thio-Polyethylen-Glykol polymerisiert. (115)

Der dieser Arbeit zugrundeliegende ADCT-Studie stellt hierbei eine Grundlage für die Ergebnisse der von Tschugg et al. durchgeführten Arbeiten (Veränderungen der Trägersubstanzen der ADCT) dar und hat damit der Autorin zufolge nach wie vor eine hohe aktuelle wissenschaftliche Bedeutsamkeit. In der Weiterentwicklung der Methode ist hierbei ein hohes Potential zu sehen. Selbst wenn diese Arbeit nach einem Zeitraum von 2 Jahren nicht nachweisen konnte, dass eine zusätzliche ADCT-Therapie gegenüber der reinen Sequestrektomie objektiv betrachtet therapeutischen Mehrwert in den methodisch betrachteten objektiven Faktoren der MRT-Aufnahmen bringt, so stellt der Hinweis auf fehlende signifikante Effekte immerhin einen Nachweis, dass auch kein negativer Effekt auf die Bandscheibe für die Patienten der Interventionsgruppe vorliegt. Folglich bleibt die Hoffnung und Motivation, dass unter entsprechender Anpassung der Therapiemethode eventuell positive Ergebnisse erzielt werden könnten, ohne die Patienten und deren Bandscheiben hierbei einem zu hohen Risiko auszusetzen.

Bezüglich der Anpassung der ADCT durch eine Änderung der Trägersubstanz bringt deren Einsatz scheinbar viele Vorzüge gegenüber der durch reine NaCl-Lösung getragenen Knorpelzelllösung. NaCl birgt neben einer wahrscheinlich raschen Diffusion ins umliegende Gewebe den Nachteil, dass es keine Nähragar für die Chondrozyten darstellt und den hostilen Lebensraum der Bandscheibe nicht positiv beeinflusst. Mit dem Ansatz, eine kollagen- und hyaluronsäure-haltige Trägersubstanz mit einem höheren Nährstoffgehalt (115) anzubieten, der das physiologische Habitat der transplantierten Zellen imitiert, könnte man in theoretischen Überlegungen eine bessere Einheilung der Knorpelzellen erreichen. Durch in situ polymerisierende Trägersubstanzen wurde bereits eine bessere Knorpelzelleinheilungsrate im Tiermodell nachgewiesen. (115) So wurde auch für viele Wachstumsfaktoren eine positive Wirksamkeit auf die Produktion der Extrazellulärmatrix von Chondrozyten nachgewiesen. Die Autorin sieht in der Kombination der ADCT-Therapie mit Wachstumsfaktoren wie dem transformierenden Wachstumsfaktor (TGF β), dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und den knochen-morphogenetischen Proteinen 2 und 7 (BMP-2, BMP-7) großes Potenzial, die Bandscheibenregeneration vor der fortschreitenden Degeneration zu fördern. (28) (111) (116)

Einen Nachteil stellt hierbei allerdings unabhängig der Wachstums- und Syntheseunterstützung die „Qualität“ der genutzten Chondrozyten dar. Da die in dem Prolaps enthaltenen Zellen

entzündlich veränderte und zum Teil seneszente Zellen sind, ist eine reduzierte Regenerationsfähigkeit mit anhaltender Degenerationsneigung nach Implantation denkbar. (32) (39) (46) (47)

Eine Lösung für dieses Problem ist in der Nutzung oder Kombination mit Stammzellen mit einem größeren Regenerationspotenzial, wie sie durch andere Autoren bereits eingesetzt wurden und zum Teil experimentell und klinisch in Anwendung sind. So wurde für die differenzierte Zellpopulation der aus dem Nucleus pulposus entnommene Chondrozytenstammzellen eine den „normalen Chondrozyten“ überlegene Regenerationsfähigkeit in vitro und im Hasenmodell nachgewiesen. (117) (118)

Mesenchymale Stammzellen können sowohl autolog als auch allogene angewandt werden und wurden in Tiermodellen untersucht. (19) (119) Diese werden aus verschiedenem Gewebe wie Knochenmark, Synovia und Fett gewonnen, können unter bestimmten Bedingungen nach Transplantation in Chondrozyten differenzieren und weisen hierbei wahrscheinlich kein malignes, jedoch anhaltend hoch-regeneratives Potenzial auf. Nachteilig ist deren Separation aus den gewonnenen Gewebezellen und die inhomogene Zellpopulation mit unterschiedlichen Effekten auf die Differenzierung und deren therapeutische Wirksamkeit. Durch spezielle Methoden können diese Populationen in Zukunft getrennt und konkrete Populationen zur Therapie der Bandscheibendegeneration eingesetzt werden. (19) (120)

Haufe et al. haben autologe hämatopoetische Vorläuferstammzellen („autologous bone marrow haematopoietic precursor stem cells“), Orozco et al. autologe mesenchymale Stammzellen und Yoshikawa et al. autologe mesenchymale Stammzellen des Knochenmarks eingesetzt und in klinischen Studien am Menschen getestet. Die Ergebnisse scheinen bis dato wenig vielversprechend, boten aber je nach genutzter Zellpopulation Ansätze einer besseren Bandscheibensignalintensität und damit Hydratation und eine Besserung klinischer und subjektiver Parameter. (19)

Auffallend ist, dass viele dieser Studien im gleichen Atem oder ähnlich betrachtet werden, bei denen degenerierte und/ oder Bandscheibenvorfälle mittels Zelltransplantation behandelt werden. Diese sind aus Sicht der Autorin dringlich differenziert zu werten. Wenn aufgrund eines Bandscheibenvorfalles mit anhaltenden Beschwerden ohnehin die therapeutische Indikation zur Sequestrektomie besteht, so ist die Invasivität nach aktuellen Empfehlungen indiziert, um eine akute Symptomlinderung bei Versagen der konservativen Maßnahmen zu erhalten. (16) Ein sekundärer Eingriff betrifft nur die geschädigte Bandscheibe selbst und keine bis dato gesunden

degenerierenden, einem höheren Risiko ausgesetzten Bandscheiben wie bspw. angrenzende Bandscheiben. (19)

An den Operationsablauf betreffende Maßnahmen lassen sich in der Literatur ebenfalls Methoden finden, die zur verbesserten Anwendung der ADCT in zukünftigen Studien ergänzt werden könnten. Für die bessere Platzierung der Zellen könnte eine Implantation in Kombination mit einer Diskographie überlegt werden. Zwar wurde, wie in dem Kapitel Studiendesign beschrieben, auf eine radiologische Kontrolle während der operativen Applikation verzichtet, um eine Schädigung der transplantierten Zellen zu vermeiden. Ob tatsächlich durch die Röntgenstrahlung eine Schädigung der implantierten Zellen stattfindet, müsste in vitro nachgewiesen werden. Von der Diskographie selbst rät die Autorin aufgrund der in Studien nachgewiesenen Progredienz der Degeneration, mit Reduktion der Zellproliferation und Zunahme der Apoptoserate durch das applizierte Kontrastmittel, ab. (100) (121) (122) Die Überlegung, ein diagnostisch genutztes Verfahren mit der Therapie zu kombinieren, wäre dennoch hilfreich, um eine genaue Aussage zu ermöglichen, wohin die Knorpelzellen diffundieren. (5) (8) Eine Wirksamkeit der transplantierten Zellen ist nur gegeben, wenn diese im Nucleus verbleiben. (19) Die vorgesehene Applikation und der Zellverbleib könnten durch die ergänzende diagnostische Maßnahme direkt nachgewiesen werden und ggf. könnte über konventionelle Röntgendiagnostik noch einige Zeit danach die Lokalisation der ADCT-Zellen und deren Trägersubstanz objektiviert werden. Alternativ oder ergänzend könnte eine Leckageneigung der Zellpopulationen im Diskus durch den Einsatz von haftenden oder polymerisierenden Trägersubstanzen wie Fibrin oder Bio-Thio-Polyethylen-Glykol gefördert werden. (19) (115)

Subjektiv empfand die Autorin, dass sie während der Datenerhebung liquide Bandscheibenvorwölbungen beobachtete, die weder eine klassische Pro- oder Extrusion noch Bulging waren. Sie wurden in der Datenerhebung dieser Arbeit ignoriert. Rein spekulativ könnte es sich bei diesen hyperdensen Strukturen um die o.g. Leckage-Zellsuspension handeln, die aufgrund fehlender Kommunikation und Druckbelastung höhere Anteile an wasserbindendem Kollagen auf Kosten fester Kollagene produzieren. Diese liquiden Herniationen gälte es ex vivo zu untersuchen.

