

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf  
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

**Biochemische Realität degenerativer Bandscheiben und ihre  
radiologische-klinische Korrelation**  
—  
**eine in vivo Untersuchung  
an humanen zervikalen Disci intervertebrales**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Tamara Bostelmann

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

## **Publikationen**

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schleich C., Miese F., Müller-Lutz A., Boos J., Aissa J., Nasca A., Zaucke F., Bostelmann T., Schimmöller L., Bittersohl B., Steiger H.J., Antoch G., Bostelmann R. (2016): Value of Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage for the Perioperative Assessment of Cervical Intervertebral Discs. *Journal of Orthopaedic Research*. doi: 10.1002/jor.23454. [Epub ahead of print]

Bostelmann R., Bostelmann T., Nasaca A., Steiger H.J., Zaucke F., Schleich C. (2016): Biochemical validity of imaging techniques (X-ray, MRI, dGEMRIC) in degenerative disc disease of the human cervical spine - an in vivo study. *The Spine Journal*. doi: 10.1016/j.spinee.2016.08.031. [Epub ahead of print]

## Abkürzungsverzeichnis

<b><math>\alpha</math></b>	alpha
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACDF</b>	Anterior Cervical Discectomy and Fusion
<b>AF</b>	Anulus fibrosus
<b>BS</b>	Bandscheibe
<b>C</b>	Halswirbel
<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DDD</b>	Degenerative Disk Disease
<b>et al.</b>	(lat.) et alii (deut.) und andere
<b>g</b>	Erdbeschleunigung
<b>GAG</b>	Glycosaminoglycan(e)
<b>HWS</b>	Halswirbelsäule
<b>IL</b>	Interleukin
<b><math>\kappa</math></b>	Kappa Koeffizient
<b>MPa</b>	Megapascal
<b>MRT</b>	Magnet Resonanz Tomographie
<b>NDI</b>	Neck Disability Index
<b>nm</b>	Nanometer
<b>NP</b>	Nukleus pulposus

<b>µg</b>	Mikrogramm
<b>µl</b>	Mikroliter
<b>min</b>	Minuten
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>M</b>	Mol
<b>PG</b>	Proteoglykan(e)
<b>pH</b>	pH-Wert
<b>Rö</b>	Röntgen
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>TG</b>	Trockengewicht
<b>U</b>	Maßeinheit <i>unified atomic mass unit</i>
<b>VAS</b>	Visual Analog Scale, visuelle Analogskala
<b>VDE</b>	Ventrale Diskektomie
<b>vol%</b>	Volumen-Prozent
<b>%</b>	Prozent
<b>vs.</b>	versus
<b>WK</b>	Wirbelkörper

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Halswirbelsäule im seitlichen Röntgenbild
Abbildung 2	spinales Bewegungssegment
Abbildung 3	schematische Darstellung der Bandscheibe
Abbildung 4	Visuelle Analogskala, vordere und hintere Ansicht
Abbildung 5	Beurteilung des Höhenverlusts der Bandscheibe
Abbildung 6	Bandscheibenproben, aufgeteilt nach Lokalisation
Abbildung 7	Stereomikroskop
Abbildung 8	Inkubator
Abbildung 9	Analysewaage
Abbildung 10	Mikroliterzentrifuge
Abbildung 11	Taumel-Schüttler
Abbildung 12	96-Well-Mikrotitrierplatte
Abbildung 13	Spektrophotometer
Abbildung 14	Kalibrierungskurve
Abbildung 15	Dermatome, schematische Abbildung
Abbildung 16	Boxplot-Diagramm mittlerer GAG-Gehalt AF und NP gesamt
Abbildung 17	Boxplot-Diagramm des mittleren GAG-Gehalts des AF und NP differenziert in ventrale und dorsale Anteile

Abbildung 18	Boxplot-Diagramm des mittleren GAG-Gehalts des AF und NP differenziert in 8 Quadranten
Abbildung 19	Verteilung des Geschlechts der Studienteilnehmer (nach OP Segmenten aufgeschlüsselt)
Abbildung 20	Boxplot-Diagramm des mittleren GAG-Gehalts des AF und NP differenziert in 8 Quadranten, geschlechts-abhängig
Abbildung 21	Boxplot-Diagramm des mittleren GAG-Gehalts in Bezug auf das Patientenalter
Abbildung 22	Grafik des NP/AF-Quotienten in Abhängigkeit vom Patientenalter
Abbildung 23	Boxplot-Diagramm des mittleren GAG-Gehalts in Bezug auf die operierte Höhe
Abbildung 24	Boxplot-Diagramm des AF/NP-Quotienten in Abhängigkeit des Degenerationsgrades im Röntgen
Abbildung 25	Boxplot-Diagramm des AF/NP-Quotienten in Abhängigkeit des Degenerationsgrades im MRT
Abbildung 26	Grafik des mittleren GAG-Gehalts des NP im Verhältnis zum Degenerationsgrad im MRT
Abbildung 27	VAS Nacken und VAS Arm - Nachkontrolle
Abbildung 28	NDI - Nachkontrolle

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Relative Verteilung der Komponenten der Bandscheibe
Tabelle 2	Beurteilung des Degenerationsgrades im Röntgenbild nach Kettler
Tabelle 3	Einteilung des zervikalen Degenerationsgrades der Bandscheibe im MRT nach Miyazaki
Tabelle 4	Graduierung der Kraftgrade nach MRC
Tabelle 5	Charakteristika der Studienteilnehmer, MRT und Rö Scoring, GAG-Gehalt
Tabelle 6	Mittlerer GAG-Gehalt in NP und AF
Tabelle 7	Statistische Grunddaten für Paarung AF : NP
Tabelle 8	Mittlerer GAG-Gehalt in NP und AF differenziert nach ventralen und dorsalen Anteilen
Tabelle 9	Statistische Grunddaten für Paarung AF : NP differenziert nach ventral und dorsal
Tabelle 10	Mittlerer GAG-Gehalt in NP und AF differenziert nach 8 Quadranten
Tabelle 11	Statistische Grunddaten für Paarung AF : NP differenziert nach 8 Quadranten
Tabelle 12	Darstellung des NP/AF-Quotienten des mittleren GAG-Gehaltes
Tabelle 13	Einteilung der radiologisch ermittelten Degeneration
Tabelle 14	Statistische Grunddaten für die radiologische Einteilung der Degeneration
Tabelle 15	Einteilung der im MRT ermittelten Degeneration
Tabelle 16	Statistische Grunddaten für die MR-morphologische Einteilung der Degeneration
Tabelle 17	Radiologische Winkelbestimmung an der HWS

Tabelle 18	Goniometrie der Beweglichkeit der HWS
Tabelle 19	Klinische Eckdaten in der Verlaufskontrolle (VAS Nacken/Arm, NDI)
Tabelle 20	Statistische Grunddaten in der Verlaufskontrolle VAS Nacken
Tabelle 21	Statistische Grunddaten in der Verlaufskontrolle VAS Arm
Tabelle 22	Statistische Grunddaten in der Verlaufskontrolle NDI

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Bedeutung degenerativer Erkrankungen der Halswirbelsäule.....	1
1.2 Anatomie der Halswirbelsäule.....	2
1.2.1 Der Halswirbelkörper .....	2
1.2.2 Biomechanik .....	3
1.2.3 Aufbau und Funktion der Bandscheibe .....	4
1.3 Biochemie der Bandscheibe.....	9
1.4 Ziele der Arbeit.....	11
2. Material und Methoden.....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
2.1.2 Patientenkollektiv .....	13
2.1.3 Fragebögen.....	13
2.2 Präoperative Befunde.....	16
2.2.1 Klinik .....	16
2.2.2 Radiologische Auswertung.....	17
2.3 Operatives Verfahren zur Bandscheibenentnahme.....	21
2.4. Biochemisches Verfahren zur Quantifizierung der GAG (Blyscan) .....	24
2.5 Nachuntersuchungen.....	31
2.5.1 Klinik .....	31
2.5.2 Radiologische Bildgebung.....	34
2.6. Datenerfassung und Statistik .....	35
3. Ergebnisse.....	36
3.1 Patienten und Proben .....	36
3.2 Biochemische Analyse.....	38
3.2.1. Vergleich des GAG-Gehalt im Anulus fibrosus zu Nukleus pulposus.....	38

3.2.2 Vergleich des GAG-Gehalt innerhalb des ventralen und dorsalen Anulus fibrosus und Nukleus pulposus .....	39
3.2.3 Vergleich des GAG-Gehalt zwischen den 8 Quadranten von Anulus fibrosus und Nukleus pulposus .....	41
3.2.4 Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf den GAG-Gehalt: Geschlecht.....	43
3.2.5 Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf den GAG-Gehalt: Alter .....	45
3.2.6 Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf den GAG-Gehalt: OP Segment .....	47
3.3 Bildgebende Evaluation und Analyse.....	48
3.3.1 Konventionell radiologische Evaluation.....	48
3.3.2 MR-tomographische Evaluation .....	50
3.4 Klinische Analyse mit Untersuchung und Befragung .....	52
4. Diskussion.....	58
5. Zusammenfassung .....	68
6. Literaturverzeichnis .....	69
7. Anhang.....	77
8. Danksagung .....	96
9. Eidesstattliches Versicherung .....	97

# 1. Einleitung

## 1.1 Bedeutung degenerativer Erkrankungen der Halswirbelsäule

Die Aufgabe der Wirbelsäule besteht darin, das Gliedmaßenskelett und den Stamm zu unterstützen, die neuralen Elemente zu schützen und komplexe Bewegungen zu ermöglichen (Panjabi et al., 2005). Rückenschmerzen und Krankheiten der Wirbelsäule (Dorsopathien) stellen mit ihrer hohen Prävalenz eine Gesundheitsstörung von herausragender epidemiologischer, medizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung dar. In einer Umfrage an rund 16.000 Einwohnern in unterschiedlichen Regionen Deutschlands (2003 bis 2006) hat sich gezeigt, dass die Stichtagprävalenz von Rückenschmerzen („heute“, ohne Angaben zum Schweregrad der Beschwerden) zwischen 36% und 38% mit deutlichen regionalen Schwankungen und die Lebenszeitprävalenz (Auftreten von Rückenschmerzen mindestens einmal im Leben) zwischen 74% und 85% liegt (Schmidt et al., 2007). Häufig sind Rückenschmerzen die Ursache für Arztbesuche, Arbeitsunfähigkeit und das Beziehen von Erwerbsminderungsrente (Raspe, 2012).

2010 lagen die Rückenschmerzen (ICD-10-GM:M54) unter den AOK-Pflichtmitgliedern (ohne Rentner) in der Rangliste der zehn Erkrankungen mit den längsten Arbeitsunfähigkeitszeiten mit insgesamt 14,5 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen auf dem ersten Rang (Raspe, 2012). Bei den Arbeitsunfähigkeitstagen entspricht dies einem Anteil von 7%.

Einen speziellen Abschnitt der Wirbelsäule stellt die Halswirbelsäule (HWS) dar. Sie trägt den Kopf, schützt das Halsmark und ermöglicht den dreidimensionalen Bewegungsumfang durch ihre speziell geformten Wirbelkörper sowie das ligamentomuskuläre Zusammenspiel. Ergänzend zu den Fähigkeiten der multidirektionalen Bewegung und der bereits oben erwähnten Schutzfunktion für die neuronalen Strukturen, dient die HWS zudem der Lastübertragung.

## 1.2 Anatomie der Halswirbelsäule

### 1.2.1 Der Halswirbelkörper

Die aus sieben Wirbelkörpern, C1 bis C7 (s. Abb. 1), bestehende Halswirbelsäule (s. Abb. 1) ist von sagittal betrachtet konvex nach ventral gebogen und beschreibt eine Lordose. Die Halswirbel bestehen je aus Wirbelkörper und den das Rückenmark umgebenden Wirbelbogen, zwei Quer- und einem Dornfortsatz sowie oberen und unteren Gelenkflächen, welche die Verbindung zu den benachbarten Wirbeln herstellen. Mit den Gelenkflächen der benachbarten Wirbelkörper bilden die beidseits je nach kaudal und kranial reichenden Processus articulares die paarigen Facettgelenke (Intervertebralgelenke). Sie sind um 45 Grad gegen die Horizontale nach ventral verkippt. Zwei übereinander liegende Wirbel formen seitlich ein knöchern umgebendes Zwischenwirbelloch (Foramen), durch welches die Spinalnerven aus dem Rückenmark austreten. Die ca. 1 mm dicken und aus hyalinem Knorpel bestehenden Wirbelkörperendplatten bedecken als Grund- und Deckplatten den Wirbelkörper zur Bandscheibe hin (Faustmann, Dermietzel, 2004) .

Der erste (C1) und zweite (C2) Halswirbel sind in ihrer Form von den restlichen Halswirbeln abweichend. Der erste Halswirbel (Atlas, C1) besteht aus einem vorderen und hinteren Bogen und besitzt keinen kompakten Wirbelkörper, sondern eine als *Massa lateralis* bezeichnete Verdickung. Hier liegt als obere Gelenkfläche die *Facies articularis superior*, deren beide Gruben die Kondylen des *Os occipitale* (C0) als Gelenkpfannen aufnehmen (Arnold et al., 1995). Als untere Gelenkfläche die *Facies articularis inferior*, die den Atlas mit dem zweiten Halswirbel verbindet. Seitlich grenzen die *Processus transversus* (Querfortsätze) an. Der *Processus spinosus* (Dornfortsatz) zeigt sich als kleiner Höcker (*Tuberculum posterius*) am hinteren Bogen. Die *Fovea dentis* auf der Innenseite des vorderen Wirbelbogens dient als überknorpelte Gelenkgrube für den *Dens axis* (Arnold et al. 1995; Staubesand, 1988) .

Der zweite Halswirbel (*Axis*, C2) setzt sich aus Wirbelkörper, einem Wirbelbogen und dem *Dens axis* zusammen, welcher zapfenförmig nach kranial in den Ring des Atlas ragt und Gelenkflächen aufweist. Der nach dorsal gerichtete *Processus spinosus* ist gespalten (Arnold et al., 1995).

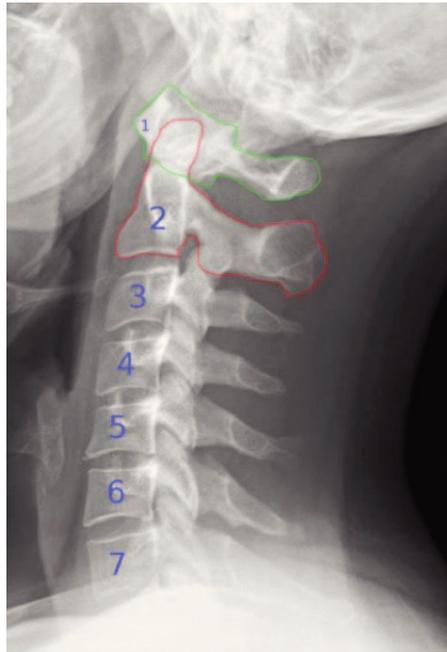


Abbildung 1: Halswirbelsäule im seitlichen Röntgenbild. Die Wirbelkörper sind nummeriert, der Atlas (C1) grün und der Axis (C2) rot umrandet (Hellerhoff, 2016).

### 1.2.2 Biomechanik

Man kann die Halswirbelsäule biomechanisch gesehen abschnittsweise unterteilen:

**Die obere Halswirbelsäule.** Zu diesem Abschnitt zählen das Os occipitale (C0), der Atlas (C1) sowie der Axis (C2). Das obere Kopfgelenk (C0-C1) stellt ein Eigelenk dar, welches Inklination, Reklination und Seitwärtsneigung ermöglicht. Bei dem unteren Kopfgelenk (C1-C2) handelt es sich um ein Drehgelenk, welches außer Inklination und Reklination maßgeblich Rotationsbewegungen ausführt (Bogduk, Mercer, 2000).

**Die untere Halswirbelsäule.** Hier findet zwischen den jeweiligen Bewegungssegmenten die Hauptbewegungsrichtung in Inklination und Reklination statt aber auch Seitwärtsneigung und Rotation (Nowitzke et al., 1994) sind möglich.

Das Ausmaß der Bewegung in der Halswirbelsäule wird durch stabilisierende Bänder und Muskeln geführt aber auch begrenzt. Der maximale Bewegungsumfang der unteren HWS in Inklination und Reklination liegt aktiv zwischen 82 und 85 Grad, passiv können 94 Grad erreicht werden (Dvorak et al., 1988b, 1988a; Penning, 1978). Dieser Bewegungsumfang kann in der oberen HWS bis zu 65 Grad betragen (Penning, 1978). Bei

der zwischen C1 und C2 hauptsächlich vorkommenden axialen Rotation werden je Seite zwischen 39 und 70 Grad erreicht (Panjabi et al., 1988; Penning, 1978).

**Das spinale Bewegungssegment** (*functional spinal unit*, s. Abb. 2) stellt die kleinste Bewegungseinheit der Wirbelsäule dar (Lanz, Wachsmuth, 2004). Man versteht darunter zwei benachbarte Wirbel mit Wirbelbogengelenken (Facettengelenke), der dazwischen liegenden Bandscheibe sowie die umliegenden verbindenden Strukturen wie Bänder und Muskeln. Junghans hat dies als erster beschrieben (Junghans, 1951). Jedes Bewegungssegment ist für sich allein nur wenig beweglich aber die Summe der Einzelbewegungen aller Segmente ergibt die Gesamtbewegung der Halswirbelsäule (Eggers, 1989). Diese lässt sich in der klinischen Untersuchung z.B. in der maximalen Inklinati- on bzw. Reklination oder Seitbewegung sowie Rotation erfassen. Der Bewegungsum- fang der segmentalen Funktionseinheit ist in der Halswirbelsäule im Vergleich zur Brust- und Lendenwirbelsäule besonders ausgeprägt.

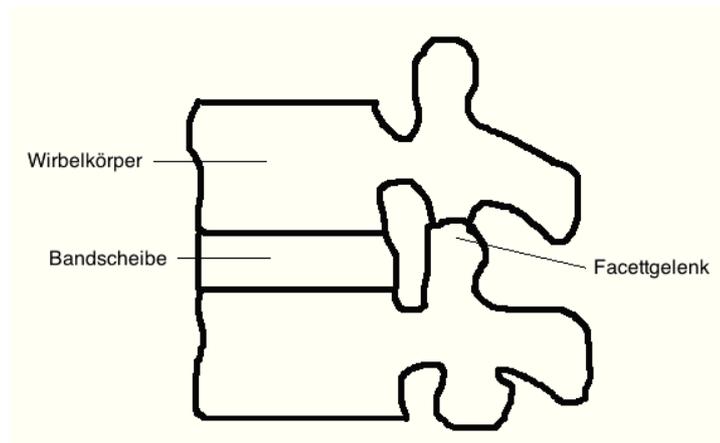


Abbildung 2: Spinales Bewegungssegment, *functional spinal unit*.

### 1.2.3 Aufbau und Funktion der Bandscheibe

Die Bandscheibe (*Discus intervertebralis*) ist eine wichtige verformbare Struktur der Wirbelsäule, welche die angrenzenden Wirbelkörper miteinander verbindet und für die Beweglichkeit und Beanspruchbarkeit der Wirbelsäule eine wichtige Funktion ein- nimmt.

Die wesentlichen Strukturen der Bandscheiben werden bereits während der Entwick- lung der Wirbelsäule deutlich, die in der Embryonalperiode beginnt (Moore, 1993). Ab

der 4. Embryonalwoche wandern Mesenchymzellen aus den Sklerotomabschnitten, den segmentalen Mesenchymverdichtungen entlang der Chorda, aus. Nach ventromedial scheiden sie die Chorda dorsalis ein. Sklerotomzellen, die um die Chorda dorsalis (Achsenstrang) liegen, bestehen kranial aus locker angeordneten Zellen und kaudal aus dicht gelagerten Zellen (Moore, 1993). Ein Teil der dicht zusammenliegenden Zellen wandert etwas nach kranial, aus ihnen entstehen die Disci intervertebrales. Der Rest des dichten Mesenchyms verschmilzt mit dem lockeren Anteil des kaudalen Sklerotoms und bildet die Wirbelkörperanlage. So entstehen durch die Ansammlung von Sklerotomzellen um die Chorda und das Neuralrohr herum die Wirbelanlagen (Schünke, 2014).

Die Wirbelkörper enthalten also Material aus den kranialen und kaudalen Hälften zweier Sklerotomverdichtungen. Die Chorda degeneriert und bleibt nur in der Region der Zwischenwirbelscheiben bestehen. Sie bildet dort den Gallertkern, den Nucleus pulposus. Später wird dieser von zirkulär angeordneten Bindegewebsfasern umgeben, die den Anulus fibrosus bilden (Moore, 1993).

Die Bandscheibe ist mit den hyalinen Grund- und Deckplatten der angrenzenden Wirbelkörper und dem hinteren Längsband verwachsen. Das vordere Längsband überspringt die Bandscheibe und Randleiste und ist fest mit dem Wirbelkörper verbunden. Dieser Aufbau verleiht der Halswirbelsäule Stabilität in ihren Hauptbewegungsrichtung. Als eine Art hydraulisch dämpfendes Kissen ermöglicht die Bandscheibe die Bewegung der Wirbelsäule. Die bei Bewegungen oder Stößen (vor allem bei axialer Last) wirkenden Druck- und Zugkräfte fängt sie ab und gibt diese an die Umgebung weiter (Klein, Sommerfeld, 2007). Zwischen dem 9. und 20. Lebensjahr entstehen in der Halswirbelsäule in den Faserringen Einrisse. Diese entwickeln sich unter Bewegungseinflüssen zu Gelenkspalten in den faserknorpelig umgewandelten Außenzonen und werden Uncovertebralgelenke genannt (Lanz, Wachsmuth, 2004).

