

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

## DISSERTATION

Klinische Auswertung einer prospektiven, randomisierten,  
kontrollierten Studie zur Autologen bandscheibenassoziierten  
Chondrozytentransplantation bei degenerativen lumbalen  
Bandscheibenschäden

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Didrigkeit  
aus Leisnig (Deutschland)

**Datum der Promotion: 04. März 2022**



## Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis .....	1
2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	2
3	Abstrakt.....	3
4	Einleitung .....	5
4.1	Epidemiologie und Ökonomie.....	5
4.2	Anatomische und histologische Grundlagen .....	6
4.3	Ätiopathogenese des Bandscheibenvorfalls.....	9
4.4	Bandscheibenherniationen .....	11
4.4.1	Symptomatik und Diagnostik.....	12
4.4.2	Therapie.....	13
4.4.3	Langzeitergebnisse.....	20
4.4.4	Komplementäre chirurgische Verfahren.....	20
4.5	Therapie der Bandscheibendegeneration.....	22
4.6	ADCT.....	25
4.7	Ziel der Arbeit.....	26
5	Methoden und Patienten .....	27
5.1	Datenursprung.....	27
5.2	Untersuchungsplan.....	28
5.2.1	Design.....	28
5.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
5.2.3	Patientengut.....	29
5.2.4	Randomisierung.....	29
5.2.5	Verblindung.....	30
5.2.6	Ablauf der Datenerhebung .....	30
5.2.7	Betrachtete Daten .....	33
5.3	Arbeitsschritte.....	33
5.3.1	Primäreingriff.....	33
5.3.2	Zellkultivierung.....	34

5.3.3	ADCT .....	35
5.4	Auswertung .....	37
5.4.1	Messinstrumente.....	37
5.4.2	Programme .....	39
5.4.3	Statistik .....	39
5.5	Unerwünschte Wirkungen .....	41
6	Ergebnisse .....	42
6.1	Patientengut .....	42
6.2	Sequestrektomie.....	44
6.3	ADCT.....	46
6.3.1	Baseline II / v05 .....	46
6.3.2	ODI .....	47
6.3.3	QBPDS .....	48
6.3.4	VAS.....	49
6.3.5	SF36 - PCS.....	51
6.3.6	SF36 - MCS .....	52
7	Diskussion.....	54
7.1	Überprüfung der Hypothesen .....	54
7.2	Diskussion von Methodik und Patientengut.....	54
7.3	Diskussion der Ergebnisse .....	60
7.3.1	Sequestrektomie .....	60
7.3.2	ADCT .....	61
7.4	Einordnung und Ausblick.....	62
8	Zusammenfassung.....	67
9	Literaturangabe .....	71
10	Anhang .....	87
10.1	Eidesstattliche Versicherung .....	87
10.2	Lebenslauf.....	88
10.3	Danksagung .....	88

## 1 Abkürzungsverzeichnis

<b>ACD</b>	Anulus Closing Device	<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>AE</b>	adverse effect		
<b>AG</b>	Aktiengesellschaft	<b>NDplus</b>	(NOVOCART™ Disc plus
<b>ANOVA</b>	analysis of variance	<b>NPZ</b>	Nucleus Pulposus Zelle
<b>BMI</b>	Body Mass Index	<b>ODI</b>	Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire
			off-the-shelf
<b>BMP-2</b>	bone morphogenetic protein 2	<b>OTS</b>	
<b>BWS</b>	Brustwirbelsäule	<b>PCS</b>	Standardisierte körperliche Summenskala
		<b>QBPS</b>	Quebec Backpain Disability Scale
<b>DIN</b>	Deutsches Institut für Normung e. V.	<b>RCT</b>	randomized controlled trial
<b>ECM</b>	Extrazellärmatrix	<b>SAE</b>	severe adverse effect
<b>EGF</b>	epidermal growth factor	<b>Std.-Abw.</b>	Standartabweichung
<b>Et al.</b>	„und andere“	<b>SWK</b>	Sakralwirbelkörper
<b>FGF</b>	fibroblast growth factor	<b>SWS</b>	Sakralwirbelsäule
<b>GDF 5</b>	growth differentiation factor 5	<b>TENS</b>	Transkutane Elektrische Nerven-Stimulation
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice	<b>TGFβ</b>	transforming growth factor β
<b>HWS</b>	Halswirbelsäule	<b>V0</b>	1. Kontrolluntersuchung
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	<b>V05</b>	2. Kontrolluntersuchung
		<b>V1</b>	1. Verlaufsuntersuchung
<b>IGF 1</b>	insulin-like growth factor 1	<b>V2</b>	2. Verlaufsuntersuchung
<b>IL1</b>	Interleukin 1	<b>V3</b>	3. Verlaufsuntersuchung
<b>LMP 1</b>	latent infection membrane protein 1		
<b>LWK</b>	Lendenwirbelkörper	<b>v4</b>	4. Verlaufsuntersuchung
<b>LWS</b>	Lendenwirbelsäule	<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>MCS</b>	Standardisierte Psychische Summenskala	<b>Z.n.</b>	Zustand nach
<b>MSC</b>	Mesenchymale Stammzelle		

## 2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 3.2.a Schematischer Aufbau einer Zwischenwirbelscheibe	9
Abbildung 3.3.a Schematischer Aufbau einer Bandscheibenherniation	12
Abbildung 4.2.6.a Grafische Darstellung des Untersuchungsplans	32
Abbildung 4.3.3.a Positionskontrolle mittels Durchleuchtung	35
Abbildung 4.3.3.b Markierung und Infiltration	35
Abbildung 4.3.3.c System zur Druckmessung	36
Abbildung 4.3.3.d Dichtigkeitsprüfung mittels Druckmessung	36
Abbildung 4.3.3.e Zellsuspension	36
Abbildung 4.3.3.f Injektion der Chondrozyten	36
Abbildung 4.4.1a Aufbau des SF 36	39
Abbildung 5.3.2.a Veränderung des ODI von v05 nach v4	48
Abbildung 5.3.3.a Veränderung der QBPDS von v05 nach v4	49
Abbildung 5.3.4.a Veränderung der VAS von v05 nach v4	50
Abbildung 5.3.5.a Veränderung der PCS von v05 nach v4	51
Abbildung 5.3.6.a Veränderung der MCS von v05 nach v4	53
Tabelle 4.2.2.a Ein- und Ausschlusskriterien	29
Tabelle 5.1.a Deskriptive Analyse des Patientenguts	42
Tabelle 5.1.b Randomisierungskontrolle des Patientenguts für dichotome Attribute	43
Tabelle 5.1.c Randomisierungskontrolle des Patientenguts für normalverteilte Attribute	44
Tabelle 5.1.d Randomisierungskontrolle des Patientenguts für nichtnormalverteilte Attribute	44
Tabelle 5.2.a Ergebnisse der Scores am Zeitpunkt v0 und v05	45
Tabelle 5.2.b Signifikanzanalyse der Sequestrektomie	45
Tabelle 5.3.1.a Scores v05 getrennt nach Gruppen	46
Tabelle 5.3.1.b Gruppenvergleich vor ADCT für normalverteilte Scores	46
Tabelle 5.3.1.c Gruppenvergleich vor ADCT für nichtnormalverteilte Scores	47
Tabelle 5.3.2.a Ergebnisse des ODI zu v4	47
Tabelle 5.3.2.b Signifikanzanalyse des ODI nach ADCT	48
Tabelle 5.3.3.a Ergebnisse des QBPDS zu v4	49
Tabelle 5.3.3.b Signifikanzanalyse des QBPDS nach ADCT	49
Tabelle 5.3.4.a Ergebnisse der VAS zu v4	50
Tabelle 5.3.4.b Signifikanzanalyse der VAS nach ADCT	51
Tabelle 5.3.5.a Ergebnisse der PCS zu v4	51
Tabelle 5.3.5.b Signifikanzanalyse der PCS nach ADCT	52
Tabelle 5.3.6.a Ergebnisse der MCS zu v4	52
Tabelle 5.3.6.b Signifikanzanalyse der MCS nach ADCT	53

### 3 Abstrakt

**Ziel:** Die ADCT („autologous disc derived chondrocyte transplantation“) ist ein zellbasiertes, regeneratives Verfahren zur Therapie der Bandscheibendegeneration nach einem Bandscheibenvorfall, bei dem den Patienten nach stattgehabtem Prolaps autologe, in vitro kultivierte Nucleus pulposus Zellen in die geschädigte Zwischenwirbelscheibe transplantiert werden. Die transplantierten Zellen sollen die Zellpopulation stabilisieren, die Extrazellulärmatrix regenerieren und damit die biomechanischen Eigenschaften der Bandscheibe wiederherstellen mit dem Ziel der Verbesserung des Langzeitoutcomes der etablierten chirurgischen Therapie. Aufgabe dieser Arbeit ist die Wirksamkeitsuntersuchung anhand klinischer Parameter.

**Methoden:** Grundlage der Datenerhebung ist die multizentrische Phase III EURO-DISC-Studie. Nach Abbruch der Hauptstudie erfolgte die Fortführung der Datenerhebung an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost Halle als monozentrische, randomisierte, kontrollierte, prospektive ADCT-Studie. 78 Patienten mit lumbalem, monosegmentalem Bandscheibenvorfall wurden eingeschlossen. Alle Patienten erhielten primär eine Sequestrektomie und wurden anschließend in die Kontroll- oder Anwendungsgruppe randomisiert, wobei Letztere nach 3 Monaten die ADCT erhielten. Vor beiden Eingriffen sowie 3, 6, 12 und 24 Monate nach ADCT erfolgten Erhebungen des modifizierten Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, der Quebec Backpain Disability Scale, der Visuelle Analogskala, des SF-36 sowie weitere Daten.

**Ergebnisse:** 55 vollständige Datensätze konnten bei der Analyse berücksichtigt werden, wobei 28 Patienten auf die ADCT Gruppe entfielen und nur Vorfälle in den Segmenten LWK4/LWK5 oder LWK5/SWK1 vorkamen. Die Sequestrektomie erbrachte hochsignifikante Verbesserungen in allen gemessenen klinischen Parametern. Die Patienten der ADCT-Anwendungsgruppe schnitten nach 24 Monaten in allen gemessenen klinischen Parametern besser ab, jedoch nicht signifikant.

**Diskussion:** Die ADCT Studie ist im Bereich der regenerativen Methoden zur Therapie der Bandscheibendegeneration, gemessen an der Patientenzahl, die größte bisher abschließend veröffentlichte Studie bei gleichzeitig hoher wissenschaftlicher Wertigkeit. Ihre Ergebnisse bilden die Grundlage weiterer Forschung, womit die ADCT Studie trotz fehlender signifikanter Effekte aufgrund des hohen Potentials des Ansatzes und vorhandener positiver Trends ein wichtiger Baustein auf dem Weg zu zukünftigen Therapieverfahren sein kann.

**Objective:** The ADCT ("autologous disc derived chondrocyte transplantation") is a cell-based, regenerative procedure for the treatment of disc degeneration after disc herniation, in which autologous, in vitro cultured nucleus pulposus cells are transplanted into the damaged intervertebral disc after prolapse has occurred. The transplanted cells should stabilize the cell population, regenerate the extracellular matrix and thus restore the biomechanical properties of the intervertebral disc with the aim of improving the long-term outcome of the established surgical therapy. The task of this work is to investigate the efficacy based on clinical parameters.

**Methods:** The data collection is based on the multicenter phase III EURO-DISC study. After discontinuation of the main study, data collection was continued at the Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost Halle as a now monocentric, randomized, controlled, prospective (RCT) ADCT study. 78 patients with lumbar monosegmental disc herniation were included. All patients received primary sequestrectomy and were subsequently randomized to the control or application group, with the latter receiving ADCT at 3 months. Surveys of the modified Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, the Quebec Backpain Disability Scale, the Visual Analogue Scale, the SF-36, and other data were performed before both procedures as well as 3, 6, 12 and 24 months after ADCT.

**Results:** Fifty-five complete records were included in the analysis, with 28 patients in the ADCT group and only incidents in the LWK4/LWK5 or LWK5/SWK1 segments. Sequestrectomy yielded highly significant improvements in all measured clinical parameters. Patients in the ADCT application group performed better in all measured clinical parameters at 24 months, but not significantly.

**Discussion:** In the field of regenerative methods for the therapy of intervertebral disc degeneration, the ADCT study is, measured by the number of patients, the largest conclusively published study to date with simultaneously high scientific value. Its results form the basis for further research. Thus, despite the lack of significant effects, the ADCT study may be an important building block on the way to future therapeutic methods due to the high potential of the approach and existing positive trends.



## 4 Einleitung

### 4.1 Epidemiologie und Ökonomie

Rückenschmerzen im Allgemeinen sind aufgrund ihrer hohen Prävalenz und den damit verbundenen Kosten ein häufig und vielfach untersuchtes Gebiet der Humanmedizin. Für den deutschen Raum existieren daher eine Vielzahl an regionalen und nationalen epidemiologischen Studien. So wurden in einer deutschlandweiten zwischen 2003 und 2006 durchgeführten Studie mit 9263 Teilnehmern aus fünf verschiedenen Regionen Informationen über die Prävalenz von Rückenschmerzen erfasst. Rund 35% der Befragten gab an, aktuell Rückenbeschwerden zu haben, 75,5 % der Befragten berichtete über Rückenschmerzen in den vergangenen 12 Monaten. Insgesamt wurde die Lebenszeitprävalenz mit bis zu 85,2% beziffert. Während 7% starke Beschwerden angaben, lag der Anteil der Patienten mit immobilisierendem Schmerz sogar bei fast 10%.(1) In einer weltweiten Datenanalyse zwischen 1980 und 2009, in der insgesamt 165 Studien aus 54 Ländern erfasst worden, lag die Punktprävalenz bei 18,3% und erreicht über den Zeitraum von einem Jahr im Mittel 38%.(2)

Aufgrund dieser erheblichen Verbreitung unter der Bevölkerung ist die finanzielle Belastung für den Kostenträger hoch. Die Summe der anfallenden Kosten in Deutschland beläuft sich durchschnittlich auf geschätzte 1322€ pro Jahr und Patient, wobei im Einzelnen zwischen direkten Kosten, also denen der unmittelbaren Krankenversorgungen, und den indirekten Kosten, wie beispielsweise den Verdienstausschlag, unterschieden werden muss. Das Verhältnis war dabei 46% zu 54%, wobei unter den direkten Kosten die Krankenhausbehandlung sowie ambulante Arztbesuche etwas mehr als die Hälfte der notwendigen Gelder verbrauchten. Unter den indirekten Kosten machte die temporäre Erwerbsunfähigkeit einen Großteil der Kosten aus. 4,6% aller Patienten gaben an, im Zeitraum der Studie aufgrund ihrer Rückenschmerz arbeitsunfähig gewesen zu sein. In Summe waren das 3455 Tage Arbeitszeitverlust in 12 Monaten und 481€ pro Person pro Jahr. 0,3% wurden im Rahmen ihrer Erkrankung berentet. Übertragen auf die gesamte deutsche Bevölkerung zwischen 18 und 75 Jahren ergibt sich eine Gesamtbelastung von rund 49 Mrd.€. (3) Ungefähr 85% aller Rückenschmerzen sind unspezifisch, d.h. ihnen kann keine Ursache sicher zugewiesen werden. (4) Betrachtet man nun alle Fälle, die sicher auf einen Bandscheibenvorfall zurückgeführt werden können, so beläuft sich deren Anteil auf 4 % aller Rückenschmerzen. (4) Symptomatische lumbale Bandscheibenvorfälle mit Ischialgien haben eine Inzidenz von 150/100.000 pro Einwohner, rund zehnmal häufiger

als Vorfälle der HWS. Herniationen thorakaler Zwischenwirbelscheiben sind selten. Die Erkrankung hat in der vierten Lebensdekade ihren Häufigkeitsgipfel. (5)(6) Die höchste Prävalenz zeigen lumbale Bandscheibenvorfälle dabei in einem Alter zwischen 30 und 50 Jahren, wobei Männer zweimal so häufig betroffen sind wie Frauen. Die typischerweise betroffenen Segmente sind dabei mit einem Anteil von 95% die Höhen LWK4/LWK5 sowie LWK5/SWK1. (7) Bandscheibenvorfälle sind dabei der häufigste Grund für eine lumbale Radikulopathie und die häufigste Indikation für Eingriffe an der Wirbelsäule. (8) Die Zahl der Bandscheibeneingriffe ist in den vergangenen Jahren stetig gestiegen. In einer 2000 veröffentlichten Studie betrug die Inzidenz der operativen Versorgung in Deutschland 61 Eingriffe pro 100.000 Einwohner oder ungefähr 50.000 Operationen absolut. (9) 2010 veröffentlichte die AOK eine Pressemitteilung zu aktuellen Versorgungszahlen in der Wirbelsäulen Chirurgie. Die Krankenkasse gab an, dass bis 2005 die Gesamtzahl auf 121.000 Eingriffe gestiegen ist. (10) 2015 veröffentlichte die Barmer GEK in ihrem jährlichen Report Zahlen, wonach in den Jahren seit 2006 ein weiterer Anstieg von 11,8% stattgefunden hat, wobei Männer etwas häufiger als Frauen operiert wurden. (11) Im aktuellen Report der TK über Arbeitsunfähigkeitsgründe verursachten lumbale Bandscheibenvorfälle 1,6% der Gesamtzahl an Ausfälle wegen Rückenbeschwerden. Das waren 33.790 Fälle mit im Schnitt je 38,8 Tagen Ausfalls, also im Jahr 2019 rund 1,3 Millionen Fehltag und damit der 9. häufigste Grund für eine Arbeitsunfähigkeit. (12)

Betrachtet man diese Fakten wird deutlich, warum es sowohl aus patientenindividueller sowie aus sozioökonomischer Sicht Sinn macht, unseren Wissenstand über den Umgang von Rückenschmerzen im Allgemeinen sowie die Behandlung der Folgen von Bandscheibendegeneration sowie deren ursächlicher Therapie zu vertiefen.

#### 4.2 Anatomische und histologische Grundlagen

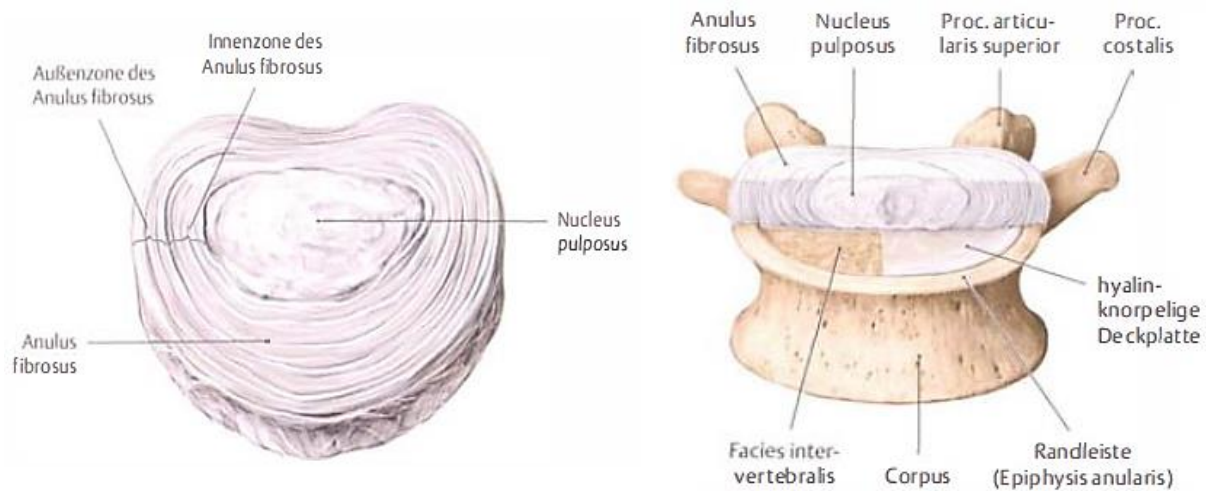
Die Wirbelsäule des Menschen gliedert sich in Hals-, Brust-, Lenden- und Sakralwirbelsäule (HWS, BWS, LWS, SWS). (13) Am Übergang eines Wirbelsäulenabschnitts zum nächsten finden sich häufig Formvarianten. Als Sakralisation bezeichnet eine Fusion des 5. Lendenwirbels mit dem Os sacrum, während eine Lumbalisation eine sechsgliedrige Lendenwirbelsäule durch einen freien 1. SWK beschreibt. Diese Varianten werden zusammengefasst als Übergangswirbel. (14) Als Anpassung an die statischen Herausforderungen des aufrechten Gangs sind die Wirbelkörper umso massiver aufgebaut je kaudaler sie liegen. Außerdem bestehen

spezielle Krümmungen: Lordosen im Bereich der Hals- und Lendenwirbelsäule und Kyphose im Bereich der Brust- und Sakralwirbelsäule. Die 24 freien Wirbelkörper, mit ausgeprägter Kortikalis sowie gut vaskularisierter Spongiosa, sowie die 23 Zwischenwirbelscheiben, sind der ventrale Pfeiler der Wirbelsäule. Die einzelnen Wirbelkörper sind dorsal durch paarige Wirbelgelenke mit den angrenzenden Wirbeln verbunden. Ventral verläuft entlang der Wirbelkörper das Ligamentum longitudinale anterius, dorsal das Lig. posterius. Letzteres ist in der Mittellinie am stärksten ausgeprägt und im Bereich der Bandscheiben verbreitert. Folge dieses Aufbaus ist, dass austretendes Bandscheibenmaterial eher mediolateral und selten medial austritt. Die Zwischenwirbel- oder Bandscheiben sind in einen peripheren Anulus fibrosus und einen zentralen Nucleus pulposus gegliedert und nehmen biomechanisch eine Pufferfunktion ein. Der Anulus fibrosus kann wiederum in eine innere und eine äußere Zone differenziert werden. Außen finden sich zugfeste, bindegewebige Lamellen aus Typ I Kollagen, welche konzentrisch und aufgrund unterschiedlicher Steigungswinkel sich schneidend angeordnet sind und in den Randleisten der jeweils angrenzenden Wirbelkörper inserieren. Weiter innen geht das Bindegewebe mit fließendem Übergang in Faserknorpel aus Typ II Kollagen über, welcher in die hyalin knorpeligen Endplatte einstrahlt. (13) Der Faserknorpelring besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ I, es kommen jedoch weitere Kollagene vor, darunter Typ II, Typ III, Typ V, Typ VI, Typ IX und Typ XI. 60-70% des Nassgewichts ist der Wasseranteil, Proteoglykane machen 10-20% des Trockengewichts aus. Morphologisch erinnern die vorkommenden Zellen an Fibroblasten. (15) Der schleimig-visköse Nucleus Pulposus ist zellarm (1% des Pulposusgewebes), wobei die vorkommenden Zellen morphologisch den Chondrozyten ähneln. Die Matrix ist reich an Proteoglykanen und Kollagenen (50% respektive 20% des Trockengewichts) sowie wasserreich (70-90% des Nassgewichts). Unter den Kollagenen ist das Typ II Kollagen am häufigsten, es finden sich auch Typ I, Typ VI und Typ IX. (15) In der Extrazellulärmatrix des Nucleus Pulposus finden sich Kollagen Typ I und Typ II, Proteoglykane und Hyaluronsäure. Die Proteoglykane sind im Komplex mit Hyaluronsäure für die Wasserbindungskapazität verantwortlich und werden hauptsächlich durch Aggrecan, aber auch Versican gebildet. (15) Das häufigste Proteoglykane ist dabei Aggrecan. (16) Die Summe aller Typ I und Typ II Kollagenfasern entsprechen 70% der Gesamtmasse des Nucleus Pulposus und 20% der Nucleus Pulposus. (17) Die hyaline Deck- und Grundplatte ist der dritte Teil der Bandscheibe und stellt eine horizontale, weniger als 1 mm dicke Knorpelplatte dar,

welche zwischen Bandscheibe und Wirbelkörper liegt. (18) Die Endplatte ähnelt in ihrem Aufbau dem Gelenkknorpel. (15) Das Gewebe wird von Chondrozyten gebildet, deren Dichte mit dem Alter variiert. Im Mittel beträgt sie  $15000/\text{mm}^3$  im Bereich der Endplatte,  $9000/\text{mm}^3$  im Bereich des Anulus und  $4000/\text{mm}^3$  im Bereich des Nucleus. (19) Die physiologische Bandscheibe ist nicht vaskularisiert, ihre Ernährung erfolgt mittels Diffusion. (14) Dies gilt auch für die hyalinen Deck- und Grundplatten. (18) Subchondral findet sich im Bereich der Grund- und Deckplatten kompaktes Knochengewebe mit zahlreichen Poren. Durch die hier entstehende Anbindung des Knorpels an die Gefäße des Knochenmarks erfolgt die Versorgung des Knorpelgewebes. (13) Die Endplatte spielt eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der physiologischen Bandscheibe, indem sie Anulus und Nucleus mechanischen Halt gibt, über sie der Austausch von Nährstoffen und Metaboliten erfolgt und sie das Austreten von Makromolekülen verhindert. (20)

Die Wirbelsäule besteht aus 25 Segmenten. Ein Bewegungs- oder Wirbelsäulensegment wird jeweils aus zwei aneinandergrenzenden Wirbelkörpern, der dazwischenliegenden Bandscheibe sowie den aus den Zwischenwirbellöchern austretenden Nervenwurzeln gebildet. (14) Der Rückenmarkskanal liegt im Wirbelkanal und wird durch die Rückseite der Wirbelkörper und Zwischenwirbelscheiben, den Wirbelkörperbögen und Bändern gebildet. Darin liegt das Rückenmark, ein Teil des Zentralnervensystems, welches beim Erwachsenen kurz unter dem thorakolumbalen Übergang endet. Kaudal ziehen die Nervenwurzeln als Cauda equina zu den entsprechenden Zwischenwirbellöchern. (14) Aus dem Rückenmark tritt dabei zunächst paarig je eine vordere und eine hintere Wurzel aus, welche sich erst im Zwischenwirbelraum, dem Neuroforamen, der entsprechenden Austrittshöhe zu einem Spinalnerven vereinigen. (21) Die Kombination an Geweben mit unterschiedlichen Eigenschaften ermöglicht es der Bandscheibe, eine Dämpferfunktion bei axialen, Flexions- und Torsionsbelastungen zu erfüllen. Kommt es zu einer Krafteinwirkung auf die Wirbelsäule steht die Bandscheibe aufgrund ihres gallertigen Kerns unter hydrostatischem Druck. Ist die Belastung kurzfristig, wird die Kraft vom Nucleus pulposus und dem ihm umgebenden Anulus abgefangen und so die Wirbelkörper entlastet. Flüssigkeit wird druckbedingt reversibel in die angrenzenden Grund- und Deckplatten gepresst, nach Ende der Belastung jedoch wieder aus den Knochenmarksgefäßen absorbiert. Bei langfristigen Belastungen kommt es zu einem

langsamen, aber teilweise irreversiblen Wasserverlust. Mit der Zeit nimmt dann der Turgor und die Dichte der Bandscheibe ab, der Beginn der Degeneration. (13)