Weiterhin besteht die theoretische Überlegung, dass transplantierte Zellen im Vergleich zu der physiologischen Bandscheibe instabiler sein könnten, bis sie gänzlich in die Bandscheibe eingewachsen sind. Dies könnte ein Grund für eine mutmaßlich höhere Rezidivrate sein. Ein solcher Nachweis konnte zwar im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgen, doch drängt sich die

Vermutung auf, dass er verantwortlich für anhaltende Rezidivraten der ADCT-Gruppe im Rahmen dieser Arbeit sein könnte.

Um die Rezidivrate weiter zu reduzieren, könnten laut einer Studie sowohl die Sequestrektomie als auch - spekulativ - die Sequestrektomie plus ADCT präventiv behandelt werden. Ein solcher Ansatz wäre die Kombination mit anderen chirurgischen Verfahren wie einer „annulären Verschlussvorrichtung“ („annular closure device“). Dieses Verfahren soll eine Rezidiv- und Reoperationsrate bei großen Sequesterdefekten reduzieren und könnte beim initialen offenen chirurgischen Vorgang der Sequestrektomie eingesetzt werden, um eine Rezidivanfälligkeit der zukünftig rekonstruierten Bandscheiben mittels ADCT weiter zu reduzieren. (123)

In den teilpublizierten Veröffentlichungen der EuroDisc-Studie wurde eine deutlich höhere Normalisierungsrates des Flüssigkeitsgehaltes auf Höhe des Bandscheibenprolaps durch ADCT (41 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (25 %) nachgewiesen. Laut Angabe der Autoren der Studie wurden auch an den angrenzenden nicht betroffenen Bandscheiben, höhere Flüssigkeitsgehalte in der ADCT im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen. (2) (4) Diese Erkenntnisse konnten im Rahmen dieser Studie leider nicht nachgewiesen werden oder wurden nicht untersucht. Unter Umständen konnte als Erklärung hierfür der nach einem Jahr nachgewiesene bessere Hydratationsgrad im Rahmen des Degenerationsprozesses über 2 Jahre nicht andauern oder die Patientenzahl für ein valides Ergebnis nicht ausreichen.

Eine hohe Wichtigkeit zur ganzheitlichen Betrachtung der ADCT sieht die Autorin in der Objektivierung beeinflussender Faktoren auf das Therapieoutcome. Sowohl in der nur mittels Sequestrektomie therapierten Gruppe als auch in der ergänzend mittels ADCT therapierten Gruppe zeigt sich eine hohe Ergebnisinhomogenität in den objektiven Faktoren. Ein wichtiger weiterer Untersuchungsansatz würde also die Fragestellung umfassen, ob bspw. unterschiedliche Degenerationsgrade im Ausgangsstadium das Therapieoutcome der Sequestrektomie und/ oder ADCT in den betrachteten objektiven Faktoren verbessern oder verschlechtern.

Im Rahmen dieser Feststellung möchte die Autorin zu bedenken geben, dass ggf. auch der Zeitpunkt der ADCT-Intervention eine Rolle spielt. Zwar ist grundsätzlich nach 3 Monaten meist von keinem Chronifizierungsstadium auszugehen, dennoch sind verschiedene histologische Veränderungen mit Neoinnervation und Neovaskularisation mit Inflammation des Nucleus und damit verbundener Schmerzintensivierung aufgrund der ADCT-Therapielatenz möglich. Ggf. sollte eine Intervention 1 bis 2 Monate nach Sequestrektomie erwogen werden, um degenerative

Prozesse der Bandscheibe und damit verbundene Schmerzsensibilisierungsprozesse zu vermeiden.

(5) (19) (41) (57) (58)

Entscheidend wären im Rahmen der ganzheitlichen Medizin neben der Betrachtung „objektiver“ Faktoren für den Patienten insbesondere auch die „subjektiven“ Faktoren. Dringlich sollten die klinischen Outcomeparameter der zur Sequestrektomie ergänzend durchgeführten ADCT evaluiert werden. Sie sind für die klinische Rechtfertigung einer Therapie aus ethischer Sicht entscheidender als bildgebend nachweisbare Effekte.

Zusammenfassend bietet diese Arbeit einen begründeten Anhaltspunkt, dass bei fehlender Effizienz der Sequestrektomie plus ADCT-Therapie gegenüber der reinen Sequestrektomie innerhalb von 2 Jahren von einer ausreichenden Sicherheit der ADCT ausgegangen werden kann. Für die Zukunft ergibt sich die wissenschaftliche Herausforderung die Defizite der verschiedenen angewandten regenerativen Methoden zu erkennen, sie zu beheben und die therapeutische Lösung für die ADCT zur der Bandscheibenrestitution zu finden.

7 Zusammenfassung

Einleitung: Häufig bedingen degenerative Bandscheibenerkrankungen Rückenschmerzen. (13) Global wird eine Jahresprävalenz der lumbalen degenerativen Bandscheibenerkrankungen von fast 4 % der Weltbevölkerung vermutet, wobei 2/3 auf die Lendenwirbelsäule entfallen. (14) (22) Ca. 6 bis 20 % der akuten, chronifizierten und chronischen lumbalen Rückenschmerzen stehen in Zusammenhang mit einem Bandscheibenprolaps und/ oder einer Spinalkanalstenose, (18) (23) wobei sie die häufigste Indikation für Wirbelsäulenoperationen in den USA darstellen. (24)

Lange Zeit war die operative Therapie der Bandscheibendegeneration auf eine Symptomtherapie beschränkt, die zumeist eine Schmerzreduktion erzielen soll, ohne die zugrundeliegende Pathologie der multifaktoriellen Erkrankung (13) (25) (26) zu berücksichtigen. Trotz steigender operativer Eingriffszahlen konnten aufgrund des fortschreitenden Degenerationsprozesses keine überzeugenden langfristigen Therapieerfolge erzielt werden. (23) (26) (27)

In der Bandscheibendegeneration wird der Reduktion, Dysfunktion und dem Funktionsverlust der Knorpelzellen und den daraus resultierenden Veränderungen der speziellen Bandscheibenextrazellulärmatrix eine entscheidende pathogenetische Rolle zugesprochen. (2) (29) Ein moderner Therapieansatz, die autologe Chondrozytentransplantation (ADCT - autologous disc derived chondrocyte transplantation), befasst sich mit der Rekonstruktion der Bandscheibenzellpopulation mit dem Ziel der Wiederherstellung der Bandscheibenhistologie und der damit assoziierten Bandscheibenmechanik. (2) (3) (5)