Man unterteilt den Diskus in zwei Teile: zum einen in den äußeren Anulus fibrosus und den inneren Nucleus pulposus.

Der äußere Faserring, Anulus fibrosus, besteht aus Faserknorpel und einem straffen kollagenen Bindegewebe (Klein, Sommerfeld, 2007). Seine 15-25 konzentrisch angeordneten Faserschichten sind lamellenartig aufgebaut (Marchand, Ahmed, 1990; Richardson et al., 2007), (s. Abb. 3). Die Lamellen sind nicht in vollständigen Ringen ausgebildet, daher sind lokal unterschiedlich viele vorhanden. Sie enthalten Kollagenfa-

sen, die in einem mittleren Winkel von 30 bis 35 Grad zur Deckplatte parallel zueinander ausgerichtet sind (Klein, Sommerfeld, 2007). Dieser Winkel kann auf bis zu 70 Grad in den peripheren Lamellen des hinteren Diskus ansteigen (Marchand, Ahmed, 1990). Die Ausrichtung der zugfesten Fasern ändert sich in den aufeinanderfolgenden Lamellenschichten gegenläufig, sodass eine gitterartige Struktur entsteht, welche hilft, die Bandscheibe bei intradiskalem Druckanstieg in Form zu halten und in ihrer Ausdehnung einzuschränken (McNally, Arridge, 1995). Mit zunehmendem Alter nimmt die Anzahl der Lamellen ab (Klein, Sommerfeld, 2007).

Der innen liegende Gallertkern, Nukleus pulposus, der durch gallertige Umwandlung der embryonalen knorpeligen Innenzone der Bandscheibe entsteht, besteht zu 80% aus Wasser (Urban, McMullin, 1988; Urban, Roberts, 2003) sowie aus Proteoglykanen, vernetzten Kollagenfasern und einigen Chondrozyten (Klein, Sommerfeld, 2007; Le Maitre et al., 2007), (s. Tabelle 1).

Proteoglykane bestehen hauptsächlich aus einem Kernprotein und Glykosaminoglykanen (GAG). GAG besitzen eine hohe negative Ladungsdichte und binden daher in hohem Maße Wasser (Hadjipavlou et al., 2008). Der hydrostatische Druck im Nukleus, auch Quelldruck genannt, ist von der Konzentration der Proteoglykane in der extrazellulären Matrix abhängig (Klein, Sommerfeld, 2007). Diese Druckkraft wirkt den auf das Gewebe einwirkenden Drucklasten entgegen (Roughley et al., 2006). Er ergibt sich aus der Differenz zwischen dem osmotischen Druck der Proteoglykane und der Widerstandskraft des Anulus, welche durch die Zugspannung der Fasern des Anulus bedingt ist und entspricht ungefähr dem intradiskalen Druck im Liegen. In der Halswirbelsäule liegt der belastungsabhängige intradiskale Druck bei einer Kompressionskraft von 100N *in vitro* zwischen 0,25 und 0,50 MPa (Cripton et al., 2001). Der intradiskale Wasseranteil und damit der Druck nehmen mit zunehmendem Alter auf bis ca. 0,01 MPa ab, was die Widerstandskraft des Diskus unter Belastung verringert (Klein, Sommerfeld, 2007).

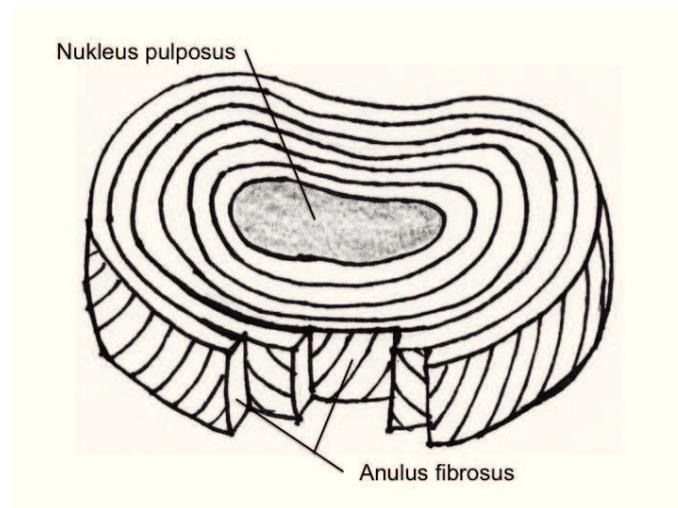


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Aufbaus der Bandscheibe mit lamellärer Struktur des Anulus fibrosus (Einzelheiten siehe Text) und zentral liegendem Nucleus pulposus.

Die Zusammensetzung der zervikalen Bandscheibe variiert innerhalb ihrer Strukturen (s. Tabelle 1). Der Wassergehalt der Bandscheibe steigt vom äußeren Anulus zum inneren Nucleus an, ebenso die Konzentration der Proteoglykane. Im Gegensatz dazu nimmt der Kollagenanteil von außen nach innen ab. Die Bandscheibe enthält unterschiedliche Typen an Kollagenfasern, deren relativer Anteil sich altersbedingt ändert. Typ I und II Kollagenfasern machen ca. 90 % des Gesamtkollagen aus. Das kollagene Fibrillengerüst des Anulus besteht innen hauptsächlich aus Typ II Fasern und außen aus Typ I Fasern, während das des Nucleus vornehmlich aus Typ II Fasern besteht (Le Maitre et al., 2007).

extrazelluläre Matrix	AF	NP
Wasser	60-70%	70-80%
PG	15-20% (TG)	65% (TG)
Kollagenfasern	50-60% (TG)	15-20% (TG)
Elastin und andere Proteine	5-25% (TG)	20-45% (TG)

Tabelle 1: Relative Verteilung der Komponenten der Bandscheibe modifiziert nach Le Maitre et al. (Le Maitre et al., 2007). Die Angaben beziehen sich mit Ausnahme des Wassers auf das Trockengewicht (TG). PG: Proteoglykane, AF: Anulus fibrosus, NP: Nucleus pulposus.

Die Bandscheibe stellt das größte avaskuläre Gewebeareal des Körpers dar (Lanz, Wachsmuth, 2004), weshalb ihr Stoffwechsel unter erschwerten Bedingungen stattfindet. Ihre Versorgung erfolgt über Diffusion, Osmose und hydrostatische Druckveränderungen im Nukleus sowie die elektrische Ladung der Proteoglykane (Klein, Sommerfeld, 2007; Maroudas et al., 1975).

Steigt unter Belastung der Druck im Nukleus pulposus über die hydrophile Kraft der Proteoglykane hinaus, kommt es zum Ausströmen von Flüssigkeit aus der Bandscheibe, wodurch diese verbrauchte Nährflüssigkeit abgibt (Kraemer et al., 1985). Fällt der Druck bei Entlastung ab, nehmen die hydrophile Kraft der Proteoglykane und die osmotische Kraft der Elektrolyte wieder überhand. In Folge nimmt der Diskus extrazelluläre Flüssigkeit und damit auch Sauerstoff und Nährstoffe wie ein Schwamm auf (Klein, Sommerfeld, 2007; Urban, McMullin, 1988; Wilke et al., 1999). Der Stoffwechsel der Bandscheibe wird also durch Bewegung mit abwechselnder Be- und Entlastung gefördert. Zusätzlich finden Diffusion und Osmose über Deckplatten und Anulus statt. Die Diffusion hängt u.a. von der Permeabilität der Wirbelkörperdeckplatten und des Anulus ab, die wiederum durch strukturelle degenerative Veränderungen und Kalzifizierung eingeschränkt sein kann (Rajasekaran et al., 2004; Urban et al., 2004). Ursachen für degenerative Veränderungen der Bandscheibe liegen in mechanischer Beanspruchung, Alterung, genetischen Faktoren und strukturellen Veränderungen, wie zum Beispiel der Sklerosierung der Endplatten (Hadjipavlou et al., 2008).

Im Vergleich zum Nukleus enthält der Anulus einen viel größeren Anteil an Kollagenfasern. Diese fibrillären Fasern haben eine hohe Zugfestigkeit, die zur Formerhaltung der Bandscheibe beitragen und bewegungsbedingte Verlagerungen des Nukleus abfangen (McNally, Arridge, 1995). Schwachstellen im Anulus können daher dazu führen, dass Nukleusgewebe in kleine Anulusrisse eindringt, was als Protrusion bezeichnet wird. Unter einem Prolaps (Bandscheibenvorfall) versteht man durch den perforierten Faserring austretendes Bandscheibengewebe, das zum Beispiel in den Spinalkanal reichen kann. Dies kann zu Beeinträchtigungen der Nervenwurzel oder des Rückenmarks führen.

### 1.3 Biochemie der Bandscheibe

Proteoglykane erfüllen unterschiedliche Funktionen und befinden sich in beinahe allen Geweben im menschlichen Körper. Sie sind Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix, kommen im Binde- und Stützgewebe sowie in Knorpel vor. Es handelt sich dabei um glykosylierte Glykoproteine, die aus einem Protein und einem oder mehreren meist kovalent gebundenen Glykosaminoglykan-Ketten bestehen (Afratis et al., 2012).

Glykosaminoglykane (GAG) sind unverzweigte Polysaccharidketten aus sich bis zu 150 mal wiederholenden Disaccharid-Einheiten mit polyanionischem Charakter (saure Polysaccharide). Die Kettenbildung der Disaccharid-Einheiten erfolgt durch 1-4-glykosidische Bindungen (Gandhi, Mancera, 2008; Roughley, 2004, 2006).

Die Disaccharideinheiten wiederum bestehen aus einer Uronsäure (meist Glucuronsäure, seltener Iduronsäure) und einem 1-3-glykosidisch verbundenen Aminozucker (N Acetylglukosamin oder N Acetylgalaktosamin). Die meisten GAG sind an den Hydroxylgruppen oder freien Aminogruppen des Polysaccharidgrundgerüsts mit Schwefelsäure verestert. Hierdurch wird ihr saurer Charakter verstärkt. Sie können sulfatiert (Chondroitinsulfat, Heparin) und nicht-sulfatiert (Hyaluronsäure) sein. Die meisten sind sulfatiert und kovalent an ein Protein gebunden (Gandhi, Mancera, 2008).

Die hohe Anionenkonzentration der GAG zieht aus osmotischen Gründen Wasser an, wodurch die Flexibilität der Bandscheibe gewährleistet wird (Singh et al., 2009). Demnach spielt die Qualität der extrazellulären Matrix für die Aufrechterhaltung der Eigenschaften der Bandscheibe eine ganz wesentliche Rolle.

Im Rahmen degenerativer Prozesse im Diskus kommt es zu biochemischen Veränderungen, welche morphologisch strukturelle und biomechanische Veränderungen (Roughley, 2004; Urban, McMullin, 1988) verursachen. Frühe Zeichen liegen in der Verminderung der Konzentration der Proteoglykane, hauptsächlich im Nucleus pulposus (Antonίου et al., 1996; Hadjipavlou et al., 2008; Singh et al., 2009; Urban, Roberts, 2003). Damit einhergehend sinkt die Wasserbindungskapazität der Bandscheibe, dies führt zu Dehydratation und folglich zur Abnahme des intradiskalen Drucks (Risbud, Shapiro, 2014). Der verminderte Flüssigkeitsaustausch und die damit verbundene reduzierte Stoffwechselaktivität in der Bandscheibe verursachen eine Nährstoffunterversorgung bei gleichzeitigem Anstieg der Metaboliten. Die Zusammensetzung der extrazellu-

lären Matrix verändert sich dahingehend, dass die Zellvitalität abnimmt, während inflammatorische Mediatoren gebildet werden (Risbud, Shapiro, 2014). Dazu gehören die inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , Interleukin (IL)-1  $\alpha/\beta$ , IL-6 und IL-17. Diese wiederum aktivieren B- und T-Zellen und haben die Einwanderung von Makrophagen, Neutrophilen und Mastzellen zur Folge welche den inflammatorischen Prozess weiter verstärken. Bei fortschreitender Degeneration lässt die Widerstandsfähigkeit des Nukleus gegen Kompression nach (Roughley, 2004), er verliert seine gelartige Struktur und büßt an Elastizität ein, sodass er in seinen natürlichen Eigenschaften wie Druckaufnahme- und -verteilung eingeschränkt ist (Singh et al., 2009; Urban et al., 2000).

Auch der Anulus und die Endplatten zeigen Veränderungen bei Degeneration. Die Lamellen des Anulus fibrosieren und muköses Material lagert sich in den Zwischenräumen ab (Thompson et al., 1990). Die Lamellenstruktur des Anulus verändert sich dahingehend, dass sie in Dicke und Anzahl abnehmen (Klein, Sommerfeld, 2007). Es kommt ebenso wie im Nukleus zu Dehydratation und Fissurbildung (Guiot, Fessler, 2000). Im fortgeschrittenen Stadium erstrecken sich die Fissuren über den Nukleus und Anulus hinweg (Thompson et al., 1990), in welche kleine Gefäße und Nerven einsprossen können (Le Maitre et al., 2007; Risbud, Shapiro, 2014). Bei hochgradiger Degeneration verschwindet die Matrix beinahe ganz und wird durch Narben- und Granulationsgewebe ersetzt (Osti et al., 1992; Thompson et al., 1990).

In den hyalinen Endplatten sind Knorpelzelluntergänge, Gefäßeinsprossung, die Bildung von Osteophyten und Verkalkung bis hin zur Verknöcherung zu beobachten (Andersson, 1998; Walraevens et al., 2009). Da die Intaktheit der Endplatte für die Nährstoffversorgung der Bandscheibe eine wichtige Rolle spielt, können ihre degenerativen Veränderungen beispielsweise die für den Nukleus wesentliche Diffusion einschränken (Klein, Sommerfeld, 2007).

Betrachtet man die gesamte Wirbelsäule, so stellt man fest, dass der GAG-Gehalt nicht nur altersbedingten Veränderungen unterworfen ist, sondern auch regionale Unterschiede je nach Wirbelsäulenabschnitt aufweist. So findet man den höchsten GAG-Gehalt im lumbalen Nukleus pulposus, absteigend im thorakalen und im zervikalen. Dahingegen ist im zervikalen Anulus fibrosus der GAG-Gehalt am höchsten und sinkt von thorakal nach lumbal weiter ab (Scott et al., 1994). Betrachtet man den zeitlichen degenerativen Verlauf, so kommt es im AF in diesen drei spinalen Regionen zu einem Abfall des GAG-Gehaltes. Im NP ist dieser Abfall lumbal deutlicher ausgeprägt als zervikal (Scott et al., 1994).

## 1.4 Ziele der Arbeit

Aufgrund zunehmender Überalterung der Gesellschaft und damit einhergehendem Anstieg degenerativer Bandscheibenleiden erscheint es sinnvoll, die Glykosaminoglykane als einen biochemischen Frühmarker für degenerative Veränderungen in der zervikalen Bandscheibe näher zu untersuchen. Bisher sind diskale GAG-Werte beim Menschen nur aus *post mortem* Gewebe gewonnen worden wie beispielsweise durch Antoniou (Antoniou et al., 1996) und in einer einzigen *in vivo* Untersuchung an lumbalen Bandscheiben (Vaga et al., 2008). Darum erschien es uns wichtig, verlässliche *in vivo* Daten für die humane Halswirbelsäule zu erheben.

Dabei sollen nur die klinisch symptomatischen und radiologisch nachweisbaren Degenerationen betrachtet werden. Das bedeutet diejenigen, die nach Versagen einer konservativen Therapie schließlich durch eine Operation behandelt wurden.

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob eine *in vivo* Messung des GAG-Gehalts der zervikalen humanen Bandscheibe überhaupt möglich ist.

Außerdem, ob sich eine topographische Beziehung in den zervikalen Bandscheibenanteilen (Anulus fibrosus und Nukleus pulposus) darstellen lässt.

Im nächsten Schritt soll erörtert werden, ob sich aus der Topographie des intradiskalen GAG-Gehalts der Halsbandscheibe ein Zusammenhang zu der radiologischen Standardbildgebung (Röntgen, T<sub>2</sub>-gewichtetes MRT) ergibt.

Ferner soll betrachtet werden, ob diese Ergebnisse mit den klinischen Daten korrelieren.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Insgesamt wurden neun Patienten (Anmerkung: maskuline Personenbezeichnungen gelten für beide Geschlechter) mit degenerativem zervikalen Bandscheibenleiden in die Studie aufgenommen, die sich schriftlich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen und die standardisiert operativ gewonnenen Bandscheibenproben zur Verfügung zu stellen. Ein positives Ethikvotum (Nr. 3653 und Nr. 4594) der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf wurde eingeholt. Bei allen Studienteilnehmern war der konservative Therapieversuch im Vorfeld gescheitert und es bestand die Indikation zur operativen Therapie. Hierzu wurden die Patienten in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf stationär aufgenommen. Nach präoperativer klinischer Untersuchung und röntgenradiologischer Diagnostik erfolgte eine klinische Evaluation mittels Fragebögen. Diese bearbeiteten die Studienteilnehmer nach eingehender Erläuterung und Hilfestellung.

Die intraoperativ gewonnenen Bandscheiben wurden in 8 Anteile pro Bandscheibe unterteilt und anschließend biochemisch analysiert.

Rund drei Jahre (35 bis 42 Monate) nach der operativen Behandlung wurden die Patienten zur letzten klinischen Nachkontrolle, Evaluation mittels Fragebogen (*Spine Tango* Nachuntersuchung 2011, *Spine Tango* COMI 2008, *Neck Disability Index* (NDI)) sowie Anfertigung konventioneller Röntgenaufnahmen erneut einbestellt.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es handelt sich bei unseren Studienteilnehmern um Patienten, die an einer therapieresistenten Radikulopathie bzw. *Degenerative Disk Disease* (DDD) auf ein oder mehreren Höhen litten. Ein korrelierender Befund in der Bildgebung (Röntgen, MRT) auf einer oder maximal zwei Etagen an der Halswirbelsäule war ebenso notwendig wie ein Versagen der konservativen Maßnahmen. Die Patienten mussten sich für die operative Therapie in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf entschlos-

sen haben, volljährig und einwilligungsfähig sein und nach ausführlicher Aufklärung im Vorfeld der Probenentnahme schriftlich zustimmen. Ausgeschlossen waren all diejenigen, die nicht eingewilligt oder eine Operation abgelehnt haben. Ebenso durfte keine Vor-Operation auf dem Indexsegment bestehen.

### **2.1.2 Patientenkollektiv**

Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um 9 Patienten, die über einen Zeitraum von rund drei Jahren (35 bis 42 Monate) beobachtet wurden. Darunter waren 5 Frauen und 4 Männer, deren mittleres Alter zum Zeitpunkt der Operation rund 46 Jahre (29,1 bis 58,1 Jahre) betrug. 6 Patienten litten unter monosegmentaler DDD, während bei 3 Patienten bisegmental operiert werden musste. Somit wurden insgesamt 12 zervikale Bandscheiben standardisiert entnommen und in Anulus fibrosus und Nukleus pulposus (jeweils 4 Anteile) aufgeteilt, sodass pro entnommener zervikaler Bandscheibe 8 Anteile vorlagen. Dies entspricht 96 Gewebeproben. 92 davon konnten zur weiteren biochemischen Verarbeitung genutzt werden, die 4 übrigen Gewebeproben konnten nicht verwertet werden, da sie bei der Entnahme Schaden litten oder aufgrund von Fehlfärbung nicht auswertbar waren. Ein Patient konnte zur letzten Nachuntersuchung nicht einbestellt werden, da er zwischenzeitlich tödlich verunfallt war.

### **2.1.3 Fragebögen**

Für die klinische Evaluation in der Vor- und Nachuntersuchung haben wir zusätzlich zu den klinikinternen Standards Fragebögen des internationalen Wirbelsäulenregisters *Spine Tango* verwendet. Dieses Register steht unter der Schirmherrschaft der *EUROSPINE* (eine europäische Wirbelsäulengesellschaft, die 1998 in Innsbruck gegründet wurde) in Kooperation mit der *Swiss RDL - medical Registries and Data Linkage* am Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern in der Schweiz. *Spine Tango* wurde im November 2002 gegründet als sich stetig weiterentwickelnde Plattform für Ärzte, Lehr- und Forschungseinrichtungen und die Industrie. Durch fortlaufende Dokumentation sollen dabei neue Erkenntnisse über Effizienz, Sicherheit und die Wirtschaftlichkeit neuer Techniken und Technologien gewonnen werden. Die verwendeten Fragebögen

entsprechen der jeweils aktuellsten zugänglichen Version ([www.eurospine.org](http://www.eurospine.org)). Bei der präoperativen Untersuchung kamen der *Neck Disability Index* (NDI) und die *Visual Analog Scale* (VAS) zum Einsatz, während bei der letzten Nachuntersuchung *Spine Tango Nachuntersuchung 2011*, *Spine Tango COMI 2008* sowie NDI und VAS verwendet wurden.

#### *Spine Tango Nachuntersuchung 2011*

Ist ein durch ärztliches Personal auszufüllender Erfassungsbogen über das Erreichen der wesentlichen Operationsziele, Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bzw. Auftreten von Komplikationen.

#### *Spine Tango COMI 2008*

Der COMI (*Core Outcome Measures Index*) ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Patienten. Er wurde ursprünglich von Deyo et al. (Deyo et al., 1998) vorgeschlagen und von Mannion et al. (Mannion et al., 2005) und Ferrer (Ferrer et al., 2006) als Messinstrument für das *Outcome* validiert. Diese Empfehlungen wurden von Mannion et al. bis zur heutigen Form des COMI weiterentwickelt. Er ist auch in deutscher Sprache validiert.