**Abbildung 3.2.a Schematischer Aufbau einer Zwischenwirbelscheibe (13)**

#### 4.3 Ätiopathogenese des Bandscheibenvorfalles

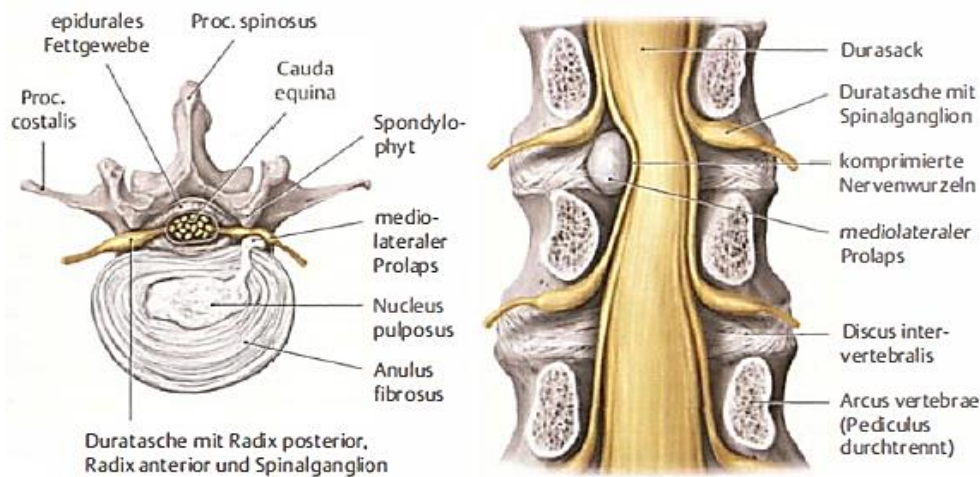
Die extrazelluläre Matrix befindet sich physiologisch im Gleichgewicht anaboler und kataboler Prozesse. (22) Die Bandscheibengeneration ist eine zellvermittelte Reaktion auf fortschreitenden Strukturverlust. In einer solchen Bandscheibe lassen sich damit neben Defekten im Aufbau weiteren Zeichen des Alterns finden. (23) Bereits im Alter zwischen 11 und 16 Jahren finden sich eindeutige Abnutzungserscheinungen im Bereich der Bandscheibe, darunter zunehmender Zellumsatz sowie Risse im Gewebe. (24) Eine mögliche Erklärung der bereits bei Jugendlichen nachweisbaren Veränderungen in der Bandscheibe ist die physiologische Obliteration der Blutgefäße und die damit zunehmende Bradythrophie. Der damit einhergehende Nährstoffmangel führt möglicherweise bereits zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Matrixauf- und Abbau und zu katabolen Umbauvorgängen. (15) Weitere Zeichen der Degeneration sind beschleunigter Zellumsatz, mukoide Degeneration der Extrazellulärmatrix, das Neovaskularisation der Randbereiche. Außerdem Mikrofrakturen und Sklerose. Es lässt sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen fortschreitendem Alter und fortschreitender Degeneration nachvollziehen, der seinen Höhepunkt in der Altersgruppe zwischen 51 und 70 Jahren findet. (24) Die Bandscheibendegeneration ist ein multifaktorieller Prozess, für den es endogene und exogene Faktoren gibt. Eine genetische Prädisposition gilt als gesicherter endogener Faktor für die altersabhängige Degeneration. Auch ist die LWS der Abschnitt der Wirbelsäule, dessen Bandscheiben

die stärksten Veränderungen im Alter aufweisen. (15) Der BMI, und damit die individuelle Lebensführung, konnte als exogener Risikofaktor für pathologische Bandscheibendegeneration mit entsprechender klinischer Bedeutung identifiziert werden. (15) Die Annahme, dass mechanische Faktoren eine Schlüsselfunktion bei der Entstehung von Bandscheibendegeneration zukommt, wird, ist hingegen strittig. (25) Auch eine physiologische Bandscheibe altert, was die Abgrenzung von pathologischen Prozessen erschwert. (15) Alle drei an der Bandscheibe beteiligten Strukturen zeigen im Rahmen der Degeneration jedoch typische Veränderungen. Der gallertige Kern des Nucleus Pulposus geht in ein dichteres, fibrinöses Gewebe über. Nahe der Endplatte lassen sich im Verlauf zunehmend Spalten und Risse sowie bräunliche Verfärbungen, als Ausdruck von oxidativem Stress und Glykierung der Matrix, histologisch darstellen. Im Anulus fibrosus kommt es ebenfalls zu einer fortschreitenden Fibrosierung sowie zur Ansammlung von mukoid-degenerativen Materialien zwischen den Kollagenlamellen, welche im Verlauf zunehmen. Die Abgrenzbarkeit von Anulus und Nucleus nimmt ab, es kommt zu Rissbildungen und Zerreißen. Und auch in der Endplatte finden sich zunehmende Veränderungen, darunter die progredient inhomogene Dichte des hyalinen Knorpels sowie der fortschreitende Umbau zu Faserknorpel. Dieser geht vom subchondralen Knochen aus, in welchem es im Verlauf ebenfalls zu Veränderungen in Form von Unregelmäßigkeiten der Struktur und zunehmender Sklerosierung kommt. Auch die Ränder der Wirbelkörper zeigen Veränderungen. Die initial abgerundeten Ränder werden spitzer infolge der Chondro- und Osteophytenbildung. (15) Zusätzlich zu den makroskopischen Veränderungen finden sich auch typische mikroskopische Veränderungen wie Risse- und Spaltbildung, Apoptose und Nekrose von Zellen, granuläre und mukoide Matrixdegradationen sowie Chondrozytenproliferation. (15) Die Höhenminderung der Bandscheibe ist ein charakteristischer Bestandteil der Degeneration und kann sowohl bei Patienten mit Verlust von Extrazellulärmatrix durch Herniation als auch ohne diesen plötzlichen Volumenverlust beobachtet werden. Das prolabierte Gewebe nach Herniation wird dabei durch infiltrierenden Makrophagen phagozytiert. Der Abbau von Extrazellulärmatrix wird dabei in der Regel immer vom Monozytensystem gewährleistet. Vertreter dieses Zellsystems konnten jedoch zu keinem Zeitpunkt des fortschreitenden Remodellings und des Höhenverlusts im Nucleus nachgewiesen werden. In Arealen mit fortschreitendem Remodeling konnten jedoch Bandscheibenzellen mit Befähigung zur Phagozytose von Extrazellulärmatrix nachgewiesen werden. Diese Zellen sind ortständig. In Gebieten mit progredienter

Degradation zeigten sie hohe proteolytische Aktivität, sind also der zelluläre Träger des Ab- und Umbaus des Gewebes. (15) (26) Die Matrixmetalloproteinasen (MMP) sind matrixabbauende Enzyme. MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9 und -13 sowie ihre Inhibitoren (TIMP-1/-2) werden von ortsständigen Bandscheibenzellen exprimiert. MMPs haben eine zentrale Rolle bei der Degradation von Bandscheibenmatrix und deren Abbau. Die Menge an Matrixmetalloproteinasen steigt mit dem Alter, wobei dieser Anstieg auch mit zunehmenden Matrixdegenerationen einhergeht. MMPs stehen im direkten kausalen Zusammenhang mit der Spalten- und Rissbildung von Bandscheiben. (15) (22) Die oben genannten Veränderungen der zellulären und enzymatischen Homöostase haben zusätzlich eine inflammatorische Komponente. Eine zentrale Rolle in der Induktion und Kontrolle der Inflammation hat dabei das Zytokin TNF- $\alpha$ . Es wird ebenfalls durch die lokalen Bandscheibenzellen gebildet, seine Expression und korreliert genau wie die Expression der MMPs positiv mit steigendem Alter und zunehmender Bandscheibendegradation. TNF- $\alpha$  hat dabei ein breites Effektspektrum, unter anderem aktiviert es MMPs und induziert Schmerzen im Bereich der Bandscheibe. (15)

#### 4.4 Bandscheibenherniationen

Die Bandscheibendegeneration beginnt, wie unter 3.3. dargelegt, schon in der zweiten Lebensdekade. Mit fortschreitender Degradation der Extrazellulärmatrix sowie progredienten Strukturverlusten kommt es zum Elastizitätsverlust. Es bilden sich Risse und es kommt zur Protrusio. Dies bezeichnet das Vorwölben der Zwischenwirbelscheibe in den Spinalkanal. Durchbricht der Nucleus pulposus den Anulus fibrosus komplett und damit das Ligamentum longitudinale posterius, nennt man das einen Prolaps oder Vorfall. Bandscheibengewebeteile, die sich separieren und nekrotisch werden, nennt man Sequester. Ventrale Bandscheibenvorfälle lösen keine neurologische Symptomatik aus. Eine dorsolaterale Protrusio oder ein Prolaps führen zur Kompression einer oder mehrerer Nervenwurzeln. Vorwölbungen oder Vorfälle nach dorsomedial verursachen ein Rückenmarks- oder Cauda equina Syndrom. Die häufigste Lokalisation für lumbale Bandscheibenvorfälle sind dabei die Segmente LWK4/5 sowie LWK5/S1. (5)



**Abbildung 3.3.a Schematischer Aufbau einer Bandscheibenherniation (13)**

#### 4.4.1 Symptomatik und Diagnostik

Löst ein Bandscheibenvorfall Symptome im Bereich einer Nervenwurzel aus, ist dies eine sogenannte Radikulopathie, also ein Wurzelkompressionssyndrom, welches charakteristischerweise mit Schmerzen und Sensibilitätsstörungen einhergeht, denen man spezifische Hautareale zuordnen kann. Massivere Kompression können zusätzlich Paresen oder Miktionsstörungen auslösen. (5) Durch die Wurzelkompression kommt es im Bereich der LWS zu Lumboischialgien mit Ausstrahlung in die untere Extremität, welche durch intraabdominelle Druckerhöhung wie Husten oder Pressen intensiviert werden. Im akuten Ereignis ist die Wirbelsäulenbeweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt, es kommt zu schmerzhaften paravertebralen Mygelosen und Schonhaltungen. (5) Bei lumbalen Bandscheibenvorfall klagen Patienten über heftige Lumbalgien, Ischialgien und/ oder Femoralgien. In der körperlichen Untersuchung findet sich ein Klopfschmerz der betroffenen Wirbelsäulenregion, das Zeichen nach Lasègue ist bei Radikulopathien der Nervenwurzeln L4, L5 oder S1 positiv. Beim Nervus femoralis Dehnungstest, oder umgekehrtes Lasègue-Zeichen, wird anders als beim einfachen Lasègue, nicht in Rücklage, sondern in Bauchlage durch Anhebung des gestreckten Beins ein einschließender Schmerz ausgelöst. Es fällt eher bei kranialer gelegenen Wurzelkontakten positiv aus. Bei medialen Vorfällen findet sich ein gekreuztes Lasègue-Zeichen. Außerdem finden sich sogenannte Valleixschen Druckpunkte, bei denen es sich um den im Verlauf durch Gluteal- und Oberschenkelregion druckschmerzhaften Nervus ischiadikus handelt. Über den Ausfall spezifischer Reflexe und Paresen der sogenannten Kennmuskeln und sensible Ausfälle in Bereich definierter Dermatome lassen sich schon klinisch die



komprimierte Nervenwurzel und damit die zu erwartende Höhe der Pathologie bestimmen.

Probleme in der klinischen Diagnostik entstehen, wenn entweder mehrere Vorfälle zeitgleich symptomatisch werden, oder ein einzelner großer Vorfall mehrere Wurzeln komprimiert. Es kommt dann zu polyradikulärer Symptomatik. Zusätzlich gibt es einerseits Radikulopathien ohne nachweisbares Korrelat, andererseits aber auch asymptomatische Vorwölbungen und Vorfälle.

In der apparativen Diagnostik zeigen sich im konventionellen nativen Röntgenbildern bei Radikulopathien häufig degenerative ossäre Veränderungen, eine Aussage über einen möglichen Bandscheibenvorfall kann nicht abgeleitet werden.

Die Diagnostik sowie die Höhenlokalisation erfolgt meist mittels MRT, gelegentlich auch CT. (5)

#### 4.4.2 Therapie

Bei der Therapie des lumbalen symptomatischen Bandscheibenvorfalls gibt es konservative und operative Therapieoptionen. Unter den konservativen Verfahren werden medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren zusammengefasst. Pharmazeutisch arbeitet man bei Radikulopathien mit Analgetika, Kortikoiden, myotropen Medikamenten und Ko-Analgetika. Nicht medikamentöse Ansätze sind Akupunktur, psychologische Schmerztherapie, Gesundheitsbildung, Bewegungstherapie, Physiotherapie, Manuelle Therapie, Physikalische Therapie, Ergotherapie und technische Orthopädie/Orthesen. Ein weiterer nicht operativer Ansatz ist die interventionelle Therapie mit landmarkgestützter Interventionen und PRT. Unter den operativen Verfahren finden sich minimalinvasive Eingriffe, wie mikrochirurgische und endoskopische Verfahren, sowie perkutane Eingriffe, aber auch Spondylodesen, Fusionseingriffe, Prothesen und Spacer. (21)

##### 4.4.2.1 Konservativ

Laut aktueller Leitlinie für Bandscheibenvorfälle mit Radikulopathie werden für lumbale Herniationen nicht alle verfügbaren nicht-medikamentösen Verfahren empfohlen, wobei die konkreten Empfehlungen abhängig von dem zeitlichen Aspekt der Schmerzen sind. In der akuten und subakuten Phase soll nur die medikamentöse Schmerztherapie, Gesundheitsbildung, Bewegungstherapie und Physiotherapie angewendet werden. (21)

### Pharmazeutische Therapie

Bei akutem symptomatischem Bandscheibenvorfall stellt die medikamentöse Therapie eine supportive Maßnahme der nicht medikamentösen konservativen Maßnahmen dar. Sie behandelt nur Symptome und soll die zeitnahe Genesung der Patienten fördern. Grundsätzlich orientiert sich die Auswahl der Analgetika am WHO-Stufenschema zur medikamentösen Schmerztherapie, in welchem die Analgetika gemäß ihrer Potenz eingeteilt und dann Stufe für Stufe neu kombiniert werden, um die summierte Analgesie dabei schrittweise zu steigern. Dies geschieht mit dem Ziel, eine Analgetikadosierung und –kombination zu finden, bei der das individuelle Verhältnis von Nutzen und medikamentenbedingtem Risiko optimal ist. In der praktischen Anwendung ist das dogmatische stufenförmige Erhöhen der Dosis nicht immer angebracht, teilweise wird bereits initial mit potenteren Präparaten begonnen. Im Rahmen der Wurzelkompression kommt es häufig zu einem gemischten Schmerzbild mit nozizeptiven und neuropathischen Anteilen. Hier können, wiederum nach individueller Abwägung von Nutzen und Risiken, Ko-Analgetika zum Einsatz kommen. Diese Gruppe von Präparaten hat keine analgetische Potenz als Monotherapie, moduliert jedoch die afferenten und efferenten nozizeptiven Bahnen. Bei Patienten mit schmerzhaften Mygelosen können Muskelrelaxanzien ebenfalls eine kurzfristig wirksame, supportive Therapie der Analgetika Gabe darstellen. (21)(27)

### Gesundheitsbildung

Ein weiteres Element der nichtmedikamentösen Therapie ist die Gesundheitsbildung als Teil der Patientenedukation mit dem Ziel, den Betroffenen Kompetenzen zum Umgang mit Schmerz und Krankheit an die Hand zu geben, in dem sie über viele Aspekte ihrer Erkrankung informiert werden. Dazu zählen unter anderem Ursachen und Risikofaktoren für Chronifizierung der Beschwerden, Wissen über die Schmerzentstehung und Wahrnehmung, Analgetikatherapie und invasive Maßnahmen sowie Selbstwirksamkeit und weitere Aspekte. Bezüglich der Wirksamkeit dieser Patientenbildungsmaßnahmen beim akuten Bandscheibenvorfall liegen wenige Informationen vor. So liegen beispielsweise im akuten Ereignis mit Radikulopathie Zahlen vor, wonach weder Bettruhe noch aktiver Lebensstil einen überlegenes Verfahren zur Schmerzreduktion sind. (21) (28)

### Bewegungstherapie

Bewegungstherapie ist ärztlich verordnete und von entsprechenden Fachtherapeuten geplante, dosierte und wiederum ärztliche kontrollierte Bewegung im Einzeltraining oder in der Gruppe mit dem Ziel, gesundheitsförderliche Verhaltensweisen aufzubauen.

Dabei werden Patientenedukation und Verhaltenstherapie kombiniert. (29)

So konnte gezeigt werden, dass Bewegungstherapie und Krafttraining 4-6 Wochen postoperativ zu einer signifikant schnelleren Schmerzreduktion und Funktionswiederherstellung führt. (21) (30)

### Physiotherapie

Krankengymnastik behandelt Erkrankungen und Funktionsstörungen des Haltungs- und Bewegungsapparats durch Übungen und Techniken zur Muskeltonusregulation, Muskelaktivierung und –kräftigung sowie der passiven Beweglichkeit. Dies kann als Einzel- oder Gruppenmaßnahme stattfinden. (31) Untersuchungen zu signifikanten Vorteilen spezifischer Behandlungstechniken erbrachten bisher keine klare

Empfehlungen. (21) Rückenschulen werden durch speziell geschulte Physiotherapeuten und/oder Sport- und Bewegungstherapeuten erbracht.

Für die Versorgung von Personen mit akutem Bandscheibenvorfall mit Rückenschule liegen bislang keine Studien vor. (21)

### Physikalische Therapie

Unter physikalischer Therapie fasst man Elektrotherapie, Ultraschallanwendung, Massage, Thermo- und Balneotherapie zusammen. Die Elektrotherapie ist eine Behandlung mit galvanischen Strom und erzeugt im behandelten Areal

Hyperämisierung und Analgesie. Außerdem kann sie tonisierend und detonisierend auf den Muskeltonus einwirken. (32) Ohne relevanten Wirksamkeitsnachweis wird

Interferenzstrom, Kurzwellendiathermie, Laser, Magnetfeldbehandlungen sowie PENS und TENS Anwendungen weder bei der akuten noch bei der chronischen

Rückenschmerzsymptomatik empfohlen. (27) (21) Die Behandlung mit Ultraschall soll bei Mygelosen über Muskeltonus Reduktion sowie lokale Hyperämie den

verspannungsbedingten Schmerz lindern. Eine signifikante Verbesserung der akuten Wurzelkompressionsymptomatik konnte gezeigt werden. (33) (21) Auch die Massage soll

durch Muskeltonus Regulation und Hyperämisierung schmerzlindernd wirken, wobei ihr Einsatz im Akutstadium nicht empfohlen wird, weil auch hier der Wirknachweis fehlt.

(27)(21) Unter Thermotherapie versteht man die Induktion von lokaler Hyperämie mit konsekutiver Muskeltonus Regulation und Schmerzreduktion. Dieses Vorgehen ist zumindest bei akutem unspezifischen Schmerz in Kombination mit aktivierenden Verfahren leitliniengerecht. (27)(21) Unter Balneotherapie und Hydrotherapie fasst man alle Therapien zusammen, welche Wasser oder andere Wärmeträger nutzen, um durch Auftriebskraft und erhöhten Bewegungswiderstand Muskelentspannung sowie Kräftigung zu erreichen und zeitgleich die Durchblutung zu fördern. Auch für diesen Ansatz gibt es kaum Wirksamkeitsnachweise, jedoch konnten kurzfristige positive Effekte festgestellt werden. (34)(21)

### Andere Verfahren

Die Akkupunktur im allgemeinen bezeichnet die Applikation von Nadeln an spezifischen Punkten an der Haut mit dem Ziel der Schmerzreduktion durch die Ausschüttung von Endorphinen und Kortisol. Die Wirksamkeit in der Behandlung von chronischen Rückenschmerzen ist nachgewiesen, jedoch mit geringem und kurzfristigem Effekt. Für die Wirksamkeit auf den akuten Schmerz im Zusammenhang mit Bandscheibenvorfällen gibt es keinen Beweis. (21) (35)

Mit psychologischer Schmerztherapie fasst man progressive Muskelrelaxation und Verhaltenstherapie zusammen. Unter progressiver Muskelrelaxation versteht man die Fähigkeit zur willkürlichen muskulären und mentalen Entspannung. Die Behandlungsverfahren dienen dem Erlernen dieser Techniken ist meist Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts. Eine Wirksamkeit bei akuten und subakuten diskogenen Schmerzen wurde bisher nicht nachgewiesen. (21)

Verhaltenstherapie zielt auf die Modifikation von Denkweisen und Emotionen im Zusammenhang mit Schmerzen wie dem Entkatastrophieren und den Umgang mit Angst oder Depression. Außerdem geht es um die Anpassung von maladaptivem Verhalten im Stress- und Schmerzmanagement mit dem Ziel der Entkopplung dieser Faktoren. Vor allem in der subakuten Phase, nach 6 Wochen, soll so einer Chronifizierung vorgebeugt werden. Die kognitive und verhaltenstherapeutische Behandlung ist dabei meist Teil eines multimodalen Konzepts, zu dem auch psychologische, psychosoziale, Bewegungstherapie und weitere Verfahren gehören. (21)

Die manuelle Therapie besteht aus spezifischen Manipulationen, bei denen Gelenkanteile und damit assoziierte Muskulatur einmalig oder wiederholt und

unterschiedlich schnell bewegt werden. Dabei soll durch mechanische und neuroreflektorische Prozesse Schmerzreduktion entstehen. Werden Radikulopathien von sensomotorischen Ausfällen begleitet ist dieses Verfahren im entsprechenden Segment kontraindiziert. (36) (21)

Ein weiteres Instrument der konservativen Therapie ist die Ergotherapie. Unter Ergotherapie versteht man ein multimodales Verfahren, um Patienten durch Anpassung der Umwelt, Beratung und gezielte Aktivitäten eine Handlungsfähigkeit im Alltag, Beruf und in der Gesellschaft zu ermöglichen, wobei die trainierten Alltags- und Bewegungsabläufe sowie Schmerzkompensationsstrategien individuell angepasst werden. Die Analyse eines möglichen Hilfsmittelbedarfs stellt dabei einen Teilaspekt dar, genau wie deren Erprobung im Alltag. Ein Wirksamkeitsnachweis existiert nicht. (37) (21) Lumbale Orthesen sind am Rumpf angebrachte Hilfsmittel, welche durch Stabilisation, Entlastung betroffener Segmente sowie lokale Wärme und Muskelentspannung eine häufig angewendete Methode zur Beschwerdereduktion bei lumbalen Rückenschmerzen sind. Wirksamkeitsbeweise bei akutem Bandscheibenvorfall liegen bisher nur in Form qualitativ schlechter Studien vor, während in einer randomisierten und kontrollierten Studie kein Hinweis auf einen signifikanten Effekt nach monosegmentalem Bandscheibenvorfall gefunden werden konnte. (38)(21)

#### *4.4.2.2 Interventionell*

Unter den interventionellen Maßnahmen bei Bandscheibenvorfall mit akuter Radikulopathie fasst man diagnostische und therapeutische Injektionen von schmerzstillenden und /oder entzündungshemmenden Medikamenten zusammen. Es handelt sich dabei um Single-Shot Applikationen von Lokalanästhetika und Kortikosteroiden, entweder als Monotherapie oder dual.

Diagnostische Interventionen erfolgen dabei mittels Lokalanästhetika, welche gestützt durch bildgebende Verfahren gezielt in einzelne Strukturen injiziert werden. Ziel ist dabei neben der unmittelbaren Schmerzreduktion die davon abzuleitende Identifikation der schmerzursächlichen Struktur, was beispielsweise für anschließende Operationsplanung relevant sein kann.