Im Tierversuch konnte experimentell das funktionsfähige Überleben von Knorpelzellen in vivo nachgewiesen werden und es bestätigten sich normalisierende Effekte auf die Extrazellulärmatrix und Bandscheibenhöhe. (2) (4) (19) Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Sequestrektomie plus ADCT am Menschen wurde im Jahre 2001-2008 eine multizentrische Phase-III-Studie (EuroDisc) initiiert. Die Studie vergleicht prospektiv randomisiert und teilverblindet die Sequestrektomie und ergänzende ADCT bei Patienten mit einem isolierten, lumbalen Bandscheibenvorfall. (3) (4)

Da die Sequestrektomie bereits die führende operative Therapieform ist, interessiert die Frage, ob die ergänzende ADCT-Therapie, deren Komplikationen (insb. Reherniation, Folgeoperation, Anschlussinstabilität, chronische Schmerzen) und fehlende Überlegenheit gegenüber konservativen Therapien in den Langzeitergebnissen (16) (68) (69) (70) kompensieren kann. (12) (33) Durch den regenerativen Ansatz der ADCT ist anzunehmen, dass sich die histopathologische Konfiguration der Bandscheibe verbessert, ihre Regenerationsfähigkeit zunimmt und zugleich ihre

Degenerationsneigung abnimmt. (2) (3) (5) In dieser Arbeit wird die Wirksamkeit der Therapie von ADCT auf die Reduzierung der Degenerationsneigung von Bandscheiben nach Sequestrektomie auf Basis von MRT-Untersuchungen objektiv sekundär untersucht.

Methodik: Grundlage dieser Arbeit stellen die erhobenen Untersuchungswerte und MRT-Untersuchungen der ADCT-Studie aus den BG Kliniken Bergmannstrost dar. 71 Patienten mit einem monosegmentalen lumbalen Bandscheibenvorfall auf Höhe LWK4/5 oder LWK5/S1 wurden ursprünglich in die ADCT-Studie eingeschlossen und erhielten nach standardisiertem Vorgehen eine Sequestrektomie. Nach erfolgreicher Sequestrektomie wurde die Teilhabe die Patienten mittels Randomisierung der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Für die ADCT-Therapie, 3 Monate nach der Sequestrektomie, erhielt die Interventionsgruppe (35 Patienten) aus dem Sequester kultivierte autologe Chondrozyten transplantiert (co.don® AG Germany). 36 Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine 2. Therapie. Die vor und 2 Jahre nach der ADCT durchgeführten MRT-Untersuchungen werden in dieser Arbeit sekundär analysiert.

Als etablierte Hauptparameter werden Bandscheibenhöhe, -volumen, (2) (3) (5) (6), Bandscheibensignalintensität zur Beurteilung der Wasserbindungskapazität (7), Bulging als Hinweis für eine Bandscheibenbelastung, Modic-Klassifikation zur Beurteilung angrenzender degenerativer Endplattenveränderungen (8) (9) (10), Pfirrmann-Klassifikation zur Beurteilung der Bandscheibendegeneration (6) (8) (11), und die Rezidivrate (12) betrachtet. Die Auseinandersetzung mit verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Bandscheibenhöhen und -volumina veranlasste die Autorin, eine spezifische Methode der Auswertung zu entwickeln. Konkret verfeinerte sie so die Skalierung der üblicherweise angewandten Höhenmessung von 1 oder 2 auf 9 Punkte. Die Reliabilität der 9-Punktmethode übertraf hierbei die 1- und 2-Punktmethode der Höhenmessung. Bezüglich des Bandscheibenvolumens bevorzugt sie ein Annäherungsverfahren, das auf Basis geometrischer Betrachtungen reliable Werte liefert.

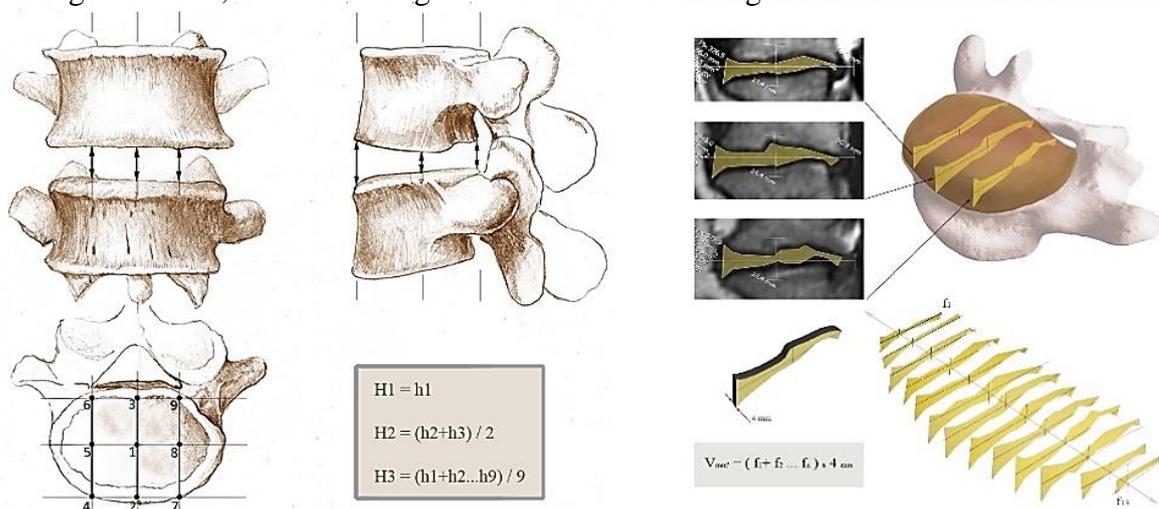


Abbildung 29: Links: Höhenmessung; Rechts: Volumenmessung; Grafiken von Sven Gers.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 30 Männer und 23 Frauen im Alter von 28 bis 70 Jahren, von denen 26 Patienten der ADCT-Gruppe und 27 Patienten der Kontrollgruppe angehörten, betrachtet. Ein Ausschluss erfolgte wegen „Lost to Follow Up“ oder unvollständigem Datensatz. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Geschlecht ($p=0,583$), Alters ($p=0,078$), Größe ($p=0,971$) Gewicht ($p=0,566$), dem Arbeitsstatus ($p=0,704$) und der Lokalisation des Bandscheibenstatus ($p=0,202$) bestanden vor Studieneinschluss nicht. Nach der Sequestrektomie und unmittelbar vor der ADCT-Therapie der Interventionsgruppe unterschieden sich klinische und die betrachteten Hauptparameter ebenfalls nicht signifikant zwischen den 2 Gruppen (motorische Defizite: $p=1,000$; sensorische Defizite: $p=1,000$; Lasègue-Zeichen: $p=0,420$ (13) (24); Bandscheibenhöhe ($p=0,426$); -Bandscheibenvolumen ($p=0,516$); Signalintensität der Bandscheibe - referenziert an TH12/LWK1 - ($p=0,501$); Bulging ($p=0,323$); Modic-Score: $p=1,000$; Pfirrmann-Klassifikation: $p=0,161$).