#### *Neck Disability Index* (NDI)

In diesem Fragebogen wird anhand von 10 Punkten eine Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich der Beeinträchtigung aufgrund von Nackenschmerzen vorgenommen. Seit seiner Veröffentlichung 1991 durch Vernon und Mior ist er der am weitesten verbreitete und übersetzte Fragebogen für Nackenschmerzen und besitzt eine hohe Test-Re-Test Reliabilität (Vernon, Mior, 1991). In ihm werden 10 Bereiche des täglichen Lebens abgefragt (z.B.: Heben, Lesen, Konzentration, Arbeiten, Schlafen). Pro Item werden 5 Fragen gestellt, die mit 0 bis 5 Punkten bewertet werden. Die Gesamtsumme wird ins Verhältnis zur maximal möglichen Punktzahl (50) gesetzt. Das heißt, die erreichte Punktzahl wird durch die mögliche Maximalpunktzahl (50) geteilt und anschließend mit 100 % multipliziert. Dieser errechnete Prozentwert ergibt den *Score* im NDI, infolgedessen sich die Schwere des Krankheitsbildes ergibt. Darüber hinaus lässt sich mit dem NDI im Verlauf auch feststellen, ob eine für den Patienten klinisch relevante Änderung eingetreten ist. In einer prospektiven Untersuchung an 505 Patienten, die an der HWS operiert wurden, konnte mit einer Nachuntersuchung von mindestens einem Jahr gezeigt

werden, dass die kleinste für den Patienten spürbare Änderung (*minimum clinically important difference*, MCID) einen Wert von 8 Punkten im NDI, und eine für den Patienten relevante Änderung (*Substantial Clinical Benefit*) einen Wert von 10 Punkten im NDI einnimmt (Carreon et al., 2010). An nicht operierten Patienten mit chronischen Nackenschmerzen zeigte sich an einem Kollektiv von 76 Patienten ein vergleichbarer Wert für die kleinste erfassbare Veränderung (*minimal detectable change*, MDC) von 8,4 Punkten (Jorritsma et al., 2012). Der NDI kann bei der Erstbefundung als auch bei der Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Wir benutzten ihn in der deutschen Version, die nachgewiesenermaßen ein reliables und valides Instrument darstellt (Bremerich et al., 2008).

Für die von Vernon und Mior vorgegebene Interpretation der Ergebnisse gilt, je höher der Score, desto stärker ist die durch den Patienten selbst eingeschätzte Beeinträchtigung (Vernon, Mior, 1991).

Ein Score von 0-8% (entspricht 0-4 Punkte) charakterisiert Patienten, die keine Einschränkungen aufweisen und ihre alltäglichen Aktivitäten gut bewältigen können. Normalerweise benötigen sie keine medizinische Behandlung, da die Symptomatik gering ausgeprägt ist.

10-28% (entspricht 5-14 Punkte) kennzeichnet Patienten mit leichter Einschränkung.

Ein Score von 30-48% (entspricht 15-24 Punkte) macht deutlich, dass die Patienten bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten mäßig eingeschränkt sind sowie eine verstärkte Schmerzsymptomatik vorliegt.

Bei einem Score von 50-68% (entspricht 25-34 Punkte) liegen starke Beeinträchtigungen vor, welche die Gestaltung des Alltags erheblich einschränken.

Ab einem Score von 70-100% (entspricht 35-50 Punkte) sind die Patienten erheblich eingeschränkt.

### *Visual Analog Scale (VAS)*

Um die Intensität der subjektiv empfundenen Schmerzen im Nacken als auch in den Armen zu quantifizieren, haben wir die visuelle Analogskala VAS eingesetzt (s. Abb. 4). Diese Schmerzskala wird mittels einer Linie dargestellt, wobei deren Endpunkte „kein Schmerz“ und „stärkste vom Patienten vorstellbare Schmerzen“ bedeuten. Die funktionellen Beeinträchtigungen bleiben dabei unberücksichtigt. Der von den Patienten angezeigte Punkt auf der Linie wird durch den Auswertenden mittels einer Skala zwischen 0 und 10 quantifiziert. Die VAS hat eine hohe Validität und Reliabilität (Lara-

Muñoz u. a., 2004). Der MCID liegt hier bei 3 Punkten, der SCB bei 4 (Carreon et al., 2010).

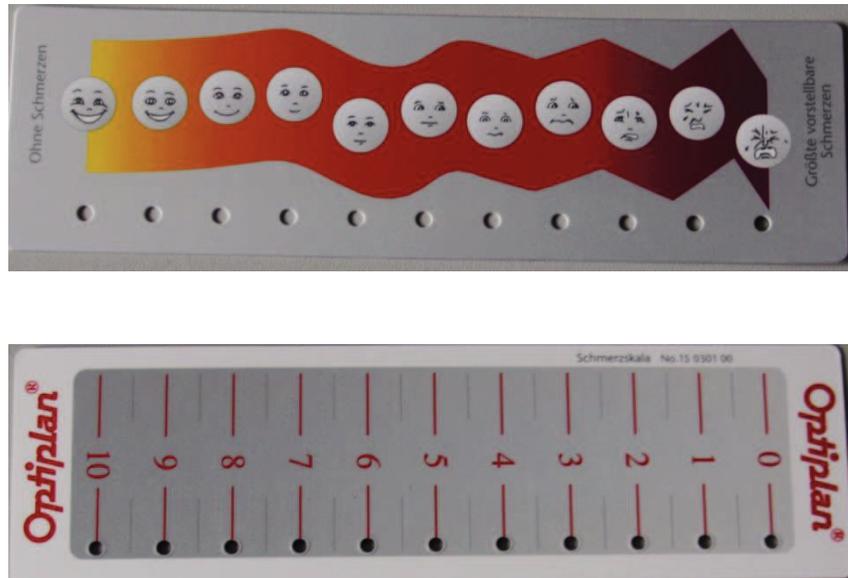


Abbildung 4: Vorder- und hintere Ansicht der *Visual Analog Scale*, VAS.

## 2.2 Präoperative Befunde

### 2.2.1 Klinik

In der neurochirurgischen Untersuchung wurde präoperativ neben dem bekannten Schmerzsyndrom ein möglicher Ausfall von sensiblen oder/und motorischen Fasern der zervikalen Nervenwurzel erfasst. Dabei wurde untersucht, ob sich die anamnestischen Schmerzen und Symptome mit den erhobenen Befunden auf ein Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Nervenwurzeln festlegen lässt. Diese mussten dann mit den Befunden im MRT korrelieren. Das bedeutet zum Beispiel, dass bei einer Irritation der Nervenwurzel C6 der Unterarmbeuger abgeschwächt war, das Hautareal an Daumen und radialem Unterarm eine verminderte oder gestörte Sensibilität aufwies und die Schmerzstraße in den Daumen reichte. Im MRT Bild musste dann eine Kompression der Nervenwurzel C6, zum Beispiel durch einen Bandscheibenvorfall C 5/6, vorliegen.

### 2.2.2 Radiologische Auswertung

Die radiologischen Befunde wurden präoperativ im Rahmen der üblichen Abklärung vor einem Eingriff erhoben. Im allgemeinen wurden Röntgenbilder der Halswirbelsäule im anteroposterioren und im lateralen Strahlengang angefertigt. Um Aussagen über mögliche Mehrbeweglichkeiten der HWS zu erhalten, kamen zusätzlich Aufnahmen in Inklination und Reklination hinzu. Bei jedem Patienten lag ein T<sub>2</sub>-gewichtetes MRT vor, welches teilweise bereits ambulant erstellt wurde.

#### Beurteilung des Degenerationsgrades im Röntgenbild nach Kettler

Um den zervikalen intradiskalen Degenerationsgrad feststellen und quantifizieren zu können, benötigt man ein für die zervikale Bandscheibe geeignetes *Scoring System*. Es gibt zwei etablierte zuverlässige Systeme für die quantitative sowie qualitative Einteilung der zervikalen Bandscheibendegeneration, nämlich das von Kellgren (Kellgren, 2005) und Kettler (Kettler et al., 2006).

Wir haben uns für die Einteilung nach Kettler (Kettler et al., 2006) entschieden, da es sich hierbei um ein objektives numerisches *Scoring System* zur Quantifizierung der zervikalen Bandscheibendegeneration in der seitlichen Röntgenaufnahme handelt. Um dieses radiologische *Scoring System* zu validieren, wurden zervikale Bandscheiben an makroskopischen Kadaverschnitten begutachtet und ihr tatsächlicher Degenerationsgrad ermittelt, welcher mit der radiologischen Beurteilung verglichen wurde. Dieser echte Degenerationsgrad wurde in 64 % der Fälle unterschätzt aber nie überschätzt mit einem Kappa Koeffizienten von  $\kappa=0.599$ . Es ist valide und reliabel und zeigt eine gute *inter-observer Übereinstimmung* in der Quantifizierung des Degenerationsgrades mit  $\kappa=0.897$  (Kettler et al., 2006). In 86% der Fälle stimmten die erfahrenen Bewerter in der Beurteilung der Degenerationsgrade überein. In den verbleibenden 14% gab es nur geringe Abweichung (Kettler et al., 2006).

Vom Untersucher werden 3 Variablen in der seitlichen Röntgenaufnahme beschrieben. Nämlich der Höhenverlust der Bandscheibe (Details siehe Tabelle 2), die Ausprägung von Osteophyten sowie das Auftreten einer diffusen Endplattensklerose. Für jede Vari-

able werden jeweils 0 bis 3 Punkte vergeben und anschließend die Summe ermittelt. Aus dieser wird der Gesamtdegenerationsgrad bestimmt, der von Grad 0 (keine Degeneration) bis Grad 3 (schwere Degeneration) reicht.

	Höhenverlust der Bandscheibe	Osteophytäre Formationen	Diffuse Sklerose	Gesamtgrad der Degeneration
Definierte Einteilung der jeweiligen Kategorie	Anteriorer und posteriorer Höhenverlust in Anbetracht der Diskushöhe vor Degeneration	Keine Osteophyten: 0 Punkte	Keine Sklerosen: 0 Punkte	Summe der Punkte aus Höhenverlust, Osteophytäre Formationen und Diffuse Sklerose
		< 2 mm: 1 Punkt	50% teilweise oder ganz beteiligt: 1 Punkt	
		≥ 2 mm aber <4 mm: 2 Punkte	>50% teilweise oder ganz beteiligt: 2 Punkte	
		≥ 4 mm: 3 Punkte		
Bewertung der jeweilig erreichten Kategorie				
	0 = 0%	0 = 0 Punkte	0 = 0 Punkte	0 Punkte = Grad 0 (keine Degeneration)
	1 = <33%	1 = 1-4 Punkte	1 = 1 Punkt	1-3 Punkte = Grad 1 (schwache Degeneration)
	2 = ≥ 33 aber <66%	2 = 5-8 Punkte	2 = 2 Punkte	4-6 Punkte = Grad 2 (moderate Degeneration)
	3 = ≥ 66%	3 = 9-12 Punkte	3 = 3-4 Punkte	7-9 Punkte = Grad 3 (schwere Degeneration)

Tabelle 2: Beurteilung des diskalen Degenerationsgrades im Röntgenbild nach Kettler et al. (Kettler et al., 2006).

Um den Höhenverlust der zu untersuchenden Bandscheibe zu beurteilen, wird zunächst die aktuelle Diskushöhe bestimmt. Hierzu werden die anterioren und posterioren Eckpunkte der angrenzenden WK als die Punkte festgelegt, welche die größte Entfernung zum Mittelpunkt des jeweiligen WK haben. Anschließend wird die Strecke zwischen den 4 Eckpunkten der angrenzenden WK und der Mittellinie des Intervertebralraumes gemessen. Die beiden vorderen Strecken werden nun addiert, sie bilden in ihrer Summe die vordere Diskushöhe. Ebenso wird mit den hinteren Strecken verfahren, sie stellen die posteriore Diskushöhe dar (s. Abb. 5). Der Mittelwert aus beiden Höhen wird ins Verhältnis zum Durchmesser des kranialen Wirbelkörpers gesetzt (Kettler et al., 2006).

In einem nächsten Schritt wird dieser Wert mit denen einer Normalpopulation ohne degenerative Veränderungen verglichen. Die Normalwerte basieren auf von Frobin (Frobin et al., 2002) ermittelten Schätzwerten.

Osteophytäre Formationen: zunächst wird die Anzahl der Osteophyten an den 4 Ecken der angrenzenden Wirbelkörper gewertet und anschließend die Osteophytenlänge aufsummiert.

Diffuse Sklerose: Diese wird in ihrer Ausweitung in Richtung beider angrenzender WK, die jeweils in zwei Regionen unterteilt werden, beurteilt. Dabei wird die Anzahl der sklerotisch teilweise oder insgesamt veränderten Regionen summiert. Verdickte Endplatten werden nur gezählt, wenn ihre Grenze diffus ist.

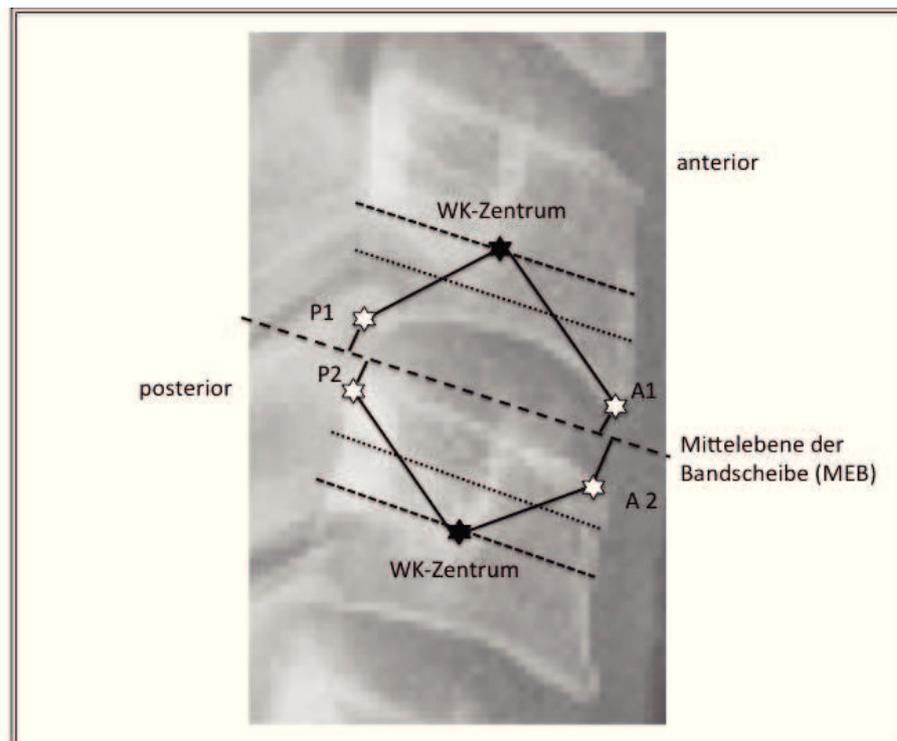


Abbildung 5: Beurteilung des Höhenverlusts und der Endplattensklerosezonen der Bandscheibe nach Kettler et al. (Kettler et al., 2006).

WK-Zentrum: Zentrum des Wirbelkörpers. P1: am entferntesten vom WK-Zentrum liegender Punkt an der posterioren Grundplatte. P2: am entferntesten vom WK-Zentrum liegender Punkt an der posterioren Deckplatte. A1: am entferntesten vom WK-Zentrum liegender Punkt an der anterioren Grundplatte. A2: am entferntesten vom WK-Zentrum liegender Punkt an der anterioren Deckplatte. MEB entspricht der Mittellebene durch die Bandscheibe (gestrichelte Linie). Die Höhe der Bandscheibe berechnet sich aus:  $(P1MEB + P2MEB + A1MEB + A2MEB) / 2$ . Zur Einteilung der Endplattensklerosezone wird die obere Hälfte des unteren WK und die untere Hälfte des oberen WK in je 2 Regionen aufgeteilt. Dadurch werden 4 Zonen, in denen sich die Endplattensklerose ausdehnen kann, definiert. Pro Zone kann bis zu einem Punkt vergeben werden, welche schlussendlich aufsummiert werden.

## Beurteilung des Degenerationsgrades im MRT nach Miyazaki

Eine weitverbreitete Methode zur bildgebenden Darstellung von Pathologien an der Halswirbelsäule ist das MRT. Zur Klassifizierung des Degenerationsgrades der zervikalen Bandscheibe haben wir uns für die Graduierung nach Miyazaki et al. (Miyazaki et al., 2008) entschieden. Analog zur etablierten Klassifikation lumbaler Bandscheibendegenerationen durch Pfirrmann et al. (Pfirrmann et al., 2001) wurde durch die Arbeitsgruppe um Miyazaki et al. (Miyazaki et al., 2008) ein *Scoring System* für Verschleißerkrankungen der diskalen Halswirbelsäule entwickelt und auf seine Reliabilität überprüft. Dazu wurden 300 zervikale Bandscheiben an T<sub>2</sub>-gewichteten sagittalen MRT Bildern ausgewertet. Da degenerative Veränderungen der Bandscheibe mit einer Verminderung an Proteoglykanen und Wasser einhergehen, sind laut Weidenbaum et al. (Weidenbaum et al., 1992) hierfür T<sub>2</sub>-gewichtete MRT Bilder sensitiver als T<sub>1</sub>-gewichtete. Auch andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass das MRT die sensitivste Methode ist, um pathologische intervertebrale Veränderungen anzuzeigen (Miyazaki et al., 2008; Pokhraj et al., 2015). Hier wurden durch vier Untersucher in verblindeter Art und Weise eine sehr gute Übereinstimmung mit einem intraobserver Kappa Koeffizienten von  $\kappa=0,907$  bis  $0,950$  und interobserver Kappa von  $\kappa=0,730$  bis  $0,826$  gezeigt. In rund 72 % der Fälle ergab sich eine vollständige Übereinstimmung. Ein Unterschied von 1 Grad zeigte sich bei 22.4%, von 2 Graden bei 3.3% und von 3 Graden bei 0.2% (Miyazaki et al., 2008).

Zur Bestimmung der Bandscheibendegeneration werden insgesamt 4 Merkmale beurteilt: die Signalintensität und die Binnenstruktur des Nukleus pulposus, die Unterscheidbarkeit zwischen Nukleus pulposus und Anulus fibrosus sowie die Höhe des Bandscheibenfachs. Je nach Ausprägung erfolgt anschließend die Zuordnung der Bandscheibe zu einem der 5 Degenerationsgrade (s. Tabelle 3).

Die präoperativ bereits ambulant angefertigten T<sub>2</sub>-gewichteten MRT-Sequenzen der zervikalen Bandscheiben wurden durch einen erfahrenen spinalen Neurochirurgen, einen erfahrenen Radiologen und zwei Doktoranden unabhängig von einander hinsichtlich ihrer Degeneration beurteilt und die entsprechende Graduierung entsprechend der Klassifikation nach Miyazaki et al. (Miyazaki et al., 2008) vorgenommen. Zu Beurteilungsunterschieden kam es dabei nicht, ein Fall war fraglich, der aber nach Diskussion einstimmig klassifiziert wurde. In einem Fall waren keine geeigneten T<sub>2</sub>-gewichteten MRT-Sequenzen vorhanden.

<b>NP: Signalintensität</b>	hyperintens	hyperintens	isointens	hypointens	hypointens
<b>NP: Binnenstruktur</b>	homogen, weiß	inhomogen mit horizontalem Band, weiß	inhomogen, grau bis schwarz	inhomogen, grau bis schwarz	inhomogen, grau bis schwarz
<b>NP-AF Unterscheidung möglich?</b>	ja	ja	nicht sicher	nein	nein
<b>Höhe der Bandscheibe</b>	normal	normal	normal bis vermindert	normal bis vermindert	kollabiert
<b>Grad</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Tabelle 3: Einteilung des zervikalen Degenerationsgrades der Bandscheibe im MRT nach Miyazaki et al. (Miyazaki et al., 2008). NP: Nukleus pulposus, AF: Anulus fibrosus, MRT: Magnetresonanztomographie.

## 2.3 Operatives Verfahren zur Bandscheibenentnahme

### VDE (Ventrale Diskektomie) mit Implantation eines Platzhalters

Die VDE ist vergleichbar mit der gut beschriebenen ACDF (anterior cervical disectomy and fusion) Operation. Bei dieser handelt es sich um eine Methode zur Dekompression von Rückenmark und/oder Nervenwurzeln der Halswirbelsäule mit Bandscheibenentfernung (McLaughlin et al., 2005) von ventral mit Einsatz eines Platzhalters zur Fusion, die gut etabliert und bei entsprechender Kenntnis mit einer geringen Komplikationsrate behaftet ist (Bauer, 1991). Sie kommt dann zum Einsatz, wenn konservative Behandlungsmethoden nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben.

Die Operation erfolgt in Rückenlagerung und unter Vollnarkose. Der Patient bekommt ein Kissen oder eine Rolle unter die Nacken- und Schulterpartie gelegt. Bei maximal zweisegmentaler Wirbelkörper-Darstellung wird die Haut parallel zu oder in den Halsfalten inzidiert; sollte eine mehrsegmentale Darstellung erforderlich sein, wird die Schnittebene längs vor dem M. sternocleidomastoideus geführt und kann, je nach benö-

tigter Ausdehnung, in Höhe des Mandibulawinkels beginnen und bis zum Manubrium sterni reichen (Bauer, 1991).