Bei therapeutischen Interventionen unterscheidet man zwischen Verfahren mit und ohne Bildgebung, so genannte „landmarken-gestützte“ Interventionen. Dabei kommen neben Lokalanästhetika auch nichtkristalline, wässrige Kortikoide zum Einsatz, um

deren hohe entzündungshemmende Komponente zu nutzen, wobei es sich dabei um einen aufklärungspflichtigen Off-Label-Use handelt. (21) (39)

Für die landmarkengestützte Intervention, bei denen die Injektionen in die Nähe der Spinalnerven oder in den Sacralkanal eingebracht werden, orientiert sich der Behandler nur durch Palpation. Empfohlen wird diese Behandlung nur bei Patienten, bei denen bildgebende Verfahren nicht angewendet werden können. (40) (21)

PRT steht für periradikuläre Therapie und ist eine bildgebungsgestützte transforaminale Injektion von Medikamenten in den ventralen, periradikulären Epiduralraum unter Vermeidung einer intraduralen Gabe. Hier besteht die klare Distinktion zu anderen bildgebungsgestützte Verfahren wie der interlaminären Injektion, bei der ein dorsaler Zugang genutzt wird. Voraussetzung einer PRT ist ein MRT zum Ausschluss von Kontraindikationen wie intraforaminale Herniationen. Eine PRT und die damit verbundene Schmerz- und Inflammationsreduktion kann die Fortführung der konservativen Therapie ermöglichen und Operationen vermeiden, da bei 70% der nicht operierten Patienten im zeitlichen Verlauf eine Resorption des sequestrierten Materials auftritt. Nur rund die Hälfte aller mit PRT behandelten Patienten mit Bandscheibenvorfall muss anschließend dennoch operativ versorgt werden. Weiterhin konnte bei 70% der behandelten Patienten eine Schmerzreduktion von 50% oder mehr erzielt werden. (41) (42) (21)

Im Gegensatz zur transforaminalen Injektion ist die Evidenz für bildgebungsgestützte interlaminäre Injektionen mäßig, eine kurzzeitige Besserung der Beschwerden im Rahmen eines Bandscheibenvorfalles wurden beschrieben. (43) (21)

#### *4.4.2.3 Operativ*

##### Indikation

Liegt ein nachgewiesener Bandscheibenvorfall mit radikulärer Symptomatik vor, dessen radiologischer Befund die Klinik schlüssig erklärt, dann soll laut Leitlinie bei ausbleibender Beschwerdebesserung oder sogar Verschlechterung trotz konsequenter konservativer Maßnahmen, nach 6, spätestens jedoch nach 12 Wochen eine operative Versorgung erwogen werden. (21) Bei eindeutigem Patientenwunsch aufgrund erheblicher schmerzassoziierter Beschwerden kann das operative Verfahren jedoch auch früher erwogen werden. (21) Neben Schmerzen sind neurologische Ausfälle ein wichtiger Teil der Symptomatik bei lumbalen Bandscheibenvorfällen und die klassische Operationsindikation, wobei man zwischen zentralen Ausfällen und Radikulopathien

unterscheidet. Bei den zentralen Ausfällen handelt es sich um Myelonkompressionssyndrome, also das Conus medullaris oder das Cauda Equina Syndrom, die bei Massenvorfällen im Bereich der LWS auftreten können und aufgrund ähnlicher Symptomatik und teilweise überlappendem Auftreten als Conus-Cauda-Syndrom zusammengefasst werden. Dabei kann es neben Rückenschmerzen zu Reithosenhypästhesie oder Anästhesie, Blasenfunktionsstörungen, Mastdarmfunktionsstörung, Impotenz, Schwäche der Beine und Ischialgien kommen, beidseits oder einseitig. Ihre Häufigkeit liegt bei rund 1,8 Fälle pro 1 Million Einwohner. Aufgrund der höheren Vulnerabilität sollte unabhängig vom Schweregrad eine operative Versorgung innerhalb von spätestens 48h erfolgen, eine Versorgung in weniger 24h wird empfohlen.(44) (21) Anders als bei zentralen neurologischen Ausfällen wird hinsichtlich der OP Indikation bei Radikulopathie zwischen den Qualitäten und der Schwere differenziert. Laut der aktuellen Leitlinie stellt ein rein sensorischer Ausfall keinen ausreichenden Grund für eine operative Versorgung da, während bei motorischen Ausfälle aufgrund ihres potentiellen Einflusses auf den Alltag ab einem Kraftgrad 3 von 5 oder geringer eine Operation empfohlen wird. (21)

#### Minimalinvasive operative Verfahren

Die lumbale mikrochirurgische Nukleotomie und Sequestrektomie zur Behandlung von Bandscheibenvorfällen ist ein größtenteils standardisiertes Verfahren, bei dem abhängig von der Position und der Morphologie der Herniation entweder dorsal-interlaminäre oder laterale Zugänge gewählt werden. Es ist ein Standardverfahren mit dem Ziel, das prolabierte Material zu entfernen und so die Schmerzursache direkt zu therapieren, wobei auf die routinemäßige Ausräumung des Zwischenwirbelraumes heute eher verzichtet wird. (21) Der Erhalt der Bandscheibe, also die reine Sequestrektomie, ist dabei die Grundvoraussetzung für das in dieser Arbeit betrachtete Verfahren der ADCT. In der aktuellen Forschung finden offene Verfahren kaum mehr Beachtung. Die mikrochirurgische operative Versorgung hat sich insgesamt deutlich durchgesetzt. (45) (46) (21) Eine Alternative zur mikrochirurgischen Sequestrektomie und Nukleotomie zur Dekompression bei Radikulopathie ist die endoskopische Technik, bei der in uniportaler Weise ein Endoskop mit Kamera- und Arbeitskanal perkutan eingebracht wird und unter ständiger Visualisierung und Spülung über transforaminale oder interlaminäre Zugänge das prolabierte Material entfernt wird. (47) Dabei existieren

Hinweise auf zunehmende Verbreitung und, im Vergleich zum mikrochirurgischen Verfahren, reduzierte Komplikationsraten. (48) (21)

#### 4.4.3 Langzeitergebnisse

Vergleicht man die Ergebnisse der minimalinvasiven Techniken zur Sequestrektomie und Nukleotomie miteinander, so unterscheiden sich die Ergebnisse nach heutigem Wissenstand nicht sicher, es gibt jedoch Hinweise, dass der Erhalt der Bandscheibe von Vorteil sein könnte. So liegen die Rezidivraten bei beiden Verfahren zwischen 2 und 12%. (49) Auch hinsichtlich der Eingriffszeit und Hospitalisierungszeit sowie postoperativem Schmerz unterscheiden sich die beiden Verfahren nicht. (50) In einer aktuellen Metaanalyse konnte sogar ein signifikanter Vorteil hinsichtlich Eingriffszeit und postoperativem Schmerz für die Sequestrektomie gezeigt werden. (51) Das ein operatives Verfahren in jedem Fall der konservativen Therapie überlegen ist, wird jedoch diskutiert. Die stärkste Besserung mit signifikantem Vorteil der operierten Patienten trat hinsichtlich der Schmerzen sowie der Funktion und des Patientenwohlbefindens direkt postoperativ auf. In Langzeitbeobachtungen konnten aber kaum noch Verbesserungen gezeigt werden, nach 7-8 Jahren postoperativ liegt kein signifikanter Unterschied zwischen operierten und nicht-operierten Patienten vor, auch wird das Niveau eines Gesunden nicht erreicht. (6) (52) (53) (54) (55)

#### 4.4.4 Komplementäre chirurgische Verfahren

Zur Verbesserung der Langzeitergebnisse wurden mehrere operative Verfahren erforscht, darunter die Fusion eines Segments, der Ersatz einer Zwischenwirbelscheibe mittels artifizierlicher Prothese und weitere Verfahren, die im Folgenden kurz umrissen werden.

##### Fusion/Prothese

Versteifende operative Maßnahmen zur Versorgung eines akuten Bandscheibenvorfalls, also die Fusion sowie der komplette Ersatz der Bandscheibe nach Diskektomie mit einer artifizierlichen Prothese, kommen nur unter bestimmten Voraussetzungen zum Einsatz. Meist sind das relevante Begleiterkrankungen wie eine Spinalkanalstenose oder segmentale Instabilität, häufig bei mehrfach voroperierten Patienten und bei Revisionen. Dabei sind die Ergebnisse hinsichtlich der



Schmerzreduktion und der Wiederherstellung der neuronalen Funktion gleichwertig wie bei einer Dekompression. (21) Die an der HWS häufig angewandten Bandscheibenprothesen sind indes an der LWS bei Radikulopathie kontraindiziert, auch als Revisionsmethode. (56) (21)

#### Interspinöser Spacer

Ein komplementäres Verfahren für mikrochirurgische Verfahren bei lumbalen Bandscheibenvorfällen und begleitender Instabilität oder Spinalkanalstenose ist das Einbringen eines interspinösen Spacers. Dieses zwischen den Dornfortsätzen eingebrachte Interponat soll das kranke Segment dynamisch stabilisieren und indirekt den Spinalkanal sowie die Neuroforamen erweitern. Bisher konnte kein Vorteil in der Behandlung der Radikulopathie und der Rezidivrate belegt werden. (57) (21)

#### Anulus closure Device

Ein weiteres komplementäres Verfahren stellt die Nutzung eines Bandscheibenverschlussimplantats dar, ein „anulus closure device“ oder ACD. Beim Verfahren zum Einsatz eines ACD handelt es sich um eine im Knochen verankerte Spange, welche intraoperativ bei mikrochirurgischen Sequestrektomie eingesetzt wird. Indikation ist dabei ein großer Anulusdefekt, welcher durch das Verfahren verschlossen werden soll. Ziel ist die Sekundärprophylaxe von Vorfalle Rezidiven, Revisionseingriffen und postoperativen Schmerzen sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Nach einer ersten Veröffentlichung war die Rezidivrate und Revisionsrate tatsächlich geringer, hinsichtlich der Schmerzen und des Wohlbefindens nach 2 Jahren bestand indes kein Unterschied. Dafür waren die Endplatten stärker verändert. (58) Die Daten zu diesem Verfahren basieren bisher auf einer einzigen multizentrischen Fall-Kontroll Studie. In einer weiteren Veröffentlichung zur selben multizentrischen Studie konnten zwar gezeigt werden, dass erfolgreich operierte Patienten eine geringere Revisionsrate haben, dass aber eine größere Anzahl Patienten aufgrund der notwendigen anatomischen Gegebenheiten zur Versorgung ausschieden und intraoperativ eine erhöhte Komplikationsrate dokumentiert worden ist. (59)

#### 4.5 Therapie der Bandscheibendegeneration

Die geschilderten operativen und konservativen Verfahren legen ihren Fokus auf die Therapie der Folgen der Bandscheibendegeneration, also Schmerzen und neurologischen Symptomen, jedoch nicht auf die Behandlung des zugrundeliegenden Krankheitsbilds. Folglich besteht ein Interesse zur Erforschung derartiger biologischer, regenerativer Therapieverfahren. (60) (61)

##### Wachstumsfaktoren

Die Homöostase von anabolem und katabolem Stoffwechsel wird durch Zellen der Bandscheibe reguliert. Die Reduktion der katabolisch wirkenden Enzyme IL 1 und TN- $\alpha$  sowie die vermehrte Bildung von Matrixproteinen könnten hypothetisch die Degeneration positiv beeinflussen. In Experimenten konnte belegt werden, dass Wachstumsfaktoren, wie insulinlike growth factor-1 (IGF-1), epidermal-growth-factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), tissue growth factor beta (TGF- $\beta$ ), osteogenic protein 1 (OP-1) und growth and differential factor 5 (GDF-5), die Zellproliferation in degenerierten Bandscheiben anregen und die Synthese von Matrixproteinen steigern konnten. Weitere relevante Faktoren sind BMP-2, TIMP und LIM Mineralisierungsprotein-1 (LMP-1). (62) (61) Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die exogene Gabe von Wachstumsfaktoren abhängig von Zelltyp und Stand der Degeneration je nach Wachstumsfaktor unterschiedlich starke Effekte hat. Als potente Stimulanz für Zellproliferation und Matrixexpression stellten sich in diesen Experimenten vor allem GDF-5 und TGF- $\beta$  dar. Mögliche Hürden dieses Ansatzes sind die ungleichmäßige Verteilung der Zellen in der degenerierten Bandscheibe, die begrenzte Halbwertszeit der Wachstumsfaktoren sowie deren eingeschränkte Löslichkeit, und das Vorhandensein von Wachstumsfaktorinhibitoren. (61)

Ein anderer Ansatz ist die Applikation von Inhibitoren der für die Degradation der Matrix verantwortlichen MMPs oder die Inhibition der inflammatorischen Zytokine. Die damit verbundenen Herausforderungen sind die ebenfalls kurze Halbwertszeit mit entsprechend zeitlich begrenztem Effekt und der Umstand, dass derartig eingebrachte Inhibitoren auch systemische Effekte haben können. (86)

Fortgeschrittenen Stadien der Degeneration lassen sich wahrscheinlich nicht als Monotherapie durch Wachstumsfaktoren behandeln. Vielmehr besteht die Notwendigkeit einer Kombination mit weiteren biologischen Ansätzen.

Eine weitere Strategie ist die Verlangsamung der Degeneration durch Inhibition der Transkriptionsfaktoren, welche sonst zur Genaktivierung und damit zur Expression von extrazellärmatrixabbauenden Enzymen. (61)

### Genetik

Gentherapie allgemein ist die Übertragung therapeutischer Gene in das Erbgut der Zielzellen unter Ausnutzung eines Vektors. Ziel ist dabei die Expression gewünschter Produkte. Im Falle der Bandscheibendegeneration und den Therapieansatz durch Wachstumsfaktoren bietet die Gentherapie eine mögliche Alternative zur direkten Bolusgabe, welche durch die Halbwertszeit der eingesetzten Faktoren limitiert ist. Die Transfektion mit Spendergenen, welche dann zur vermehrten Expression von Wachstumsfaktoren oder Inhibitoren der Degeneration führt, könnte einen langanhaltend erhöhten Level durch konstante Expression der gewünschten Faktoren erreichen. Herausforderungen sind auch hier mannigfaltig. Die zur Übertragung genutzten Vektoren sind meist viral. Sie bergen Risiken wie unkontrollierte Genexpression, Mutation und mögliche Immunreaktionen, haben sich dafür aber als effektive Transportmedien bewiesen. Nicht-virale Übertragungswege werden jedoch erforscht. Diese sind sicherer, jedoch weniger effektiv und möglicherweise sogar kontraproduktiv für die Regeneration. Neben der Gefahr der toxischen Reaktion und der überschießenden Genexpression ist auch fraglich, ob in einer degenerierten Zelle ausreichende vitale Zellen vorhanden sind, um einen ausreichend guten therapeutischen Effekt zu erzielen (63) (64) (61)

### Zellbasiert

Die Bandscheibendegeneration zeichnet sich neben einer Veränderung der Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix durch eine Reduktion lokaler Population gesunder Zellen aus. (65) (66) (67) (68) Ein möglicher Ansatz zur Regeneration der Extrazellulärmatrix ist die Augmentation der endemischen Zellpopulation durch exogene Zellen. Als Quellen solcher exogenen Zellen wurden autologe Quellen und Stammzellen identifiziert. Bei den bisher in der Forschung zur regenerativen Bandscheibentherapie verwendeten Stammzellen unterscheidet man zwischen adulten Stammzellen, Stammzellen frühere Entwicklungsstadien und induzierte pluripotente Stammzellen. Diesen Zellen ist gemein, dass sie funktional multipotent sind sowie mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung und zur Multilinearitätsdifferenzierung ausgestattet sind. (69)

Embryonale Stammzellen, sowie andere nicht-autologe Stammzellen, bergen in Hinblick auf die Verwendung für diese Therapie ethischer Barrieren und Probleme hinsichtlich der Immunogenität. Daher wurden vor allem mesenchymale Stammzellen (MSC) aus verschiedenen Geweben wie Knochenmark, Nabelschnur, Zahnpulpa, Fettgewebe und Synovia in der Forschung verwendet. In mehreren Tierexperimenten wurden Dosierungen, Applikationsmodi und Effektivität untersucht. Dabei wurden neben positiven Effekten auch Komplikationen wie gehäufte Osteophytenbildung festgestellt, welche wiederum auf ektopische MSCs aufgrund auftretender Leckagen zurückgeführt werden und durch die Zugabe von Fibrin, Hyaluron oder anderen Gerüstmaterialien verhindert werden sollen. (70) (71) Die Zahl der verabreichten Zellen sowie die Dauer des Überlebens der applizierten Zellen wird durch die ungünstige Umgebung in der degenerierten Bandscheibe limitiert. Neben niedriger Zelldichte zeichnet sich diese durch einen niedrigen Glukosegehalt, niedrige Sauerstoff-, pH- und Nährstoffwerte sowie viele inflammatorische Zytokine aus. (72) (73) (74) Daraus wurde das Konzept der Präimplantationskonditionierung abgeleitet, um den Erfolg der Transplantation zu verbessern. Hier wurden wiederum unterschiedliche Verfahren entwickelt: Zum einen das Präkonditionieren mit Wachstumsfaktoren, die Kultivierung unter hypoxischen Bedingungen und Kokulturen mit speziellen Medien. (75) (76) (77) (78) (79) Ein weitere Aspekt ist die Betrachtung der Zielzellgattung, welche man aus MSCs zu kultivieren hofft. Sowohl Nucleus Pulposus Chondrozyten, als auch die sogenannten notocordale Zellen, sind grundsätzlich wünschenswerte Zellen. Die notochordalen Zellen sind jedoch wahrscheinlich besser geeignet, da sie selbst zu Nucleus Pulposus Zellen differenzieren können, jedoch möglicherweise widerstandsfähiger sind. (80) (81) (82) (61)

Eine weitere Quelle kultivierbarer Zellen mit dem Ziel der Erhöhung der Dichte der funktionellen Zellen in der degenerierten Bandscheibe sind autologe Chondrozyten. Autologe Chondrozyten können aus Gelenken oder der Bandscheibe gewonnen und isoliert werden. (70) (83) (84) Artikuläre Chondrozyten sind leichter zu gewinnen und produzieren die benötigten Kollagene und Proteoglykane, jedoch nicht im richtigen Verhältnis mit. (85) Deshalb werden für die Kultivierung autologe Bandscheibenzellen benötigt. Deren Gewinnung ist jedoch schwieriger und mit invasiven Verfahren vergesellschaftet, was wiederum eine erhöhte Morbidität bedeuten kann. Außerdem stellt die Kultivierung autologer Bandscheibenzellen bereits degenerierter

Bandscheibenzellen eine eigene Herausforderung dar, weil die gewonnenen Zellen häufig bereits Seneszenzzeichen aufweisen, was wiederum die Kultivierbarkeit erschwert und das Risiko für genetische Veränderung im Rahmen dieses Prozesses erhöht. (86) (87) (61)

Bei stark fortgeschrittener Bandscheibendegeneration mit entsprechender Veränderung der Zellpopulation und Matrixzusammensetzung ist eine weitere Eskalation notwendig, das Tissue Engineering. Darunter versteht man eine multimodale Therapieform, bei der ein ex vivo hergestellter Gewebekblock in das defekte Bandscheibenfach eingesetzt wird. Dafür werden geeignete Zellen und Gerüstmaterial kombiniert und ein Gewebe geschaffen, welches mechanisch, biologisch und strukturell eine physiologische Bandscheibe nachahmt. Auch in diesem Feld bestehen Herausforderungen, die vor allem in der Identifikation des geeigneten Biomaterials, dem richtigen Verfahren zur Kultivierung, zum Transport und zur Implantation sowie zum Management der Immunantwort zu finden sind. (61)

#### 4.6 ADCT

Das Verfahren der autologen Chondrozytentransplantation (ADCT) ist ein Verfahren zur regenerativen, zellbasierten Therapie fortgeschrittener Bandscheibendegeneration mit aus Sequestergewebe kultivierten Bandscheibenzellen. Diese Zellen werden nach mikrochirurgischer Sequestrektomie bei symptomatischen Bandscheibenvorfall gewonnen. Ursprünglich wurde das Konzept der autologen Chondrozytentransplantation zur Therapie von chronischen und akuten Knorpeldefekten des Knies untersucht. Dabei konnte nach der Transplantation im Bereich akuter und chronischer Knorpeldefekten eine hyalinähnliche Knorpelneubildung gezeigt werden. (88) Daraus entwickelte sich der Gedanke, dies auch mit Bandscheibenzellen zu versuchen. Im ersten Schritt konnte am Hundemodell gezeigt werden, dass es nicht nur möglich ist, entnommene Bandscheibenzellen zu kultivieren, sondern auch, dass sie über einen minimalinvasiven Eingriff transplantiert werden können und anschließend ein Matrixexpressionsmuster und Expressionsmenge aufweisen, welche mit den nativen Zellen der jeweiligen Bandscheibe vergleichbar sind. Außerdem wurde gezeigt, dass diese kultivierten Zellen nach Transplantation nicht sofort in die Apoptose gehen. Es fanden sich Hinweise auf einen signifikanten Unterschied der Bandscheibenhöhe, wobei ein vermehrtes Volumen bei gleicher

Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix als Zeichen der Regeneration gewertet wurde. (70) Nach erfolgreicher Testung am Hundemodell und entsprechendem Wirksamkeitsnachweis im Sinne einer Phase I Studie wurde im nächsten Schritt die Zulassung der kultivierten Zellen als humanes Arzneimittel beantragt. Nach entsprechender Freigabe erfolgte eine Pilotstudie mit 14 Patienten im Sinne einer Phase II Studie. Nachdem im Rahmen dieser Studie die Patientensicherheit nachgewiesen werden konnte erfolgte im nächsten Schritt die Planung und der Beginn der Phase III Studien genannt EURO-DISC-Studie. Dabei handelte es sich um prospektive, randomisierte, multizentrische Studie mit mehr als hundert Patienten. (89) Im Rahmen einer Interimsanalyse von 28 Patienten wurde gezeigt, dass hinsichtlich der verwendeten Schmerzskalen sowie des mittels MRT gemessenen Flüssigkeitsgehalts eine Tendenz zu besseren Ergebnissen in der Anwendungsgruppe besteht. Im Verlauf wurde die Studie aufgrund externer und interner Gründe zentral abgebrochen. Im BG Klinikum „Bergmannstrost“ in Halle(Saale) wurden die Follow Up Untersuchungen der Teilnehmer jedoch gemäß der Intervalle und im Umfang des ursprünglichen Studienprotokoll fortgesetzt, um eine monozentrische Auswertung des Verfahrens zu ermöglichen. (89)

#### 4.7 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung und Bewertung des monozentrischen Anteils der EURO-DISC-Studie in den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost zur Testung folgender Hypothesen:

- H I            Patienten, welche eine ADCT erhalten haben, haben nach 2 Jahren signifikant weniger schmerzbedingte funktionelle Beeinträchtigung.
- H II            Patienten, welche eine ADCT erhalten haben, haben nach 2 Jahren signifikant weniger diskogenen Schmerz.
- H III            Patienten, welche eine ADCT erhalten haben, haben nach 2 Jahren eine signifikant bessere körperliche und geistige Gesundheit und damit eine bessere gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

## 5 Methoden und Patienten

### 5.1 Datenursprung

Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete Datensatz ist ursprünglich als Teildatensatz der sogenannten „EURO-DISC-Studie“ erhoben worden. Diese Studie war eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zur Untersuchung des Verfahrens der ADCT nach Sequestrektomie nach lumbalen Bandscheibenvorfall und umfasste Daten aus acht verschiedenen wirbelsäulenchirurgischen Zentren, darunter sechs deutsche und zwei französische Häuser, und entstand in Zusammenarbeit mit und finanziert durch die CO.DON® AG unter der wissenschaftlichen Studienleitung von Prof. Dr. med. H. J. Meisel, damaliger und während des Verfassens dieser Arbeit amtierender Chefarzt der neurochirurgischen Abteilung der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost Halle, eines der an der Studie beteiligten Häuser, sowie Dr. med. univ. R. Bertagnoli als Hauptuntersuchungsleiter gemäß des deutschen Arzneimittelgesetzes. Das grundlegende Studienprotokoll dieser ursprünglichen Arbeit sowie der hier behandelten Studie ist folglich identisch, es trägt den Titel „ADCT Studie Version 1.2 – 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“ und ist als vertraulich eingestuft. Die Zulassung der Nutzung von autologen Stammzellen erfolgte gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz, nach DIN EN ISO 9001 und unter Beachtung der „ICH Guideline for Good Clinical Practice“ sowie der „ICH Guideline for Good Manufacturing Practice“. Das positive Ethikvotum der Landesärztekammer Bayern für die Phase III Studie und ihr Design liegt seit 2001 vor, die Ethikkommission in Sachsen-Anhalt schloss sich dem positiven Votum an. Laut einer publizierten Zwischenanalyse von 2006 konnten insgesamt 112 Patienten nach Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien in die EURO-DISC -Studie aufgenommen werden.(89) Im Verlauf kam es aufgrund interner und externen Ursachen zum Abbruch der ursprünglichen Studie. 2014 erfolgte durch die CO.DON® AG die Zustimmung gegenüber den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost zur Nutzung und Veröffentlichung der in diesem Haus erhobenen Daten und des Protokolls.

## 5.2 Untersuchungsplan

### 5.2.1 Design

Bei der ADCT-Studie zur Klärung der Frage, ob die Transplantation von autologen Chondrozyten eine Verbesserung der etablierten operativen Therapie bei lumbalen Bandscheibenvorfällen darstellt, handelt es sich, wie unter 4.1 Datenursprung erläutert, um eine klinische, kontrollierte, randomisierte, prospektive, jedoch nun monozentrische Studie.

Die Akquirierung der Studienpopulation erfolgte dabei ausschließlich aus Patienten, die sich in der neurochirurgischen Abteilung der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost mit einer lumbalen Bandscheibenherniation vorstellten.

### 5.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

#### Einschlusskriterien

Von 2002 bis 2006 wurden Patienten in die Studie aufgenommen. Grundsätzlich fällt entweder der Zustand nach Sequestrektomie, die beginnende Degeneration des Nukleus pulposus oder ein discogener Schmerz in den Bereich der Neurochirurgischen Versorgung, in dem die Behandlung mit autologen Chondrozyten indiziert ist. Um für ein Transplantat geeignet zu sein, ist es dabei grundsätzlich irrelevant, in welchem Segment der Wirbelsäule die Degeneration lokalisiert ist. In unserer Studie jedoch haben wir nur Patienten berücksichtigt, bei denen ein sequestrierter Bandscheibenvorfall der Lendenwirbelsäule aufgetreten ist. Die Patienten mussten zwischen 18 und 60 Jahre alt sein und einen Body Maß Index kleiner  $30 \text{ Kg/m}^2$  haben. Noch vor dem Screening mussten alle potentiellen Teilnehmer eine Einverständniserklärung unterzeichnen, in welcher sie über alle Aspekte der Studie inklusiver der Publikation der Ergebnisse, des Nachbeobachtungsschema sowie der Risiken einer möglichen Transplantation aufgeklärt worden.

#### Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit chronisch entzündlichen oder chronisch degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule, wie einer Spondylarthrose, Ödeme oder Sklerosierung von Wirbelkörperdeckplatten, Facettensyndrom, Spinalkanalstenose, Spondylodiszitis, Spondylolisthesis, Cauda Equina Syndrom, Patienten mit vorheriger Chemo- oder Thermonukleolyse der operierten Bandscheibe



und bei nicht geschlossenem Anulus fibrosus und bei einer malignen neoplastische Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre.

Außerdem ausgeschlossen waren Patienten mit voroperierten Segmenten, Kinder und Jugendliche, Schwangere und Stillende, sowie Patienten die HIV I/II oder Hepatitis C serumpositiv sind. (Siehe Tabelle 4.2.2.a)

Kriterien	
Einschluss	monosegmentaler, lumbaler, sequestrierter Bandscheibenvorfall Alter 18-60 BMI <30 Kg/m <sup>2</sup> Einverständniserklärung
Ausschluss	chron.-entzündliche oder chron.-degenerative Wirbelsäulenpathologie Z.n. Chemo- oder Theronukleolyse offener Anulus fibrosus maligne neoplastische Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre Z.n. Operation des betroffenen Segments Schwangere/ Stillende HIV/ Hepatitis C pos.

***Tabelle 4.2.2.a Ein-und Ausschlusskriterien***

### 5.2.3 Patientengut

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Im Verlauf schieden jedoch 23 Patienten aus bzw. konnten unter dem Betrachtungspunkt dieser Arbeit für die Auswertung der ADCT-Studie nicht weiter berücksichtigt werden. Zu den Gründen hierfür zählten Schwangerschaft im Verlauf des Beobachtungszeitraums, Wohnortwechsel, Auslassen weiterer Verlaufskontrollen ohne Angabe von Gründen und unvollständige Angaben von zur Auswertung notwendiger Informationen.