Während des Betrachtungszeitraums traten bei keinem der Patienten unerwünschte Ereignisse wie operationsassoziierte Infektionen, Tumorerkrankungen oder Tod auf. Ein Unterschied zwischen den Gruppen in der relativen Höhenminderung konnte nicht gezeigt werden ($p=0,839$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der relativen Volumenminderung bestand nicht ($p=0,808$) Die Wasserbindungskapazität wurde in den beiden Gruppen nicht in Abhängigkeit der Intervention verändert ($p=1,000$). Bei der Auswertung des Bulgings zeigte sich keine signifikante Zunahme im zeitlichen Verlauf ($p=0,057$). Ein Unterschied zwischen der ADCT- und Kontrollgruppe bestand ebenfalls nicht ($p=0,822$). Die Analyse der Veränderung der angrenzenden Endplatten nach Modic zeigte eine signifikante Zunahme des Modic Scores ($p=0,025$). Somit verschlechterte sich der Status der angrenzenden Endplatten im Zeitverlauf, unabhängig von der Intervention ($p=0,790$). Die Pfirrmann-Klassifikation und damit der Degenerationsgrad der pathologisch veränderten Bandscheiben nahm im Zeitverlauf signifikant zu ($p=0,003$), ebenfalls unabhängig von der Intervention ($p=0,914$).

Bildmorphologisch bestanden 7 Rezidive nach der Sequestrektomie, bzw. vor der ADCT-Therapie (ADCT-Gruppe: 2 von 26; Kontrollgruppe: 5 von 27). Von erstmalig im zeitlichen Verlauf aufgetretenen bildmorphologischen Rezidiven wurden 6 dokumentiert (ADCT-Gruppe: 2 von 26; Kontrollgruppe: 4 von 27). Eine Korrelation zwischen klinischen Beschwerden (sensorische/ motorische Defizite/ Lasègue-Zeichen) und dem MRT-morphologischen Rezidiv ergaben je 1 Patienten in der ADCT- und Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht nicht ($p=1,000$).

Diskussion: Für die Kombination von Sequestrektomie mit anschließender ADCT-Therapie konnte in den untersuchten Parametern (Bandscheibenhöhe, -volumen, Signalintensität, Bulging, Modic-, Pfirrmann-Klassifikation und Rezidivrate) kein Vorteil gegenüber der reinen Sequestrektomie festgestellt werden. Allerdings konnte auch kein Nachweis für einen klinisch und bildmorphologischen Nachteil für die Patienten nachgewiesen werden. Zwar ist das vorliegende Studiendesign wissenschaftlich adäquat, um die gestellten Hypothesen zu beantworten (99), möglicherweise wurde aber wegen der geringen Fallzahl das Signifikanzniveau verfehlt.

Im Rahmen der Literaturrecherche ist ein großes Defizit in der Reliabilität und aktuellen Vergleichbarkeit vieler der in den Internetdatenbanken zugänglichen Studien zu MRT-Auswertungsmethoden der Bandscheibenpathologien festzustellen. Die in dieser Arbeit vorgestellte Höhen- und Volumenmessung findet aufgrund der sehr guten Reliabilitätswerte berechtigterweise Anwendung. Die Kombination der Modic- und Pfirrmann-Klassifikation mit Einbeziehung objektiver automatisierter Messmethoden (Höhe und/ oder Volumen referenziert an einer gesunden Bandscheibe) sollte zur Beurteilung von Bandscheibendegeneration in Betracht gezogen werden, um eine bessere Vergleichbarkeit in zukünftigen Arbeiten zu ermöglichen. Theoretisch könnten sich verschiedene Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden gegenseitig diametral ausgleichen. (103)

Trotz fehlender nachweisbarer Effekte hat die Therapie mittels ADCT ein hohes Potenzial, da der Anspruch erhoben wird, den physiologischen Aufbau der Bandscheibe durch die funktionelle Integration von Metabolismus und Mechanik wiederherzustellen. (3) Es besteht die Hoffnung im weiteren Zeitverlauf einer Tertiärprävention, die eine fortschreitende Degeneration mit chronifizierten Symptomen vermeiden könnte. Auch besteht die Möglichkeit, die Wirksamkeit der ADCT aufgrund einer veränderten Zusammensetzung zu verbessern (siehe Novocart® Disc von Aesculap® Biologics). (115)

Ausblick: 2 weitere Dissertationsvorhaben der Arbeitsgruppe der ADCT-Studie an dem BG Klinikum Bergmannstrost widmen sich der Sekundäranalyse subjektiver Schmerz- und Lebensqualität nach 2 Jahren sowie der Akquise neuer Patientendaten, um sowohl die objektiven als auch die subjektiven Faktoren in einem Follow-Up von 10 Jahren zu analysieren.

8 Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - LernAtlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem ; 182 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005, 2007. ISBN: 978-3-13-139522-1.
2. Meisel HJ, Siodla V, Ganey T, Minkus Y, Hutton WC, Alasevic OJ. Clinical experience in cell-based therapeutics: Disc chondrocyte transplantation A treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Biomol Eng* 2007; 24(1):5–21. doi: 10.1016/j.bioeng.2006.07.002.
3. Meisel HJ, Ganey T, Hutton WC, Libera J, Minkus Y, Alasevic O. Clinical experience in cell-based therapeutics: Intervention and outcome. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 3):397-405. doi: 10.1007/s00586-006-0169-x.
4. Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y, Meisel HJ. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J* 2008; 17 (Suppl. 4):492–503. doi: 10.1007/s00586-008-0750-6.
5. Mayer HM, Hrsg. Minimally Invasive Spine Surgery: A Surgical Manual. Second Edition. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006. ISBN: 3-540-21347-3.
6. Salamat S, Hutchings J, Kwong C, Magnussen J, Hancock MJ. The relationship between quantitative measures of disc height and disc signal intensity with Pfirrmann score of disc degeneration. *Springerplus* 2016; 5(1):829–836. doi: 10.1186/s40064-016-2542-5.
7. Benneker LM, Heini PF, Anderson SE, Alini M, Ito K. Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration. *Eur Spine J* 2005; 14(1):27–35. doi: 10.1007/s00586-004-0759-4.
8. Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, Murtagh FR, Gabriel Rothman SL, Sze GK. Lumbar disc nomenclature: Version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J* 2014; 14(11):2525–2545. doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.022.
9. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Massaryk TJ, Carter JR. Degenerative Disk Disease: Assessment of Changes in Vertebral Body Marrow with MR Imaging. *Radiology* 1988; (166):193–199. doi: 10.1148/radiology.166.1.3336678.
10. Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, Karppinen J, Lotz JC. Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J* 2016; 25(11):3723–3734. doi: 10.1007/s00586-016-4459-7.
11. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001; 26(17):1873–1878. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011.
12. Azarhomayoun A, Chou R, Shirdel S, Lakeh MM, Vaccaro AR, Rahimi-Movaghar V. Sequestrectomy Versus Conventional Microdiscectomy for the Treatment of a Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review. *Spine* 2015; 40(24):E1330-9. doi: 10.1097/BRS.0000000000001174.
13. Dorow M, Löbner M, Stein J, Konnopka A, Meisel HJ, Günther L, Meixensberger J, Stengler K, König H-H, Riedel-Heller SG. Risk Factors for Postoperative Pain Intensity in Patients Undergoing Lumbar Disc Surgery: A Systematic Review. *PLoS One* 2017; 12(1):1–24. doi: 10.1371/journal.pone.0170303.
14. Ravindra VM, Senglaub SS, Rattani A, Dewan MC, Härtl R, Bisson E, Park KB, Shrome MG. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global Spine J* 2018; 8(8):784–794. doi: 10.1177/2192568218770769.
15. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 2009; 13(3):280–286. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.04.005.
16. Glocker FX, Bischoff C, Kottlors M, Richter M, Schmidbauer M, Schmieder K, Wagner M-G. Lumbale Radikulopathie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [AWMF-Registernummer: 030/058]; 2018 [Stand: 06.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-058l_S2k_Lumbale_Radikulopathie_2018-04.pdf.
17. Raspe H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 53. Rückenschmerzen; 2012 [Stand: 12.05.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rueckenschmerzen.pdf?__blob=publicationFile.
18. Casser H-R, Seddigh S, Rauschmann M. Akuter lumbaler Rückenschmerz: Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie; 2016 [Stand: 14.05.2017]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=175585>.