Das Platysma wird in Faserrichtung gespalten. Medial des M. sternocleidomastoideus sucht man die mittlere Halsfaszie auf und spaltet diese stumpf. Für eine gute Übersicht muss unter Umständen der M. omohyoideus durchtrennt werden. Beim weiteren Vorgehen in die Tiefe wird darauf geachtet, dass das zuvor ertastete Gefäß-Nervenbündel (A. carotis comm. V. jugularis interna und N. vagus) lateral zu liegen kommt. Trachea, Speiseröhre, Larynx und Schilddrüse werden nach medial verschoben. Nun stellt sich die Halswirbelsäule dar. Nach Durchtrennen der praevertebralen Faszie und Abschieben der seitlichen Halsmuskulatur im Zugangsbereich, kann das Index-Segment dargestellt werden. Eine Durchtrennung der A. thyroidea superior wird gegebenenfalls erforderlich, wenn man weiter nach kranial zum 2. und 3. Halswirbelkörper vordringen möchte (McLaughlin et al., 2005).

Anschließend werden die Wirbelkörper-Sperrer (Distractions Pins) zum Aufspreizen des Bandscheibenfachs und gleichzeitigen Aufrichten und Wiederherstellen der zervikalen Lordose eingesetzt. Danach wird ein Weichteil-Sperrer mit gezahnten Platten medial/lateral zum Auseinanderhalten des Gewebes eingesetzt.

Nach Einstellung des OP Mikroskops werden zunächst vorhandene Osteophyten ventral entfernt (zum Beispiel mit einer Hochgeschwindigkeitsfräse), um einen optimalen Zugang zum Bandscheibenfach zu erhalten. Die Oberflächenglättung der Wirbelkörpervorderseite ist erforderlich, um den Einsatz einer Platten-Stabilisierung vorzubereiten. Nun wird die Bandscheibe schrittweise entfernt. Bei unserer Proben-Entnahme wurde penibel auf die präoperative Festlegung der jeweils vier Quadranten für Anulus fibrosus und Nukleus pulposus Wert gelegt. Dazu wurde der Anulus mit einem Skalpell inzidiert und zunächst der vordere Bandscheibenanteil mittels Faszange entfernt und in separat beschriftete Gewebebehälter gelegt (Anulus fibrosus ventral rechts (AF-vR) und Anulus fibrosus ventral links (AF-vL)). Die Distraction wurde anschließend in ihrer Spannung angepasst, das restliche Bandscheibengewebe entsprechend der Aufteilung komplett entfernt, sodass pro Bandscheibe 8 Anteile vorlagen, welche in die jeweiligen Gefäße gegeben wurden. Die Anteile wurden wie folgt benannt: Nukleus pulposus ventral rechts (NP-vR), Nukleus pulposus ventral links (NP-vL), Nukleus pulposus dorsal rechts (NP-dR), Nukleus pulposus dorsal links (NP-dL), Anulus fibrosus ventral links (AF-vL), Anulus fibrosus ventral rechts (AF-vR), Anulus fibrosus dorsal rechts (AF-

dR) und Anulus fibrosus dorsal links (AF-dL) (s. Abb. 6). Nachfolgend wurden die Bandscheibenproben bei -80 Grad °C tiefgefroren.

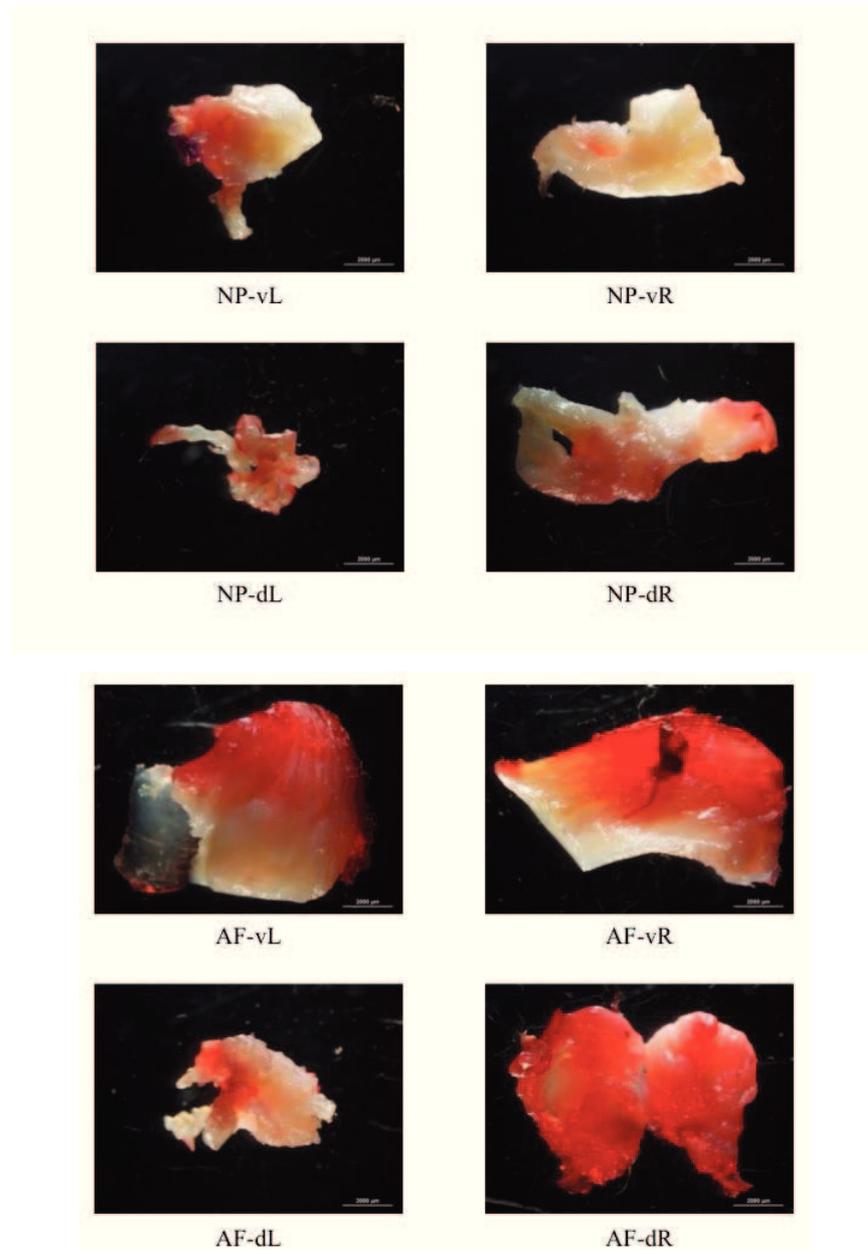


Abbildung 6: Beispielhafte Abbildung der Gewebeproben, die intraoperativ aus einer humanen zervikalen Bandscheibe gewonnen wurden. NP: Nucleus pulposus, AF: Anulus fibrosus, v: ventral, d: dorsal, L: links, R: rechts.

Bei der ACDF Operation werden, falls vorhanden, dorsale Osteophyten ebenfalls abgetragen. Anschließend wird das hintere Längsband unter vorsichtigem Anheben mit Stanzen unterschiedlicher Größe eröffnet und entfernt sowie eventuell sequestriertes Bandscheibenmaterial ebenfalls. Wenn eine ausreichende Dekompression des Rücken-

marks und der Nervenwurzeln erreicht ist, kann sich nun dem Vorbereiten des für den Platzhalter benötigten Implantatbettes zugewandt werden (McLaughlin et al., 2005). Zunächst müssen die Wirbelkörperendplatten mittels Hochgeschwindigkeitsfräse oder Kurette bearbeitet und von Knorpel befreit werden, um die Aufrechterhaltung der Zwischenbandscheibenhöhe zu gewährleisten und optimale Bedingungen für den Platzhalter und die angestrebte Fusion zu schaffen (in unserem Fall für den Einsatz einer Prothese oder eines Cages). Nach Einsetzen des ausreichend großen Platzhalters wird die Distraction der Wirbelkörper wieder aufgehoben und das Implantat sitzt primärstabil und soll im Verlauf die knöcherne Fusion des Wirbelsäulensegmentes ermöglichen. (Der Platzhalter kann aber auch beweglich sein im Sinne einer Bandscheibenprothese. Hierbei wird keine Fusion angestrebt. Daher spricht man von einer VDE mit Implantation eines Platzhalters.) Die Distractionspins werden entfernt und die entstandenen Löcher mit Knochenwachs verschlossen. Wenn nötig, wird nun mit der kleinstmöglichen Platte fixiert. Es gibt unterschiedliche Systeme, die verschieden gewinkelte Schrauben benutzen. Zum Wundverschluss wird das Platysma readaptiert und die Subkutan- und Hautschicht separat verschlossen (McLaughlin et al., 2005).

#### **2.4. Biochemisches Verfahren zur Quantifizierung der GAG (Blyscan)**

Um den GAG-Gehalt der zervikalen Bandscheibenkompartimente zu quantifizieren, wurde der Blyscan<sup>TM</sup> Sulfated Glycosaminoglycan Assay B 1000 (Biocolor Ltd., Carrickfergus, United Kingdom) eingesetzt. Hiermit können sulfatierte Glykosaminoglykane durch Bindung des Farbstoffs 1,9-Dimethylmethylenblau nachgewiesen und anschließend im Spektrophotometer quantifiziert werden. Die biochemische Analyse wurde durch erfahrene Mitarbeiter im Zentrum für Biochemie, Medizinische Fakultät der Universität Köln, am Institut für Biochemie II entsprechend den Herstellerangaben vorgenommen. Bei möglichen Abweichungen hiervon, wird dies erwähnt.

Zur weiteren Verarbeitung wurden die intraoperativ gewonnenen tiefgefrorenen Bandscheibenproben schonend bei Zimmertemperatur auf Eis aufgetaut. Anschließend wurden sie einzeln als Ganzes mit Hilfe eines Stereomikroskops mit Schwanenhalslampe

fotografiert (s. Abb. 7) und nachfolgend mittels eines Skalpell in 1mm große Stücke geschnitten.



Abbildung 7: Stereomikroskop (SMZ 1500, Nikon Corporation, Tokio, Japan) mit Schwanenhalslampe (Schott, Mainz, Deutschland).

Diese Teilstücke wurden über 20 Stunden bei 55°C im Inkubator (s. Abb. 8) getrocknet.



Abbildung 8: Inkubator (Heraeus, Hanau, Deutschland).

Im Vorfeld wurde überlegt, ob das Trocken- oder Nassgewicht der Proben die zuverlässigere Größe für das weitere Vorgehen darstellt. Da es sich beim Trockengewicht um

eine verlässlichere, wiederherstellbare Größe handelt, hat man sich hierfür entschieden. Die benötigte Trocknungszeit wurde in Vorversuchen bestimmt. Dazu wurden die Proben während des Trocknungsvorgangs wiederholt gewogen und festgestellt, dass nach 18 bis 20 Stunden das Gewicht bei allen Proben unverändert blieb. Die Trocknungszeit wurde daher auf 20 Stunden festgelegt, um anschließend das Gewicht der Proben (ca. 20.5 µg) sicher bestimmen zu können. Hierzu wurde die Analysewaage (s. Abb. 9) verwendet.



Abbildung 9: Analysewaage (Mettler Toledo, Greifensee, Schweiz).

Zur Herstellung der Standardproben enthielt das Assay-Kit eine GAG-Standardlösung (100 µg/ml). Aus dieser wurden Aliquots zur Referenzierung mit je 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0 und 5,0 µg GAG hergestellt. D.h. von dem zu bestimmenden Stoff (Analyt) wurden unterschiedlich konzentrierte bekannte Lösungen hergestellt, welche anschließend zur Erstellung der Kalibrierungskurve (s. Abb. 14) benötigt wurden. In Vorversuchen hatte sich die Notwendigkeit gezeigt, zusätzlich eine Standardprobe mit 0,5 µg GAG herzustellen, um auch im unteren Bereich der Kalibrierungskurve verlässliche Aussagen treffen zu können. Zur Herstellung der Standards wurden die Eppendorf-Röhrchen mit deionisiertem Wasser auf 100 µl aufgefüllt. Hierzu wurde kein Puffer verwendet, wie vom Hersteller ebenfalls als Möglichkeit angegeben, da man mögliche Verschiebungen im Absorptionsspektrum vermeiden wollte.

Die Negativprobe bestand aus deionisiertem Wasser.

Zunächst wurde eine Pufferlösung wie folgt hergestellt:

0,2 M Natriumphosphatpuffer ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  -  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; pH 6.4) wurden in ein Reagenzglas pipettiert und anschließend  
0,1 M Natriumacetat  
0,01 M  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  und  
0,005 M Cystein HCl hinzugegeben.

Zur weiteren Herstellung des Papain-Extraktionsreagenz wurden 4,9 U/ml Papain von *Carica papaya* (Papaya, Sigma Aldrich, *product code* P76220) im Puffer gelöst.

Anschließend wurden die Gewebeproben zur Suspension in 50 Volumenprozent (vol%) Papain-Extraktionsreagenz (*papain extraction reagent*) gegeben und im Inkubator für 22,5 Stunden bei 60°C inkubiert (s. Abb. 8). Hierin wurde von den Herstellerangaben abgewichen, da sich zeigte, dass die angegebene Dauer von 18 Stunden nicht immer ausreichend war, sondern eine in Vorversuchen ermittelte Zeitspanne von 22,5 benötigt wurde.

Im Anschluss daran wurde jedes Zentrifugen-Röhrchen bei 10 000 x g für 20 Minuten in der Mikrozentrifuge zentrifugiert (s. Abb. 10), sodass sich keine Feststoffe mehr im Überstand (gelöste GAG) befanden.



Abbildung 10: Mikroliterzentrifuge (Zentrifuge Z233 M-2, Hermle Labortechnik GmbH, Wehingen, Deutschland).

Vom Überstand wurde 1  $\mu\text{l}$  entnommen und in einem Reagenzglas mit 100  $\mu\text{l}$  deionisiertem Wasser verdünnt. Im Herstellerprotokoll des Blyscan Glycosaminoglycan Kit wird die Entnahmemenge von 10-100  $\mu\text{l}$  des Überstandes empfohlen. Da der Assay ebenfalls für die Messung des GAG-Gehalts in Zellen geeignet ist, die insgesamt geringere Mengen an GAG enthalten, sind hier höhere Konzentrationen sinnvoll. In unserem Fall zeigte sich jedoch in einigen Vorversuchen, dass sich bei dieser verwendeten Überstandsmenge das Absorptionsspektrum nicht mehr genau ermitteln ließ, da es sich außerhalb des aussagekräftigen Bereichs der Eichkurve befand, was eine weitere Verdünnung notwendig machte. Folglich wurde die Entnahmemenge des Überstandes im Vorfeld auf unser Probengewebe abgestimmt.

Nach Zugabe von je 1 ml Blyscan Färbereagenz in jedes Probenröhrchen, jedes Standardröhrchen und die Negativprobe (0-Wert), wurden diese 30 Minuten lang mittels Taumel-Schüttler behutsam geschüttelt (s. Abb. 11). Es bildete sich nun der Glycosaminoglykan-Farb-Komplex, der präzipitierte.

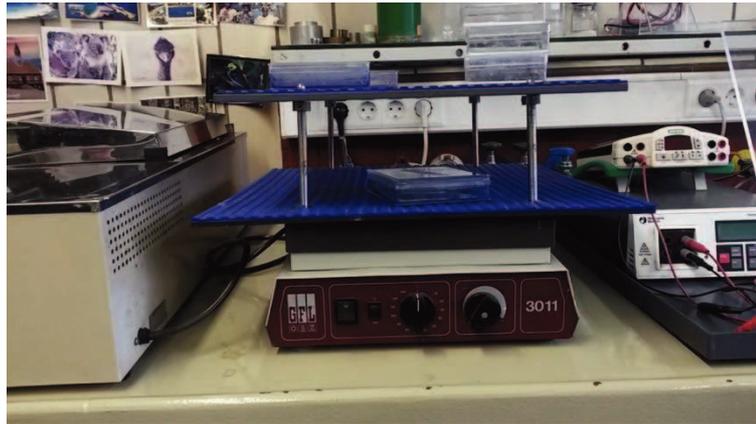


Abbildung 11: Taumel-Schüttler (Taumelschüttler 3011, Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel, Deutschland).

Durch Zentrifugieren bei  $16000 \times g$  für 10 Minuten (s. Abb. 10) wurde dieser komplett von dem löslichen ungebundenen Farbstoff abgeschieden. Der Überstand wurde verworfen.

Anschließend wurde der GAG-Farb-Komplex in 0,5 ml Dissoziationsreagenz (Blyscan Dissociation Reagent) gelöst. Unter 10minütigem leichtem Schütteln entstand eine homogene Lösung.

Zum Schluss erfolgte die Messung der Absorption im Spektrophotometer. Dazu wurden in die Nöpfchen einer 96 Well-Mikrotiterplatte 200  $\mu\text{l}$  der Proben, der Standardproben und der Negativprobe pipettiert (s. Abb. 12). Dies erfolgte langsam, um eventuelle Schaumbildung zu vermeiden, welche die Absorptionsmessung beeinträchtigen kann.

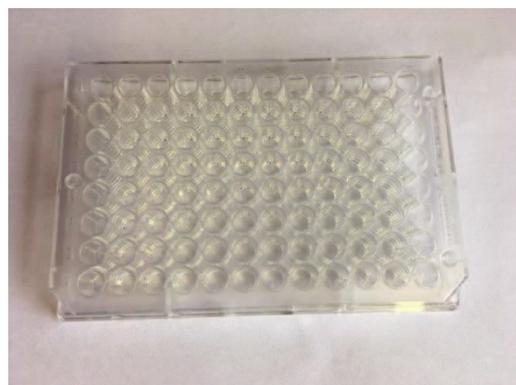


Abbildung 12: 96-Well-Mikrotiterplatte: Kunststoffplatte mit insgesamt 96 Nöpfchen, welche in Reihen und Spalten angeordnet und beschriftet sind.

Nachfolgend wurde die Absorption im Spektrophotometer (s. Abb. 13) bei einer Wellenlänge von 656 nm gemessen. Alle Proben, Standardproben und die Negativprobe wurden 2 bis 3fach gemessen. Die mögliche Absorption durch die Reagenzgläser selbst wurde ermittelt, um diese von den Werten der Proben und Standards zu subtrahieren. Sie sollte unter 0,1 Units betragen.

Der Hersteller fordert eine mindestens zweimalige Messung, jedoch wurden auch Dreifachmessungen durchgeführt, um genauere Messergebnisse zu erhalten. Anschließend wurde jeweils der Mittelwert errechnet.



Abbildung 13: Spektrophotometer (Infinite M 1000, Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz).

Bei bekannter Konzentration der Standards konnte nun durch deren gewonnenen Absorptionsmesswerte eine Eichkurve (s. Abb. 14) erstellt werden. Mithilfe dieser beinahe linearen Eichkurve konnte wiederum von den Absorptionsmesswerten der Proben auf die GAG-Konzentration rückgeschlossen werden konnte. Der Blyscan Assay<sup>TM</sup> detektiert einen minimalen Absorptionswert von 0,1 Units bis zu einem maximalen Absorptionswert von 1,5 Units. Höhere Absorptionswerte weichen von einer linearen Korrelation ab und wurden daher nicht verwertet. Im Anhang ist eine Tabelle mit den mittleren Werten der Absorptionsmessungen und des GAG-Gehalts sowie deren Standardabweichungen für jede Bandscheibenprobe aufgeführt (s. Tabelle A).

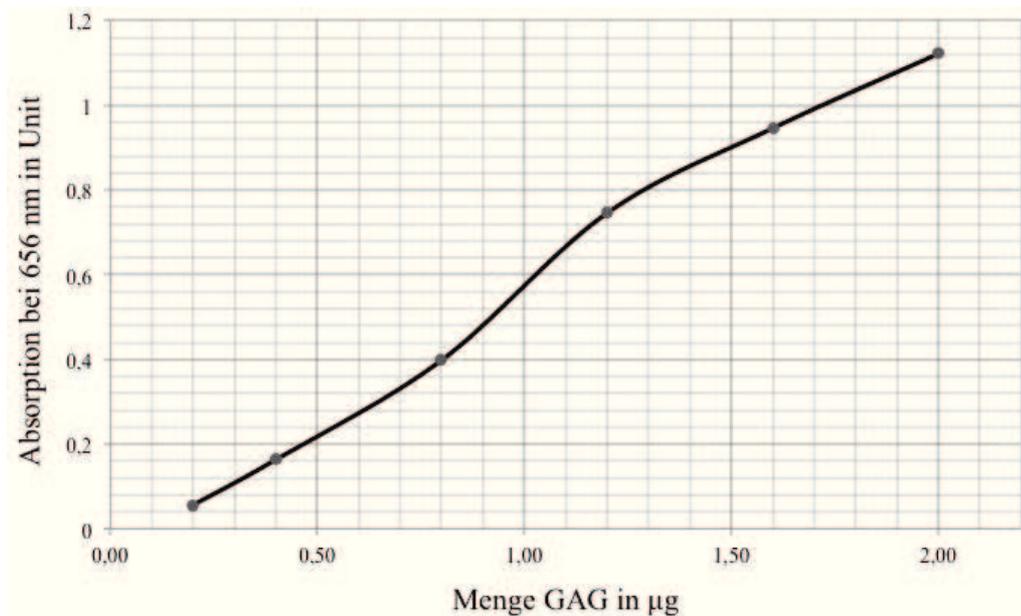


Abbildung 14: Kalibrierungskurve.