### 5.2.4 Randomisierung

Die Daten der peripher erfolgreich eingeschlossenen Patienten aller an der EURO-DISC -Studie beteiligten Häuser wurden zum Monitor der Studie weitergeleitet. Dies geschah nach erfolgreicher Sequestrektomie, um den Einfluss des Operateurs auf den späteren Verlauf reduzieren zu können. Bei dem Studienmonitor wurden die Patienten zentral abhängig vom Zeitpunkt ihrer Registrierung alternierend jeweils in die ADCT- oder die Kontrollgruppe zugeordnet. Aufgrund dieses Zuordnungsmodus geschah dies

unabhängig von der jeweils zuvor eingeschlossenen Person desselben Zentrums, weshalb die Randomisierung ohne Einfluss durch die Patienten oder die behandelnden Ärzte erfolgte.

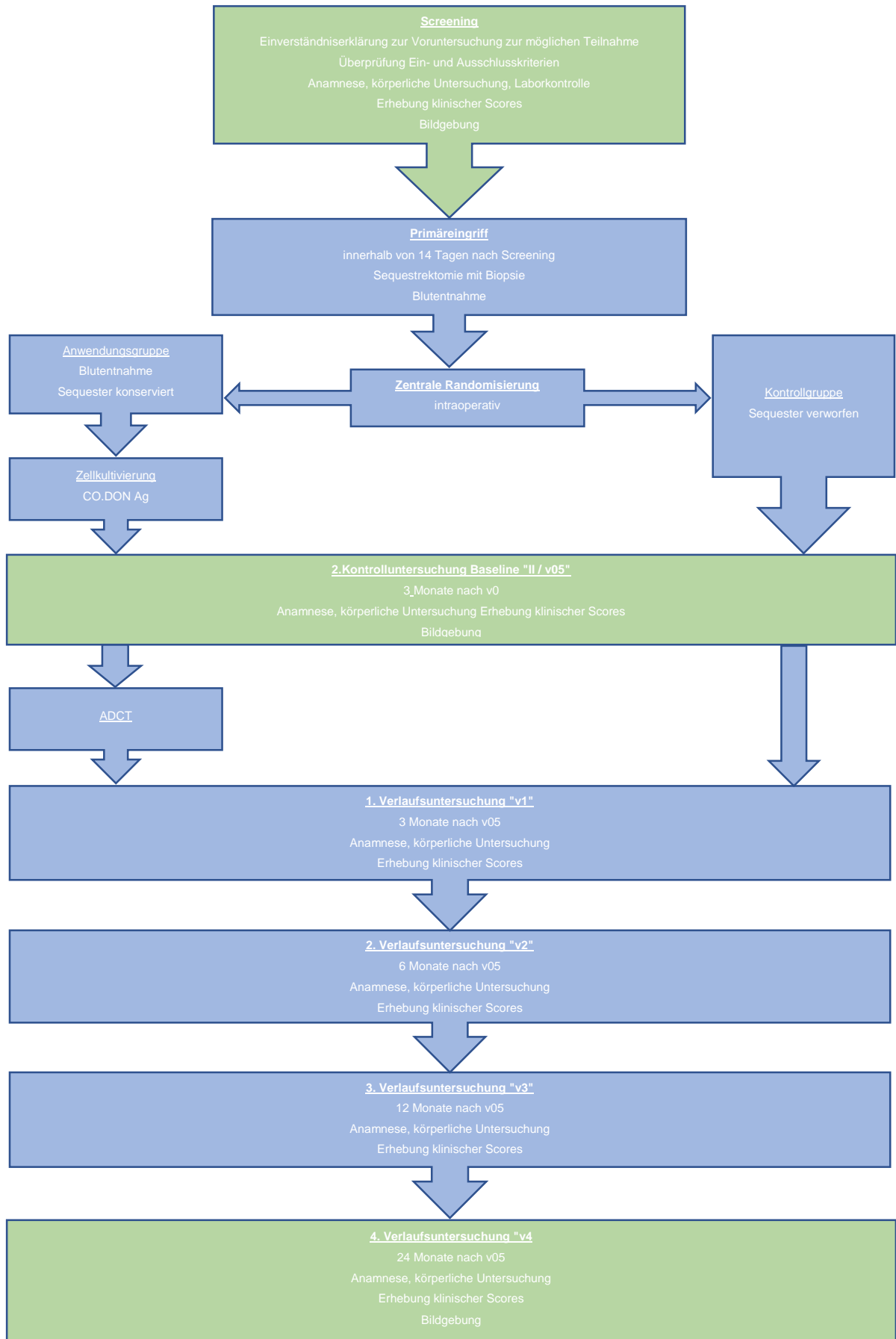
#### 5.2.5 Verblindung

Aus ethischen Gründen war ein Vergleich gegen eine Placebo Gruppe im Sinne einer Verblindung hinsichtlich der Gruppenzuordnung nicht möglich, da der hierfür benötigte Umfang einer Placebobehandlung und die damit verbundene Morbidität durch den methodischen Vorteil dieser Verblindung für die Qualität der Daten nicht zu rechtfertigen war.

#### 5.2.6 Ablauf der Datenerhebung

Im Rahmen der routinemäßigen operativen Versorgung in der neurochirurgischen Abteilung der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost Halle wurden Patienten mit operationspflichtigen Bandscheibenvorfall der Lendenwirbelsäule bei entsprechender Indikationsstellung zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels isolierter minimalinvasiver Sequestrektomie behandelt. Patienten, welche nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien als Studienteilnehmer in Frage kamen, wurden in den Jahren 2002 bis 2006 über die Möglichkeit informiert, an der EURO-DISC -Studie teilzunehmen. Man erläuterte den Patienten Inhalt der Studie und die Modalitäten einer möglichen Teilnahme. Gaben diese ihr Einverständnis zur Voruntersuchung („Screening“) für eine mögliche Teilnahme an der klinischen Studie, so folgte die ärztliche Aufnahmeuntersuchung, welche vor allem auch die Frage der Eignung der Patienten als mögliche Teilnehmer klären sollte. Der Arzt erfasste eine Anamnese, welche neben den persönlichen Daten auch die medizinische Vorgeschichte, vorbestehende Medikationen und vorbestehende Begleiterkrankungen erfasste. Hierfür fand eine körperliche Untersuchung statt. Anschließend wurden dann teils durch den Patienten, teils durch den aufnehmenden Arzt mehrere Evaluierungsbögen erfasst, darunter der des „Oswestry Low Back Pain Disability Scores“, des „Quebec Back Pain Disability Scores“, der „Visuellen Analogskala“ sowie des „SF-36“ (siehe 4.4.1). Außerdem fand eine radiologische Bildgebung zur Beurteilung morphologischer Veränderungen sowie eine allgemeine Laboruntersuchung der Blutwerte statt. Innerhalb von 14 Tagen nach Screening erfolgte der Ersteingriff. Im

Rahmen der Sequestrektomie wurde den Patienten, die postoperativ in die Transplantationsgruppe randomisiert wurden, 150ml Vollblut zur Zellkultivierung entnommen. Der entfernte Bandscheibensequester wurde zur Gewinnung der autologen Chondrozyten sichergestellt. Einen Tag nach dem Primäreingriff fand eine erste Kontrolluntersuchung statt („Baseline I). Erneut wurden die Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Waren sie weiterhin geeignet und zur Teilnahme bereit, wurden sie über das weitere Prozedere aufgeklärt und es erfolgte die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie. Weiterhin wurden alle unerwünschten Behandlungsfolgen dokumentiert und neu aufgetretene Begleiterkrankungen sowie neu verordnete Medikationen erfasst. Biopat und Vollblut der Patienten, welche der ADCT Gruppe zugeordnet worden, wurden der CO.DON® AG zu Verfügung gestellt. In folgenden drei Monaten wurden die gewonnenen Chondrozyten kultiviert. Nach dieser Zeit erfolgte die zweite Kontrolluntersuchung („Baseline II oder „v05“). Dabei wurde erneut eine körperliche Untersuchung durchgeführt, die Evaluierungsbögen erfasst sowie die MRT und Röntgen Bildgebung wiederholt. Sofern vorhanden wurden alle neu aufgetretenen Medikationen, Begleiterkrankungen und unerwünschte Behandlungsfolgen dokumentiert. Anschließend wurde bei den Patienten der Anwendungsgruppe die ADCT durchgeführt. Nach drei und sechs Monaten (v1 bzw. v2) fanden Verlaufskontrollen beider Gruppen statt. Man erfasste die Evaluierungsbögen, neu aufgetretene Begleiterkrankungen, veränderte oder neue Medikationen und unerwünschte Behandlungsfolgen. Ein Jahr und zwei Jahre nach der ADCT (v3 und v4) stellten weitere Verlaufskontrollzeitpunkte dar. Genau wie zuvor wurden die Ergebnisse der klinischen Messinstrumente, neu aufgetretene Begleiterkrankungen, veränderte oder neue Medikationen und unerwünschte Behandlungsfolgen dokumentiert. Außerdem wiederholte man die MRT und Röntgen Aufnahmen. In der Abbildung 4.2.6.a wurde der Ablauf grafisch aufgearbeitet.



**Abbildung 4.2.6.a grafische Darstellung des Untersuchungsplans**

### 5.2.7 Betrachtete Daten

Inhalt der hier vorliegenden Arbeit zur Transplantation autologer Chondrozyten zur Therapie von lumbalen Bandscheibenvorfällen ist die Auswertung der klinischen Evaluierungsbögen der Schmerzintensität und Funktionsstörung sowie der Lebensqualität. Dabei beschränkten wir uns hier auf die Daten der Verlaufsuntersuchung nach 2 Jahren und auf die unter 5.4 aufgeführten Scores. Die Betrachtung der radiologischen ist Gegenstand einer separaten Arbeit. (97) Die Trennung der subjektiven und objektiven Messergebnisse geschah vor dem Hintergrund einer deutlichen Abgrenzung der Natur der Daten, während die Entscheidung zur Betrachtung der v4 Untersuchung als Endpunkt in der Beschaffenheit des Datensatzes liegt. Grundlage zur Auswahl der betrachteten Bögen war ebenfalls die Beschaffenheit der Daten, die zur Auswertung der Daten zur Verfügung stand.

## 5.3 Arbeitsschritte

### 5.3.1 Primäreingriff

Wie bereits erwähnt stellt die interlaminäre mikrochirurgische Fensterung ein leitliniengerechtes operatives Vorgehen zur Versorgung eines lumbalen Bandscheibenvorfalles dar (21), welcher unter den standardisierten Bedingungen eines aseptischen operativen Eingriffs durchgeführt wurde. Der Eingriff fand unter Allgemeinanästhesie und Hocklagerung der Patienten statt, eine perioperative Antibiotikagabe erfolgte nicht. Im Vorfeld wurden die Patienten über den Ablauf und die Risiken der mikrochirurgischen Fensterung aufgeklärt. Zusätzlich wurde über die Notwendigkeit einer Vollblutabnahme bei Randomisierung in die Therapiegruppe aufgeklärt. Während des Eingriffs wurde das hintere Längsband longitudinal eröffnet und die losen Bandscheibensequester entfernt. Dieses Material wurde zur Kultivierung der Chondrozyten asserviert. Noch feste Bandscheibenanteile wurden in Situ belassen, um im Falle einer Replantation möglichst viel vitales Gewebe im Nukleus der Bandscheibe zu Verfügung zu haben. Dies war notwendig, um optimale Bedingungen für ein Anwachsen der transplantierten autologen Chondrozyten zu schaffen. Anschließend wurde das Operationsfeld unter Blutstillung verschlossen und steril verbunden. Im Anschluss an die Sequestrektomie erfolgte durch das Studienbüro die Randomisierung durch Anruf beim Monitor der Studie. Bei Randomisierung in die Therapiegruppe wurden den Patienten während der Operation 150ml Vollblut

abgenommen. Das entnommene Sequestermaterial wurde in eine dafür vorgesehene Pufferlösung, die entsprechend von der CO.DON® AG zur Verfügung gestellt wurde, gegeben. Die postoperative Nachsorge bei Sequestrektomie ist ebenfalls standardisiert und umfasste im Idealfall physiotherapeutische Mobilisierung sowie bei Bedarf eine Anschlussheilbehandlung. Zusätzlich wurde für alle Patienten, die der ADCT Gruppe zugeordnet waren, ein Stützkorsett angepasst, welches zur Sicherheit nach erfolgter Transplantation getragen werden sollte. (90)

### 5.3.2 Zellkultivierung

Wurde ein Patient im Zuge der Randomisierung durch die CO.DON® AG für eine Transplantation bestimmt, wurden das ihm zugehörige Biopat sowie sein Vollblut der CO.DON® AG zugesendet. Bei ihrem Eintreffen, maximal 48 Stunden nach der Entnahme, wurde das Material des Patienten bezüglich der Sterilität und Qualität hin kontrolliert sowie die korrekte Zuordnung zwischen Patient und Gewebe sichergestellt. Danach folgte die Isolierung der Chondrozyten aus dem Nucleus-Material. Im nächsten Schritt erfolgte die Kultivierung und Vervielfältigung der Zellen. Dieser Vorgang benötigte durchschnittlich 2-4 Wochen und war abhängig vom Wachstumsverhalten der Zellen. Als Basis der Kultivierung nutze man das Spenderserum, welches aus der Vollblutspende durch Zentrifugieren gewonnen wurde. Die minimale Zell-Dosis, die für ein Transplantat benötigt wurde, betrug  $08 \times 10^6$  Zellen. Eine maximale Dosis existierte nicht. Zum Zeitpunkt der optimalen Wachstumsdichte wurden die Chondrozyten eingefroren. 7-10 Tage vor der geplanten Transplantation wurden die Zellen wieder aufgetaut und rekultiviert. Verliefen alle Prüfschritte bezüglich der Qualität des Transplantats ohne Auffälligkeiten erfolgte dessen Freigabe zur Verwendung. Vor dem Rücktransport erfolgte eine genaue Terminabsprache zwischen der CO.DON® AG und dem Transplantationszentrum. Diese musste präzise eingehalten werden, um den maximalen Abstands von 16 Stunden zwischen Bereitstellung der transplantationsfertigen Suspension und dessen Applikation nicht zu überschreiten, da nur so eine ausreichende Zellvitalität zu gewährleisten werden konnte. Im Falle einer Zuweisung des Patienten zur Standardgruppe wurden das Biopat verworfen, da eine weitere Nutzung nicht autorisiert war.

### 5.3.3 ADCT

Im Vorfeld des zweiten Eingriffs erfolgte eine erneute Aufklärung durch den operierenden Arzt. Dabei wurden die Patienten ausführlich über das Verfahren aufgeklärt und die spezifischen Risiken bei perkutanen Eingriffen erläutert. Außerdem wurden die Patienten auf ein möglicherweise erhöhtes Rezidivrisiko in Folge des Zweiteingriffs hingewiesen.

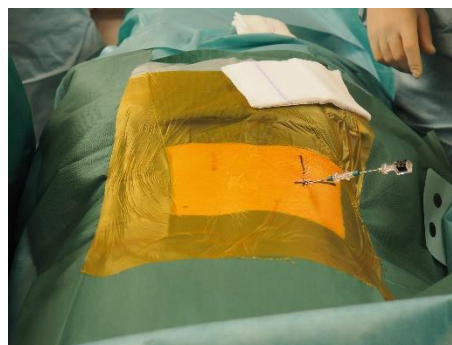
Die Transplantation fand 3 Monate nach dem Primäreingriff statt. So wurde zum einen ein ausreichend großes Zeitfenster zur Kultivierung der Chondrozyten gewährleistet, zum anderen ging man davon aus, dass nach dieser Zeit der Anulus fibrosus wieder verheilt sei.

Der Eingriff fand unter standardisierten Bedingungen in einem aseptischen Eingriffssaal statt. Nach einer Bauchlagerung des Patienten wurde die Haut über dem Zielsegment desinfiziert und steril abgedeckt. Zuvor wurde das Operationsgebiet mittels Bildwandler in zwei Ebenen bestimmt.

Mit 1%igem Xylocain erfolgte nach dem Abdecken die Lokalanästhesie. Alle weiteren Op-Schritte fanden unter Durchleuchtung statt. Zuerst wurde eine Punktionskanüle kontralateral zum Primäreingriff an die Bandscheibe geführt. Nach Entfernung der Lanzette folgte die Positionierung einer Nadel im Zentrum des Nucleus pulposus.



**Abbildung 4.3.3.a Positionskontrolle mittels Durchleuchtung**



**Abbildung 4.3.3.b Markierung und Infiltration**

Anschließend wurde zunächst ein 3-Wege-Hahn sowie ein Y-Connector aufgesetzt und an einen Druckaufnehmer angeschlossen. Anschließend wurden über diese Konstruktion bis zu 2 ml sterile isotonische Kochsalzlösung in den Bandscheibenkern appliziert und die Leitung anschließend verschlossen. Durch die anschließende Messung des intranukleären Drucks über 3 Minuten wurde die Dichtigkeit des Anulus

bestimmt. Bei Ausbleiben eines Druckabfalls unter 300mmHg galt diese als bewiesen. Dieses Verfahren wird als Druck-Volumen Test bezeichnet. (91)



**Abbildung 4.3.3.c System zur Druckmessung**

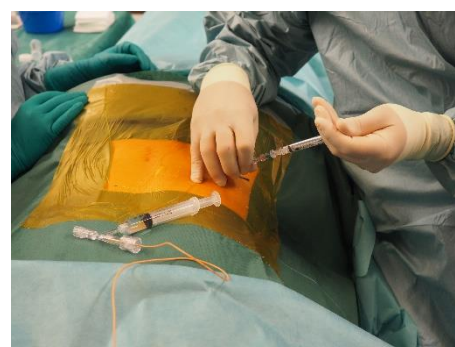


**Abbildung 4.3.3.d Dichtigkeitsprüfung mittels Druckmessung**

Im nächsten Schritt wurde die Kochsalzlösung mittels Unterdruck entfernt und der 3-Wege-Hahn samt Drucksensor entfernt. Dann erfolgte das Einbringen der kultivierten Chondrozyten. Hierfür wurde das die Zellsuspension enthaltende Röhrchen geschwenkt, um die Zellen in Lösung zu bringen und eine optimale Verteilung zu erhalten, und dann auf eine 2 ml Spritze aufgezogen. Anschließend wurde die Suspension appliziert und mit einem Volumen, welches dem Totraumvolumen der Kanüle entspricht, nachgespült, um die Zellen möglichst Vollständig einzubringen. Abschließend wird das Applikationssystem entfernt und die Wunde lokal versorgt.



**Abbildung 4.3.3.e Zellsuspension**



**Abbildung 4.3.3.f Injektion der Chondrozyten**

Postoperativ mussten die Patienten in den ersten 24 Stunden strikte Bettruhe einhalten. In den nächsten 24 Stunden galt Bettruhe mit isometrischen Übungen. Darüber hinaus sollten die Patienten ein zuvor angepasstes Stützkorsett bis zum 21. Postoperativen Tag tragen. (90)



## 5.4 Auswertung

### 5.4.1 Messinstrumente

#### Oswestry Low Back Pain Disability Score

Der modifizierte Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire oder kurz Oswestry Disability Index (ODI) nach Hudson-Cook diente in der Studie als primäre Outcomevariable. Er wurde zur Erfassung und Beurteilung von Funktionsstörungen durch Rückenschmerzen im alltäglichen Leben entwickelt. Der Evaluierungsbogen besteht aus 10 Fragen, von denen jede den Grad der Beeinträchtigung einer zentralen Alltagsfähigkeit darstellt. Jede Frage hat sechs mögliche Antworten, denen wiederum, abhängig von der Schwere der damit verbundenen Beeinträchtigung, ein Punktwert zwischen 0 und 5 zugeordnet wird. Die Summe der erreichten Punkte wird durch die Summe der möglichen Punkte geteilt und mit 100 multipliziert. Das Ergebnis wird in Prozenten der maximal zu erreichenden Ziffer ausgedrückt. (92)

#### Quebec Backpain Disability Scale

Die Quebec Backpain Disability Scale (QBPDS) ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung von funktioneller Behinderung im Alltag durch Rückenschmerz. Der Evaluierungsbogen diente in unserer Arbeit als sekundäre Outcomevariable und umfasst 20 Fragen mit je 6 Antwortmöglichkeiten. Jeder Antwort wird ein bestimmter Punktwert beigemessen, beginnend mit 0 für keine Behinderung im jeweiligen Teilbereich bis 5 für maximale Beschwerden. Die Summe der Punktwerte aller Antworten bildet das Ergebnis des Bogens und kann zwischen 0 und 100 liegen, wobei höhere Werte für stärkere Beschwerden stehen. (93) (92)

#### Visuelle Analogskala

Zur Erfassung des aktuellen Schmerzniveaus wurde für diese Studie eine numerische Version der Skala verwendet. In den Unterlagen, welche die Patienten zu jeder Verlaufskontrolle ausfüllen sollten, fand sich ein 100 mm breiter Strahl. Die Patienten sollten mit einem Stift die Stelle auf dem Strahl markieren, der ihr Befinden am besten widerspiegelt, wobei der linke Rand des Strahls keine Schmerzen, der rechte Rand für

maximal mögliche Schmerzen steht. Zur Ergebnisbestimmung wurde dann der Abstand von der Patientenmarkierung zum linken Rand in mm gemessen. (94)

### SF 36

Der SF-36 wurde 1993 entwickelt, 2000 dann eine überarbeitete Version vorgestellt. Diese zweite Version des Evaluierungsbogens mussten die Patienten beider Gruppen zu den jeweiligen Kontrollpunkten ausfüllen. Er besteht aus 36 Fragen, welche zu 8 Skalen der Lebensqualität zusammengefasst werden:

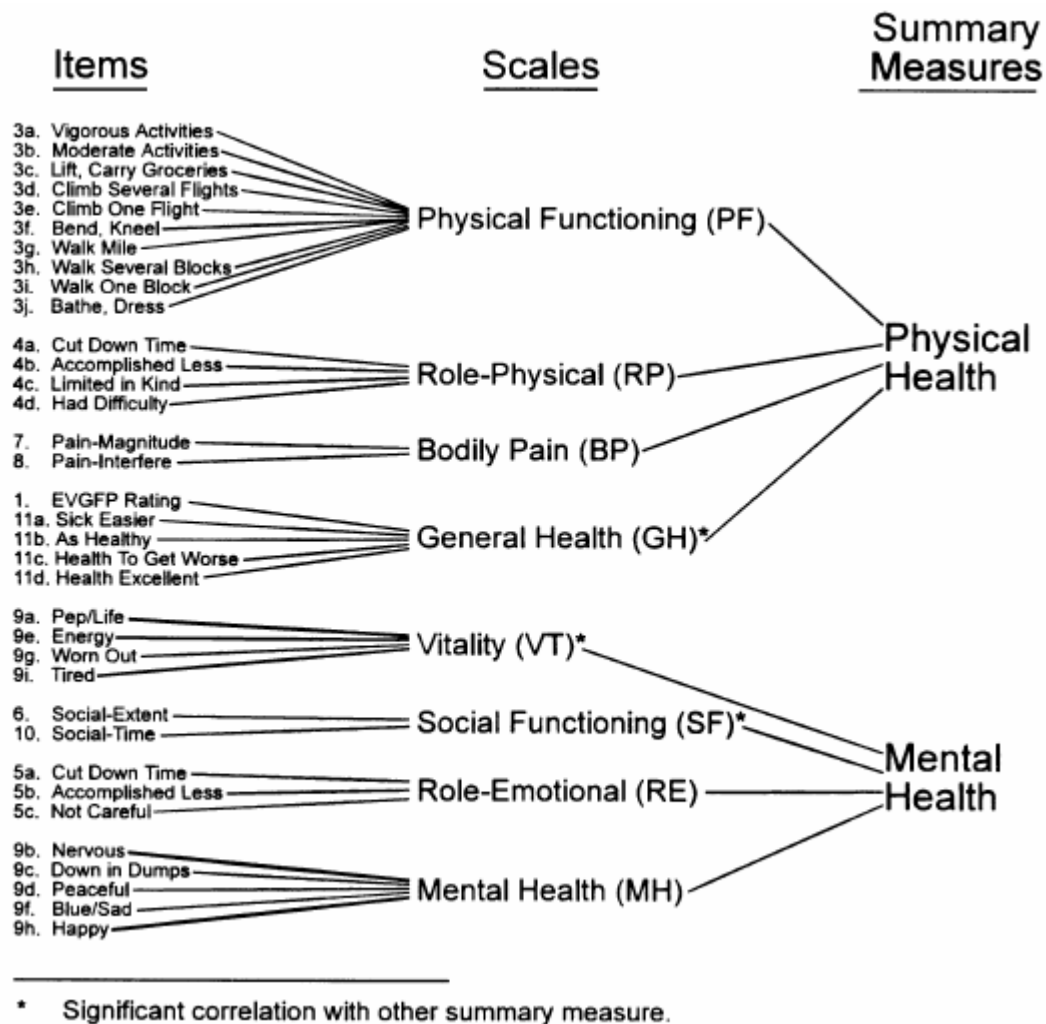
- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeiner Gesundheitszustand
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden

Die ersten 4 Skalen beschreiben die körperliche Gesundheit, die zweiten 4 Skalen die psychische Gesundheit. Zur einfacheren Interpretation werden die Skalen zu 2 Dimensionen zusammengefasst:

- Standardisierte körperliche Summenskala (PCS)
- Standardisierte psychische Summenskala (MCS)

In beiden Skalen kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden, abhängig von den Antworten auf die gestellten Fragen. Höhere Werte der PCS sollen dabei mit einem besseren körperlichen Gesundheitszustand korrelieren, höhere Werte der MCS mit

einem besseren psychischen Gesundheitszustand. (95, 96)



**Abbildung 4.4.1a Aufbau des SF 36Q (95)**

### 5.4.2 Programme

Die Erstellung dieser Arbeit erfolgte unter dem Betriebssystem Microsoft Windows 10®. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS Version 21® der Firma IBM verwendet. Die weitere Verarbeitung und Verschriftlichung der Daten erfolgte mit Microsoft Word 2010®, dem Literaturverwaltungsprogramm Citavi 6.0® sowie Microsoft Excel 2010®.