19. Oehme D, Goldschlager T, Ghosh P, Rosenfeld JV, Jenkin G. Cell-Based Therapies Used to Treat Lumbar Degenerative Disc Disease: A Systematic Review of Animal Studies and Human Clinical Trials. *Stem Cells Int* 2015; 2015:1–16. doi: 10.1155/2015/946031.
20. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit: Krankheitskosten - Fachserie 12 Reihe 7.2.1 - 2015 [2015]; 2017.
21. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit: Krankheitskosten - Fachserie 12 Reihe 7.2 [2002, 2004, 2006, 2008]; 2010.
22. Greitemann B, Stein V. Leitlinie zur konservativen und rehabilitativen Versorgung bei Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik: S2k Leitlinie 033/048 der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC); 2014 [Stand: 19.05.2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-048l_S2k_Bandscheibenvorfall_konservativ_rehabilitative_Versorgung_2014-07.pdf.
23. Kanowski C, Schorr S, Schaefer C, Menzel C, Prien P, Vader I, Nothacker M. Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1: AWMF-Register-Nr.: nvl-007; 2017. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2aufl-vers1-lang.pdf>.
24. Buric J, Rigobello L, Hooper D. Five and ten year follow-up on intradiscal ozone injection for disc herniation [Endoscopic & Percutaneous Special Issue]. *Int J Spine Surg* 2014; 8. doi: 10.14444/1017.
25. Chen K, Lv X, Li W, Yu F, Lin J, Ma J, Xiao D. Autophagy Is a Protective Response to the Oxidative Damage to Endplate Chondrocytes in Intervertebral Disc: Implications for the Treatment of Degenerative Lumbar Disc. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:1–9. doi: 10.1155/2017/4041768.
26. Gugliotta M, da Costa BR, Dabis E, Theiler R, Jüni P, Reichenbach S, Landolt H, Hasler P. Surgical versus conservative treatment for lumbar disc herniation: A prospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6(12):1–7. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012938.
27. Meisel HJ. The lumbar vertebral disc. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 3):301–302. doi: 10.1007/s00586-006-0173-1.
28. Anderson DG, Albert TJ, Fraser JK, Risbud M, Wuisman P, Meisel H-J, Tannoury C, Shapiro I, Vaccaro AR. Cellular therapy for disc degeneration. *Spine* 2005; 30 (Suppl. 17):14–19. doi: 10.1097/01.brs.0000175174.50235.ba.
29. Vergroesen P-PA, Kingma I, Emanuel KS, Hoogendoorn RJW, Welting TJ, van Royen BJ, van Dieën JH, Smit TH. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: A vicious circle. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(7):1057–1070. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.028.
30. Paesold G, Nerlich AG, Boos N. Biological treatment strategies for disc degeneration: Potentials and shortcomings. *Eur Spine J* 2007; 16(4):447–468. doi: 10.1007/s00586-006-0220-y.
31. Grifka J, Anders S, Löhnert J, Baag R, Feldt S. Regeneration von Gelenkknorpel durch die autologe Chondrozytentransplantation. *Arthroskopie* 2000; 13(3):113–122. doi: 10.1007/s001420050145.
32. Gruber HE, Hanley EN. Recent advances in disc cell biology. *Spine* 2003; 28(2):186–193. doi: 10.1097/01.BRS.0000041589.59203.E3.
33. Dora C, Schmid MR, Elfering A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Lumbar disk herniation: Do MR imaging findings predict recurrence after surgical discectomy? *Radiology* 2005; 235(2):562–567. doi: 10.1148/radiol.2352040624.
34. World Medical Association Declaration of Helsinki. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79(4):373–374 [Stand: 01.06.2018]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/bulletin/archives/79%284%29373.pdf>.
35. Niv D, Kreitler S. Pain and quality of life. *Pain Pract* 2001; 1(2):150–161. doi: 10.1046/j.1533-2500.2001.01016.x.
36. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, Baron R, Bellamy N, Burke LB, Chappell A, Chartier K, Cleeland CS, Costello A, Cowan P, Dimitrova R, Ellenberg S, Farrar JT, French JA, Gilron I, Hertz S, Jadad AR, Jay GW, Kalliomäki J, Katz NP, Kerns RD, Manning DC, McDermott MP, McGrath PJ, Narayana A, Porter L, Quessy S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Reeve BB, Rhodes T, Sampaio C, Simpson DM, Stauffer JW, Stucki G, Tobias J, White RE, Witter J. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2010; 149(2):177–193. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.018.

37. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med (Zagreb)* 2014; 24(2):199–210. doi: 10.11613/BM.2014.022.
38. Appell H-J, Stang-Voss C, Battermann N. Funktionelle Anatomie: Grundlagen sportlicher Leistung und Bewegung. 4., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. (Springer-Lehrbuch). ISBN: 978-3-540-74862-5.
39. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (Suppl. 2):10–14. doi: 10.2106/JBJS.F.00019.
40. Weiler C. In-situ-Analyse von Pathomechanismen der humanen Bandscheibendegeneration. *Pathologe* 2013; 34 (Suppl. 2):251–259. doi: 10.1007/s00292-013-1813-y.
41. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologie. 6., neu übers., überarb. u. aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. (Springer-Lehrbuch). ISBN: 978-3540219651.
42. Gruber HE, Hanley EN. Ultrastructure of the human intervertebral disc during aging and degeneration: Comparison of surgical and control specimens. *Spine* 2002; 27(8):798–805. doi: 10.1097/00007632-200204150-00004.
43. Chelberg MK, Banks GM, Geiger DF, Oegema TR, JR. Identification of heterogeneous cell populations in normal human intervertebral disc. *J Anat* 1995; 186 (Pt. 1):43–53. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1167271/>.
44. Takatalo J, Karppinen J, Taimela S, Niinimäki J, Laitinen J, Sequeiros RB, Samartzis D, Korpelainen R, Nayha S, Remes J, Tervonen O. Association of abdominal obesity with lumbar disc degeneration - A magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2013; 8(2):1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0056244.
45. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B, Hrsg. Duale Reihe - Chirurgie: Agarwala, R.; Baffes, T. [2. korrigierte Auflage]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. ISBN: 313-125292-8.
46. Gruber HE, Ingram JA, Davis DE, Hanley EN. Increased cell senescence is associated with decreased cell proliferation in vivo in the degenerating human annulus. *Spine J* 2009; 9(3):210–215. doi: 10.1016/j.spinee.2008.01.012.
47. Gruber HE, Watts JA, Hoelscher GL, Bethea SF, Ingram JA, Zinchenko NS, Hanley EN. Mitochondrial gene expression in the human annulus: In vivo data from annulus cells and selectively harvested senescent annulus cells. *Spine J* 2011; 11(8):782–791. doi: 10.1016/j.spinee.2011.06.012.
48. Gruber HE, Hanley EN. Observations on morphologic changes in the aging and degenerating human disc: Secondary collagen alterations. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3:9. doi: 10.1186/1471-2474-3-9.
49. Hutton WC, Ganey TM, Elmer WA, Kozłowska E, Ugbo JL, Doh ES, Whitesides TE. Does long-term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? *Spine* 2000; 25(23):2993–3004. doi: 10.1097/00007632-200012010-00006.
50. Gruber HE, Ingram J, Leslie K, Hanley EN. Gene expression of types I, II, and VI collagen, aggrecan, and chondroitin-6-sulfotransferase in the human annulus: In situ hybridization findings. *Spine J* 2008; 8(5):810–817. doi: 10.1016/j.spinee.2007.07.387.
51. Gruber HE, Hoelscher GL, Ingram JA, Bethea S, Hanley EN. Autophagy in the Degenerating Human Intervertebral Disc: In Vivo Molecular and Morphological Evidence, and Induction of Autophagy in Cultured Annulus Cells Exposed to Proinflammatory Cytokines-Implications for Disc Degeneration. *Spine* 2015; 40(11):773–782. doi: 10.1097/BRS.0000000000000865.
52. Gruber HE, Hoelscher GL, Hanley EN. Annulus cells from more degenerated human discs show modified gene expression in 3D culture compared with expression in cells from healthier discs. *Spine J* 2010; 10(8):721–727. doi: 10.1016/j.spinee.2010.05.014.
53. Hamamoto H, Miyamoto H, Doita M, Takada T, Nishida K, Kurosaka M. Capability of nondegenerated and degenerated discs in producing inflammatory agents with or without macrophage interaction. *Spine* 2012; 37(3):161–167. doi: 10.1097/BRS.0b013e31821a874b.
54. Ha K-Y, Kim B-G, Kim K-W, Oh I-S, Seo J-Y. Apoptosis in the sequestered nucleus pulposus compared to the remaining nucleus pulposus in the same patient. *Spine* 2011; 36(9):683–689. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181da0286.