## 2.5 Nachuntersuchungen

### 2.5.1 Klinik

Um eventuell vorhandene neurologische Defizite zu erfassen, ist bei degenerativen Halswirbelsäulenerkrankungen die klinisch-neurologische Untersuchung wichtig. Die von uns durchgeführte und durch einen erfahrenen Neurochirurgen überprüfte klinische letzte Nachuntersuchung (circa 3 Jahre nach OP) umfasste die Anamnese, die Inspektion des Gangbildes, die Reflexe, die Kraftprüfung, die Prüfung von Muskeltonus und -trophik, die Sensibilitätsprüfung und die Bewegungsumfangsmessung der HWS.

Des Weiteren wurden Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule im anteroposterioren und im lateralen Strahlengang angefertigt sowie in Inklination und Reklination. Für die Evaluation kamen die Fragebögen *Spine Tango* Nachuntersuchung 2011, *Spine Tango COMI* 2008 und *NDI* zur Anwendung, die Überprüfung des subjektiven Schmerzempfindens erfolgte mittels *VAS Nacken* und *VAS Arm*.

#### Anamnese

Die Patienten wurden hinsichtlich des bisherigen postoperativen Verlaufs und ihres aktuellen Beschwerdebildes befragt. Besonderer Schwerpunkt lag hierbei auf neurologi-

schen Auffälligkeiten sowie dem Schmerzstatus. Um Atrophien oder Haltungsanomalien festzustellen, wurde der Patient kurz inspiziert.

#### Beurteilung des Gangbildes und der Koordination

Wir haben das Stand- und Gangbild der Patienten zunächst unter normalen Bedingungen geprüft, wobei es sich um eine komplexe Interaktion zwischen Motorik, sensorischer Kontrolle und kognitiven Funktionen handelt. Die Patienten wurden aufgefordert, ohne Schuhe zu stehen, eine kurze Strecke bei selbstgewählter Geschwindigkeit hin- und nach 180-Grad-Wende wieder zurück zu gehen. Dann erfolgte die Prüfung unter erschwerten Bedingungen im Seiltänzerengang und anschließend mit geschlossenen Augen. Ferner wurde der Finger-Nase-Versuch eingesetzt.

#### Reflexprüfung

Folgende Muskeleigenreflexe wurden im Seitenvergleich geprüft und die über einen monosynaptischen spinalen Reflexbogen ausgelöste Muskelkontraktion nach ihrer Lebhaftigkeit beurteilt: Bizepssehnenreflex, Tricepssehnenreflex, Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex. Die Einteilung der Reflexantwort erfolgte in die Klassen normal (+), lebhaft (++), gesteigert (+++) und vermindert (-) bzw. fehlend (0).

Um Hinweise auf eine eventuelle Schädigung zentraler Motoneurone zu erhalten, haben wir die Patienten auf Pyramidenbahnzeichen untersucht. Das wichtigste Pyramidenbahnzeichen stellt das Babinski-Zeichen dar, das durch Entlangstreichen am äußeren Plantarrand des Fußes ausgelöst werden kann. Zusätzlich wurde nach dem Oppenheim-Zeichen (durch forciertes Entlangstreichen an der Tibiavorderkante) und Gordon-Zeichen (durch Druck auf die Wadenmuskulatur) als pathologische Reflexe gesucht.

#### Kraftprüfung

Wir haben die grobe Kraft der Patienten gegen Widerstand im Seitenvergleich überprüft. Armabduktion und -adduktion, Ellenbeugung und -streckung, Pro- und Supination, Fingerringchluss I-II und I-V, Hüftbeugung und -streckung, Kniebeugung und -streckung, Fußhebung und -senkung sowie die Zehenhebung waren Inhalt der Prüfung. Die Graduierung des Kraftgrades der Muskeln erfolgte nach dem *Medical Research Council* (MRC) von 1943 (Matthews, 1977). Bei dieser nicht linearen Ordinalskala sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Kraftgraden nicht gleich groß. Abstufungen werden durch Zwischenstufen (+ und -) vorgenommen (s. Tabelle 4).

<b>Kraftgrade nach MRC</b>	<b>Beschreibung des Kraftausfalls</b>
<b>0</b>	Abwesenheit von Muskelkontraktion, Völlige Lähmung = Plegie
<b>1</b>	Gerade eben sicht- oder tastbare Muskelkontraktion ohne Bewegungseffekt
<b>2</b>	Aktive Bewegung nach Ausgleich der Schwerkraft durch den Untersucher möglich
<b>3</b>	Aktive Bewegung oder Haltung gerade eben gegen die Schwerkraft ohne Unterstützung möglich
<b>4</b>	Aktive Bewegung oder Haltung gegen die Schwerkraft und leichten Widerstand möglich
<b>5</b>	Aktive Bewegung gegen deutlichen Widerstand möglich

Tabelle 4: Graduierung der Kraftgrade zwischen normaler Muskelkraft und völliger Lähmung des *Medical Research Council* (MRC), 1943.

#### Muskeltonus und -trophik der Arme und Beine

Zunächst haben wir die Muskulatur im Hinblick auf mögliche Paresen und Atrophien und begutachtet. Sodann haben wir die Patienten auf einen pathologisch erhöhten Muskeltonus (Spastik, Rigor) oder einen verminderten Muskeltonus (Hypotonie) untersucht. Die Patienten wurden aufgefordert, eine entspannte Haltung einzunehmen, unter welcher die Extremitäten in ihren Gelenken (Schulter-, Ellenbogengelenk; Hüft-, Kniegelenk) durch den Untersucher passiv bewegt werden konnten, um so den Dehnungswiderstand der Muskeln zu beurteilen. Die Untersuchung fand im Seitenvergleich statt.

#### Sensibilitätsprüfung

Zunächst haben wir die Oberflächensensibilität durch leichte Berührung der Haut mit dem Finger sowie das Schmerzempfinden mittels eines spitzen Holzstäbchens jeweils im Seitenwechsel überprüft. Die Lokalisationen von An-, Hyp- oder Hyperästhesie bzw. An-, Hyp- oder Hyperalgesie wurden in ein Schema der segmentalen Innervation der Haut (Dermatome) eingezeichnet (s. Abb. 15).

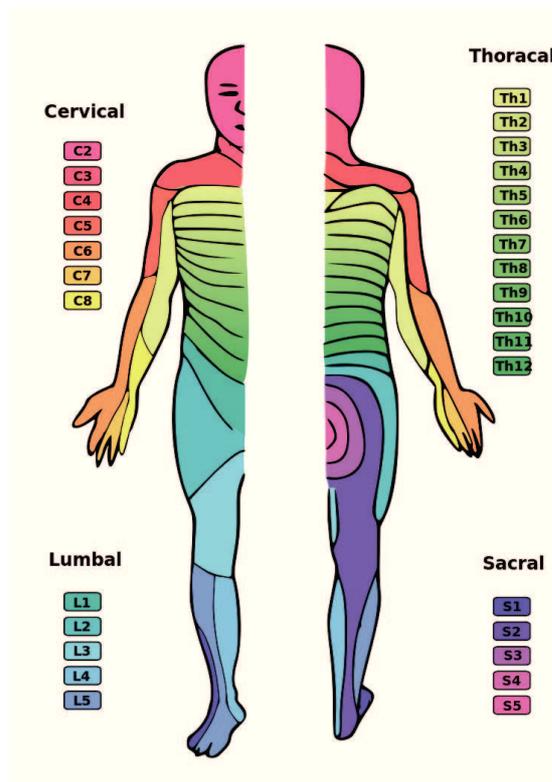


Abbildung 15: schematische Abbildung der Dermatome. Die segmentalen Hautareale, die von einem Rückenmarksnerven sensibel innerviert werden, sind im Bild beschriftet und farblich markiert (Stephan, 2016).

### Bewegungsumfangsmessung der HWS

Gemessen wurde die maximale Inklinaton und Reklination sowie die größtmögliche Rotation und Seitneigung des Kopfes mittels eines Winkelmessers (Goniometer). Die jeweils festgestellten Gradzahlen wurden in einer Tabelle (s. Tabelle 18) festgehalten.

### 2.5.2 Radiologische Bildgebung

Im Rahmen unserer Nachuntersuchung wurden konventionelle Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule im anteriorposterioren und lateralen Strahlengang sowie in Inklinaton und Reklination angefertigt. Hierbei kann in den betroffenen Segmenten insbesondere die Beweglichkeit überprüft werden.

Um die segmentalen Winkel im Indexsegment zu bestimmen und mit den präoperativ gemessenen Winkeln zu vergleichen, wurden mit dem softwareintegrierten Messverfahren PACS (Sectra Workstation, IDS 7, Version 18.1, Sectra AB, Schweden) die winkel-

bestimmenden Geraden zum einen an der Grundplatte des oberen angrenzenden Wirbelkörpers sowie an der Deckplatte des unteren angrenzenden Wirbelkörpers angelegt und in deren Verlängerung der Winkel des Schnittpunktes der Geraden gemessen. Zudem wurde der Abstand zwischen den Dornfortsätzen der an das Indexsegment angrenzenden Wirbelkörper in Inklination und Reklination gemessen (s. Tabelle 17).

## **2.6. Datenerfassung und Statistik**

Zur Datenerfassung kam das klinikinterne Patientendaten-Verwaltungsprogramm der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Düsseldorf zum Einsatz. Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel 2011 Version 14.7.0 verwaltet, ebenso teilweise Diagramme damit erstellt. Die analytische und deskriptive Statistik erfolgte mit freundlicher Hilfe durch den Zentralbereich für Bioinformatik und Biostatistik (CBIBs) des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wurde mit der Software R 3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien) durchgeführt. Die analytische Statistik der Nachuntersuchung erfolgte nach Absprache mit CBIBs in Eigenregie.

In der statistischen Analyse wurden multiple Paarvergleiche angewendet. Da bei der Durchführung mehrerer unabhängiger Tests auf einen Datensatz, wobei jeder einzelne ein Test zum lokalen  $\alpha$ -Niveau von 5% darstellt, der  $\alpha$ -Fehler inflationiert, z.B. bei 10 Tests auf 40%, werden, um ein multiples  $\alpha$ -Niveau von 5% gewährleisten zu können, p-Werte korrigiert. Diese Alpha Fehler Kumulierung existiert bei abhängigen und unabhängigen Tests, ist aber bei letzteren ausgeprägter. Im Verlauf der Analyse wurden abhängige und unabhängige Tests durchgeführt. Bei den unabhängigen Tests, z.B. MW Vergleich zwischen den einzelnen Quadranten wurden p-Werte mittels Tukey Korrektur adjustiert. Bei abhängigen Tests wurden die p-Werte aufgrund des explorativen Charakters der Studie nicht korrigiert. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha=0.05$  festgelegt.

Zur Unterstützung der Bearbeitung der bibliographischen Angaben wurde das Literaturverwaltungsprogramm Zotero eingesetzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienten und Proben

Die zu untersuchende Studiengruppe setzte sich aus 9 Patienten zusammen, deren konservative Therapien nicht zu einer anhaltenden Beschwerdefreiheit führten und deshalb nun die operative Therapie anstand. Das Alter der Gruppenteilnehmer betrug zum Zeitpunkt der Operation rund 46 Jahre (29,1 bis 58,1 Jahre). 4 Studienteilnehmer waren männlichen und 5 weiblichen Geschlechts. 6 Patienten litten unter monosegmentaler DDD, während bei 3 Patienten bisegmental operiert werden musste. Die Details zu den Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Tabelle 5 dargestellt.

Insgesamt wurden 12 Bandscheibensegmente standardisiert operativ entnommen. Dabei wurde jede Bandscheibe in AF und NP aufgeteilt und kuchenstückartig geviertelt. Somit konnten  $8 \times 12 = 96$  Proben für die weitere Untersuchung gewonnen werden. 4 davon konnten nicht weiterverwertet werden, da sie bei der Entnahme Schaden litten oder aufgrund von Fehlfärbung nicht verwertbar waren.

<b>Pat. Nr.</b>	1	1	2	3	3	4
<b>Alter</b>	58	58	53	30	30	41
<b>Geschlecht</b>	m	m	m	m	m	w
<b>HWS Segment</b>	C5/6	C6/7	C6/7	C5/6	C6/7	C6/7
<b>MRT - Summen-Score</b>	3	3	4	4	4	3
<b>Rö - Summen-Score</b>	2	2	2	2	1	1
<b>AF: mittlerer GAG Gehalt (ug/mg TG)</b>	126,8	116,9	143,8	194,1	125,7	146,2
<b>NP: mittlerer GAG Gehalt (ug/mg TG)</b>	159,2	197,7	169,1	177,8	167,1	176,9

<b>Pat. Nr.</b>	5	5	6	7	8	9
<b>Alter</b>	36	36	55	45	56	40
<b>Geschlecht</b>	w	w	w	m	w	w
<b>HWS Segment</b>	C4/5	C5/6	C5/6	C6/7	C4/5	C5/6
<b>MRT - Summen-Score</b>	3	3	4	3	entfällt	3
<b>Rö - Summen-Score</b>	2	2	2	2	2	1
<b>AF: mittlerer GAG Gehalt (ug/mg Gewebe, TG)</b>	113,0	123,5	102,1	110,4	120,2	198,6
<b>NP: mittlerer GAG Gehalt (ug/mg Gewebe, TG)</b>	159,1	187,3	122,6	156,7	140,4	268,1

Tabelle 5: Charakteristika der Studienteilnehmer sowie die Ergebnisse der korrespondierenden röntgenologischen und MR-morphologischen Klassifizierung und entsprechende Auswertung der biochemischen Analyse. Pat. Nr.: Patientenummer, AF: Anulus fibrosus, NP: Nucleus pulposus, HWS: Halswirbelsäule, MRT: Magnetresonanztomographie, Rö: Röntgen, GAG: Glykosaminoglykane, TG: Trockengewicht.

## 3.2 Biochemische Analyse

### 3.2.1. Vergleich des GAG-Gehalt im Anulus fibrosus zu Nukleus pulposus

In der biochemischen Analyse des operativ entfernten Bandscheibengewebes konnten wir feststellen, dass der mittlere GAG-Gehalt (in  $\mu\text{g}$  GAG/mg Gewebe, TG) im NP mit 169,9 (SD 37,3) signifikant ( $p=0,0002$ ) höher ist als im AF mit 132,4 (SD 42,2) (s. Abb 16 und Tabelle 6 und 7). Die statistische Analyse für einen Mittelwertvergleich erfolgte mit dem Welch-Test (T-Test, der inhomogene Varianzen berücksichtigt). Da, wie in den Boxplots zu sehen, die Varianzen für AF und NP voneinander abweichen, kann dieser angewendet werden (Field, 2013).

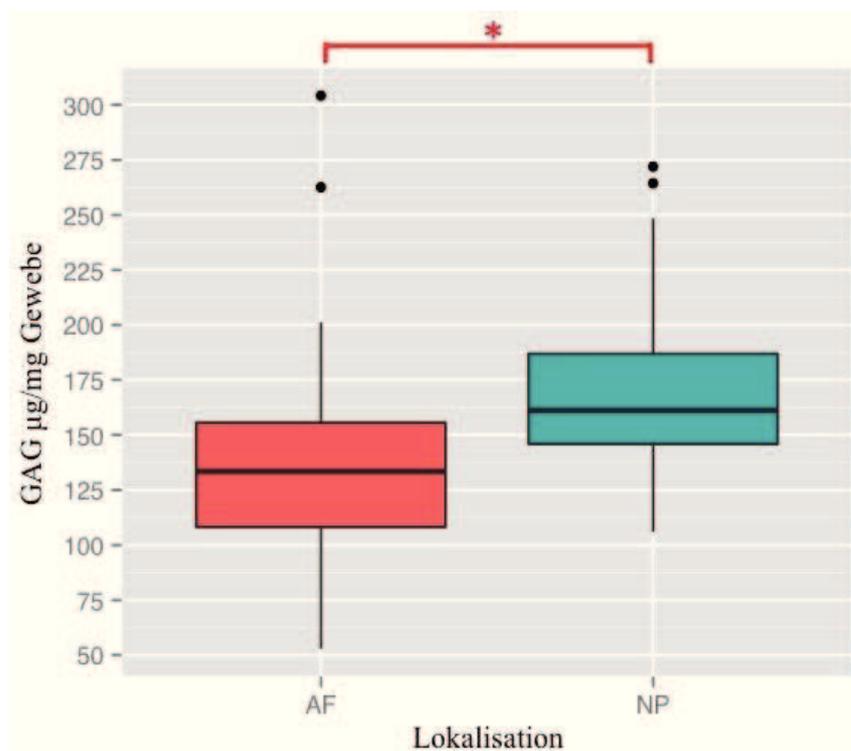


Abbildung 16: In dem Boxplot-Diagramm wird der Median, das untere und obere Quartil des mittleren GAG-Gehaltes (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) im AF (Anulus fibrosus) und NP (Nukleus pulposus) der humanen zervikalen Bandscheiben der Studienpopulation dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen werden mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet.

Lokalisation	Anzahl	Mittelwert	Varianz
AF	47	132,4	2219
NP	45	169,9	1371

Tabelle 6: Für die jeweilige Lokalisation (AF: Anulus fibrosus oder NP: Nukleus pulposus) wird die Anzahl der Bandscheiben, der mittlere GAG-Gehalt (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) und die Varianz angegeben.

Paarung	Teststatistik	FG	p-Wert
AF : NP	-3,877	86.75	0,0002

Tabelle 7: Es wird für die Paarung AF:NP der Teststatistikwert, die Anzahl der Freiheitsgrade und der p-Wert angegeben. AF: Anulus fibrosus, NP: Nukleus pulposus, FG: Freiheitsgrade.

### 3.2.2 Vergleich des GAG-Gehalt innerhalb des ventralen und dorsalen Anulus fibrosus und Nukleus pulposus

Im Vergleich der ventralen zu den dorsalen Anteilen des AF zeigte sich, dass der GAG-Gehalt (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) in den dorsalen Anteilen des AF mit  $p=0,0202$  statistisch signifikant höher ist als in den ventralen Anteilen (dorsaler AF rechts/links: 149,9/160,2 vs. ventraler AF rechts/links: 112,0/120,2).

Im NP zeigte sich nur eine Tendenz ( $p= 0,1771$ ) zugunsten eines höheren GAG-Gehalts in dessen ventralen Anteilen (ventraler NP rechts/links: 182,1/178,2 vs. dorsaler NP rechts/links: 152,4/164,0) (s. Abb. 17 und Tabelle 8 und 9). Da, wie in den Boxplots zu sehen, die Varianzen der Regionen voneinander abweichen, wurde hier der Games-Howell-Test für multiple Mittelwertvergleiche angewendet (Field, 2013).

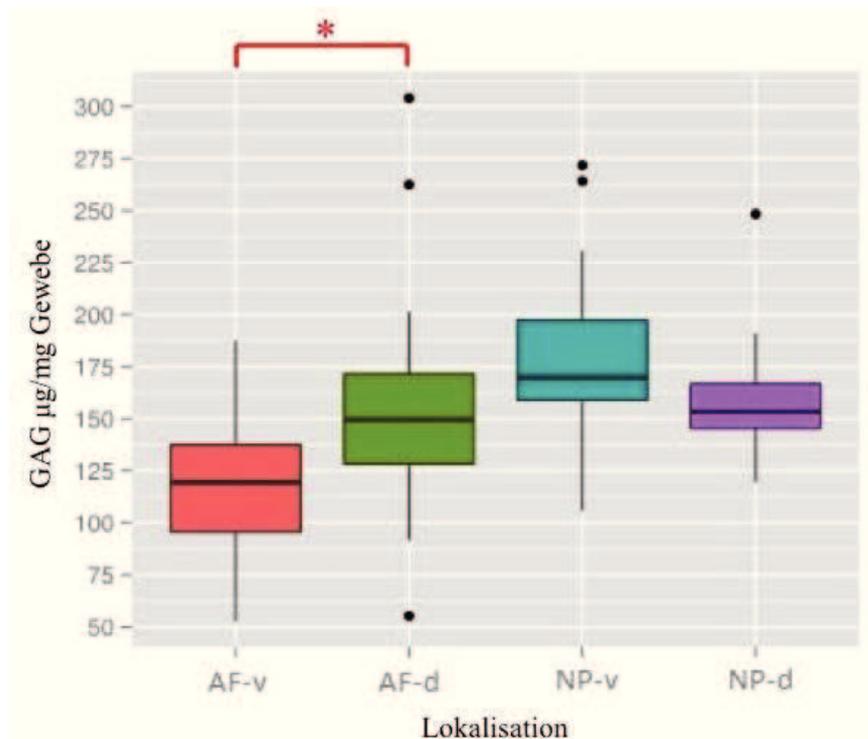


Abbildung 17: In dem Boxplot-Diagramm wird der Median, das untere und obere Quartil des mittleren GAG-Gehaltes (in µg/mg Gewebe) im ventralen und dorsalen Anulus fibrosus (AF-v, AF-d) und im ventralen und dorsalen Nukleus pulposus (NP-v, NP-d) der humanen zervikalen Bandscheiben der Studienpopulation dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen werden mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet.

Lokalisation	Anzahl	GAG-Gehalt rechts / links	Mittelwert	Varianz
AF-dorsal	23	149,9 / 160,2	155,3	2810,8
AF-ventral	24	112,0 / 120,2	116,1	968,0
NP-dorsal	22	152,4 / 164,0	158,2	683,0
NP-ventral	23	182,1 / 178,2	180,2	842,2

Tabelle 8: Anzahl der Bandscheiben, die Mittelwerte (in µg/mg Gewebe) und Varianzen aus den mittleren GAG-Werten aufgeschlüsselt nach Lokalisation im ventralen und dorsalen Anteil des Anulus fibrosus (AF) beziehungsweise des Nukleus pulposus (NP).