### 5.4.3 Statistik

Grundlage bildeten die Daten der Evaluierungsbögen zu den jeweiligen Zeitpunkten. Die in den Akten schriftlich festgehaltenen Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte wurden dabei zunächst in eine SPSS Datenbank eingepflegt

und anschließend über statistische Verfahren ausgewertet. Die Auswertung der grundlegenden EURO-DISC -Studie sollte durch die IFE Europe GmbH zentral durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurden die originalen Bögen weitergeleitet, im Archiv der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Halle verblieben die Kopien der Fallberichtsformulare.

Wie erwähnt wurden für die hier vorliegende Studie insgesamt 78 Patienten gewonnen, von denen 23 aus verschiedenen Gründen nicht mehr zur Auswertung zur Verfügung standen. Abhängig vom verwendeten statistischen Mittel liegt die Gesamtzahl berücksichtigter Patienten niedriger, da jedes Verfahren unterschiedliche Ansprüche an einen Datensatz stellt und jeweils nur entsprechend vollständige Datensätze in die Analyse einfließen konnten.

### Demografische Analyse

Zur Analyse des Patientenguts wurden die Ergebnisse der Eingangsuntersuchung mittels explorativem Tools des SPSS Programms ausgewertet. Anschließend wurden die Eigenschaften der Patienten auf mögliche signifikante Ungleichverteilung getestet. Dafür erfolgte zunächst die Testung auf Normalverteilung der nicht binären Eigenschaften nach *Shapiro-Wilk-Test* und abhängig vom Ergebnis der parametrische *T-Test für Mittelwertvergleiche nicht verbundener Stichproben* oder der nicht parametrische *Mann-Whitney-Test* für zwei nicht verbundenen Stichproben. Alle binären Eigenschaften wurden mittels des *Exakten Test nach Fischer* auf Signifikanz der Ungleichverteilung überprüft. Zu dessen Durchführung gehört die Anlage einer Kreuztabelle. Voraussetzung für die Durchführung des Mann-Whitney-Test ist die Bildung von Rängen, während im Vorfeld jedes T-Test mittels des *Levene-Test* die Varianzgleichheit überprüft worden ist.

### Sequestrektomie

Es folgte die Auswertung der Sequestrektomie. Hierfür wurden die Daten aus Screening und v05 gegeneinander getestet, wobei die Gruppenzugehörigkeit keine Rolle spielte (siehe Abbildung 4.2.6.a). Dazu erfolgte zunächst die Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test und die anschließende konfirmatorische Analyse nach identischem Muster wie zur Analyse des Patientenguts. Da es sich hier jedoch um verbundene Stichproben handelte, kamen entweder der parametrische *T-Test für*

*verbundenen Stichproben* sowie der *Wilcoxon-Test* für nicht parametrische Daten zum Einsatz.

### ADCT

Im ersten Schritt wurden die Ergebnisse nach Sequestrektomie zum Zeitpunkt v05 nun getrennt nach Gruppen untersucht. Dabei kamen erneute der Shapiro-Wilk-Test sowie die entsprechenden Testverfahren für unabhängige Stichproben zum Einsatz. Im nächsten Schritt wurde mittels *ANOVA Messwiederholung* analysiert, ob die Gruppenzugehörigkeit (Zwischensubjekteffekt), der zeitliche Verlauf (Innersubjekteffekt) von v05 nach v4 (siehe Abbildung 4.2.6.a) oder deren Interaktion signifikant sind. Es erfolgte vor jeder ANOVA jeweils ein *Mauchly-Test* auf Sphärizität und gegebenenfalls die Betrachtung der Ergebnisse der Messwiederholung korrigiert nach *Greenhouse-Geiser*.

## 5.5 Unerwünschte Wirkungen

Entsprechend des bereits erwähnten Studienprotokolls der EURO-DISC-Studie wurden AE sowie SAE dokumentiert. Innerhalb des Patientenguts der vorliegenden Arbeit traten keine AE auf. Es wurden zwei SAE in Form von Rezidivbandscheibenvorfällen gemeldet. (97)

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patientengut

		Häufigkeit	Prozent	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abw.
Gruppen- zugehörigkeit	Gesamt	55	100,0				
	ADCT	28	50,9				
	Kontrolle	27	49,1				
Prolabiertes Bandscheibenfach	Gesamt	L4/L5	15	27,3			
		L5/S1	40	72,7			
	ADCT	L4/L5	11	39,3			
		L5/S1	17	60,7			
	Kontrolle	L4/L5	4	14,8			
		L5/S1	23	85,2			
Geschlecht	Gesamt	männlich	30	54,5			
		weiblich	25	45,5			
	ADCT	männlich	16	57,1			
		weiblich	12	42,9			
	Kontrolle	männlich	14	51,9			
		weiblich	13	48,1			
Alter in Jahren	Gesamt			18	57	33,40	8,94
	ADCT			18	43	31,11	8,13
	Kontrolle			19	57	35,78	9,27
Körpergröße in cm	Gesamt			158	193	175,18	9,51
	ADCT			158	189	175,00	9,10
	Kontrolle			161	193	175,37	10,09
Körpergewicht in kg	Gesamt			53	100	73,69	11,30
	ADCT			57	100	72,36	10,83
	Kontrolle			53	100	75,07	11,81
Body Mass Index in kg/m <sup>2</sup>	Gesamt			19	30	23,97	2,81
	ADCT			19	30	23,60	2,78
	Kontrolle			19	30	24,35	2,84

**Tabelle 5.1.a Deskriptive Analyse des Patientenguts**

Ursprünglich wurden nach Anwendung der Ein-und Ausschlusskriterien 78 Patienten in die Studie aufgenommen. 23 Patienten schieden im Verlauf der Studie aus.

Das Verhältnis männlicher zu weiblichen Studienteilnehmern war 54,5 % zu 45,5 %.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Screenings betrug 33,4 Jahre, wobei der älteste Patient des Gesamtkollektivs bei Einschluss in die Studie 57 Jahre alt war, der jüngste 18 Jahre. Der Body Mass Index aller Patienten lag im Durchschnitt bei 24 kg/m<sup>2</sup>. Das von dem Vorfall betroffene Bandscheibenfach war bei 40 der 55 Patienten LWK5/SWK1, welches damit mit einem Anteil von 72,7 % an allen Herniationen in der Studie ungefähr 3 mal so häufig betroffen war, wie das Segment LWK4/LWK5.

Als Resultat der Randomisierung entfielen 28 der 55 Patienten auf die die ADCT-Anwendungsgruppe und 27 auf die Kontrollen (siehe Tabelle 5.1.a).

Aufgrund des Ursprungs der Daten, und im Hinblick auf den damit verbundenen für die monozentrischen Daten möglicherweise nicht optimalen Randomisierungsprozess, erfolgte im nächsten Schritt eine Überprüfung auf signifikante Unterschiede in der Verteilung der Patienteneigenschaften zwischen den Gruppen.

Das Geschlecht sowie die Höhe des Bandscheibenvorfalls sind in unserem Patientengut beide binär ausgeprägt, die Testung erfolgte mittels des Exakten Tests nach Fischer. In der ADCT Gruppe waren 16 Männer und 12 Frauen, in der Kontrollgruppe 14 bzw. 13. Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen kann nicht bestätigt werden ( $p=0,789$ ). Die Höhe LWK4/LWK5 als Höhe es Vorfalls kam in der Anwendungsgruppe bei 11 Patienten vor und damit fast 3 mal häufiger als in Kontrollgruppe (3). Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen kann jedoch auch hier nicht bestätigt werden ( $p=0,068$ ) (Siehe Tabelle 5.1.b).

	Exakter Test nach Fisher Exakte Signifikanz (2-seitig)
Geschlecht	,789
Prolabiertes Bandscheibenfach	,068

**Tabelle 5.1.b Randomisierungskontrolle des Patientenguts für dichotome Attribute**

Die übrigen Eigenschaften wurden auf Normalverteilung mittels des Shapiro Wilk Tests geprüft. Alter, der BMI und die Körpergröße konnten mittels T-Test für Mittelwertvergleiche überprüft werden. Es zeigt sich, dass Alter ( $p=0,052$ ), BMI ( $p=0,327$ ) und die Körpergröße ( $p=0,087$ ) der Studienteilnehmer sich nicht signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet (Siehe Tabelle 5.1.c).

		T-Test	
		df	Sig. (2-seitig)
Alter	Varianzen sind gleich	53	,052
BMI	Varianzen sind gleich	53	,327
PCS	Varianzen sind gleich	52	,800

**Tabelle 5.1.c Randomisierungskontrolle des Patientenguts für normalverteilte Attribute**

Die Verteilung des nicht normalverteilten Körpergewichts wurde durch den nichtparametrischen Mann-Whitney-Test für nicht verbundenen Stichproben überprüft. Es zeigt sich, dass es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,35$ ) gibt (Siehe Tabelle 5.1.d).

Mann-Whitney-Test		
	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Körpergewicht	-,935	,350

**Tabelle 5.1.d Randomisierungskontrolle des Patientenguts für nichtnormalverteilte Attribute**

Das betrachtete Patientengut unterscheidet sich nicht signifikant hinsichtlich der hier betrachteten demografischen Daten. In der weiteren Betrachtung müssen die Gruppen nicht nach demografischen Abweichungen adjustiert betrachtet werden.

## 6.2 Sequestrektomie

Wie im Methodenteil erwähnt, wurden bei allen Patienten zunächst eine operative Versorgung des Bandscheibenprolapses mittels Sequestrektomie durchgeführt. Dabei ermöglichen die im Rahmen der Eingangsuntersuchungen erhobenen Angaben der



Patienten in den jeweiligen klinischen Evaluierungsbögen sowie die Angaben drei Monate postoperativ eine Testung der Wirksamkeit dieses standardisierten Eingriffs. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5.2.a dargestellt.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abw.
ODI v0 in %	6	90	53,40	19,193
ODI v05 in %	0	70	21,35	16,997
QBPDS v0	10	82	46,52	18,392
QBPDS v05	0	68	22,30	18,554
VAS v0 in mm	4	98	50,90	25,682
VAS v05 in mm	0	88	21,50	20,306
PCS v0	17	50	29,99	8,526
PCS v05	18	58	40,45	11,138
MCS v0	21	63	46,13	12,159
MCS v05	30	66	54,40	8,281

**Tabelle 5.2.a Ergebnisse der Scores am Zeitpunkt v0 und v05**

Im nächsten Schritt wurde erneut mittels Shapiro Wilk die Verteilung überprüft. Eine Normalverteilung lag für keinen der Scores vor, weshalb die Testung auf signifikante Unterschiede vor und nach dem Eingriff mittels Wilcoxon Test für verbundene Stichproben erfolgte. Es zeigte sich, dass die Sequestrektomie einen hochsignifikanten Einfluss auf alles erhobenen Scores hat ( $p < 0,01$  für alles Scores) (Siehe Tabelle 5.2.b).

	Wilcoxon-Test	
	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
ODI v05 - ODI v0	-5,736	,000
QBPDS v05 - QBPDS v0	-5,241	,000
VAS v05 - VAS v0	-5,247	,000
PCS v05-v0	-5,287	,000
MCS v05-v0	-3,556	,000

**Tabelle 5.2.b Signifikanzanalyse der Sequestrektomie**

## 6.3 ADCT

### 6.3.1 Baseline II / v05

Der Zeitpunkt v05 stellte nicht nur den Kontrollpunkt nach Sequestrektomie dar, sondern gleichzeitig auch die Erhebung der Daten der betrachteten Scores vor Durchführung der ADCT in der Anwendungsgruppe und ist damit Startpunkt der eigentlichen Kohortenbetrachtung. Folglich war es nun notwendig, die erhobenen Daten nach Gruppen getrennt zu betrachten und ihre Gleichverteilung zu überprüfen. Die Ergebnisse der Scores betrachtet nach Gruppen finden sich in Tabelle 5.3.1.a.

		N	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
ODI v05 in %	ADCT	23	23,83	17,918	0	70
	Kontrolle	26	19,15	16,171	0	58
QBPDS v05	ADCT	22	22,64	19,269	0	64
	Kontrolle	24	22,00	18,285	0	68
VAS v05 in mm	ADCT	28	23,07	22,159	0	88
	Kontrolle	26	19,81	18,387	0	75
PCS v05	ADCT	27	40,06	11,956	18	58
	Kontrolle	27	40,84	10,471	24	58
MCS v05	ADCT	27	55,33	7,493	33	66
	Kontrolle	27	53,48	9,048	30	65

**Tabelle 5.3.1.a Scores v05 getrennt nach Gruppen**

Auch hier erfolgte die Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro Wilk. Die Unterschiede im Mittelwert der PCS zwischen den Gruppen konnte anschließend mit einem T-Test verglichen werden und als nicht signifikant eingestuft werden ( $p=0,8$ ) (siehe Tabelle 5.3.1.b).

		T-Test	
		df	Sig. (2-seitig)
PCS v05	Varianzen sind gleich	52	,800

**Tabelle 5.3.1.b Gruppenvergleich vor ADCT für normalverteilte Scores**

Die Testung der nicht normalverteilten Scores erfolgte mittels Mann-Whitney-Test für nicht verbundene Stichproben. Weder die Ergebnisse des ODI ( $p=3,66$ ), noch die Ergebnisse der QBPDS ( $p=1$ ), der VAS ( $p=0,82$ ) oder der MCS ( $p=0,598$ )

unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt v05 (siehe Tabelle 5.3.1.c).

	Wilcoxon-Test	
	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
ODI v05 in %	-,903	,366
QBPDS v05	0,000	1,000
VAS v05 in mm	-,217	,828
MCS v05	-,528	,598

**Tabelle 5.3.1.c Gruppenvergleich vor ADCT für nichtnormalverteilte Scores**

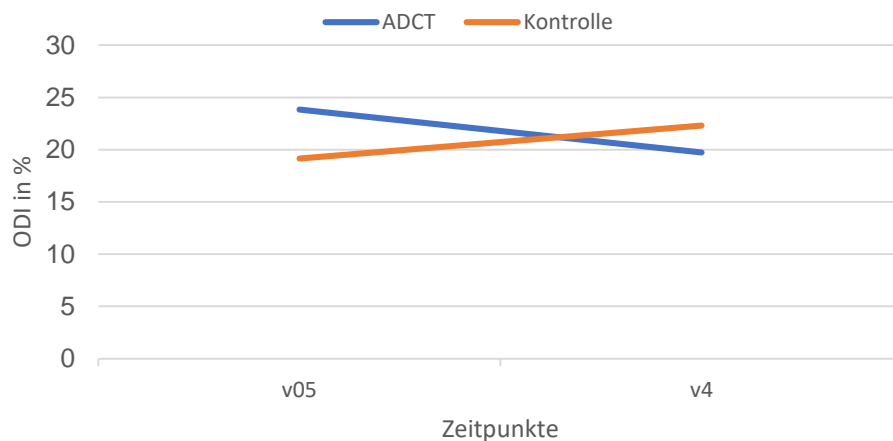
Die beiden im folgenden betrachteten Gruppen der ADCT Anwendungspatienten und die der konservativ behandelten Kontrollgruppe unterschieden sich vor Durchführung des Sekundäreingriffs nicht signifikant in den im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Scores und können daher als randomisiert betrachtet werden.

### 6.3.2 ODI

In der ADCT-Anwendungsgruppe liegen die erreichten Scores im ODI 24 Monate nach Transplantation im Mittel bei 19,74 % und damit 4,09 % niedriger als vor dem Eingriff und insgesamt niedriger als in der Kontrollgruppe, welche nach zwei Jahren im Mittel 22,31 % erreicht und damit im Vergleich zu v05 um 3,15 % angestiegen ist (siehe Tabelle 5.3.2.a und Abbildung 5.3.2.a).

		N	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
ODI v4 in %	ADCT	23	19,74	17,439	0	58
	Kontrolle	26	22,31	20,651	0	80

**Tabelle 5.3.2.a Ergebnisse des ODI zu v4**



**Abbildung 5.3.2.a Veränderung des ODI von v05 nach v4**

Beide Haupteffekte zeigen keine Signifikanz (Intervention:  $F(1, 44)=0,140$ ,  $p=0,710$ ; Zeitpunkte:  $F(1, 44)=0,028$ ,  $p=0,868$ ). Einen signifikanten Interaktionseffekt (Intervention Zeitpunkte) kann nicht festgestellt werden ( $F(1, 44)=2,788$ ,  $p=0,102$ ). Demnach zeigt sich im zeitlichen Verlauf keine signifikante Veränderung im ODI. Die Intervention mit ADCT hat ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf den ODI (siehe Tabelle 5.3.2.b).

	df	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppe	1	,028	,868	,001
Zeitpunkt	1,000	,140	,710	,003
Zeitpunkt * Gruppe	1	2,788	,102	,060

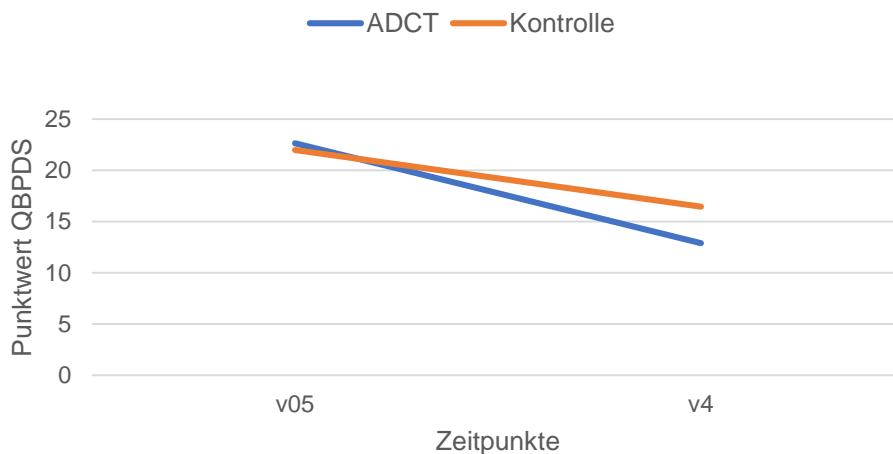
**Tabelle 5.3.2.b Signifikanzanalyse des ODI nach ADCT**

### 6.3.3 QBPDS

In der ADCT-Anwendungsgruppe liegen die erreichten Scores der QBPDS 24 Monate nach Transplantation im Mittel bei 12,88 und damit 9,76 Punkte niedriger als vor dem Eingriff und insgesamt niedriger als in der Kontrollgruppe, welche nach zwei Jahren im Mittel 16,44 erreicht und im Vergleich zu v05 um 5,56 gefallen ist (siehe Tabelle 5.3.3.a und Abbildung 5.3.3.a).

		N	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
QBPDS v4	ADCT	24	12,88	16,155	0	65
	Kontrolle	25	16,44	18,242	0	75

**Tabelle 5.3.3.a Ergebnisse des QBPDS zu v4**



**Abbildung 5.3.3.a Veränderung der QBPDS von v05 nach v4**

Beide Haupteffekte zeigen sich unterschiedlich (Intervention:  $F(1, 39)=0,191$ ,  $p=0,664$ ; Zeitpunkte:  $F(1, 39)=5,841$ ,  $p=0,020$ ). Einen signifikanten Interaktionseffekt (Intervention Zeitpunkte) kann nicht festgestellt werden ( $F(1, 39)=0,492$ ,  $p=0,487$ ). Die QBPDS verringert sich im Zeitverlauf, jedoch ist die Intervention hier ohne signifikanten Effekt (siehe Tabelle 5.3.3.b).

	df	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppe	1	.191	.664	.005
Zeitpunkt	1	5.841	.020	.130
Zeitpunkt * Gruppe	1	.492	.487	.012

**Tabelle 5.3.3.b Signifikanzanalyse des QBPDS nach ADCT**

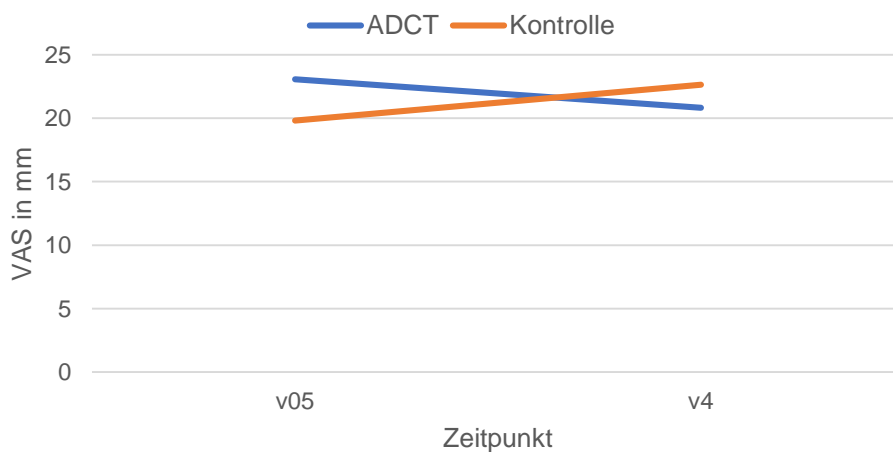
#### 6.3.4 VAS

In der ADCT-Anwendungsgruppe liegen die angegebenen Schmerzen in der VAS 24 Monate nach Transplantation im Mittel bei 20,82 mm und damit 2,25 mm weniger als

vor dem Eingriff und insgesamt weniger die Kontrollgruppe, welche nach zwei Jahren im Mittel 22,63 mm angibt und im Vergleich zu v05 2,28 mm mehr Schmerz auf der VAS angeben hat (Siehe Tabelle 5.3.4.a und Abbildung 5.3.4.a).

		N	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
VAS v4 in mm	ADCT	28	20,82	21,096	0	66
	Kontrolle	27	22,63	22,117	0	80

**Tabelle 5.3.4.a Ergebnisse der VAS zu v4**



**Abbildung 5.3.4.a Veränderung der VAS von v05 nach v4**

Beide Haupteffekte zeigen sich nicht signifikant (Intervention:  $F(1, 52)=0,004$ ,  $p=0,948$ ; Zeitpunkte:  $F(1, 52)=0,060$ ,  $p=0,807$ ). Einen signifikanten Interaktionseffekt (Intervention Zeitpunkte) kann ebenfalls nicht festgestellt werden ( $F(1, 52)=1,112$ ,  $p=0,296$ ).

Sowohl die Intervention als auch der zeitliche Verlauf zeigen sich nicht signifikant im Hinblick auf eine Veränderung der Schmerzen (siehe Tabelle 5.3.4.b).

	df	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppe	1	.004	.948	.000
Zeitpunkt	1	.060	.807	.001
Zeitpunkt * Gruppe	1	1.112	.296	.021

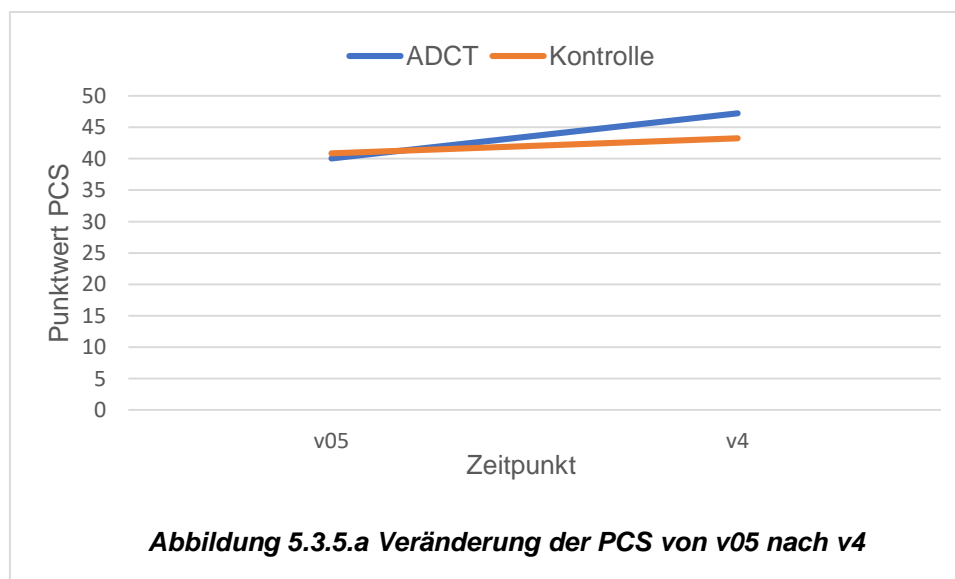
**Tabelle 5.3.4.b Signifikanzanalyse der VAS nach ADCT**

### 6.3.5 SF36 - PCS

In der ADCT-Anwendungsgruppe liegen die erreichten Werte in der PCS 24 Monate nach Transplantation im Mittel bei 47,20 und damit 7,14 höher als vor dem Eingriff und insgesamt höher als in der Kontrollgruppe, welche nach zwei Jahren im Mittel 43,26 angibt und im Vergleich zu v05 eine um 2,42 höhere Punktzahl erreicht (Siehe Tabelle 5.3.4.a und Abbildung 5.3.4.a).

		N	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
PCS v4	ADCT	27	47,20	10,908	23	63
	Kontrolle	27	43,26	10,783	23	60

**Tabelle 5.3.5.a Ergebnisse der PCS zu v4**



Beide Haupteffekte zeigen sich unterschiedlich (Intervention:  $F(1, 51)=0,696$ ,  $p=0,408$ ; Zeitpunkte:  $F(1, 51)=9,682$ ,  $p=0,003$ ). Einen signifikanten Interaktionseffekt (Intervention Zeitpunkte) kann nicht festgestellt werden ( $F(1, 51)=2,096$ ,  $p=0,154$ ). Der körperliche Gesundheitszustand verbessert sich im Zeitverlauf signifikant. Die Intervention hat hierauf jedoch keinen signifikanten Effekt (siehe Tabelle 5.3.5.b).

	df	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppe	1	.696	.408	.013
Zeitpunkt	1	9.682	.003	.160
Zeitpunkt * Gruppe	1	2.096	.154	.039

**Tabelle 5.3.5.b Signifikanzanalyse der PCS nach ADCT**

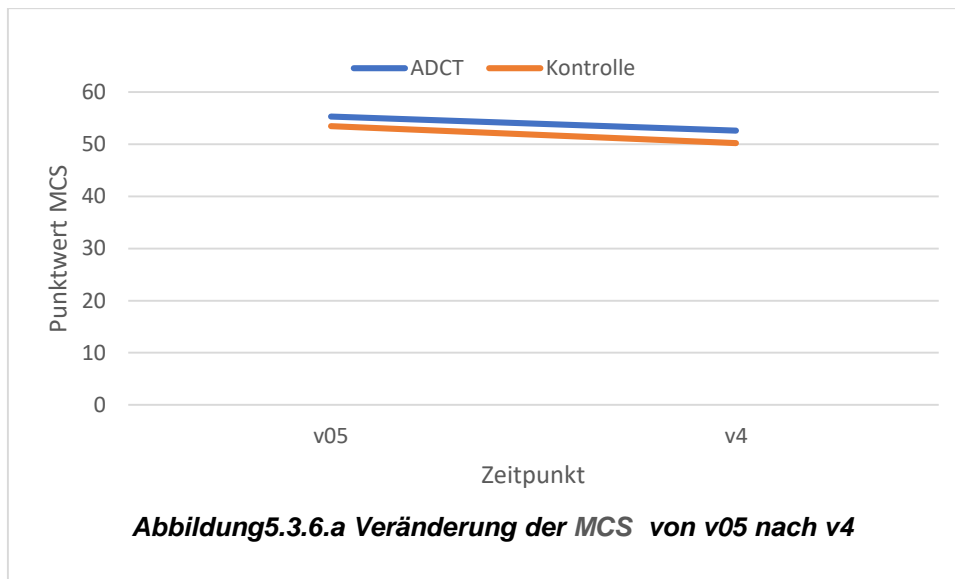
### 6.3.6 SF36 - MCS

In der ADCT-Anwendungsgruppe liegen die erreichten Werte in der MCS 24 Monate nach Transplantation im Mittel bei 52,64 und damit um 2,68 Punkte niedriger als vor dem Eingriff, jedoch höher als in der Kontrollgruppe, welche nach zwei Jahren im Mittel 50,21 erreicht und im Vergleich zu v05 eine um 3,27 niedrigere Punktzahl erreicht (Siehe Tabelle 5.3.4.a und Abbildung 5.3.4.a).