55. Benrath J, Hatzenbühler M, Fresenius M, Heck M. Repetitorium Schmerztherapie: Zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie". 3., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. (Springer E-book Collection). ISBN: 978-3-642-20023-6.
56. Poeck K, Hacke W. Neurologie. 12., aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. (Springer-Lehrbuch). ISBN: 3-540-29997-1. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-29998-X>.
57. Rosenow DE, Tronnier VM, Göbel H, Hrsg. Neurogener Schmerz: Management von Diagnostik und Therapie ; mit 56 Tabellen und CD-Rom. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. ISBN: 3-540-21482-8.
58. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: Pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(1):44–56. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160.
59. Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Korsholm L, Sorensen JS, Bendix T. Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: A diagnostic imaging study of 40-year-old men and women. *Spine* 2005; 30(10):1173–1180. doi: 10.1097/01.brs.0000162396.97739.76.
60. Bob A, Bob K, Hrsg. Reiser, Maximilian; Kuhn, Fritz-Peter; Debus, Jürgen: Radiologie. 2., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006. (Duale Reihe). ISBN: 9783131253224.
61. Griffith JF, Wang Y-XJ, Antonio GE, Choi KC, Yu A, Ahuja AT, Leung PC. Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2007; 32(24):708–712. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a59a0.
62. Neubert A, Fripp J, Engstrom C, Gal Y, Crozier S, Kingsley MIC. Validity and reliability of computerized measurement of lumbar intervertebral disc height and volume from magnetic resonance images. *Spine J* 2014; 14(11):2773–2781. doi: 10.1016/j.spinee.2014.05.023.
63. Middendorp M, Vogl TJ, Kollias K, Kafchitsas K, Khan MF, Maataoui A. Association between intervertebral disc degeneration and the Oswestry Disability Index. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2017:1–5. doi: 10.3233/BMR-150516.
64. Wildförster U. Intraoperative Komplikationen während lumbaler Bandscheibenoperationen. Kooperative Studie der Arbeitsgemeinschaft Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1991; 34(2):53–56. doi: 10.1055/s-2008-1052055.
65. Mochida J, Toh E, Nomura T, Nishimura K. The risks and benefits of percutaneous nucleotomy for lumbar disc herniation. A 10-year longitudinal study: A ten-year longitudinal study [Fro Tokai University, Kanagawa, Japan]. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83(4):501–505. doi: 10.1302/0301-620x.83b4.11508.
66. Mochida J, Nishimura K, Nomura T, Toh E, Chiba M. The importance of preserving disc structure in surgical approaches to lumbar disc herniation. *Spine* 1996; 21(13):1556–1564. doi: 10.1097/00007632-199607010-00014.
67. Silverplats K, Lind B, Zoega B, Halldin K, Gellerstedt M, Rutberg L, Brisby H. Health-related quality of life in patients with surgically treated lumbar disc herniation: 2- and 7-year follow-up of 117 patients. *Acta Orthop* 2011; 82(2):198–203. doi: 10.3109/17453674.2011.566136.
68. Fakouri B, Shetty NR, White TCH. Is sequestrectomy a viable alternative to microdiscectomy? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(6):1957–1962. doi: 10.1007/s11999-014-3904-3.
69. Thome C, Barth M, Scharf J, Schmiedek P. Outcome after lumbar sequestrectomy compared with microdiscectomy: A prospective randomized study. *J Neurosurg Spine* 2005; 2(3):271–278. doi: 10.3171/spi.2005.2.3.0271.
70. Huang T, Tian Z, Li M, Zheng W, Zhang L, Chen J, Zhai J, Li X. Sequestrectomy versus microdiscectomy in the treatment of lumbar disc herniation: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5):7261–7269. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509210/>.
71. Ran J, Hu Y, Zheng Z, Zhu T, Zheng H, Jing Y, Xu K. Comparison of discectomy versus sequestrectomy in lumbar disc herniation: A meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2015; 10(3):1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0121816.
72. Gruber HE, Leslie K, Ingram J, Hoelscher G, Norton HJ, Hanley EN. Colony formation and matrix production by human anulus cells: Modulation in three-dimensional culture. *Spine* 2004; 29(13):E267–274. doi: 10.1097/01.brs.0000129029.10036.64.