Paarung	Teststatistik	FG	p-Wert
AF-d : AF-v	3,075	35,24	<u>0,0202</u>
AF-d : NP-d	0,236	32,41	0,9953
AF-d : NP-v	1,751	42,18	0,3109
AF-v : NP-d	4,986	43,69	<u>0,0001</u>
AF-v : NP-v	5,842	40,01	<u>&lt;0,0001</u>
NP-d : NP-v	2,085	36,60	0,1771

Tabelle 9: Paarweiser Vergleich der GAG-Mittelwerte (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) unterschiedlicher Lokalisationen (AF: Anulus fibrosus, NP: Nukleus pulposus, v: ventral, d: dorsal). Zusätzlich sind für jede Paarung der Teststatistikwert, die Anzahl der Freiheitsgrade (FG) und der p-Wert (Signifikanz in kursiv-unterstrichen) angegeben.

### 3.2.3 Vergleich des GAG-Gehalt zwischen den 8 Quadranten von Anulus fibrosus und Nukleus pulposus

Um die Homogenität des GAG-Gehaltes innerhalb der zervikalen Bandscheibe (BS) zu überprüfen, wurden die 8 Bandscheibenkompartimente auf statistisch signifikante Unterschiede verglichen. Die Aufteilung der BS erfolgte in AF-vL (Anulus fibrosus ventral links), AF-vR (Anulus fibrosus ventral rechts), AF-dL (Anulus fibrosus dorsal links), AF-dR (Anulus fibrosus dorsal rechts), NP-vL (Nukleus pulposus ventral links), NP-vR (Nukleus pulposus ventral rechts), NP-dL (Nukleus pulposus dorsal links) und NP-dR (Nukleus pulposus dorsal rechts). Es wurde überprüft, für welche der 28 Paarungen aus den acht Quadranten die zugehörigen Mittelwerte signifikant voneinander abweichen. Da die Varianzen der einzelnen Quadranten voneinander abweichen, haben wir uns für den Games-Howell-Test für multiple Mittelwert-Vergleiche entschieden (Field, 2013). Überdies hält dieser Test das multiple Alpha-Niveau bestmöglich ein.

Wir beobachteten im Vergleich der sich entsprechenden Quadranten von AF und NP sowohl in den ventralen linken als auch rechten Quadranten des NP einen signifikant höheren GAG-Gehalt als in den entsprechenden ventralen Quadranten des AF (links:  $p=0,0072$ ; rechts:  $p=0,0211$ ) (s. Abb. 18, Tabelle 10 und 11).

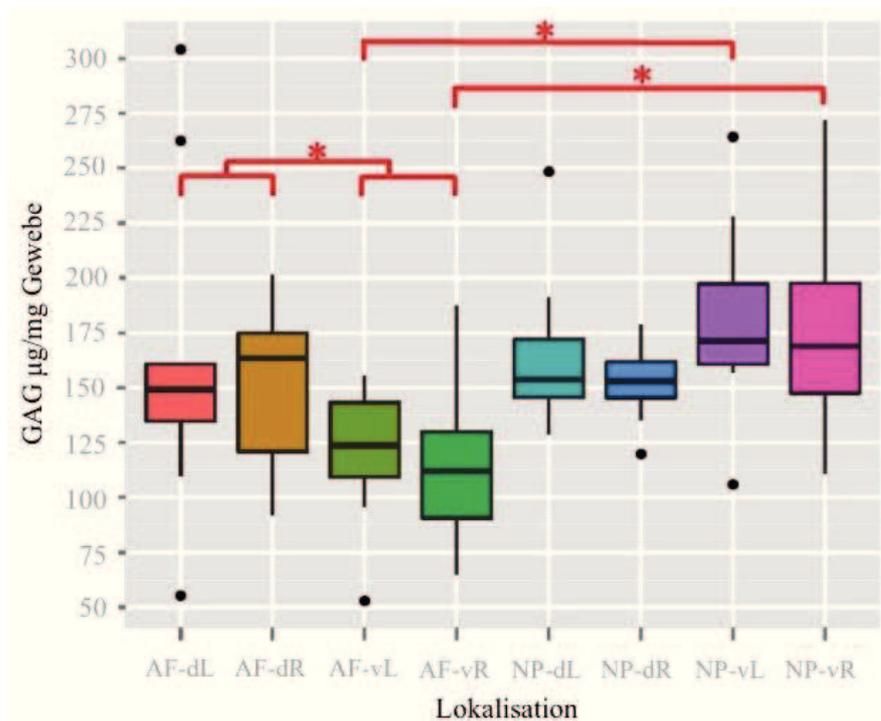


Abbildung 18: In dem Boxplot-Diagramm wird der Median, das untere und obere Quartil des mittleren GAG-Gehaltes (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) in den 8 Quadranten der humanen zervikalen Bandscheiben der Studienpopulation dargestellt. Dabei wird unterteilt in ventralen und dorsalen Anulus fibrosus jeweils links und rechts (AF-vL, AF-vR, AF-dL, AF-dR) und ventralen und dorsalen Nucleus pulposus jeweils links und rechts (NP-vL, NP-vR, NP-dL, NP-dR). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen werden mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet.

Lokalisation	Anzahl	Mittelwert	Varianz
AF-dL	12	160,2	4230,6
AF-dR	11	149,9	1466,7
AF-vL	12	120,2	807,0
AF-vR	12	112,2	1178,4
NP-dL	11	164,0	1091,9
NP-dR	11	152,4	268,4
NP-vL	12	182,1	1682,4
NP-vR	11	178,1	2193,5

Tabelle 10: Es werden die Anzahl der Bandscheiben, die Mittelwerte (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) und Varianzen aus den gemittelten GAG-Werten des jeweiligen Quadranten angegeben. AF: Anulus fibrosus, NP: Nucleus pulposus, d: dorsal, v: ventral, R: rechts, L: links.

Paarung	Teststatistik	FG	p-Wert
AF-vL : NP-dL	3,396	19,85	<u>0,0478</u>
AF-vL : NP-dR	3,366	17,85	0,0550
AF-vL : NP-vL	4,296	19,58	<u>0,0072</u>
AF-vL : NP-vR	3,549	16,21	<u>0,0419</u>
AF-vR : NP-dL	3,701	20,94	<u>0,0240</u>
AF-vR : NP-dR	3,649	16,06	<u>0,0350</u>
AF-vR : NP-vL	4,537	21,34	<u>0,0036</u>
AF-vR : NP-vR	3,834	18,25	<u>0,0211</u>

Tabelle 11: Paarweiser Vergleich der GAG-Mittelwerte (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) unterschiedlicher Lokalisationen (AF: Anulus fibrosus, NP: Nukleus pulposus, v: ventral, d: dorsal, R: rechts, L: links). Für jede Paarung werden der Teststatistikwert, die Anzahl der Freiheitsgrade (FG) und der p-Wert (Signifikanz in *kursiv* □*unterstrichen*) angegeben. Die restlichen Ergebnisse der möglichen 28 Paarungen sind in Tabelle C im Anhang aufgeführt.

### 3.2.4 Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf den GAG-Gehalt: Geschlecht

Zusätzlich wurden weitere mögliche Einflussfaktoren auf den GAG-Gehalt untersucht. Dabei wurde die Verteilung der GAG-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht (s. Abb. 18) aufgeschlüsselt und nach den oben bereits diskutierten Lokalisationen analysiert. Für beide Geschlechter zeigte sich in der deskriptiven Analyse ein ähnliches Bild. Im überwiegenden Teil der Proben ist der Gehalt an GAG im Nukleus höher als im Anulus. Im Anulus sind dorsal höhere GAG-Werte als ventral vorhanden. Im Nukleus sind ventral höhere GAG-Werte als dorsal feststellbar. Bei den Probanden weiblichen Geschlechts ist deutlich mehr Streuung erkennbar (s. Abb. 20).

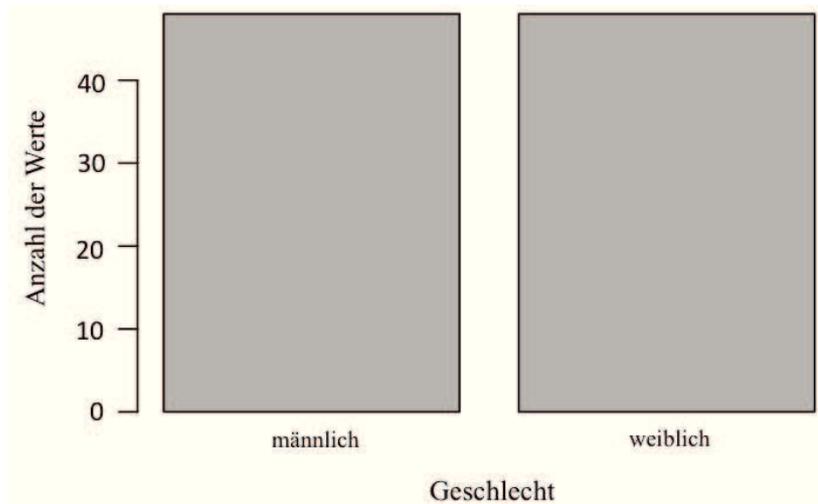


Abbildung 19: Aufteilung des Geschlechts der Patienten unter Berücksichtigung der Anzahl der entnommenen Bandscheiben. Für jede der 12 Bandscheiben gehen prinzipiell 8 Werte (1 für jede Lokalisation) ein.

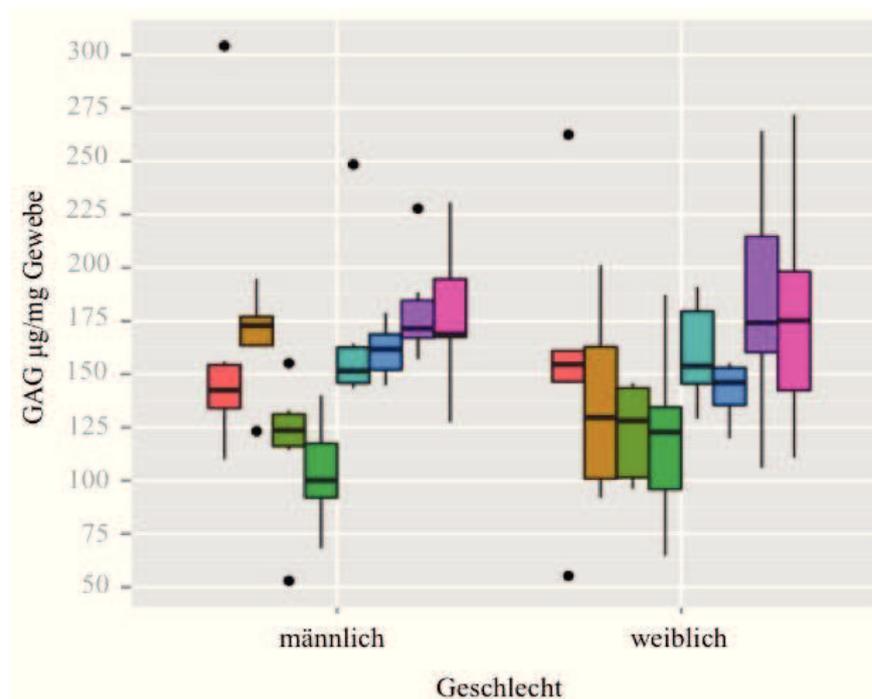


Abbildung 20: Es wird die Verteilung der mittleren gemessenen GAG-Werte (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Lokalisation dargestellt. Die Boxplots sind für jede Merkmalsausprägung (männliches und weibliches Geschlecht) folgendermaßen von links nach rechts angeordnet: AF-dL, AF-dR, AF-vL, AF-vR, NP-dL, NP-dR, NP-vL, NP-vR. AF: Anulus fibrosus, NP: Nucleus pulposus, v: ventral, d: dorsal, R: rechts, L: links.

### 3.2.5 Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf den GAG-Gehalt: Alter

Es wurde untersucht, ob das Alter des Patienten Einfluss auf den GAG-Gehalt der Bandscheibe hat, wobei in der deskriptiven Analyse festgestellt wurde, dass dieses den GAG-Gehalt nicht beeinflusst (s. Tabelle 12 und Abb. 21 und 22).

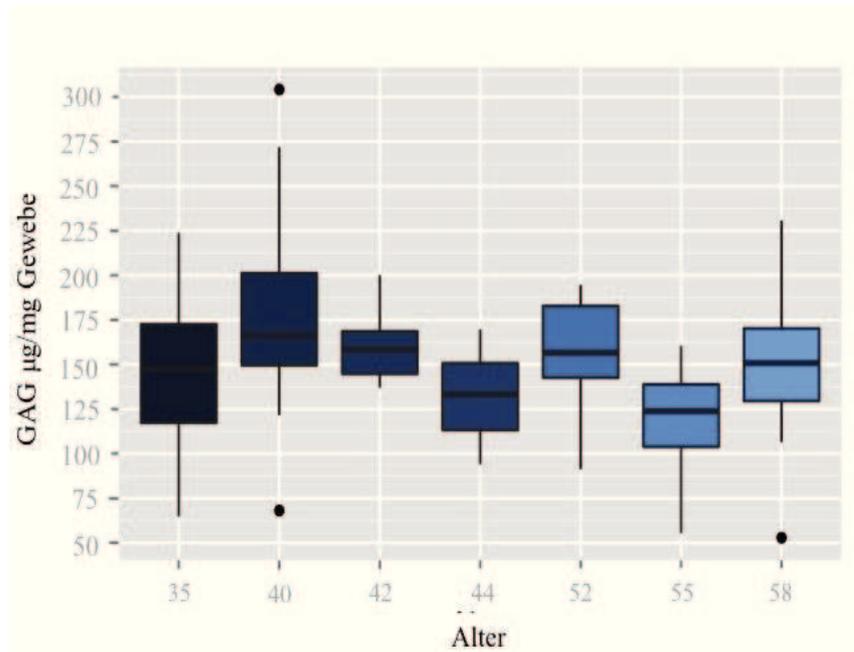


Abbildung 21: Die Boxplots zeigen die mittleren gemessenen GAG-Werte (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) in Bezug auf das Patientenalter (in Jahren).

<b>Pat. Nr.</b>	1	1	2	3	3	4	5	5	6	7	8	9
<b>AF/NP</b>	0,80	0,59	0,85	1,09	0,75	0,82	0,71	0,66	0,83	0,70	0,86	0,74
<b>Alter</b>	58	58	53	30	30	41	36	36	55	45	56	40
<b>MW AF/NP</b>	0,78			<b>SD</b>		0,13						

Tabelle 12: Angabe des AF/NP Quotienten der mittleren GAG-Werte von Anulus fibrosus (AF) und Nukleus pulposus (NP) in Abhängigkeit vom Patientenalter. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung Pat.Nr.: Patientennummer.

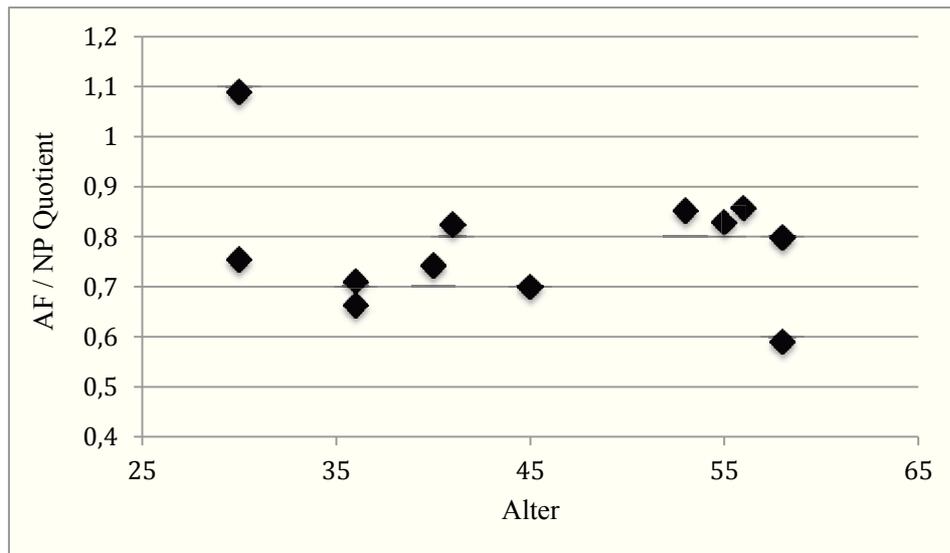


Abbildung 22: Graphische Darstellung des AF/NP Quotienten der GAG-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Patientenalter (in Jahren). AF: Anulus fibrosus, NP: Nukleus pulposus.

### 3.2.6 Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf den GAG-Gehalt: OP Segment

Die deskriptive Analyse ergab für alle OP-Levels, dass im Nukleus höhere GAG-Werte nachweisbar waren als im Anulus. Im Anulus stellten wir in den dorsalen Anteilen höhere Werte als in den ventralen fest, während es sich im Nukleus genau andersherum verhielt. Im Segment C 5/6 ist deutlich mehr Streuung vorhanden (s. Abb. 22).

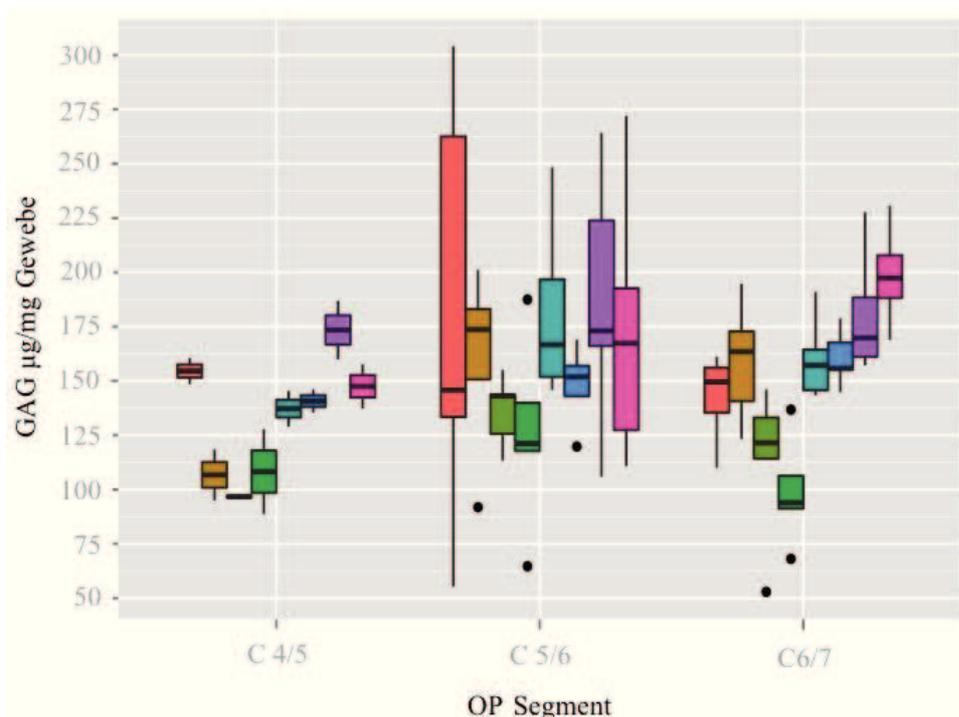


Abbildung 23: Die Boxplots veranschaulichen den GAG-Gehalt (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) in Abhängigkeit von der operierten Höhe (C 4/5, C 5/6, C 6/7). In den entsprechenden Darstellungen der OP Segmente sind die Lokalisationen folgendermaßen von links nach rechts angeordnet: AF-dL, AF-dR, AF-vL, AF-vR, NP-dL, NP-dR, NP-vL, NP-vR. AF: Anulus fibrosus, NP: Nukleus pulposus, d: dorsal, v: ventral, R: rechts, L: links.

### **3.3 Bildgebende Evaluation und Analyse**

Um festzustellen, ob sich ein Zusammenhang zwischen den biochemischen Daten der Bandscheibenanteile und den Degenerationsgraden in der radiologischen Bildgebung darstellt, wurden pro untersuchtem Diskus die Quotienten aus dem mittleren GAG-Gehalt des AF und des NP errechnet. Die jeweils resultierenden 12 Quotienten auf jeweils zwei Gruppen (MRT und Röntgen) bildeten den neuen Datensatz. Nun wurde überprüft, ob diese mittleren Quotienten aus AF und NP der nach Miyazaki et al. (Miyazaki u. a., 2008) klassifizierten MRT-Degenerationsgrade und der nach Kettler et al. (Kettler u. a., 2006) klassifizierten Röntgen-Degenerationsgrade signifikant voneinander abweichen. Aufkommende Abhängigkeiten z.B. zwischen Werten derselben Person wurden aufgrund der niedrigen Fallzahl ignoriert. Wie auch in den Boxplots gut zu sehen ist, weichen die Varianzen voneinander ab. Daher kann wieder der Welch-Test (Field, 2013) für einen Mittelwertvergleich durchgeführt werden.

#### **3.3.1 Konventionell radiologische Evaluation**

Von den 12 Segmenten konnten 9 der Bandscheibendegeneration Grad 2 und 3 dem Grad 1 zugeordnet werden (s. Tabelle 13). Dabei ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den mittleren AF/NP Quotienten der GAG-Werte und den Degenerationsgraden im Röntgen nachweisen (s. Tabelle 14).

Allerdings zeigte der jeweilige Quotient aus den GAG-Werten des AF und NP eine positive Tendenz zur radiologischen Klassifikation, das heißt eine höhere Gradeinteilung war mit einem Quotienten nahe 1 oder geringer verbunden (s. Abb. 24).