		N	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
MCS v4	ADCT	27	52,64	9,133	27	64
	Kontrolle	27	50,21	10,640	31	68

**Tabelle 5.3.6.a Ergebnisse der MCS zu v4**





Beide Haupteffekte zeigen sich unterschiedlich (Intervention:  $F(1, 51)=0,976, p=0,328$ ; Zeitpunkte:  $F(1, 51)=4,416, p=0,041$ ). Einen signifikanten Interaktionseffekt (Intervention Zeitpunkte) kann nicht festgestellt werden ( $F(1, 51)=0,123, p=0,727$ ). Der psychische Gesundheitszustand verbessert sich im Zeitverlauf signifiaknt.. Die Therapie mit ADCT hat ebenfalls keinen signifikanten Effekt. (siehe Tabelle 5.3.6.b)

	df	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppe	1	.976	.328	.019
Zeitpunkt	1	4.416	.041	.080
Zeitpunkt * Gruppe	1	.123	.727	.002

**Tabelle 5.3.6.b Signifikanzanalyse der MCS nach ADCT**

## 7 Diskussion

### 7.1 Überprüfung der Hypothesen

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der autologen Chondrozytentransplantation als zellbasiertes, regeneratives Therapieverfahren der Bandscheibendegeneration. Dazu wurden Hypothesen formuliert, die im Abschnitt 3.7 der Einleitung vermerkt sind und wie folgt beantwortet werden konnten:

- H I Nach zwei Jahren Beobachtungszeit gibt es zwischen den beobachteten Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der schmerzbedingten Funktionsstörung, also in den erhobenen Werten des ODI und der QBPDS.
- H I Nach zwei Jahren Beobachtungszeit gibt es zwischen den beobachteten Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des diskogenen Schmerzen, also in den erhobenen Werten der VAS.
- H III Nach zwei Jahren Beobachtungszeit gibt es zwischen den beobachteten Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der dokumentierten körperlichen und geistigen Gesundheit und der damit verbundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, also in den erhobenen Skalen des SF-36.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse wurden alle formulierten Hypothesen widerlegt.

### 7.2 Diskussion von Methodik und Patientengut

Aufgrund der Entstehungsgeschichte dieser Arbeit bestand seitens des Autors keine Möglichkeit zur Einflussnahme auf die Art und Weise der Datenerhebung. Deshalb können im Folgenden weniger die Begründung, sondern mehr eine Bewertung der getroffenen Entscheidungen zum Aufbau und Durchführung dieser Studie unter Betrachtung von Stärken und Schwächen stattfinden.

Bei der Studie zur Wirksamkeit der ADCT handelt es sich um eine klinische, kontrollierte, randomisierte, prospektive, monozentrische Studie. Das Design der klinischen, kontrollierten und randomisierten Studie, kurz RCT, ist dabei das klassische Verfahren für eine Interventionsstudie. Eine Studie gilt als kontrolliert, wenn eine Experimentalgruppe, hier die ADCT-Anwendungsgruppe, hinsichtlich einer Intervention,

hier die ADCT, gegen eine Kontrollgruppe verglichen wird. Folglich erfüllte unsere Studie diese Anforderung vollständig. Jede Untersuchung und Intervention findet dabei im klinischen Setting statt, es handelt sich um eine klinische Studie. Als randomisiert gilt eine Studie, wenn die Zuordnung der Patienten zufällig erfolgt und dabei gewährleistet wird, dass die Zusammensetzung beider Gruppen so ähnlich wie möglich ist. Der hier verwendete Modus der Randomisierung war nicht für eine monozentrische, sondern eine multizentrische Betrachtung ausgelegt. Folglich kam der Überprüfung der Randomisierung im Rahmen der Patientengutanalyse ein großer Stellenwert zu. Wir stellten fest, dass die Patienten zu gleichen Teilen auf beiden Gruppen verteilt sind und es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der durchschnittlichen Verteilung der betrachteten Attribute gibt. Die Studie erfüllte beide Gesichtspunkte und ist folglich korrekt randomisiert. Daraus schließt, dass die vorliegende Studie eine Evidenz der Stufe Ib hat, die zweithöchste Güteklasse. (98)

Ein weiteres Designelement ist die Verblindung. Sie ist fakultativ, jedoch schützen einfache oder sogar doppelt Verblindung vor einem Bias der Patienten oder des Anwenders und erhöht damit die Qualität der Ergebnisse. (98) In unserer Studie erfolgte keine Verblindung. Die Verblindung seitens des Patienten wäre nur durch die Durchführung einer Placebointervention möglich gewesen, welche wiederum Lokalanästhesie, Durchleuchtung, Nadelpunktion der Bandscheibe und Druckmessung beinhaltet hätte. Dies wäre in diesem Umfang nötig gewesen, um auszuschließen, dass Patienten durch einfachen Erfahrungsaustausch untereinander Rückschlüsse ziehen können, ob sie in der Anwendungs- oder Kontrollgruppe sind. Die Morbidität einer solch invasiven Placebobehandlung ist jedoch ethisch nicht durch eine Verbesserung der Ergebnisqualität zu rechtfertigen gewesen und deshalb nicht durchgeführt worden. Aufgrund einer fehlenden Placebointervention war jedoch auch eine Verblindung gegenüber dem Operateur beziehungsweise der Nachuntersucher nicht möglich. Die fehlende Verblindung ist also nachvollziehbar, bedeutet jedoch für die Betrachtung der Ergebnisse, dass ein Bias seitens der Patienten und auch seitens der Behandler bedacht werden muss. Erwartungshaltung oder Skepsis seitens der Patienten werden auf die Ergebnisse der Studie, welche durch Selbstbewertungsbögen erfasst worden sind, genauso Einfluss gehabt haben, wie eine Erwartungshaltung oder sogar einen Erfolgsdruck seitens der Beobachter (*Zentrums-Bias*), da es sich hier um eine finanzierte Studie handelt. (99)

Wie unter 4.1 vermerkt, sieht das ursprüngliche Design eine multizentrische Studie vor. Dies ist für Phase III Studien üblich. (99) Aufgrund von Interna, die dem Autor nicht bekannt sind, entschied sich die finanzierende Firma für den Abbruch der ursprünglichen Studie, während man die Folgeuntersuchungen in den BG Kliniken Halle monozentrisch fortführte. Diese rückwirkende Protokolländerung der Studie, die ab dann unter dem Namen ADCT firmierte, hat mehrere Konsequenzen, wobei der Einfluss auf die Randomisierung schon darlegt worden ist. Monozentrische Studien zeichnen sich durch hohe Homogenität der Probanden sowie eine homogene Patientenbetreuung, gleiche Beobachtungs-, Behandlungs- und Entscheidungsalgorithmen aus, weshalb monozentrische Studien oft bessere Ergebnisse liefern als multizentrische. Jedoch haben sie den Nachteil, dass aufgrund der fehlenden Heterogenität die gefundenen Ergebnisse möglicherweise nicht repräsentativ sind. Außerdem haben monozentrische Studie meist eine kleinere Anzahl an Patienten, was wiederum das Risiko für einen Fehler der 2. Art erhöht, sprich das ein vorhandener Effekt aufgrund einer zu geringen Anzahl von Patienten nicht gesehen wird. (99) Insgesamt wäre die Fortführung der multizentrischen Studie wünschenswert gewesen, die Erfassung der Daten an nur einem Standort ist für die Absicht der Studie also aus mehreren Gründen nachteilig.

Wie erwähnt war die Randomisierung nicht optimiert. Betrachtet man das jedoch das Patientengut so stellt man fest, dass die Verteilung der Patienten auf die Gruppen gleichmäßig ist und hinsichtlich deren Attribute kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Betrachtet man die Unterschiede im Detail fällt auf, dass die Verteilung der Geschlechter auch deskriptiv sehr ähnlich und gut randomisiert ist. Insgesamt und auch in den Gruppen sind mehr Männer als Frauen geführt worden, was mit dem in der Literatur aufgeführten höheren Erkrankungsrisiko für männliche Patienten einhergeht. (7) Hinsichtlich des Alters und des BMI ist es jedoch so, dass die Patienten der ADCT Gruppe im Schnitt über 4 Jahre jünger und ein etwas besseres Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht aufweisen. Beide Faktoren sind als endogene Risikofaktoren bekannt. (15) Der Unterschied im BMI ist gering, wahrscheinlich hat er keinen Einfluss. Wir wissen jedoch, dass die Degeneration bereits in der zweiten Lebensdekade beginnt und einen Prozess darstellt, der ständig voranschreitet und sich mit dem Alter korrelieren lässt. (24) 4 Jahre Altersunterschied könnten durchaus einen Einfluss auf das Ergebnis haben.

Die Segmente LWK4/5 und LWK5/SWK1 sind die am häufigsten betroffenen Segment bei lumbalen Bandscheibenvorfällen. In der Literatur machen Sie im Alter zwischen 25 und 55 Jahren 95 % aller Bandscheibenvorfälle aus. (5)(7) In unserer Arbeit finden sich ausschließlich Patienten mit Vorfällen in diesen beiden Segmenten. Diesbezüglich sind die Ergebnisse also repräsentativ, eine Verfälschung aufgrund untypischer Höhen mit anderen biomechanischen Belastungen ist ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit existieren 14 Publikationen über Studien mit zellbasierten Therapien bei lumbaler Bandscheibendegeneration am Menschen, wobei die umfangreichste Arbeit 33 Teilnehmer hatte. (100) Folglich sind die 78 Patienten, die nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Arbeit berücksichtigt werden konnten, bzw. die 55, welche letztlich für die Überprüfung der ADCT Intervention berücksichtigt werden konnten, eine vergleichsweise hohe Zahl an Teilnehmern, was positiv ist.

Die hohe Zahl an Dropouts allerdings ist negativ, da so die Gefahr eines Fehlers 2. Art vergrößert wurde. Während einige Dropouts unvermeidbar gewesen sind, wie beispielsweise aufgrund von Schwangerschaften, ist ein beträchtlicher Teil der 23 fehlenden Patienten auf unvollständige Datensätze zurückzuführen. Darunter fallen Evaluierungsbögen, die unvollständig oder nicht ausgefüllt worden sind, von denen Seiten fehlen oder bei denen uneindeutige oder mehrfache Markierungen getätigt worden. Zum Zeitpunkt der Erhebung war dies möglicherweise noch nicht anders zu realisieren. Zukünftig ist eine digitale Erfassung der Daten zu favorisieren, weil so fehlerhafte oder fehlende Antworten durch entsprechende Programmierung der digitalen Evaluierungsoberfläche, also Monitorfehler, vermieden werden könnten. Insgesamt ist die erreichte Patientenzahl, gerade in Anbetracht der monozentrischen Datenerhebung, ein sehr guter Wert, der jedoch durch die Optimierung der Dokumentation deutlich besser hätte sein können.

Der grundsätzliche Aufbau der Datenerhebung ist logisch und zweckmäßig für eine Interventionsstudie. Die ADCT ist in der hier untersuchten Form ein komplementäres Verfahren, welches obligat einen Primäreingriff in Form einer Sequestrektomie voraussetzt. Für die Sequestrektomie ergibt sich also eine Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, die theoretisch zu einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie erweitert werden könnte. (98) Wie im Kapitel zum Ablauf der Datenerhebung beschrieben, gab es neben v05 und v4 weitere Untersuchungszeitpunkte. Dies ist nach Meinung des Autors positiv zu bewerten, weil es zu einem dafür sorgt, dass alle Patienten

regelmäßig kontaktiert und somit die Gefahr von Dropouts minimiert wurde. Außerdem erhöhte es die Wahrscheinlichkeit, unerwünschte Nebenwirkungen und Rezidive zu erkennen, wegen denen sich die Patienten auf eigenen Antrieb nicht vorgestellt hätten. Und nicht zuletzt eröffnen mehrere Messzeitpunkte im Fall besondere Ergebnisse oder Ereignisse eine gewisse Reproduzierbarkeit.

Für die Auswertung der Sequestrektomie wurden die Messzeitpunkte vor Sequestrektomie sowie 3 Monate danach gewählt, wobei letzterer wiederum den Messzeitpunkt vor ADCT darstellt. Als Endpunkt zur Erfassung des Outcomes wählten wir 2 Jahre nach ADCT. Am 1. postoperativen Tag muss man damit rechnen, dass der eingriffsbedingte Schmerz noch stark im Vordergrund steht und die sich ergebenden Schmerzskaletenwerte nicht repräsentativ für die tatsächliche Wirkung der Sequestrektomie sind. Deshalb wählten wir v05 als Endpunkt der Sequestrektomie und Startpunkt der ADCT. Als Endpunkt wählten wir v4 nach 2 Jahren. Dies hat Vor- und Nachteile. Positiv an diesem Kontrollzeitpunkt ist die gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da beispielsweise für die Interimsanalyse der zugrundeliegenden EURO-DISC-Studie, in den bisherigen Publikationen der NOVOCART Studie sowie in weiteren zellbasierten Studien der selbe postinterventionellen Zeitraum bis zur Outcomeerfassung gewählt wurde. (89) (101) Nach Meinung des Autors gäbe es für einen längeren Überwachungszeitraum jedoch ebenfalls Argumente. So ist bekannt, dass die etablierte chirurgische Therapie sehr gute Ergebnisse in der kurzfristigen Schmerzreduktion und Besserung der Lebensqualität im Vergleich zur konservativen Therapie bringt (6) und eine erfolgreiche regenerative Therapie im Sinne einer Augmentation dieser Primärtherapie, wie hier im Falle der ADCT Studie, erst über eine längeren Zeitraum zuverlässig signifikante Vorteile bringen wird. Ein längerer Überwachungszeitraum ist jedoch wahrscheinlich im Rahmen einer durch Pharmafirmen finanzierten Studie schwieriger zu erreichen, weil längere Zeiträume mit entsprechend höheren Kosten und damit einem höheren finanziellen Risiko einhergehen. Ein weiteres Argument für einen längeren Überwachungszeitraum ist der Umstand, dass die Patienten der ADCT im Vergleich zur Kontrollgruppe eine zweite Intervention erhalten. Es handelt sich dabei zwar nur um eine perkutane Intervention, dennoch haben die Patienten in zweites Stressereignis für die Bandscheibe und damit rund drei Monate nach Sequestrektomie zunächst einen Nachteil gegenüber den ausschließlich sequestrektomierten Patienten, welcher erst im Verlauf durch die Wirkung der Intervention aufgeholt wird. Zusätzlich ist in die Nachsorge der ADCT das

Tragen eines Korsetts für 21 Tage implementiert. (90) Diese Manipulation in die Biomechanik der Wirbelsäule zur Sicherstellung der erfolgreichen Transplantation ist nachvollziehbar, aber stellt einen weiteren Faktor da, der hinsichtlich der eher kurzen Nachuntersuchung einen Einfluss gehabt haben könnte. Patienten mit Korsett können sich nicht vollständig frei bewegen, Teile der begleitenden multimodalen konservativen Therapie mussten für diesen Zeitraum ausgesetzt oder angepasst werden. (21) Diese temporäre Ungleichheit der konservativen Therapie sowie das zusätzliche obligate Trauma der ADCT ist als möglicher negativer Einfluss auf den Erfolg der Therapie zu werten.

Betrachtet man die nun die verwendeten Bögen so zeigt sich ein zweigeteiltes Bild. Die zur Erfassung der postoperativen Schmerzen verwendeten und bei der Auswertung berücksichtigten Instrumente weisen alle eine hohe Qualität auf. Der ODI ist in der Forschung weit verbreitetes Instrument zur Erfassung und Verlaufsbeobachtung von schmerzbedingter Funktionsbehinderung, der auch bei in anderen Arbeiten zur Therapie von Bandscheibendegeneration eingesetzt wird. (101) (102) (103) Er weist eine hohe Reliabilität und Validität auf, ist für Patienten und Untersucher leicht verständlich, schnell auszufüllen und auszuwerten. Darüber hinaus entstehen keine Nutzungsgebühren. Dies hat dazu beigetragen, dass der ODI heute weit verbreitet ist und eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien, und in unserem Falle auch mit den Interimpublikationen der EURO-DISC-Studie, ermöglicht. (89)(92) Die QBPDS ist ebenfalls eine Skala zur Erfassung schmerzbedingter Funktionsbehinderungen und genau wie der ODI frei von Nutzungsgebühren, reliabel, valide und leicht verständlich. Sie findet jedoch anders als die VAS und der ODI kaum Anwendung und kann aktuell nur mit den Ergebnissen der Interimsanalyse verglichen werden. (89)(92) Die VAS hat sich in Analysen als ebenso valide und reliabel bei der Schmerzdokumentation gezeigt. Sie ist einfach durchzuführen und auszuwerten. Außerdem ist sie hoch sensitiv und mutmaßlich aus diesen Gründen ein ebenfalls weit verbreitetes und ein geeignetes Mittel zur Dokumentation eines möglichen Interventionseffekts und zum Vergleich mit anderen Arbeiten. (89) (101) (102) (94) Zusammenfassend sind sowohl die verwendeten Instrumente zur schmerzbedingten Funktionseinschränkung sowie die VAS zur Schmerzdokumentation an sich qualitativ hochwertige Messmethoden, wobei sich speziell der ODI und die VAS wegen ihrer häufigen Verwendung eine gute Vergleichbarkeit gewährleisten.

Der SF-36 soll dazu dienen, das abstrakte Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu messen. Dies geschieht über die Einordnung der Ergebnisse auf zwei Skalen, welche die körperliche und psychische Gesundheit repräsentieren sollen. Der SF36 wird dabei in zunehmendem Maße verwendet, obwohl die Validität der keineswegs unumstritten ist. Neben der in dieser Arbeit verwendeten Rechenvorschrift gibt es acht weitere, in anderen Arbeiten verwendete Möglichkeiten, die Antworten des SF-36 auszuwerten, was wiederum auch die Reliabilität in Frage stellt. Begründet ist die dadurch, dass bei der Berechnung der zwei Hauptskalen acht andere Skalen eingehen, welche wiederum unterschiedlich gewichtet werden können, was die Gefahr für einen Bias erhöht. (104) In Abwesenheit einer überlegenen Messmethode ist auch der SF-36 eher als Stärke dieser Arbeit zu definieren, auch wenn bei seiner Betrachtung auf einen möglichen Bias zu achten ist.

Zusammenfassend hat diese Arbeit bezüglich Design und Methodik Stärken und Schwächen. Positiv sind die hohe methodische Qualität der Klasse Ib, die für eine monozentrische Studie im Bereich akute Bandscheibenvorfälle hohe Patientenzahl sowie deren solide Randomisierung hinsichtlich Gruppenstärke und Geschlecht. Außerdem zeichnet sich die Studie durch die Wahl methodischer hochwertiger und gut vergleichbarer Skalen zur Schmerzerfassung und Funktionsbehinderung aus. Negativ ist die retrospektive Designänderung hin zur monozentrischen Studie und in der Folge Verlust von Patienten sowie die Gefahr eines Zentrums-Bias. Auch die fehlende Verblindung ist, wenn auch ethisch nachvollziehbar, methodisch ein Nachteil. Außerdem sollte zukünftig eine längere Laufzeit sowie digitale Dokumentation der Bögen erfolgen, um die erhebliche Zahl der Dropouts zu minimieren.

## 7.3 Diskussion der Ergebnisse

### 7.3.1 Sequestrektomie

Wie bereits erwähnt ist das in dieser Arbeit betrachtete Verfahren obligatorisch an eine primäre Sequestrektomie gebunden, wobei der geborgene Sequester als Quelle der Bandscheibenzellen für die Kultivierung dient. Die Veränderung der dokumentierten Werte vor und nach der Sequestrektomie sind alle hochsignifikant. Grundsätzlich sind ODI, QBPDS und VAS nach dem Prinzip aufgebaut, dass höhere Werte auch größere Belastung bedeuten, während die Skalen des SF-36 Lebensqualität messen und hier



eine Zunahme der erreichten Werte auch mit einer gesteigerten Lebensqualität korreliert. Der ODI, die QBPDS sowie die Ergebnisse der VAS sind relevant gesunken, der Eingriff geht also mit einer signifikanten Besserung der Schmerzen einher. Die signifikanten Änderungen der PCS und MCS des SF 36 stehen für eine gesteigerte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusammenfassend ist das etablierte Standardverfahren der Sequestrektomie sehr gut dazu geeignet, ein schnelle und deutliche Besserung der akuten Beschwerden eines lumbalen Bandscheibenvorfalls mit Radikulopathie zu therapieren. Es existiert in dieser Arbeit keine Kontrollgruppe, wir wissen jedoch aus der Literatur, dass auf diesen kurzen Zeitraum gesehen die Besserung der Beschwerden durch operative Intervention einem konservativem Verfahren überlegen ist. (6) (105) Das bedeutet jedoch auch, dass das Basisniveau der Patienten in beiden Gruppen vor ADCT bereits deutlich gebessert ist. Damit ist die Wahrscheinlichkeit einer weiteren kurzfristigen und zwischen den Gruppen signifikanten Unterscheidung deutlich reduziert.

### 7.3.2 ADCT

Zunächst konnten wir zeigen, dass es zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe direkt vor Beginn der Intervention keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzintensität, der schmerzbedingten Funktionseinschränkung oder der Lebensqualität drei Monate nach Sequestrektomie gibt. Ein statistisch sicherer Unterscheid bestand zwischen den Gruppen auch nach 24 Monaten nicht. Bei der PCS und der MCS des SF-36 gibt es auch deskriptiv nur dezente Unterschiede. Bei ODI, QBPDS und VAS hingegen findet man den für alle Skalen einheitlichen Trend, dass die Patienten in der Interventionsgruppe sich im Verlauf verbessern, während sich der Durchschnitt in der Kontrollgruppe verschlechtert. In allen drei Skalen sind die Transplantierten vor Intervention deskriptiv schlechter konstituiert und nach Ablauf der Verlaufskontrollen besser. Dieser Trend ist so gleichförmig, dass es trotz fehlender Signifikanz Grund zu Annahme gibt, dass eine vorhandene Signifikanz möglicherweise durch eine zu geringe Fallzahl oder eine zu kurze Laufzeit verschleiert wird. Das angewandte Verfahren der Signifikanzanalyse durch Messwiederholung zeigt außerdem, dass nur in drei der fünf Skalen der zeitliche Verlauf selbst einen signifikanten Einfluss hat und unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit eine signifikante Änderung eintritt. Das bedeutet, dass, gemessen an ODI und MCS, die Patienten unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit keine signifikante Änderung der

gemessenen Qualitäten erfahren. Dies ist ein weiterer dringender Hinweis darauf, dass die Dauer der Nachkontrollen zu kurz gewesen sein könnte.

Zusammenfassend konnten wir in der ADCT Gruppe über die 2 Jahre eine Reduktion der Schmerzintensität und Funktionseinschränkung sowie eine Verbesserung der körperlichen Gesundheit messen, während in der Kontrollgruppe die Schmerzbelastung gestiegen ist. Psychisch haben beide Gruppen etwas schlechter abgeschnitten. Keine dieser Tendenzen ist jedoch signifikant. ODI, VAS und MCS zeigen auch unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit keine signifikante Änderung über die zweijährige Nachkontrollzeit.

#### 7.4 Einordnung und Ausblick

2005 veröffentlichen Meisel et al. die Interimsanalyse der multizentrischen EURO-DISC-Studie, die als Phase III Studie die Wirksamkeit einer autologen Chondrozytentransplantation auf die Bandscheibendegeneration nach lumbalen Bandscheibenvorfall überprüfen sollte. Man fand nach der Analyse von 28 Patienten nach 2 Jahren eine Reduktion der Schmerzen und der Funktionsbeeinträchtigung, wobei sich beim ODI ein deutlicherer Trend in der Verbesserung in der Interventionsgruppe abzeichnete. Parallel gab es radiologische Verlaufskontrollen. In der Interimsanalyse konzentrierte man sich vor allem auf die Höhe der Bandscheibe, auf die Höhe der Wirbelkörper sowie den Wassergehalt der Bandscheiben. Anhand der damals veröffentlichten Zahlen wurde spekuliert, dass eine abschließende Analyse der multizentrischen Studie, dann unter Berücksichtigung einer größeren Patientenzahl von weit über 100 Teilnehmern, möglicherweise signifikante Unterschiede hervorbringen würde. (89)

Wie erwähnt wurde die EURO-DISC-Studie abgebrochen, der Teildatensatz der Hallenser BG Kliniken Bergmannstrost, nun monozentrisch fortgeführt, bildete die Grundlage dieser Arbeit. Ein Vergleich der Ergebnisse der ADCT Studie mit der letzten publizierten Interimsanalyse der EURO-DISC-Studie ist folglich naheliegend.

Die Tendenzen der VAS sowie der beiden Funktionsbeeinträchtigungsskalen ODI und QBPDS sind im Vergleich deutlicher, da sie in der Interimsstudie noch gleichsinnig in beiden Gruppen im Verlauf geringere Schmerzbelastung anzeigten. In unserer Studie jedoch ist eine Reduktion nur noch in der Interventionsgruppe zu sehen.