73. Johnsen LG, Hellum C, Nygaard OP, Storheim K, Brox JI, Rossvoll I, Leivseth G, Grotle M. Comparison of the SF6D, the EQ5D, and the oswestry disability index in patients with chronic low back pain and degenerative disc disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14:148–157. doi: 10.1186/1471-2474-14-148.
74. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1): Current Step 4 version dated 10 June 1996 (including the Post Step 4 corrections); 1996 [Stand: 01.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.
75. Vanti C, Prosperi D, Boschi M. The Prolo Scale: History, evolution and psychometric properties. *J Orthop Traumatol* 2013; 14(4):235–245. doi: 10.1007/s10195-013-0243-1.
76. Bolm-Audorff U, Brandenburg S, Brüning T, Dupuis H, Ellegast R, Elsner G, Franz K, Grasshoff H, Grosser V, Hanisch L, Hartmann B, Hartung E, Hering KG, Heuchert G, Jäger M, Krämer J, Kranig A, Ludolph E, Luttmann A, Nienhaus A, Pieper W, Pöhl K-D, Remé T, Riede D, Rompe G, Schäfer K, Schilling S, Schmitt E, Schröter F, Seidler A, Spallek M, Weber M. Medizinische Beurteilungskriterien zu bandscheibenbedingten Berufskrankheiten der Lendenwirbelsäule (I). *Trauma Berufskrankh* 2005; 7(3):211–252. doi: 10.1007/s10039-005-1027-5.
77. Kjaer P, Tunset A, Boyle E, Jensen TS. Progression of lumbar disc herniations over an eight-year period in a group of adult Danes from the general population--a longitudinal MRI study using quantitative measures. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17:26–35. doi: 10.1186/s12891-016-0865-6.
78. Cheung JP-Y, Shigematsu H, Cheung KM-C. Verification of measurements of lumbar spinal dimensions in T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging sequences. *Spine J* 2014; 14(8):1476–1483. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.054.
79. Pfirrmann CWA, Metzdorf A, Elfering A, Hodler J, Boos N. Effect of aging and degeneration on disc volume and shape: A quantitative study in asymptomatic volunteers. *J Orthop Res* 2006; 24(5):1086–1094. doi: 10.1002/jor.20113.
80. En'wezoh DC, Leonard DA, Schoenfeld AJ, Harris MB, Zampini JM, Bono CM. Relationship between size of disc and early postoperative outcomes after lumbar discectomy. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017; 137(6):805–811. doi: 10.1007/s00402-017-2699-6.
81. Dabbs VM, Dabbs LG. Correlation between disc height narrowing and low-back pain. *Spine* 1990; 15(12):1366–1369. doi: 10.1097/00007632-199012000-00026.
82. Luoma K, Vehmas T, Riihimäki H, Raininko R. Disc height and signal intensity of the nucleus pulposus on magnetic resonance imaging as indicators of lumbar disc degeneration. *Spine* 2001; 26(6):680–686. doi: 10.1097/00007632-200103150-00026.
83. Belavy DL, Armbrecht G, Felsenberg D. Incomplete recovery of lumbar intervertebral discs 2 years after 60-day bed rest. *Spine* 2012; 37(14):1245–1251. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182354d84.
84. Kingsley MI, D'Silva LA, Jennings C, Humphries B, Dalbo VJ, Scanlan AT. Moderate-intensity running causes intervertebral disc compression in young adults. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44(11):2199–2204. doi: 10.1249/MSS.0b013e318260dbc1.
85. Videman T, Battie MC, Gibbons LE, Maravilla K, Manninen H, Kaprio J. Associations between back pain history and lumbar MRI findings. *Spine* 2003; 28(6):582–588. doi: 10.1097/01.BRS.0000049905.44466.73.
86. Belykh E, Krutko AV, Baykov ES, Giers MB, Preul MC, Byvaltsev VA. Preoperative estimation of disc herniation recurrence after microdiscectomy: Predictive value of a multivariate model based on radiographic parameters. *Spine J* 2017; 17(3):390–400. doi: 10.1016/j.spinee.2016.10.011.
87. Seo J-Y, Roh Y-H, Kim Y-H, Ha K-Y. Three-dimensional analysis of volumetric changes in herniated discs of the lumbar spine: Does spontaneous resorption of herniated discs always occur? *Eur Spine J* 2016; 25(5):1393–1402. doi: 10.1007/s00586-014-3587-1.
88. Holodny AI, Kizza PS, Contractor S, Liu WC. Does a herniated nucleus pulposus contribute significantly to a decrease in height of the intervertebral disc? Quantitative volumetric MRI. *Neuroradiology* 2000; 42(6):451–454. doi: 10.1007/s002340000319.
89. Violas P, Estivalezes E, Briot J, Sales de Gauzy J, Swider P. Quantification of intervertebral disc volume properties below spine fusion, using magnetic resonance imaging, in adolescent idiopathic scoliosis surgery. *Spine* 2007; 32(15):E405-412. doi: 10.1097/BRS.0b013e318074d69f.

90. Lurie JD, Tosteson ANA, Tosteson TD, Carragee E, Carrino JA, Carrino J, Kaiser J, Sequeiros RTB, Lecomte AR, Grove MR, Blood EA, Pearson LH, Herzog R, Weinstein JN. Reliability of magnetic resonance imaging readings for lumbar disc herniation in the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine* 2008; 33(9):991–998. doi: 10.1097/BRS.0b013e31816c8379.
91. Jiang X, Chen D. Magnetic resonance imaging analysis of work-related chronic low back pain: Comparisons of different lumbar disc patterns. *J Pain Res* 2018; 11:2687–2698. doi: 10.2147/JPR.S162988.
92. Farshad-Amacker NA, Hughes A, Herzog RJ, Seifert B, Farshad M. The intervertebral disc, the endplates and the vertebral bone marrow as a unit in the process of degeneration. *Eur Radiol* 2016:1–14. doi: 10.1007/s00330-016-4584-z.
93. Maatta JH, Karppinen JI, Luk KDK, Cheung KMC, Samartzis D. Phenotype profiling of Modic changes of the lumbar spine and its association with other MRI phenotypes: A large-scale population-based study. *Spine J* 2015; 15(9):1933–1942. doi: 10.1016/j.spinee.2015.06.056.
94. Mok FPS, Samartzis D, Karppinen J, Fong DYT, Luk KDK, Cheung KMC. Modic changes of the lumbar spine: Prevalence, risk factors, and association with disc degeneration and low back pain in a large-scale population-based cohort. *Spine J* 2016; 16(1):32–41. doi: 10.1016/j.spinee.2015.09.060.
95. Zook J, Djurasovic M, Crawford C3, Bratcher K, Glassman S, Carreon L. Inter- and intraobserver reliability in radiographic assessment of degenerative disk disease. *Orthopedics* 2011; 34(4):275–279. doi: 10.3928/01477447-20110228-07.
96. Pfirrmann CWA, Dora C, Schmid MR, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disk herniation: Reliability study with surgical correlation. *Radiology* 2004; 230(2):583–588. doi: 10.1148/radiol.2302021289.
97. Consort. Consort 2010 Flow Diagram: Transparent Reporting of Trials [Stand: 06.03.2019]. Verfügbar unter: <http://www.consort-statement.org/>.
98. Wu T, Song H-X, Dong Y, Li J-H. Cell-Based Therapies for lumbar discogenic low back pain - Systematic Review and Single Arm Meta-Analysis. *Spine* 2016:49–57. doi: 10.1097/BRS.0000000000001549.
99. Speich B. Blinding in Surgical Randomized Clinical Trials in 2015. *Ann Surg* 2017; 266(1):21–22. doi: 10.1097/SLA.0000000000002242.
100. Huang X, Wang W, Meng Q, Yu L, Fan C, Yu J, Xue M, Ye X. Effect of needle diameter, type and volume of contrast agent on intervertebral disc degeneration in rats with discography. *Eur Spine J* 2019; 28(5):1014–1022. doi: 10.1007/s00586-019-05927-0.
101. Vedicherla S, Buckley CT. Cell-based therapies for intervertebral disc and cartilage regeneration- Current concepts, parallels, and perspectives. *J Orthop Res* 2017; 35(1):8–22. doi: 10.1002/jor.23268.
102. Botsford DJ, Esses SI, Ogilvie-Harris DJ. In vivo diurnal variation in intervertebral disc volume and morphology. *Spine* 1994; 19(8):935–940. doi: 10.1097/00007632-199404150-00012.
103. Riesenburger RI, Safain MG, Ogbuji R, Hayes J, Hwang SW. A novel classification system of lumbar disc degeneration. *J Clin Neurosci* 2015; 22(2):346–351. doi: 10.1016/j.jocn.2014.05.052.
104. Samartzis D, Borthakur A, Belfer I, Bow C, Lotz JC, Wang H-Q, Cheung KMC, Carragee E, Karppinen J. Novel diagnostic and prognostic methods for disc degeneration and low back pain. *Spine J* 2015; 15(9):1919–1932. doi: 10.1016/j.spinee.2014.09.010.
105. Videman T, Battie MC, Gibbons LE, Gill K. A new quantitative measure of disc degeneration. *Spine J* 2017; 17(5):746–753. doi: 10.1016/j.spinee.2017.02.002.
106. Tunset A, Kjaer P, Samir Chreiteh S, Secher Jensen T. A method for quantitative measurement of lumbar intervertebral disc structures: An intra- and inter-rater agreement and reliability study. *Chiropr Man Therap* 2013; 21(1):26–48. doi: 10.1186/2045-709X-21-26.
107. Videman T, Gibbons LE, Battie MC. Age- and pathology-specific measures of disc degeneration. *Spine* 2008; 33(25):2781–2788. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817e1d11.
108. Videman T, Battie MC, Gibbons LE, Gill K. Aging changes in lumbar discs and vertebrae and their interaction: A 15-year follow-up study. *Spine J* 2014; 14(3):469–478. doi: 10.1016/j.spinee.2013.11.018.