Grad der Degeneration	Anzahl	Mittelwert	Varianz
0	0	entfällt	entfällt
1	3	1,04	0,19
2	9	0,80	0,02
3	0	entfällt	entfällt

Tabelle 13: Es sind die Anzahl der Bandscheiben, die Mittelwerte und Varianzen der Quotienten aus den gemittelten GAG-Werten entsprechend dem jeweiligen Degenerationsgrad der HWS im Röntgen nach Kettler et al. (Kettler u. a., 2006) angegeben.

Paarung	Teststatistik	FG	p-Wert
Grad 1 : Grad 2	0,902	2,16	0,4560

Tabelle 14: Paarweiser Vergleich der mittleren GAG Quotienten unterschiedlicher Degenerationsgrade der HWS im Röntgen nach Kettler et al. (Kettler u. a., 2006). Es sind der Teststatistikwert, die Anzahl der Freiheitsgrade (FG) und der p-Wert angegeben.

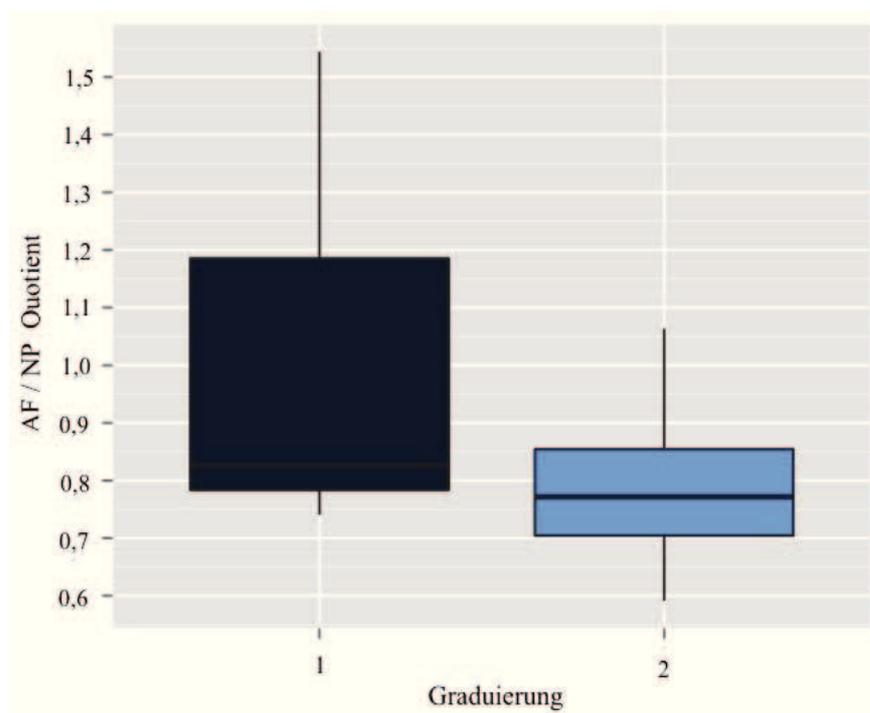


Abbildung 24: Die Boxplots veranschaulichen den AF/NP Quotienten aus den mittleren GAG-Werten in Abhängigkeit des jeweiligen Degenerationsgrades der HWS im seitlichen Röntgen nach Kettler et al. (Kettler u. a., 2006).

### 3.3.2 MR-tomographische Evaluation

Von den 11 untersuchten zervikalen Bandscheiben wurden 4 dem Degenerationsgrad 4 und 7 zervikale Bandscheiben dem Degenerationsgrad 3 zugeordnet (s. Tabelle 15). Dabei konnte zum Testniveau von  $\alpha=0,05$  kein signifikanter Zusammenhang zwischen den mittleren AF/NP Quotienten der GAG-Werte und den Degenerationsgraden im MRT festgestellt werden (s. Tabelle 16).

Grad der Degeneration	Anzahl	Mittelwert	Varianz
1	0	entfällt	entfällt
2	0	entfällt	entfällt
3	7	0,75	0,01
4	4	0,99	0,12
5	0	entfällt	entfällt

Tabelle 15: Es werden die Anzahl der Bandscheiben, die Mittelwerte und Varianzen der Quotienten aus den gemittelten GAG-Werten aufgeschlüsselt nach dem jeweiligen Degenerationsgrad im sagittalen T<sub>2</sub>-gewichteten MRT der HWS nach Miyazaki et al. (Miyazaki u. a., 2008) angegeben.

Paarung	Teststatistik	FG	p-Wert
Grad 3 : Grad 4	-1,464	4,88	0,2044

Tabelle 16: Paarweiser Vergleich der GAG-Quotienten unterschiedlicher Degenerationsgrade im sagittalen T<sub>2</sub>-gewichteten MRT der HWS nach Miyazaki (Miyazaki u. a., 2008). Es sind für jede Paarung der Teststatistikwert, die Anzahl der Freiheitsgrade (FG) und der p-Wert angegeben.

Allerdings zeigte der jeweilige Quotient aus den GAG-Werten des AF und NP eine positive Tendenz zur MR-tomographischen Klassifikation, das heißt, eine höhere Gradeinteilung war mit einem Quotienten nahe 1 oder höher verbunden (s. Abb. 25).

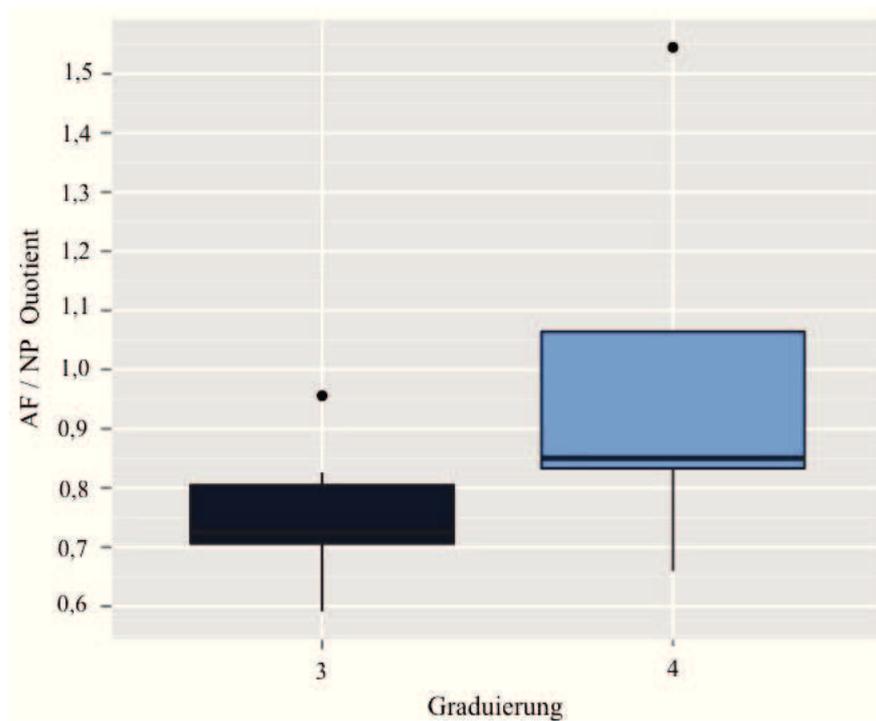


Abbildung 25: Die Boxplots veranschaulichen den AF/NP Quotienten in Abhängigkeit des jeweiligen Degenerationsgrades im sagittalen T<sub>2</sub>-gewichteten MRT der HWS nach Miyazaki et al. (Miyazaki u. a., 2008).

### 3.4 Klinische Analyse mit Untersuchung und Befragung

#### Segmentale Winkel im Indexsegment

Im Rahmen der letzten Nachuntersuchung wurden konventionell radiologisch die segmentalen Winkel im Indexsegment bestimmt und in Tabelle 17 festgehalten. Patient Nr. 2 war zwischenzeitlich tödlich verunfallt.

Pat. Nr.	Indexsegment	Inklination (°)	HWS Krümmung	Reklination (°)	HWS Krümmung	DF Abstand in Reklination (mm)	DF Abstand in Inklination (mm)	Differenz (mm)
1	C 5/6	2,2	K	3,3	L	18,2	14,7	3,5
1	C 6/7	3,6	L	1,4	L	k.A.	k.A.	k.A.
3	C 5/6	1	L	1,1	L	15,8	16,1	0,3
3	C 6/7	0,4	K	0,0	K	28,6	28,9	0,3
4	C 6/7	1,7	K	4,5	L	21,3	28,9	7,6
5	C 4/5	9,3	L	8,4	L	9,5	9,8	0,3
5	C 5/6	10,4	L	10,6	L	17,6	19,6	2,0
6	C 5/6	1,6	K	7,8	L	18,8	26,8	8,0
7	C 6/7	4,1	K	3,6	L	22,5	31,7	9,2
8	C 4/5	9,7	L	9,9	L	12,3	12,5	0,2
9	C 5/6	6,4	K	5,6	K	20,0	20,9	0,9

Tabelle 17: Es sind die Winkel im Indexsegment in Grad (°) in Inklination und Reklination angegeben, der Abstand der Dornfortsätze in In- und Reklination sowie deren Differenz. Pat.Nr.: Patientnummer, HWS: Halswirbelsäule, DF: Dornfortsatz, L: Lordose, K: Kyphose.

In einem Cage-versorgten Segment zeigte sich noch eine Abstandsdifferenz von 3,5 mm zwischen den Spitzen der Dornfortsätze, sodass von einer straffen Pseudarthrose ausgegangen werden kann, die bis zu 2 Jahre nach der Operation klinisch stumm blieb.

Bei den restlichen Patienten war die Beweglichkeit im Rahmen der Prothese erwartungsgemäß erhalten. Allerdings zeigte sich in einem Prothesen-versorgten Segment mit 0,3 mm eine anzunehmende Fusion.

## Beweglichkeit der Halswirbelsäule

Zur Überprüfung der Beweglichkeit der HWS wurde die dem Patienten maximal mögliche Inklination und Reklination, die Rotation des Kopfes nach rechts und links sowie dessen Seitneigung nach rechts und links goniometrisch gemessen. Die Werte sind in Tabelle 18 festgehalten.

Pat. Nr.	Inklination	Reklination	Rotation nach rechts	Rotation nach links	Seitneigung nach rechts	Seitneigung nach links
1	38°	35°	68°	68°	27°	32°
3	15°	25°	50°	52°	36°	34°
4	22°	18°	58°	62°	38°	42°
5	38°	36°	68°	68°	30°	30°
6	42°	30°	62°	64°	32°	28°
7	35°	30°	72°	76°	40°	42°
8	40°	34°	55°	40°	34°	38°
9	40°	38°	58°	62°	30°	38°

Tabelle 18: Die Tabelle zeigt die goniometrisch gemessene Beweglichkeit der Halswirbelsäule in Grad (°). Gemessen wurden die Inklination, Reklination, Rotation nach rechts und links sowie die Seitneigung nach rechts und links. Pat.Nr.: Patientnummer.

Die Beweglichkeiten der HWS blieben bis auf einen Patienten im altersentsprechenden physiologischen Umfang. 1 Patient zeigte sich während der Untersuchung deutlich weniger aktiv als in seinen später ausgeführten Bewegungen.

## Klinisch - neurologische Untersuchung und Befragung

Die neurologische Untersuchung im Rahmen der letzten Nachkontrolle ergab eine Verbesserung in den klinischen Parametern und auch in der Selbsteinschätzung waren die Patienten überwiegend zufrieden. Nachstehend werden die Details dargestellt. Die Ergebnisse für VAS Arm und VAS Nacken sowie des NDI gehen aus Tabelle 19 hervor, Tabelle 20, 21 und 22 zeigen die dazugehörigen Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen.

Pat. Nr.	präoperativ			1. Nachkontrolle				
	VAS Nacken	VAS Arm	NDI	Zeit nach OP (Monate)	VAS Nacken	VAS Arm	NDI	
1	6	9	66,7	1,5	0	0	3,3	
2	7	6	42,0	2	2	0	32,5	
3	4	8	34,0	1,3	3	2	46,7	
4	7	9	74,0	3,5	2	0	37,8	
5	8	10	74,0	2,5	0	0	6,7	
6	9	7	70,0	2,7	3	0	k.A.	
7	7	9	54,0	1,7	0	0	12,0	
8	5	0	16,0	3,5	0	0	17,5	
9	9	8	58,0	1,8	4	4	56,0	
Pat. Nr.	2. Nachkontrolle				letzte Nachkontrolle			
	Zeit nach OP (Monate)	VAS Nacken	VAS Arm	NDI	Zeit nach OP (Monate)	VAS Nacken	VAS Arm	NDI
1	6,7	0	0	5,0	45,4	5	4	22,0
2	5	4	0	35,0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
3	3,7	1	0	42,0	41,9	6	5	56,0
4	6,2	1	0	24,0	37,8	2	2	22,0
5	8,3	0	0	10,0	41,2	1	1	12,0
6	3	1	0	12,5	44,6	1	4	36,0
7	12,3	0	0	6,0	39	0	0	12,0
8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	40,3	1	0	2,2
9	2,8	0	3	64,4	40,3	4	4	20,0

Tabelle 19: Die Tabelle zeigt die Werte für VAS Nacken, VAS Arm und den NDI für die jeweiligen Patienten. Die Werte wurden präoperativ und bei den jeweiligen Nachkontrollen erhoben. VAS: *Visual Analog Scale*, NDI: *Deck Disability Index*, OP: Operation Pat.Nr.: Patientenummer, k.A.: keine Angabe.

Die statistische Analyse des VAS Arm und Nacken zeigte im Einstichproben-t-Test (zweiseitig getestet) in der 1. Nachkontrolle (circa 1 bis 3 Monate nach OP), der 2. Nachkontrolle (circa 3 bis 7 Monate nach OP) und der letzten Nachkontrolle (35 bis 42 Monate nach OP) jeweils signifikant niedrigere Punktwerte als in der präoperativen Untersuchung (s. Abb. 27) (s. Tabelle 20 und 21).

	präoperativ	1. Nachkontrolle	2. Nachkontrolle	letzte Nachkontrolle
	VAS Nacken	VAS Nacken	VAS Nacken	VAS Nacken
<b>MW</b>	6,9	1,6	0,9	2,5
<b>SD</b>	1,7	1,6	1,4	2,2
<b>MW Diff.</b>		5,33	6,25	4,87
<b>SD Diff.</b>		1,94	2,25	2,47
<b>p -Wert</b>		<0,0001	0,0001	0,0008

Tabelle 20: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (MW) der Ergebnisse VAS Nacken und deren Standardabweichung (SD) sowie die Mittelwerte der Differenz von der jeweiligen Nachkontrolle zum präoperativen Ausgangswert (MW Diff.) und deren Standardabweichung (SD Diff.) und die Signifikanz (p) zum Zeitpunkt der jeweiligen Nachkontrollen. VAS: *Visual Analog Scale*.

	präoperativ	1. Nachkontrolle	2. Nachkontrolle	letzte Nachkontrolle
	VAS Arm	VAS Arm	VAS Arm	VAS Arm
<b>MW</b>	7,3	0,7	0,4	2,5
<b>SD</b>	3,0	1,4	1,1	2,0
<b>MW Diff.</b>		6,67	7,87	5,00
<b>SD Diff.</b>		3,16	1,73	3,16
<b>p -Wert</b>		0,0002	<0,0001	0,0029

Tabelle 21: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (MW) der Ergebnisse VAS Arm und deren Standardabweichung (SD) sowie die Mittelwerte der Differenz von der jeweiligen Nachkontrolle zum präoperativen Ausgangswert (MW Diff.) und deren Standardabweichung (SD Diff.) und die Signifikanz (p) zum Zeitpunkt der jeweiligen Nachkontrollen. VAS: *Visual Analog Scale*.

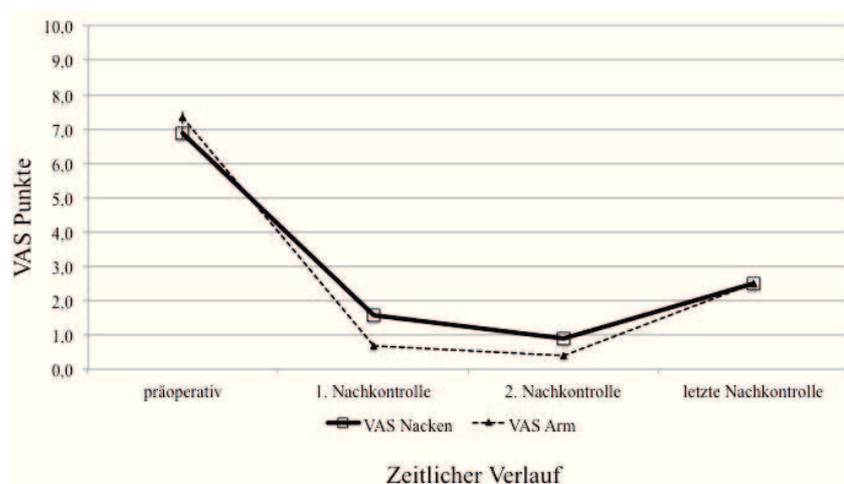


Abbildung 27: Die Abbildung zeigt VAS Nacken und VAS Arm im zeitlichen Verlauf der Nachkontrollen (vgl. Tabelle. 20). VAS: *Visual Analog Scale*.

Zudem konnte im Einstichproben-t-Test (zweiseitig getestet) gezeigt werden, dass der NDI der 1. Nachkontrolle, der 2. Nachkontrolle und der letzten Nachkontrolle ebenfalls signifikant niedriger war als in der präoperativen Situation (s. Tabelle 22, s. Abb. 28).

	präoperativ	1. Nachkontrolle	2. Nachkontrolle	letzte Nachkontrolle
	<b>NDI</b>	<b>NDI</b>	<b>NDI</b>	<b>NDI</b>
<b>MW</b>	54,3	26,6	24,9	22,8
<b>SD</b>	20,1	19,5	21,0	16,7
<b>MW Diff.</b>		28,27	36,72	29,69
<b>SD Diff.</b>		32,87	33,16	29,12
<b>p -Wert</b>		0,0452	0,0165	0,0235

Tabelle 22: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (MW) der Ergebnisse NDI und deren Standardabweichung (SD) sowie die Mittelwerte der Differenz von der jeweiligen Nachkontrolle zum präoperativen Ausgangswert (MW Diff.) und deren Standardabweichung (SD Diff.) und die Signifikanz (p) zum Zeitpunkt der jeweiligen Nachkontrollen. NDI: *Neck Disability Index*.

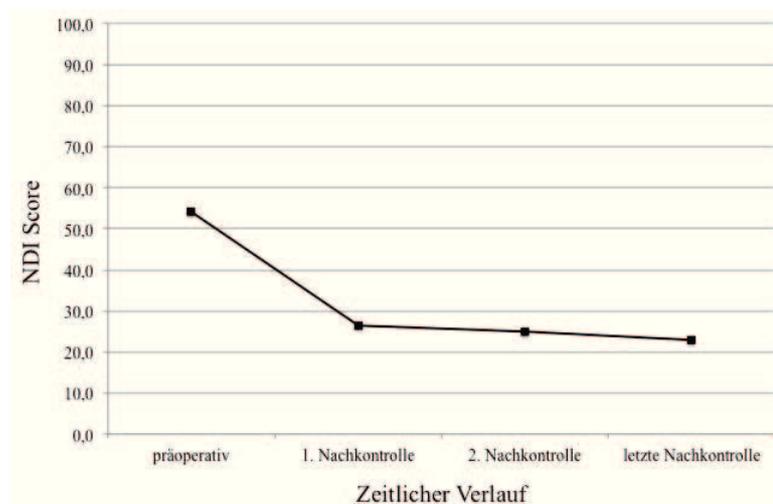


Abbildung 28: Die Abbildung zeigt den NDI im zeitlichen Verlauf der Nachkontrollen (vgl. Tabelle 20). NDI: *Neck Disability Index*.

Die Auswertung des COMI (Details in der Tabelle B im Anhang) ergab, dass keiner der nachuntersuchten Patienten mit der Behandlung in unserer Klinik „etwas“ oder „sehr unzufrieden war. 87,5% waren „sehr“ (6 von 8) oder zumindest „etwas“ (1 von 8) zufrieden. Dies äußerte sich auch darin, dass mit 87,5% eine hohe Anzahl der Patienten den Eindruck hatte, dass ihnen mit der Operation „geholfen“ (2 von 8) oder „sehr geholfen“ wurde. Keiner der Patienten musste an der Halswirbelsäule im Indexsegment nachoperiert werden. Eine komplette Beschwerdefreiheit bezüglich Nacken- oder Armschmerzen lag allerdings nicht vor. Dennoch waren nur 2 Patienten aufgrund von Nackenschmerzen in den vergangenen 4 Wochen in ihrer Arbeit für 1 bis maximal 7 Tage gehindert. 71,4% waren in ihrer Arbeitsfähigkeit nicht gehindert (5 von 7). Wobei sich 87,5% in der Woche vor der letzten Nachuntersuchung „gar nicht“ (2 von 8) bzw. „nur wenig“ (5 von 8) stark durch Nackenschmerzen beeinträchtigt gefühlt haben. In ihrer Freizeit konnten 50% ihren gewohnten Tätigkeiten nachgehen, wohingegen sich 3 von 8 (37,5%) in den letzten 4 Wochen für 1 bis maximal 7 Tage in ihren normalen Aktivitäten eingeschränkt sahen. Wenn die Patienten die Nackenbeschwerden in der Woche vor der letzten Nachuntersuchung auf ihr restliches Leben extrapolieren mussten, schätzten sich 87,5% in Relation zu den derzeitigen Nackenbeschwerden als „sehr zufrieden“ (4 von 8) bzw. „etwas zufrieden“ (3 von 8) ein. Im kurzfristigen Blick auf die letzte Woche wurde die Lebensqualität von 1 von 8 als „sehr gut“, von 5 von 8 als „gut“ und von 1 von 8 als „mittelmäßig“ eingestuft.