Im Rahmen einer anderen Promotionsschrift wurde bereits das radiologische Outcome der ADCT Studie beschrieben. Gemessen und verglichen wurden dabei die relative Höhenminderung, relativen Volumenminderung, Wasserbindungskapazität, Zunahme des Bulging, Endplattenveränderung nach Modic und der Degenerationsgrad nach Pfirrmann. Im Zeitraum der Nachbeobachtung kam es in der Interventionsgruppe zu zwei Rezidiven, in der Kontrollgruppe zu vier, ein ebenfalls nicht signifikanter Unterschied. Dabei wurden Rezidive als bildmorphologischer Vorfall von Bandscheibenmaterial definiert. Beide Gruppen oblagen nach erfolgreicher Sequestrektomie folglich einem Degenerationsprozess der untersuchten Bandscheibe. Ein signifikanter Einfluss der ADCT auf diesen konnte nicht gemessen werden.(97) Zusammenfassend konnte weder anhand der objektiv-radiologischen, noch anhand der subjektiv-klinischen Outcomevariablen ein signifikanten Vor- oder Nachteil der ADCT gezeigt werden.

Sakai et al. formulierten das Ziel der zellgebundenen Regeneration als die Reduktion der Schmerzintensität, der schmerzbedingten Funktionseinschränkung sowie die histologische Reparatur der Bandscheibengewebeschäden. Transplantierte Zellen sollen dies durch Eigenproduktion von neuer Extrazellulärmatrix oder durch die Aktivierung endemischer Zellen realisieren. (106) Gantenbein et al. und später Nukaga et al. zeigten, dass sowohl notochordale Zellen als auch Mesenchymale Stammzellen (MSC) in Kokulturen zur Reaktivierung von degenerierten Nucleus pulposus Zellen (NPZ) fähig sind. (107) (108). Zur Verbesserung des Zellüberlebens nach Transplantation unter den besonders herausfordernden extrazellulären Bedingungen der degenerierenden Bandscheibe (15) mussten Möglichkeiten zur Vorkonditionierung geschaffen werden. So konnten Elabd et al. beispielsweise MSC erfolgreich unter hypoxischen Bedingungen kultivieren und in einer humanen Studie mit 5 Patienten die Langzeitsicherheit dieser Zellen belegen.(109) Für die Gewinnung von Zellen mit korrekten Phänotyp, welche ECM nach Transplantation in der richtigen Zusammensetzung exprimieren und gut an das Überleben im Milieu der degenerierten Bandscheibe angepasst sind, scheinen kultivierte autologe NPZ eine sinnvolle Alternative. (100) Probleme mit deren Nutzung sind die geringe Zellausbeute, geringe Proliferations- und ECM-Produktionsfähigkeit aufgrund von Seneszenz sowie die Entnahmemorbidität. (110) Mochida et al. arbeiteten in ihrer Studie, genau wie die ADCT, mit autologen Zellen, welche im Rahmen einer operativen Primärversorgung,

hier eine Wirbelkörperfusion, gewonnen wurden. Die Zellen wurden nach einer Woche, also deutlich früher als in unserer Studie, in die an die Fusion angrenzenden Bandscheiben transplantiert. Dies war möglich, weil hier in Abwesenheit eines akuten Vorfalls nicht die Heilung des Anulus abgewartet werden musste. Insgesamt beobachtete die Studie 9 Patienten über drei Jahre, also etwas länger bei gleichzeitig geringerer Patientenzahl und ohne Kontrollgruppe. Es wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. Interessant war dabei die Kookultivierung mit MSC, um deren positiver Einfluss auf die sensiblen Zellen auszunutzen. (111) Wie bereits aufgeführt, offenbarte die ADCT neben vielversprechenden Ergebnissen auch verfahrenstechnischen Optimierungsbedarf. Tschugg et al. griffen die teilweise schon veröffentlichten Erkenntnisse in ihrer Arbeit auf. So verwendeten sie in ihrer Arbeit im Unterschied zu unserer Studie nicht NaCl-Lösung als Träger, sondern entwickelten ein Trägermaterial, welches unter anderem Hyaluronsäure und Chondroitinsulfate enthält (NOVOCART™ Disc plus (NDplus)). Dieses zunächst flüssige Verbundmaterial polymerisiert nach Applikation und wirkt dann rehydrierend, antiinflammatorisch, antiangiogen und antiosteogen. Dies scheint eine deutliche Verbesserung gegenüber der NaCl-Trägerlösung zu sein. Potentiell verbessert es das Milieu der Bandscheibe und könnte so die Bedingungen für das Transplantat verbessern. (101) Zum Anderen zeigten Michalek et al., dass die zur intradiskalen Transplantation üblicherweise verwendeten Nadeln eine ringförmige Läsion setzen, über welche dann Material austreten kann und den Ursprung weiterer Degeneration bilden könnte. (112) In der ADCT Studie wurde eine Nadel mit stumpfen Mandrain verwendet, um das Risiko einer Läsion zu reduzieren. Bei der NDplus wurde versucht, mittels der polymerisierenden, hyaluronsäurehaltigen Trägersubstanz der NDplus, dieses Risiko weiter zu minimieren. Des Weiteren ist die Studie multizentrisch und umfasst rund doppelt so viele Patienten. Dies bedeutet zum Einen eine größere Patientenzahl und zum Anderen erlaubt es die Anwendung spezifischerer Auswahlkriterien, was wiederum das Feld der Patienten homogenisiert. (101) Reduzierte Heterogenität kann zur Verbesserung der Wertigkeit des Outcomes durch reduziertes Confounding beitragen. (100) Anders als in unserer Studie handelt es sich außerdem um eine nichtkonfirmatorische Phase I/II Studie. Bemerkenswert ist, dass auch hier, wie unserer Arbeit, auf die Nutzung von Placebos verzichtet wurde. Dabei ist anzumerken, dass 1/3 der Patienten als Transplantat nur die die Novocard ohne Zellen erhielten. (101) In unserer Arbeit, bei Tschugg et al. sowie Mochida et al. wurde jeweils auf Patienten zurückgegriffen, die ohnehin einer operativen

Intervention durchgeführt werden mussten. Ziel war also neben der Verträglichkeitsprüfung also vor allem ein verbessertes Langzeitoutcome nach Primäreingriff im Sinne einer Prophylaxe der Folgen fortschreitender Bandscheibendegeneration. Bei diesem Ansatz entfällt das Argument der schlechten Erreichbarkeit sowie der Entnahmemorbidity bei der Nutzung autologer NPZ, da diese im Rahmen des Eingriffs gewonnen werden können. Tschugg et al. sowie Mochida et al. transplantieren dabei auch in den Bandscheiben, die an das operierte Segment angrenzen und bauen damit das Konzept der Prophylaxe weiter aus. Alle drei Studien nutzen in ihren Arbeiten autologe Zellen. Diese haben hinsichtlich der Verträglichkeit große Vorteile. Jedoch ist ihre Gewinnung zeitaufwendig und teuer sowie teilweise mit einer Entnahmemorbidity verbunden(100). Hirashi et al. zeigten in einer großen Tierstudie, dass es sich bei der Zwischenwirbelscheibe wahrscheinlich um immundeprivierte Umgebung handelt, wobei unklar ist, bis zu welchem Grad der Degeneration dieser Zustand aufrechterhalten wird. (113) Noriega et al. nutzen diese Erkenntnisse in ihrer Arbeit. Sie untersuchten in ihrer Phase I/II Studie 24 Patienten, welche allogene gewonnene MSC als Transplantat erhalten haben, über ein Jahr. Dabei handelt es sich um konfirmatorische RCT. Bemerkenswert ist nicht nur die Nutzung von allogenen Material, sondern auch die Verwendung einer Placeboanwendung. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten intramuskuläre Anästhetikainfiltrationen. Im Rahmen der Studie konnte auch die Verwendung allogener Materialien als sicher bestimmt werden, es traten keine Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse auf.(102). Die Nutzung allogener Zellen könnte zukünftig die Grundlage für die Herstellung von Fertigpräparaten (*OTS, Off the shelf*) sein und eine standardisierte Herstellung mit entsprechender Qualität, Homogenität und Sicherheit ermöglichen. (100)

Letztlich hat unsere Studie vor allem für die Weiterentwicklung des Therapieansatzes eine große Bedeutung, da bereits Folgearbeiten darauf fußen (101). Ihre Stärken liegen darin, dass sie bis dato eine der wenigen humanen RCT im Gebiet der zellbasierten Therapie und die größte konfirmatorische Studie gemessen an der Patientenzahl ist. Es konnten neben den deskriptiven Vorteilen der transplantierten Patienten vor allem die Sicherheit des Verfahrens gezeigt werden. Im gesamten Zeitraum der Beobachtung wurden nach ADCT keine unerwünschten Wirkungen oder unerwarteten Ereignisse dokumentiert, die Rezidivrate wurde halbiert. Anhand der Limitationen dieser Arbeit können zusammenfassend folgende Anregungen für kommende Studien abgeleitet

werden: In einer ähnlichen Entwicklungsphase sollten Studien multizentrisch sein, um dadurch ein zahlenmäßig größeres und durch strengere Einschlusskriterien homogeneres Patientengut zu erzeugen. Außerdem sollte mittels eines geeigneten Placeboverfahrens verblindet werden. Das Überleben der transplantierten Zellen sollte durch Präkonditionierung und eine optimierte Trägerlösung verbessert werden. Durch eine größere Zeitspanne der Nachkontrollen könnten bestehende Tendenzen signifikant werden. Ob dies in im Fall unserer Studie der Fall ist wird eine weitere Arbeit zeigen, welche sich zukünftig mit den Ergebnissen nach 5 Jahren der Nachkontrolle beschäftigen wird.

Die CO.DON® AG stellt das hier erforschte Präparat nicht mehr her. Jedoch werden wir nach Meinung des Autors, auf Basis dieser und vieler anderer Arbeiten, Präparate sehen, welche angepasst an den jeweiligen Patienten, den Grad der Bandscheibenläsion sowie deren Ätiopathogenese, optimierte Therapieverfahren darstellen, wobei zukünftig vielleicht allogene OTS-Lösungen und autologe Individuallösungen parallel und abhängig von der jeweiligen Indikation verwendet werden.

## 8 Zusammenfassung

**Einleitung:** Rückenschmerzen sind ein häufiges Krankheitsbild und verursachen dementsprechende hohe Kosten. (1,2,3) Ca. 4% aller Rückenschmerz lassen sich dabei auf Bandscheibenvorfälle zurückführen, wobei die Segmente LWK4-SWK1 mit Abstand am häufigsten betroffen sind. (4,7) Akute, symptomatische Bandscheibenvorfälle sind in Deutschland die häufigste Indikation für Eingriffe an der Wirbelsäule, wobei die absolute Zahl der Eingriffe und somit die indirekten und direkten Kosten stetig steigen. (9,10,11,12)

Die Bandscheibenvorfälle sind die Folge von Bandscheibendegeneration. (5) Dieser Prozess ist durch die fortschreitende Reduktion der Zahl der ortständigen Zellen sowie deren progredienten Funktionsverlust gekennzeichnet. In der Folge kommt es zur Alteration der Extrazellulärmatrix sowie Schäden der für die Pufferfunktion relevanten Strukturen mit konsekutiven Verlust der Elastizität und schließlich einem Vorfall von Gewebe in den Spinalkanal. (15, 22, 23)

Die etablierten Therapieansätze bei Bandscheibenvorfall umfassen verschiedenen konservativen, interventionelle und operative Verfahren, wobei keine der in der Leitlinie erwähnten Therapien eine Behandlung der kausalen Bandscheibendegeneration umfasst. (21) Betrachtet man die bisherigen Langzeitergebnisse wird klar, dass operative Verfahren bei akuten Vorfälle mit sensomotorischen Ausfällen oder starken Schmerzen den konservativen Verfahren kurzfristig überlegen sind, langfristig jedoch kein Unterschied im Outcome besteht und Genesene insgesamt auch mehrere Jahre nach der akuten Erkrankung klinisch nicht mit Gesunden gleich zu stellen sind. (52,53,54,55)

Aktuelle, sogenannte regenerative Therapieansätze, zielen auf verschiedene Teilaspekte der Bandscheibendegeneration und haben das Ziel, die pathologisch veränderte Zellpopulation bzw. die Extrazellulärmatrix und damit die biomechanischen Eigenschaften wiederherzustellen. (108) Unter anderem wird die Wirksamkeit der Injektion von Wachstumsfaktoren in die Bandscheibe, Gentherapie sowie zellbasierte Behandlungen auf Stammzellbasis oder mit autologen Zellen erforscht. (56)

Ein solcher Ansatz auf der Basis autologer Zellen ist die Transplantation von Nucleus Pulposus Zellen, kurz ADCT für *autologous disc derived chondrocyte transplantation*, welche zuvor im Rahmen einer primären Sequestrektomie bei Bandscheibenvorfall gewonnen und kultiviert worden sind.

Ursprünglich entwickelt für die Therapie von Knorpeldefekten am Knie, erfolgte zunächst eine Translation auf das Hundemodell. Hier konnte nicht nur die Durchführbarkeit der Transplantation gezeigt werden, sondern auch, dass transplantierten Zellen überleben und physiologische Matrixexpressionsmuster und – Mengen generieren. (72,90)

Nach erfolgreicher Phase I Studie am Hundemodell und Phase II Pilot-Studie am Menschen wurde die EURO-DISC-Studie als multizentrische, prospektive und randomisierte Phase III Studie, in Zusammenarbeit und finanziert von der CO.DON® Ag, aufgelegt. Verglichen wurden Patienten mit akutem, isoliertem lumbalen Bandscheibenvorfall und reiner Sequestrektomie gegen Patienten, welche zusätzlich zum Primäreingriff eine Augmentation ihrer defekten Bandscheibe mit mittels ADCT erhielten. (91)

Die Nachkontrollen der Patienten wurden nach dem Abbruch der EURO-DISC-Studie in den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost Halle als ADCT-Studie fortgeführt. Dieser monozentrischen Datensatzes stellt die Grundlage dieser Arbeit dar, deren Ziel es ist, auf Basis der Ergebnisse der erhobenen Evaluierungsbögen zu untersuchen, ob nach ADCT Augmentation das Langzeitoutcome hinsichtlich Schmerzbelastung und Einschränkung der Funktion im Alltag sowie der Lebensqualität im Vergleich zur reinen Sequestrektomie nach 24 Monaten überlegen ist und damit ein klinischer Wirksamkeitsnachweis der ADCT zur Therapie der zugrundeliegenden Bandscheibendegeneration besteht.

**Methodik:** Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten zunächst 78 Patienten mit akutem, isoliertem lumbalen Bandscheibenvorfall in die ADCT-Studie eingeschlossen werden, wobei 23 Patienten im Verlauf ausschieden oder für die Auswertung anderweitig nicht berücksichtigt werden konnten. Gemäß dem Studienprotokoll, welches die ADCT-Studie von der EURO-DISC-Studie übernommen hat, wurden alle Patienten zunächst mittels Sequestrektomie operativ versorgt und postoperativ randomisiert. Wurde der Patient dabei der ADCT-Anwendungsgruppe zugeordnet, erfolgte die Asservierung des Sequesters, der dann, gemeinsam mit vom Patienten entnommenem Vollblut, an die CO.DON® Ag verschickt wurde. Dort erfolgte im Verlauf der folgenden 3 Monate die Kultivierung der Nucleus Pulposus Chondrozyten. Nach diesem Zeitraum erfolgte bei den Patienten der Anwendungsgruppe ein zweiter Eingriff, bei dem in Lokalanästhesie und mittels Nadelpunktion, nach vorangegangener Dichtigkeitsprüfung, die kultivierten Zellen in die



geschädigte Bandscheibe transplantiert worden. Neben bildgebenden Untersuchungen, welche in einer separaten Arbeit Betrachtung finden (97), erfolgten an definierten Zeitpunkten Kontrolluntersuchungen, bei denen Evaluierungsbögen bezüglich der Funktion im Alltag, der Schmerzbelastung sowie der Lebensqualität erhoben wurden. Diese Zeitpunkte waren v0 (zum Zeitpunkt des Einschlusses/ vor Sequestrektomie), v05 (nach Sequestrektomie/ vor ADCT) sowie v4 (24 Monate nach ADCT). Dabei wurden zur Erhebung des Funktionsstatus der modifizierte Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (ODI) sowie der Quebec Backpain Disability Scale (QBPDS) verwendet. Zur Erfassung des Schmerzniveaus fand die Visuelle Analogskala (VAS) Anwendung. Die Lebensqualität wurde mittels des SF-36 erfasst, welcher wiederum in zwei Summenskalen die psychische(MCS) und körperliche(PCS) Gesundheit subsummiert. Anschließend wurden die Ergebnisse statistisch ausgewertet.

**Ergebnisse:** Von den 55 Patienten vollständigen Datensätzen waren 28 in die Gruppe der ADCT-Anwendung randomisiert worden, 27 in die Kontrollgruppe. Innerhalb der Studienpopulation waren nur Vorfälle in den beiden Segmenten LWK4/LWK5 sowie LWK5/SWK1 vertreten.

Aufgrund des Designs der ADCT Studie konnten zunächst die Wirkung der Sequestrektomie auf die klinischen Parameter der Funktion, der Schmerzbelastung und der Lebensqualität beobachtet werden. Die Mittelwerte der Evaluierungsbögen vor und nach dem Primäreingriff unterscheiden sich statistisch sicher, die Sequestrektomie hat also einen signifikanten, konkret einen hochsignifikanten, Einfluss auf alle betrachteten klinischen Parameter, also Funktion im Alltag (ODI:  $\bar{x}_{v0}=53,4\%$ ;  $\bar{x}_{v05}=21,35\%$ ;  $p<0,001$ ; QBPDS:  $\bar{x}_{v0}=46,52$ ;  $\bar{x}_{v05}=22,3$ ;  $p<0,001$ ), Schmerzbelastung (VAS:  $\bar{x}_{v0}=50,9\text{mm}$ ;  $\bar{x}_{v05}=21,5\text{mm}$ ;  $p<0,001$ ) und Lebensqualität (PCS:  $\bar{x}_{v0}=29,99$ ;  $\bar{x}_{v05}=40,45$ ;  $p<0,001$ ; MCS:  $\bar{x}_{v0}=46,13$ ;  $\bar{x}_{v05}=54,40\%$ ;  $p<0,001$ ).

Bei der Betrachtung der Veränderung der klinischen Parameter mit und ohne zusätzliche ADCT-Augmentation nach 24 Monaten konnte weder für die Funktion im Alltag (ODI:  $\bar{x}_{v04\text{ADCT}}=19,74\%$ ;  $\bar{x}_{v04\text{Kontrolle}}=22,31\%$ ;  $p_{\text{Gruppenzugehörigkeit}}=0,868$ ; QBPDS:  $\bar{x}_{v04\text{ADCT}}=12,88$ ;  $\bar{x}_{v04\text{Kontrolle}}=16,44$ ;  $p_{\text{Gruppenzugehörigkeit}}=0,664$ ), die Schmerzbelastung (VAS:  $\bar{x}_{v04\text{ADCT}}=20,82\text{mm}$ ;  $\bar{x}_{v04\text{Kontrolle}}=22,63\text{mm}$ ;  $p_{\text{Gruppenzugehörigkeit}}=0,948$ ) oder die Lebensqualität (PCS:  $\bar{x}_{v04\text{ADCT}}=47,2$ ;  $\bar{x}_{v04\text{Kontrolle}}=43,26$ ;  $p_{\text{Gruppenzugehörigkeit}}=0,408$ ; MCS:  $\bar{x}_{v04\text{ADCT}}=52,64$ ;  $\bar{x}_{v04\text{Kontrolle}}=50,21$ ;  $p_{\text{Gruppenzugehörigkeit}}=0,328$ ) ein signifikanter Zusammenhang mit der Gruppenzugehörigkeit gefunden werden.

Auch konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit über den 24monatigen Beobachtungszeitraum nach Primäreingriff nur in drei der fünf klinischen Parameter überhaupt eine signifikante Änderung auftritt. (ODI:  $p_{\text{Zeit}}=0,71$ ; QBPDS:  $p_{\text{Zeit}}=0,02$ ; VAS:  $p_{\text{Zeit}}=0,807$ ; PCS:  $p_{\text{Zeit}}=0,003$ ; MCS:  $p_{\text{Zeit}}=0,041$ ).

**Diskussion:** Die primäre Sequestrektomie führt 3 Monate postoperativ zu hochsignifikanten Verbesserungen in allen erhobenen Parametern. Die sekundäre ADCT Therapie führt 24 Monate postinterventionell zu keinem signifikanten Unterschied. Allerdings hatten die Patienten der Anwendungsgruppe in allen Parametern im Mittel einen Vorteil gegenüber den Kontrollen. Betrachtet man weiterhin den Umstand, dass auch gruppenunabhängig nicht in allen betrachteten Variablen im Beobachtungszeitraum überhaupt eine signifikante Veränderung über die Zeit auftrat, kann man spekulieren, ob ein längeres Beobachtungsfenster zur Beurteilung der Therapie einer chronischen degenerativen Erkrankung wie der Bandscheibe nicht besser geeignet wäre. Insgesamt ist das Design der ADCT-Studie hochwertig und zur Überprüfung der formulierten Hypothesen geeignet, wenn auch aufgrund der Ableitung aus der EURO-DISC-Studie Kompromisse gemacht werden musste, welche wiederum Verbesserungspotential für Folgearbeiten bieten. (100,101)

Betrachtet man die derzeit verfügbare Literatur zur zellgebundenen, regenerativen Ansätzen zur Therapie der Bandscheibendegeneration, finden sich nur drei weitere humane Studien, wobei zwei dieser Arbeiten autologe Zellen verwenden, die Dritte Stammzellen. (103, 104, 113) Die ADCT Studie ist dabei in diesem Bereich, gemessen an der Patientenzahl, die größte bisher abschließend veröffentlichte Studie bei gleichzeitig hoher wissenschaftlicher Wertigkeit. Bei ihrem Design wurden Erkenntnisse aus früheren Arbeiten verwendet. (102, 112, 114) Gleichzeitig bilden ihre Ergebnisse die Grundlage weiterer Forschung (103), womit die ADCT Studie trotz fehlender signifikanter Effekte aufgrund des hohen Potentials des Ansatzes und vorhandener positiver Trends ein wichtiger Baustein auf dem Weg zu zukünftigen Therapieverfahren sein kann.

**Ausblick:** Parallel zur dieser Arbeit beschäftigen sich zwei weitere Arbeiten der Arbeitsgruppe der ADCT-Studie mit den Ergebnissen der Studie. Dabei widmet sich eine Arbeit der Analyse der MRT-Untersuchungen der Patienten im ursprünglichen 24monatigen Nachkontrollzeitraum (97), während sich eine weitere Arbeit mit der Erhebung sowie der Analyse beider Aspekte 10 Jahre nach ADCT-Anwendung beschäftigt.

## 9 Literaturangabe

### Literatur

1. Schmidt, Carsten Oliver; Raspe, Heiner; Pfingsten, Michael; Hasenbring, Monika; Basler, Heinz Dieter; Eich, Wolfgang; Kohlmann, Thomas Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32(18):2005–11. doi: 10.1097/BRS.0b013e318133fad8.
2. Hoy, Damian; Bain, Christopher; Williams, Gail; March, Lyn; Brooks, Peter; Blyth, Fiona; Woolf, Anthony; Vos, Theo; Buchbinder, Rachelle A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 2012; 64(6):2028–37. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.34347>.
3. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 2009; 13(3):280–6. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.04.005.
4. Low back pain affects men and women equally, with onset most often between the ages of 30 and 50 years. It is the most common cause of work-related ...; 2001.
5. Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie: 128 Tabellen*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. (Das duale Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://d-nb.info/983044899/04>.
6. Dorow, Marie; Löbner, Margrit; Stein, Janine; Konnopka, Alexander; Meisel, Hans J.; Günther, Lutz; Meixensberger, Jürgen; Stengler, Katarina; König, Hans-Helmut; Riedel-Heller, Steffi G. Risk Factors for Postoperative Pain Intensity in Patients Undergoing Lumbar Disc Surgery: A Systematic Review. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170303. doi: 10.1371/journal.pone.0170303.
7. Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011.
8. Buric J, Rigobello L, Hooper D. Five and ten year follow-up on intradiscal ozone injection for disc herniation. *Int J Spine Surg* 2014; 8. doi: 10.14444/1017.
9. Kast E, Antoniadis G, Richter HP. Epidemiologie von Bandscheibenoperationen in der Bundesrepublik Deutschland. *Zentralbl Neurochir* 2000; 61(1):22–5. doi: 10.1055/s-2000-8261.

10. AOK. Bandscheiben-OPs in den letzten drei Jahren um rund 28 Prozent gestiegen; 2010.
11. Bitzer EM. Schwerpunkt: Lumbale Rückenschmerzen/ [E. M. Bitzer ...]. Siegburg: Asgard-Verl.-Service; 2015. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Bd. 33) [Stand: 03.03.2021]. Verfügbar unter:  
<https://www.barmer.de/blob/37826/788aab584c80c6cba0e5eebe1d5a6b79/data/pdf-report-krankenhaus-2015.pdf>.
12. Bessel S. Gesundheitsreport 2020 Arbeitsunfähigkeiten [Stand: 03.03.2021]. Verfügbar unter:  
<https://www.tk.de/resource/blob/2081662/6382c77f2ecb10cc0ae040de07c6807f/gesundheitsreport-au-2020-data.pdf>.
13. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - LernAtlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem ; 182 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. Verfügbar unter:  
[http://www.thieme.de/detailseiten/show\\_pdf.html?inh/3131395214.pdf](http://www.thieme.de/detailseiten/show_pdf.html?inh/3131395214.pdf).
14. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P. Orthopädie und Unfallchirurgie. 6., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. (Duale Reihe).
15. Weiler C. In-situ-Analyse von Pathomechanismen der humanen Bandscheibendegeneration. *Pathologe* 2013; 34 Suppl 2(2):251–9. doi: 10.1007/s00292-013-1813-y.
16. Johnstone B, Bayliss MT. The large proteoglycans of the human intervertebral disc. Changes in their biosynthesis and structure with age, topography, and pathology. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20(6):674–84. doi: 10.1097/00007632-199503150-00008.
17. Eyre DR, Muir H. Quantitative analysis of types I and II collagens in human intervertebral discs at various ages. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure* 1977; 492(1):29–42. doi: 10.1016/0005-2795(77)90211-2.
18. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Practice* 2008; 8(1):18–44.
19. Maroudas A, Stockwell RA, Nachemson A, Urban J. Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro.