109. Wartolowska K, Judge A, Hopewell S, Collins GS, Dean B, Rombach I, Brindley D, Savulescu J, Beard DJ, Carr AJ. Use of placebo controls in the evaluation of surgery: Systematic review. *BMJ* 2014; 348:1–15. doi: 10.1136/bmj.g3253.
110. Wartolowska KA, Feakins BG, Collins GS, Cook J, Judge A, Rombach I, Dean B, Smith JA, Carr AJ. The magnitude and temporal changes of response in the placebo arm of surgical randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Trials* 2016; 17(1):589. doi: 10.1186/s13063-016-1720-7.
111. Gruber HE, Chow Y, Hoelscher GL, Ingram JA, Zinchenko N, Norton HJ, Sun Y, Hanley EN, JR. Micromass culture of human annulus cells: Morphology and extracellular matrix production. *Spine* 2010; 35(10):1033–1038. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181bc3e04.
112. Stergar J, Gradisnik L, Velnar T, Maver U. Intervertebral disc tissue engineering: A brief review. *Bosn J Basic Med Sci* 2019;1–8. doi: 10.17305/bjbms.2019.3778.
113. Melugin HP, Bernard CD, Camp CL, Stuart MJ, Saris DBF, Nakamura N, Krych AJ. Tibial Plateau Cartilage Lesions: A Systematic Review of Techniques, Outcomes, and Complications. *Cartilage* 2019;1–14. doi: 10.1177/1947603519855767.
114. Goyal D, Goyal A, Keyhani S, Lee EH, Hui JHP. Evidence-based status of second- and third-generation autologous chondrocyte implantation over first generation: A systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy* 2013; 29(11):1872–1878. doi: 10.1016/j.arthro.2013.07.271.
115. Tschugg A, Michnacs F, Strowitzki M, Meisel HJ, Thome C. A prospective multicenter phase I/II clinical trial to evaluate safety and efficacy of NOVOCART Disc plus autologous disc chondrocyte transplantation in the treatment of nucleotomized and degenerative lumbar disc to avoid secondary disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1):108–118. doi: 10.1186/s13063-016-1239-y.
116. An HS, Masuda K, Inoue N. Intervertebral disc degeneration: Biological and biomechanical factors. *J Orthop Sci* 2006; 11(5):541–552. doi: 10.1007/s00776-006-1055-4.
117. Chen X, Zhu L, Wu G, Liang Z, Yang L, Du Z. A comparison between nucleus pulposus-derived stem cell transplantation and nucleus pulposus cell transplantation for the treatment of intervertebral disc degeneration in a rabbit model. *Int J Surg* 2016; 28:77–82. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.02.045.
118. Li X-C, Tang Y, Wu J-H, Yang P-S, Wang D-L, Ruan D-K. Characteristics and potentials of stem cells derived from human degenerated nucleus pulposus: Potential for regeneration of the intervertebral disc. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18(1):242–253. doi: 10.1186/s12891-017-1567-4.
119. Noriega DC, Ardura F, Hernandez-Ramajo R, Martin-Ferrero MA, Sanchez-Lite I, Toribio B, Alberca M, Garcia V, Moraleda JM, Sanchez A, Garcia-Sancho J. Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: A randomized controlled trial. *Transplantation* 2016; 101(8):1945–1951. doi: 10.1097/TP.0000000000001484.
120. Pereira CL, Teixeira GQ, Ribeiro-Machado C, Caldeira J, Costa M, Figueiredo F, Fernandes R, Aguiar P, Grad S, Barbosa MA, Gonçalves RM. Mesenchymal Stem/Stromal Cells seeded on cartilaginous endplates promote Intervertebral Disc Regeneration through Extracellular Matrix Remodeling. *Sci Rep* 2016; 6:1–17. doi: 10.1038/srep33836.
121. Carragee EJ, Don AS, Hurwitz EL, Cuellar JM, Carrino JA, Carrino J, Herzog R. Does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc: a ten-year matched cohort study. *Spine* 2009; 34(21):2338–2345. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ab5432.
122. Gruber HE, Rhyne AL, Hansen KJ, Phillips RC, Hoelscher GL, Ingram JA, Norton HJ, Hanley EN. Deleterious effects of discography radiocontrast solution on human annulus cell in vitro: Changes in cell viability, proliferation, and apoptosis in exposed cells. *Spine J* 2012; 12(4):329–335. doi: 10.1016/j.spinee.2012.02.003.
123. Ament JD, Thaci B, Yang Z, Kursumovic A, Bostelmann R, Lanman T, Patrick JJ, Fröhlich S, Kim KD. Postoperative direct healthcare costs of lumbar discectomy are reduced with the use of a novel annular closure device in high-risk patients. *Spine J* 2019; 19(7):1170–1179. doi: 10.1016/j.spinee.2019.02.010.

9 Anhang

9.1 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Nadya Yamina Guellil, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswertung magnetresonanztomographischer Untersuchungen einer prospektiven, kontrollierten Studie zur bandscheibenentstammenden autologen Chondrozytentransplantation“ selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, digitale Messungen, statistische Aufarbeitung) und Ergebnissen (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Bis zum heutigen Tage sind keine Publikationen aus dieser Dissertation von der Autorin hervorgegangen. Zukünftige Publikationen, bei denen ich Autor bin, sollen den URM (s. o.) entsprechen und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Halle, den 25.01.2021

Nadya Yamina Guellil

9.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9.3 Danksagung

Großen Dank spricht die Autorin jenen Personen aus, die an der Entstehung dieser Dissertation beteiligt waren:

Prof. Dr. med. Hans Jörg Meisel, Christian Hohaus, Dr. Philipp Schenk, Sven Gers,
Dr. med. Ingmar Kaden, Florian Didrigkeit, Lydia Hildebrandt, Dr. Gabriela Guellil,
Ursula Ring, Irina Edel, Christian Lehmann, Sandra Fischer, Dr. med. Beate Reichelt
Yvonne Minkus, Esther Herrmann, Claudia Hoßbach

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Philipp Schenk, wissenschaftlicher Mitarbeiter an den BG Kliniken Bergmannstrost, durchgeführt.