- Journal of anatomy 1975; 120(Pt 1):113–30. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1184452/>.
20. Moore RJ. The vertebral endplate: disc degeneration, disc regeneration. *Eur Spine J* 2006; 15 Suppl 3(Suppl 3):S333-7. doi: 10.1007/s00586-006-0170-4.
21. Greitemann, B., Schmidt, R. S2k-Leitlinie zur Versorgung bei Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik; 2020.
22. Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, Bachmeier BE, Boos N. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. *Eur Spine J* 2002; 11(4):308–20. doi: 10.1007/s00586-002-0472-0.
23. Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31(18):2151–61. doi: 10.1097/01.brs.0000231761.73859.2c.
24. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich, AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27(23). Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12461389/>.
25. Hutton, W. C.; Ganey, T. M.; Elmer, W. A.; Kozlowska, E.; Ugbo, J. L.; Doh, E. S.; Whitesides, T. E. Does long-term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25(23):2993–3004. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11145810/>.
26. Nerlich AG, Weiler C, Zipperer J, Narozny M, Boos N. Immunolocalization of phagocytic cells in normal and degenerated intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27(22):2484–90. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435979/>.
27. Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ); Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK); Bundesverband Selbstständiger Physiotherapeuten (IFK); Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM); Deutsche Gesellschaft Für Anästhesiologie Und Intensivmedizin (DGAI); Deutsche Gesellschaft Für Arbeitsmedizin Und

Umweltmedizin (DGAUM); Deutsche Gesellschaft Für Chirurgie (DGCh); Deutsche Gesellschaft Für Experimentelle Und Klinische Pharmakologie Und Toxikologie (DGPT); Deutsche Gesellschaft Für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft Für Manuelle Medizin (DGMM); Deutsche Gesellschaft Für Neurochirurgie (DGNC); Deutsche Gesellschaft Für Neurologie (DGN); Deutsche Gesellschaft Für Neurorehabilitation (DGNR); Deutsche Gesellschaft Für Orthopädie Und Orthopädische Chirurgie (DGOOC); Deutsche Gesellschaft Für Physikalische Medizin Und Rehabilitation (DGPMR); Deutsche Gesellschaft Für Psychologie (DGPs); Deutsche Gesellschaft Für Psychologische Schmerztherapie Und -Forschung (DGPSF); Deutsche Gesellschaft Für Psychosomatische Medizin Und Ärztliche Psychotherapie (DGPM); Deutsche Gesellschaft Für Rehabilitationswissenschaften (DGRW); Deutsche Gesellschaft Für Rheumatologie (DGRh); Deutsche Gesellschaft Für Unfallchirurgie (DGU); Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft Zum Studium Des Schmerzes (DGSS); Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) (Patientengremium); Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG); Deutscher Verband Der Ergotherapeuten (DVE); Deutscher Verband Für Physiotherapie-Zentralverband Der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK); Deutsches Netzwerke Evidenzbasierte Medizin (DNEbM); Gesellschaft Für Phytotherapie (GPT); Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund); Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ) Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Kurzfassung, 2. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2aufl-vers1-kurz.pdf>.

28. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6):CD007612. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556780/>.
29. Schüle K, Huber G, Hrsg. *Grundlagen der Sporttherapie: Prävention, ambulante und stationäre Rehabilitation*. 2., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2004.

30. Oosterhuis T, Costa LOP, Maher CG, Vet HCW de, van Tulder MW, Ostelo RWJG. Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(3):CD003007. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627325/>.
31. Gutenbrunner C, Gutenbrunner-Weimann, Hrsg. Krankengymnastische Methoden und Konzepte: Therapieprinzipien und -techniken systematisch dargestellt ; mit 28 Tabellen. Berlin: Springer; 2004.
32. Lu, Young; Guzman, Javier Z.; Purmessur, Devina; Iatridis, James C.; Hecht, Andrew C.; Qureshi, Sheeraz A.; Cho, Samuel K. Nonoperative management of discogenic back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39(16):1314–24. doi: 10.1097/BRS.0000000000000401.
33. Unlu Z, Tasci S, Tarhan S, Pabuscu Y, Islak S. Comparison of 3 physical therapy modalities for acute pain in lumbar disc herniation measured by clinical evaluation and magnetic resonance imaging. *J Manipulative Physiol Ther* 2008; 31(3):191–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394495/>.
34. Ernst E, Pittler MH, Wider B, Boddy K. Complementary therapies for back pain: is the evidence getting stronger? *Clin Rheumatol* 2007; 26(5):736–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941201/>.
35. Furlan, Andrea D.; Yazdi, Fatemeh; Tsertsvadze, Alexander; Gross, Anita; van Tulder, Maurits; Santaguida, Lina; Gagnier, Joel; Ammendolia, Carlo; Dryden, Trish; Doucette, Steve; Skidmore, Becky; Daniel, Raymond; Ostermann, Thomas; Tsouros, Sophia A systematic review and meta-analysis of efficacy, cost-effectiveness, and safety of selected complementary and alternative medicine for neck and low-back pain. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012:953139. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203884/>.
36. Bischoff HP. Chirodiagnostische und chirotherapeutische Technik: Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Erlangen: Perimed-Fachbuch-Verl.-Ges; 1988.
37. Definition - Deutscher Verband der Ergotherapeuten e. V. (DVE); 2021 [Stand: 07.03.2021]. Verfügbar unter: <https://dve.info/ergotherapie/definition>.
38. Zoia C, Bongetta D, Alicino C, Chimenti M, Pugliese R, Gaetani P. Usefulness of corset adoption after single-level lumbar discectomy: a randomized controlled trial. *J*

Neurosurg Spine 2018; 28(5):481–5. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29424674/>.

39. IGOST. IGOST - Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie; 2021 [Stand: 07.03.2021]. Verfügbar unter:  
<https://www.igost.de/home.html>.
40. Sharma, Anil K.; Vorobeychik, Yakov; Wasserman, Ronald; Jameson, Jessica; Moradian, Maxim; Duszynski, Belinda; Kennedy, David J. The Effectiveness and Risks of Fluoroscopically Guided Lumbar Interlaminar Epidural Steroid Injections: A Systematic Review with Comprehensive Analysis of the Published Data. *Pain Med* 2017; 18(2):239–51. doi: 10.1093/pm/pnw131.
41. Riew, K. D.; Yin, Y.; Gilula, L.; Bridwell, K. H.; Lenke, L. G.; Laurysen, C.; Goette, K. The effect of nerve-root injections on the need for operative treatment of lumbar radicular pain. A prospective, randomized, controlled, double-blind study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2000; 82(11):1589–93. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11097449/>.
42. MacVicar J, King W, Landers MH, Bogduk N. The effectiveness of lumbar transforaminal injection of steroids: a comprehensive review with systematic analysis of the published data. *Pain Med* 2013; 14(1):14–28. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01508.x.
43. Vorobeychik, Yakov; Sharma, Anil; Smith, Clark C.; Miller, David C.; Stojanovic, Milan P.; Lobel, Steve M.; Valley, Marc A.; Duszynski, Belinda; Kennedy, David J. The Effectiveness and Risks of Non-Image-Guided Lumbar Interlaminar Epidural Steroid Injections: A Systematic Review with Comprehensive Analysis of the Published Data. *Pain Med* 2016; 17(12):2185–202. doi: 10.1093/pm/pnw091.
44. Podnar S. Epidemiology of cauda equina and conus medullaris lesions. *Muscle Nerve* 2007; 35(4):529–31. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143890/>.
45. Petr, Ondra; Glodny, Bernhard; Brawanski, Konstantin; Kerschbaumer, Johannes; Freyschlag, Christian; Pinggera, Daniel; Rehwald, Rafael; Hartmann, Sebastian;



Ortler, Martin; Thomé, Claudius Immediate Versus Delayed Surgical Treatment of Lumbar Disc Herniation for Acute Motor Deficits: The Impact of Surgical Timing on Functional Outcome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2019; 44(7):454–63. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658038/>.

46. Li X, Chang H, Meng X. Tubular microscopes discectomy versus conventional microdiscectomy for treating lumbar disk herniation: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(5):e9807. doi: 10.1097/MD.00000000000009807.
47. Ruetten S, Komp M, Godolias G. An extreme lateral access for the surgery of lumbar disc herniations inside the spinal canal using the full-endoscopic uniportal transforaminal approach-technique and prospective results of 463 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30(22):2570–8. doi: 10.1097/01.brs.0000186327.21435.cc.
48. Shriver, Michael F.; Xie, Jack J.; Tye, Erik Y.; Rosenbaum, Benjamin P.; Kshetry, Varun R.; Benzel, Edward C.; Mroz, Thomas E. Lumbar microdiscectomy complication rates: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 2015; 39(4):E6. doi: 10.3171/2015.7.FOCUS15281.
49. 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):1957–62. doi: 10.1007/s11999-014-3904-3.
50. Huang, Teng; Tian, Zhi; Li, Mengya; Zheng, Wang; Zhang, Long; Chen, Jia; Zhai, Jinshuai; Li, Xicheng Sequestrectomy versus microdiscectomy in the treatment of lumbar disc herniation: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5):7261–9.
51. Ran, Jisheng; Hu, Yejun; Zheng, Zefeng; Zhu, Ting; Zheng, Huawei; Jing, Yibiao; Xu, Kan Comparison of discectomy versus sequestrectomy in lumbar disc herniation: a meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2015; 10(3):e0121816. doi: 10.1371/journal.pone.0121816.
52. Gugliotta, Marinella; da Costa, Bruno R.; Dabis, Essam; Theiler, Robert; Jüni, Peter; Reichenbach, Stephan; Landolt, Hans; Hasler, Paul Surgical versus conservative

treatment for lumbar disc herniation: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6(12):e012938. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012938.

53. Kerr D, Zhao W, Lurie JD. What Are Long-term Predictors of Outcomes for Lumbar Disc Herniation? A Randomized and Observational Study. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(6):1920–30. doi: 10.1007/s11999-014-3803-7.
54. Lurie, Jon D.; Tosteson, Tor D.; Tosteson, Anna N. A.; Zhao, Wenyan; Morgan, Tamara S.; Abdu, William A.; Herkowitz, Harry; Weinstein, James N. Surgical versus Non-Operative Treatment for Lumbar Disc Herniation: Eight-Year Results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39(1):3–16. doi: 10.1097/BRS.0000000000000088.
55. Silverplats, Katarina; Lind, Bengt; Zoega, Björn; Halldin, Klas; Gellerstedt, Martin; Rutberg, Lena; Brisby, Helena 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. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21434763/>.
56. Huang RC, Lim MR, Girardi FP, Cammisa FP. The prevalence of contraindications to total disc replacement in a cohort of lumbar surgical patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29(22):2538–41. doi: 10.1097/01.brs.0000144829.57885.20.
57. Krappel, Ferdinand; Brayda-Bruno, Marco; Alessi, Giovanni; Remacle, Jean-Michel; Lopez, Luis Alberto; Fernández, Jesus Javier; Maestretti, Gianluca; Pfirrmann, Christian W. A. Herniectomy versus herniectomy with the DIAM spinal stabilization system in patients with sciatica and concomitant low back pain: results of a prospective randomized controlled multicenter trial. *Eur Spine J* 2017; 26(3):865–76. Verfügbar unter: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/herniectomy-versus-herniectomy-with-the-diam-spinal-stabilization>.
58. Thomé, Claudius; Klassen, Peter Douglas; Bouma, Gerrit Joan; Kuršumović, Adisa; Fandino, Javier; Barth, Martin; Arts, Mark; van den Brink, Wimar; Bostelmann, Richard; Hegewald, Aldemar; Heidecke, Volkmar; Vajkoczy, Peter; Fröhlich, Susanne; Wolfs, Jasper; Assaker, Richard; van de Kelft, Erik; Köhler, Hans-Peter; Jadik, Senol; Eustacchio, Sandro; Hes, Robert; Martens, Frederic Annular closure in

lumbar microdiscectomy for prevention of reherniation: a randomized clinical trial. *Spine J* 2018; 18(12):2278–87. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730458/>.

59. Kienzler JC, Heidecke V, Assaker R, Fandino J, Barth M. Intraoperative findings, complications, and short-term results after lumbar microdiscectomy with or without implantation of annular closure device. *Acta Neurochir* 2021; 163(2):545–59. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070235/>.
60. Teng, Yang D.; Yu, Dou; Ropper, Alexander E.; Li, Jianxue; Kabatas, Serdar; Wakeman, Dustin R.; Wang, Junmei; Sullivan, Maryrose P.; Redmond, D. Eugene; Langer, Robert; Snyder, Evan Y.; Sidman, Richard L. Functional multipotency of stem cells: a conceptual review of neurotrophic factor-based evidence and its role in translational research. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(4):574–85. doi: 10.2174/157015911798376299.
61. Han, Inbo; Ropper, Alexander E.; Konya, Deniz; Kabatas, Serdar; Toktas, Zafer; Aljuboori, Zaid; Zeng, Xiang; Chi, John H.; Zafonte, Ross; Teng, Yang D. Biological approaches to treating intervertebral disk degeneration: devising stem cell therapies. *Cell Transplant* 2015; 24(11):2197–208. doi: 10.3727/096368915X688650.
62. Moriguchi, Yu; Alimi, Marjan; Khair, Thamina; Manolarakis, George; Berlin, Connor; Bonassar, Lawrence J.; Härtl, Roger Biological Treatment Approaches for Degenerative Disk Disease: A Literature Review of In Vivo Animal and Clinical Data. *Global Spine J* 2016; 6(5):497–518. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433434/>.
63. Nishida, Kotaro; Suzuki, Teppei; Kakutani, Kenichiro; Yurube, Takashi; Maeno, Koichiro; Kurosaka, Masahiro; Doita, Minoru Gene therapy approach for disc degeneration and associated spinal disorders. *Eur Spine J* 2008; 17 Suppl 4(Suppl 4):459–66. doi: 10.1007/s00586-008-0751-5.

64. Woods BI, Vo N, Sowa G, Kang JD. Gene therapy for intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am* 2011; 42(4):563-74, ix. doi: 10.1016/j.ocl.2011.07.002.
65. Hwang PY, Chen J, Jing L, Hoffman BD, La Setton. The role of extracellular matrix elasticity and composition in regulating the nucleus pulposus cell phenotype in the intervertebral disc: a narrative review. *Journal of biomechanical engineering* 2014; 136(2). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390195/>.
66. Wang SZ, Rui YF, Lu J, Wang C. Cell and molecular biology of intervertebral disc degeneration: current understanding and implications for potential therapeutic strategies. *Cell proliferation* 2014; 47(5). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25112472/>.
67. Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, Risbud MV, Anderson DG. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2013; 13(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537454/>.
68. Sakai D. Future perspectives of cell-based therapy for intervertebral disc disease. *Eur Spine J* 2008; 17 Suppl 4(Suppl 4):452–8. doi: 10.1007/s00586-008-0743-5.
69. Jandial R, Aryan HE, Park J, Taylor WT, Snyder EY. Stem cell-mediated regeneration of the intervertebral disc: cellular and molecular challenge. *Neurosurg Focus* 2008; 24(3-4):E21. doi: 10.3171/FOC/2008/24/3-4/E20.
70. Ganey, Timothy; Libera, Jeanette; Moos, Verena; Alasevic, Olivera; Fritsch, Karl-Gerd; Joerg Meisel, Hans; Hutton, William C. Disc Chondrocyte Transplantation in a Canine Model: A Treatment for Degenerated or Damaged Intervertebral Disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28(23):2609–20. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14652478/>.
71. Vadalà G, Sowa G, Hubert M, Gilbertson LG, Denaro V, Kang JD. Mesenchymal stem cells injection in degenerated intervertebral disc: cell leakage may induce osteophyte formation. *J Tissue Eng Regen Med* 2012; 6(5):348–55. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21671407/>.
72. Grunhagen T, Shirazi-Adl A, Fairbank JCT, Urban JPG. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites. *Orthop*

- Clin North Am 2011; 42(4):465-77, vii. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944584/>.
73. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(1):44–56. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166242/>.
74. Wuertz K, Haglund L. Inflammatory mediators in intervertebral disk degeneration and discogenic pain. *Global Spine J* 2013; 3(3):175–84. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24436868/>.
75. Markway BD, Tan G-K, Brooke G, Hudson JE, Cooper-White JJ, Doran MR. Enhanced chondrogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in low oxygen environment micropellet cultures. *Cell Transplant* 2010; 19(1):29–42. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19878627/>.
76. Strassburg S, Richardson SM, Freemont AJ, Hoyland JA. Co-culture induces mesenchymal stem cell differentiation and modulation of the degenerate human nucleus pulposus cell phenotype. *Regen Med* 2010; 5(5):701–11. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20868326/>.
77. Hiyama A, Mochida J, Sakai D. Stem cell applications in intervertebral disc repair. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2008; 54(1):24–32. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954548/>.
78. Paesold G, Nerlich AG, Boos N. Biological treatment strategies for disc degeneration: potentials and shortcomings. *Eur Spine J* 2007; 16(4):447–68. doi: 10.1007/s00586-006-0220-y.
79. Risbud, Makarand V.; Albert, Todd J.; Guttapalli, Asha; Vresilovic, Edward J.; Hillibrand, Alan S.; Vaccaro, Alexander R.; Shapiro, Irving M. Differentiation of mesenchymal stem cells towards a nucleus pulposus-like phenotype in vitro: implications for cell-based transplantation therapy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29(23):2627–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15564911/>.
80. Liu Y, Rahaman MN, Bal BS. Modulating notochordal differentiation of human induced pluripotent stem cells using natural nucleus pulposus tissue matrix. *PLOS*

ONE 2014; 9(7):e100885. Verfügbar unter:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100885>.

81. Acosta FL, Lotz J, Ames CP. The potential role of mesenchymal stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: a critical overview. *Neurosurg Focus* 2005; 19(3):E4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16190603/>.
82. Gorenssek, Matevz; Jaksimović, Cedomir; Kregar-Velikonja, Nevenka; Gorenssek, Miro; Knezevic, Miomir; Jeras, Matjaz; Pavlovcic, Vinko; Cör, Andrej Nucleus pulposus repair with cultured autologous elastic cartilage derived chondrocytes. *Cellular & molecular biology letters* 2004; 9(2):363–73. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15213815/>.
83. Gruber, Helen E.; Johnson, Tracy L.; Leslie, Kelly; Ingram, Jane A.; Martin, David; Hoelscher, Gretchen; Banks, David; Phieffer, Laura; Coldham, Geoff; Hanley, Edward N. Autologous intervertebral disc cell implantation: a model using *Psammomys obesus*, the sand rat. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27(15):1626–33. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163723/>.
84. 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. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963315/>.
85. Vasiliadis ES, Pneumaticos SG, Evangelopoulos DS, Papavassiliou AG. Biologic treatment of mild and moderate intervertebral disc degeneration. *Mol Med* 2014; 20(1):400–9. doi: 10.2119/molmed.2014.00145.
86. Roberts S, Evans EH, Kleitsas D, Jaffray DC, Eisenstein SM. Senescence in human intervertebral discs. *Eur Spine J* 2006; 15 Suppl 3(Suppl 3):S312-6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773379/>.
87. Darling EM, Athanasiou KA. Rapid phenotypic changes in passaged articular chondrocyte subpopulations. *J Orthop Res* 2005; 23(2):425–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734258/>.

88. Grifka J, Anders S, Löhnert J, Baag R, Feldt S. Regeneration von Gelenkknorpel durch die autologe Chondrozytentransplantation. *Arthroskopie* 2000; 13(3):113–22. doi: 10.1007/s001420050145.
89. 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(Suppl 3):S397-405. doi: 10.1007/s00586-006-0169-x.
90. H.J.Meisel CH. Autologe Chondrozytentransplantation (ADCT) bei Patienten mit lumbalen Bandscheibenvorfall. In: Jerosch J, Steinleitner W, Ahrens M, Hrsg. *Minimal invasive Wirbelsäulen-Intervention: Aufgebaut auf dem IGOST-IMPS-Kurssystem ; mit 67 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2009. S. 95–9.*
91. Mario Brock, Hans-Hermann Görge, Gabriel Curio. Intradiscal pressure-volume response: a methodological contribution to chemonucleolysis: Preliminary results. *Journal of Neurosurgery* 1984; 60(5):1029–32. Verfügbar unter: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/60/5/article-p1029.xml>.
92. Smeets R, Köke A, Lin C-W, Ferreira M, Demoulin C. Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis Care & Research* 2011; 63 Suppl 11(S11):S158-73. doi: 10.1002/acr.20542.
93. Kopec J, Esdaile J, Abrahamowicz M. The Quebec Back Pain Disability Scale. Measurement properties. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995:341–52.
94. Schomacher J. Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *physioscience* 2008; 4(03):125–33. doi: 10.1055/s-2008-1027685.
95. Ware J.E. Jr., Snow K.K., Kosinski M.A. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston: Nimrod Press; 1993.
96. Ware J.E. Jr., Kosinski M.A. *SF-36 health survey update*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000.
97. Nadya Guellil. *Auswertung magnetresonanztomographischer Untersuchungen einer prospektiven, kontrollierten Studie zur bandscheibenentstammenden autologen Chondrozytentransplantation*; 2021.

98. Wissenschaftliche Studien: Evidenzgrade und deren Anwendung | eHealthWerk; 2021 [Stand: 14.03.2021]. Verfügbar unter: <https://ehealthwerk.de/studien/>.
99. Lenk C, Duttge G, Fangerau H, Hrsg. Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2014.
100. Schol J, Sakai D. Cell therapy for intervertebral disc herniation and degenerative disc disease: clinical trials. *International Orthopaedics (SICOT)* 2019; 43(4):1011–25. doi: 10.1007/s00264-018-4223-1.
101. Tschugg A, Michnacs F, Strowitzki M, Meisel HJ, Thomé 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. doi: 10.1186/s13063-016-1239-y.
102. Noriega, David C.; Ardura, Francisco; Hernández-Ramajo, Rubén; Martín-Ferrero, Miguel Ángel; Sánchez-Lite, Israel; Toribio, Borja; Alberca, Mercedes; García, Verónica; Moraleda, José M.; Sánchez, Ana; García-Sancho, Javier Intervertebral Disc Repair by Allogeneic Mesenchymal Bone Marrow Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2017; 101(8):1945–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661661/>.
103. Kienzler, Jenny C.; Klassen, Peter Douglas; Miller, Larry E.; Assaker, Richard; Heidecke, Volkmar; Fröhlich, Susanne; Thomé, Claudius Three-year results from a randomized trial of lumbar discectomy with annulus fibrosus occlusion in patients at high risk for reherniation. *Acta Neurochir* 2019; 161(7):1389–96. doi: 10.1007/s00701-019-03948-8.
104. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med* 2016; 4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.
105. Peul, Wilco C.; van Houwelingen, Hans C.; van den Hout, Wilbert B.; Brand, Ronald; Eekhof, Just A. H.; Tans, Joseph T. J.; Thomeer, Ralph T. W. M.; Koes, Bart W. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med*



2007; 356(22):2245–56. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538084/>.

106. Sakai D, Schol J. Cell therapy for intervertebral disc repair: Clinical perspective. *J Orthop Translat* 2017; 9:8–18. doi: 10.1016/j.jot.2017.02.002.
107. Gantenbein B, Calandriello E, Wuertz-Kozak K, Benneker LM, Keel MJB, Chan SCW. Activation of intervertebral disc cells by co-culture with notochordal cells, conditioned medium and hypoxia. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15:422. doi: 10.1186/1471-2474-15-422.
108. Nukaga T, Sakai D, Tanaka M, Hiyama A, Nakai T, Mochida J. Transplantation of activated nucleus pulposus cells after cryopreservation: efficacy study in a canine disc degeneration model. *eCM* 2016; 31:95–106. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815642/>.
109. Elabd C, Centeno CJ, Schultz JR, Lutz G, Ichim T, Silva FJ. Intra-discal injection of autologous, hypoxic cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in five patients with chronic lower back pain: a long-term safety and feasibility study. *J Transl Med* 2016; 14(1):253. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585696/>.
110. Sakai, Daisuke; Nakamura, Yoshihiko; Nakai, Tomoko; Mishima, Taishi; Kato, Shunichi; Grad, Sibylle; Alini, Mauro; Risbud, Makarand V.; Chan, Danny; Cheah, Kathryn S. E.; Yamamura, Ken-ichi; Masuda, Koichi; Okano, Hideyuki; Ando, Kiyoshi; Mochida, Joji Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc. *Nat Commun* 2012; 3:1264. doi: 10.1038/ncomms2226.
111. Mochida J, Sakai D, Nakamura Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Kato S. Intervertebral disc repair with activated nucleus pulposus cell transplantation: a three-year, prospective clinical study of its safety. *Eur Cell Mater* 2015; 29:202-12; discussion 212. Verfügbar unter:  
<https://www.ecmjournal.org/papers/vol029/pdf/v029a15.pdf>.
112. Michalek AJ, Buckley MR, Bonassar LJ, Cohen I, Iatridis JC. The effects of needle puncture injury on microscale shear strain in the intervertebral disc annulus

fibrosus. Spine J 2010; 10(12):1098–105. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971041/>.

113. Hiraishi, Syunsuke; Schol, Jordy; Sakai, Daisuke; Nukaga, Tadashi; Erickson, Isaac; Silverman, Lara; Foley, Kevin; Watanabe, Masahiko Discogenic cell transplantation directly from a cryopreserved state in an induced intervertebral disc degeneration canine model. JOR Spine 2018; 1(2):e1013. Verfügbar unter:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsp2.1013>.

## 10 Anhang

### 10.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Florian Didrigkeit, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Auswertung einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie zur Autologen bandscheibenassoziierten Chondrozytentransplantation bei degenerativen lumbalen Bandscheibenschäden - Clinical evaluation of a prospective randomized controlled trial of autologous disc-associated chondrocyte transplantation for degenerative lumbar disc damage“ selbstständig 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Leipzig, den

---

Florian Didrigkeit

## 10.2 Lebenslauf

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

### 10.3 Danksagung

Der Autor ist jenen Personen zu großem Dank verpflichtet, die an der Entstehung dieser Dissertation beteiligt waren:

Prof. Dr. med. Hans Jörg Meisel, Christian Hohaus, Dr. phil. Philipp Schenk, Dr. med. Nadya Yamina Guellil, Lydia Hildebrandt, Yvonne Minkus, Esther Herrmann, Claudia Hoßbach, meinen Eltern Angelika und Jörg Didrigkeit, Nane Schmidt, Louisa Sroka und meinem Bruder Robin Didrigkeit.

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