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung der letzten Nachkontrolle zeigten die Patienten bis auf eine, keine weiteren sensomotorischen Defizite. Diese Patientin klagte über Hypästhesien in den Digits II-V beidseits, die sich jedoch auf zwischenzeitlich aufgetretene Pathologien in anderen Segmenten zurückführen ließen. Die Schulter-/Nackenbeschwerden eines anderen Patienten waren mit einer muskulären Überlastung des zervikothorakalen Übergangs zu erklären.

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es festzustellen, ob sich verlässliche biochemische Daten der degenerativ veränderten Halsbandscheibe generieren lassen, diese einem spezifischen Verteilungsmuster folgen und ob ein Zusammenhang zu radiologisch nachweisbaren Degenerationen herstellbar ist. Ferner sollte betrachtet werden, ob diese Ergebnisse mit den klinischen Daten korrelieren.

Wir konnten erstmalig an der humanen Halsbandscheibe den GAG-Gehalt von intraoperativ entnommenem Material biochemisch auswerten und mit bildmorphologischen Daten in Zusammenhang bringen. Bisher sind *post mortem* Untersuchungen beschrieben (Antoniou et al., 1996; Scott et al., 1994; Singh et al., 2009).

Der intradiskale GAG-Gehalt der zervikalen Bandscheibe folgt einer typischen Topographie: (1) der mittlere GAG-Gehalt war im NP signifikant ( $p=0,0002$ ) höher als im AF, (2) in den dorsalen Anteilen des AF war der GAG-Gehalt signifikant ( $p=0,0202$ ) höher als in den ventralen und (3) zeigte sich im NP lediglich eine Tendenz, dass der GAG-Gehalt in den ventralen Anteilen höher war als in den dorsalen. Schließlich konnten wir (4) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem biochemischen GAG-Status und dem bildmorphologischen Degenerationsgrad (im konventionellen Röntgen und im T<sub>2</sub>-gewichteten MRT der Halswirbelsäule) darstellen. Allerdings ließ sich ein Hinweis finden, dass ein höherer konventionell radiologischer Degenerationsgrad mit einem geringeren AF/NP-Quotienten einherging. MR-morphologisch ging der höhere Degenerationsgrad tendenziell mit einem höheren AF/NP-Quotienten einher.

Dass es einen signifikant höheren GAG-Gehalt innerhalb des Nucleus pulposus gegenüber dem Anulus fibrosus gibt, konnte bereits von Antoniou et al. im Jahr 1996 gezeigt werden (Antoniou et al., 1996). Dies war sehr deutlich in dem Anteil der Untersuchungsgruppe der unter 25 Jährigen. Bei den älteren Patienten nahm dieser Unterschied durch Verlust des GAG-Gehalts prädominant im Nucleus ab. Anders als in unserer Arbeit, in welcher der zervikale Diskus Gegenstand der Untersuchung war, ist in jener Aufarbeitung die lumbale Bandscheibe untersucht worden. Das Gewebe wurde *post mortem* aus 25 humanen Wirbelsäulen gewonnen. Die Spender waren dabei zwischen

12 Wochen und 79 Jahren alt. Interessanterweise zeigte sich in der untersuchten Gruppe der 40 bis 60 Jährigen und der 60 bis 80 Jährigen, dass das Verhältnis von GAG im inneren AF zum NP auf etwa 1:1 anstieg, wobei die äußeren Anteile des AF von diesem Abfall weniger stark betroffen waren. Bei der Altersgruppe der 15 bis 25 Jährigen betrug das Verhältnis 0,64 (450:700). Bei den 40 bis 60 Jährigen wurden von dieser Altersgruppe für den Nukleus pulposus GAG-Werte (in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe TG) im Bereich von etwa 350 angegeben. In der Population der 60 bis 80 Jährigen sank dieser Wert auf 180 ab. Die Werte für den inneren AF lagen bei etwa 200 (in der jüngeren Gruppe noch bei ca. 350). Daraus ergibt sich für die Population der 60 bis 80 Jährigen ein innerer AF/NP-Quotient von 1,1 (bzw. von 1,0 für die 40 bis 60 Jährigen). In einer erst kürzlich erschienen weiteren *post mortem* Untersuchung wiesen Tomaszewski et al. an 60 Halsbandscheiben aus 30 humanen Kadavern, die im Mittel 51,4 ( $\pm 19,5$ ) Jahre alt waren, ebenfalls einen signifikant ( $p < 0,0001$ ) höheren GAG-Gehalt im NP nach. Bei etwas höheren mittleren Absolutwerten für den GAG-Gehalt in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe TG mit NP  $619 \pm 178$  und anteriorem AF  $428 \pm 199$  bzw. posteriorem AF  $524 \pm 218$  ergab sich in ihrem Kollektiv ein anteriorer AF/NP-Quotient von 0,68 und ein posteriorer AF/NP-Quotient von 0,85 (Tomaszewski et al., 2015).

Bei uns zeigte sich ein mittlerer AF/NP-Quotient von 0,78 (SD  $\pm 0,13$ ). Es soll an dieser Stelle festgehalten werden, dass durchaus Unterschiede in den Quotienten bestehen können, die bei einer vergleichenden Bewertung berücksichtigt werden sollten. Zum Beispiel muss die intradiskale Lokalisation der Probenentnahme nicht identisch sein. In unserer *in vivo* Untersuchung haben wir keine Unterscheidung zwischen einem inneren und äußeren AF Anteil getroffen, was mit den deutlich kleineren Größenverhältnissen im zervikalen Bereich im Vergleich zur lumbalen Bandscheibe zusammenhängt. Andererseits ist beim Vergleich zwischen den einzelnen spinalen Regionen aufgrund der geringeren Lastaufnahme im zervikalen Bereich von differierenden Werten zwischen den drei Hauptabschnitten der Wirbelsäule auszugehen. So wird an anderer Stelle über eine Zunahme des GAG-Gehalts im Nukleus pulposus von zervikal nach lumbal berichtet, während dahingegen der GAG-Gehalt im Anulus fibrosus über diese Abschnitte abnahm (Scott et al., 1994).

Vaga et al. berichteten 2008 über die quantitative intervertebrale GAG-Verteilung in der lumbalen Wirbelsäule an insgesamt 31 Proben von 23 Patienten, die an der Bandscheibe operiert worden sind. Sie beschreiben einen mittleren GAG-Gehalt von  $52 \mu\text{g}/\text{mg}$  Ge-

webe (SD  $\pm 21$ ) ohne signifikanten Unterschied zwischen AF und NP (Vaga et al., 2008). Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen an der zervikalen humanen Bandscheibe mit einem signifikant ( $p=0,0002$ ) höheren mittleren GAG-Gehalt im NP 169.9 (SD 37.3) als im AF 132.4 (SD 42.2). Entgegengesetzt zu ihrem Vorgehen verwendeten wir getrocknete Proben, um den Einfluss von Wasser auf das Ergebnis zu minimieren und vergleichbare Werte mit weniger Schwankungsbreite aufgrund des unterschiedlichen Wassergehalts im Gewebe zu erhalten. Dies würde aber nur eine kleine Abweichung erklären. Zweitens unterschieden wir entsprechend unserer standardisierten intraoperativen Entnahme sehr genau zwischen AF- und NP-Gewebe. Entsprechend der Beschreibung von Vaga et al. (Vaga et al., 2008) nehmen wir an, dass deren gewonnenes Material wahrscheinlich ausschließlich aus dem Nukleus stammt. Zwar wird der Ort der Entnahme richtig beschrieben, dennoch wurde offensichtlich nicht einer möglichen Verschiebung von Nukleusmaterial in den Bereich des Anulus, wie bei einer Hernierung oder Prolaps regelhaft zu erwarten, genügend Aufmerksamkeit geschenkt. Diese Annahme wird bestärkt durch eine fehlende Abweichung im GAG-Gehalt zwischen den Kategorien AF und NP, was im Widerspruch zu anderen bereits beschriebenen Untersuchungsergebnissen (Antoniou et al., 1996; Scott et al., 1994) steht.

Des Weiteren fanden wir signifikant ( $p=0,0202$ ) höhere GAG-Werte in den dorsalen Anteilen des AF im Vergleich zu seinen ventralen Anteilen. Während der Nukleus pulposus in seinen ventralen Anteilen nur tendenziell höhere GAG-Werte aufwies. Mit einer Signifikanz von  $p<0,001$  konnte an humanen Kadavern ebenfalls ein höherer GAG-Gehalt in den dorsalen Anteilen des zervikalen AF im Vergleich zu den ventralen Anteilen nachgewiesen werden (Tomaszewski et al., 2015). Es lässt sich also eine gewisse Variabilität der GAG-Verteilung innerhalb der beiden großen diskalen Kompartimente feststellen, die nicht nur in der sagittalen Ansicht (Antoniou et al., 1996; Scott et al., 1994) ihren Ausdruck findet. So haben Iatridis et al. in ihrer Arbeit an 9 humanen lumbalen Kadaverwirbelsäulen (53-56 Jährige) unter anderem den GAG-Gehalt an mehreren würfelartigen Proben, die in jeder Bandscheibe hintereinander in sagittaler und in koronarer Richtung entnommen wurden, bestimmt (Iatridis et al., 2007). Sie stellten dabei Variationen der GAG-Verteilung in der koronaren und sagittalen Ebene und auch innerhalb des Nukleus selber fest. Dabei waren die Disci moderat verändert (2 mal Degenerationsgrad 2 und 7 mal Grad 3 nach Thompson (Thompson et al., 1990)) und hatten einen durchschnittlichen GAG-Gehalt von  $250 \pm 134 \mu\text{g GAG/mg TG}$ , mit

den höchsten Werten im Nukleus und den geringsten im äußeren Anulus. Hierbei zeigte sich, wie in unserer Untersuchung beobachtet, eine höhere Konzentration der GAG in der dorsalen Anulusregion im Vergleich zur ventralen. Ferner konnten sie in wenigen Fällen zusätzlich regionale Variationen des GAG-Gehaltes als möglichen Hinweis auf fokale Schäden oder Degenerationen des Diskus demonstrieren. Wir nehmen daher an, dass in Bereichen, die größeren Belastungen ausgesetzt sind, höhere GAG-Konzentrationen vorliegen, da Glykosaminoglykane aufgrund ihrer negativen Ladung eine hohe Wasserbindungskapazität aufweisen und infolgedessen einen hydrostatischen Druck im Nukleus aufbauen, der den auf das Gewebe einwirkenden Drucklasten entgegenwirkt (Roughley et al., 2006). Ähnliche Beobachtungen machten auch Ghosh et al. bei skoliotischer Wirbelsäule (Ghosh et al., 1980). Sie beschreiben eine Verlagerung des symmetrischen GAG-Verteilungsmusters im AF in der normalen Bandscheibe hin zu einem GAG-Anstieg in der inneren Schicht des AF, insbesondere am Scheitelpunkt der Skoliose. Entsprechend der physiologischen zervikalen Lordose und den beiden Hauptbewegungen der zervikalen Wirbelsäule, nämlich der Flexion und Extension, liegt somit eine Lasterhöhung auf den dorsalen Anteilen des AF und im Rahmen der Druckverteilung auf den ventralen Anteilen des NP.

Ferner stellten wir in unserer Untersuchung die Tendenz fest, dass mit höheren Klassifikationsgraden der Degeneration im MRT geringere GAG-Werte der zervikalen Bandscheibe einhergingen. Geringere GAG-Werte wurden auch von Tomaszewski et al. im Zusammenhang mit höheren Diskus-Degenerationsgraden berichtet (Tomaszewski et al., 2015). Diese histomorphologischen Beobachtungen und biochemischen Messungen wurden an 60 Bandscheiben 30 humaner Halswirbelsäulen innerhalb von 24 Stunden *post mortem* durchgeführt. Somit demonstrieren unsere Ergebnisse eine analoge Beobachtung *in vivo* an der humanen zervikalen Bandscheibe bei einer Gruppe mittleren Alters.

Zudem konnten wir eine positive Tendenz zwischen AF/NP-Quotienten nahe 1 oder größer und höheren Degenerationsgraden, klassifiziert im sagittalen T<sub>2</sub>-gewichteten MRT der Halswirbelsäule nach Miyazaki (Miyazaki et al., 2008), zeigen. Dies lässt sich mit den Nukleus Daten von Vaga et al. (Vaga et al., 2008) unterstützen, wenn man die GAG-Werte, die sich, wie bereits ausgeführt, wohl auf den NP beziehen, mit dort angegebenen MR-morphologischen Degenerationsgraden in Beziehung setzt. Hier zeigt sich

ebenfalls die Tendenz, dass niedrigere GAG-Werte mit höheren Graduierungen einhergehen. Analog findet sich dieser Zusammenhang auch in unserer Untersuchung für die zervikale Bandscheibe (s. Abb. 26).

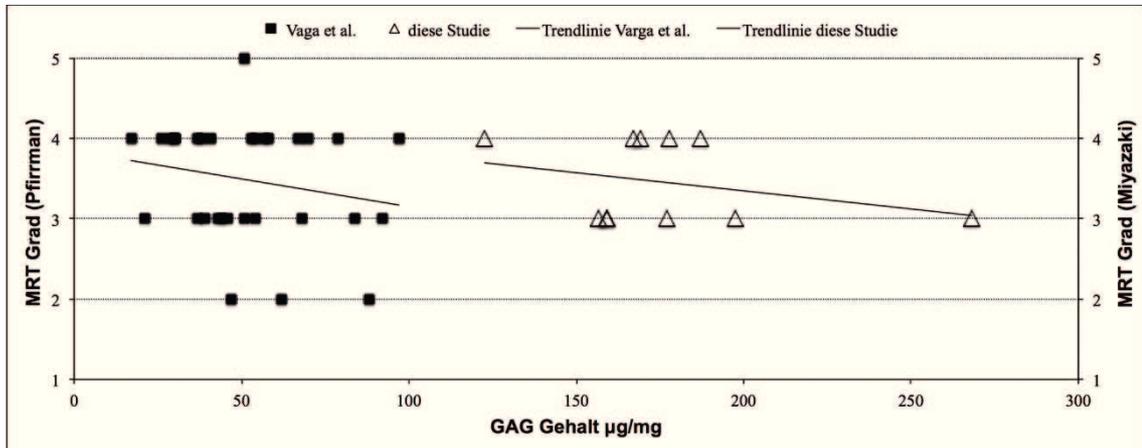


Abbildung 26: Die graphische Darstellung zeigt den GAG-Gehalt des Nucleusmaterials im Verhältnis zur MR-morphologischen Klassifikation. Auf der linken Ordinate sind die Daten von Vaga et al. (Vaga et al., 2008) aus lumbalen Disci (ausgefüllte Rechtecke), auf der rechten Ordinate die Daten dieser Studie der zervikalen Bandscheibe (unausgefüllte Dreiecke). Beachtenswert ist der Trend höherer GAG-Werte zu niedrigeren Graduierungen in der jeweiligen Klassifikation, aber auch die höheren Absolutwerte des GAG-Gehalt im zervikalen Nucleus pulposus.

Die Veränderung des AF/NP-Quotienten passt auch gut zusammen mit einem beim Degenerationsprozess der Bandscheibe stärker fallenden GAG-Gehalt im NP als im AF, was in einer humanen *post mortem* Studie (Scott et al., 1994) und in einer weiteren humanen *post mortem* Analyse (Antoniou et al., 1996) demonstriert werden konnte. Es ist wichtig zu beachten, dass die dort beschriebenen absoluten GAG-Werte in der Analyse im NP höher liegen als unsere. Unserer Meinung nach ist dies durch regionale Unterschiede der GAG-Verteilung in der zervikalen, thorakalen und lumbalen Wirbelsäule bedingt, wie von Scott et al. in ihrer humanen *post mortem* Studie beschrieben (Scott et al., 1994). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnten Abweichungen in der Hauptbewegungsrichtung darstellen und in dem kleineren Kompressionsdruck in der zervikalen Wirbelsäule verglichen mit der lumbalen Wirbelsäule liegen (Scott et al., 1994).

In einer Studie von Benneker et al. an 39 lumbalen Bandscheiben aus 8 Kadavern (19-86 Jährige) konnte gezeigt werden, dass der Proteoglykan-Gehalt als Marker für die

Degeneration des Nukleus signifikant ( $p < 0.001$ ) mit progredienter Abschwächung des  $T_2$ -Signals des Nukleus im MRT korrelierte (Benneker et al., 2005). Auch in unserer Untersuchung zeigte sich, allerdings zervikal, eine positive Verknüpfung der Abnahme des GAG-Gehalts und der Abnahme der  $T_2$ -Signalintensität, was gleichbedeutend ist mit einer höheren Graduierung in der Klassifikation der zervikalen Wirbelsäule nach Miyazaki (Miyazaki et al., 2008).

Benneker et al. zeigten neben den MRT Daten auch konventionell radiologische Daten und deren Zusammenhang zu den morphologischen Untersuchungsergebnissen (Benneker et al., 2005). Sie wiesen dabei auf die Diskushöhe als den herausstechenden Parameter zur Beurteilung der Degeneration hin. Der Höhenverlust korrelierte signifikanter ( $p < 0.001$ ) mit dem morphologischen Degenerationsgrad als die beiden anderen Parameter Osteophyten ( $p < 0.014$ ) und intradiskale Kalzifikationen ( $p < 0.010$ ). In der von uns verwendeten radiologischen Klassifikation nach Kettler et al. (Kettler et al., 2006) waren unter anderem auch die Höhe des Zwischenwirbelraumes und die Größe der vorhandenen Osteophyten eingegangen. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Graduierungen der DDD im Röntgen und dem GAG-Gehalt konnte dabei allerdings nicht demonstriert werden. Dies hat unserer Ansicht nach mehrere Erklärungsmöglichkeiten, die zusammenspielen. So ist einerseits die Fallzahl gering, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob die Höhe des Quotienten aus AF und NP nicht doch von der radiologischen Graduierung abhängt. Tests haben in diesem Fall eine zu geringe Teststärke. Es könnte demnach trotz der hier festgestellten fehlenden Signifikanz ein Unterschied zwischen den entsprechenden Klassifikationen im Röntgen beziehungsweise im MRT bestehen. Andererseits handelt es sich bei den Studienteilnehmern per se um eine selektionierte Gruppe, die der operativen Therapie zugeführt wurde. Daher sind Normalbefunde in der radiologischen Klassifizierung eher unwahrscheinlich. Dennoch zeigt die Betrachtung der Auswertung eine positive Tendenz (s. Abb. 24 und Tabelle 13) zwischen einem AF/NP-Quotienten nahe 1 oder geringer und ansteigendem Degenerationsgrad klassifiziert im konventionellen Röntgen der HWS nach Kettler et al. (Kettler et al., 2006). Eine Erklärungsmöglichkeit könnte darin liegen, dass die Abnahme der Diskushöhe bei höheren Graden dieser Klassifikation mehr zum Tragen kommt. Diese wiederum tritt aber erst in einer späteren Phase des Degenerationsprozesses auf. Somit liegt in solchen Situationen nicht nur ein massiver Verlust des GAG-Gehalts im NP vor, sondern zu einem gewissen Teil auch im AF, wohingegen bei der MRT-Klassifikation nach Miyazaki et al. (Miyazaki et al., 2008) sich bei höheren Degenerati-

onsgraden AF/NP-Quotienten nahe 1 oder höher finden, da hier frühere Phasen des Degenerationsprozesses, zum Beispiel bereits Veränderungen in der Homogenität von AF und NP, detektiert werden können und somit der GAG-Verlust im AF noch nicht zum Tragen kommt.

Überdies handelt es sich bei konventioneller Radiologie und MRT nur um abbildhafte Verfahren, die bezüglich der Beurteilung der Degeneration einer Bandscheibe nicht an die Detailgenauigkeit einer histologischen Untersuchung herankommen. So konnten Christe et al. (Christe et al., 2005) in ihrer deskriptiven Kadaverstudie an 9 Halswirbelsäulen (Spender über 50 Jahre) mit insgesamt 52 untersuchten Bewegungssegmenten zeigen, dass in ihrer Population die histologisch deutlich degenerierten Bandscheiben (zum Beispiel Ausmaß der Randläsionen oder Risse im Anulus, Nukleusprolaps/-protrusion) nicht in gleicher Weise mit der Bildgebung detektiert wurden. Es bestand zwischen den histologischen Beurteilungen des Degenerationsgrades und der röntgenradiologischen Graduierung eine schwache ( $r=0,3$ ;  $p=0,033$ ) und zur MRT Graduierung eine Korrelation ( $r=0,41$ ;  $p=0,015$ ; hier standen nur für 34/52 Disci die entsprechenden MRT zur Verfügung). Wohingegen das MRT dem Röntgen bei der Frühdetektion überlegen sein dürfte. Denn der mit der Degeneration einhergehende Wasserverlust, der sich anfangs noch nicht in einem Höhenverlust der Diskushöhe ausdrücken muss, geht mit einem Verlust an Signalstärke im T<sub>2</sub>-gewichteten MRT einher. Diese Signalabschwächung korreliert auch mit zunehmender Erniedrigung der Konzentration an Proteoglykanen (Dai, 1998; Paajanen et al., 1994; Pearce et al., 1991; Schiebler et al., 1991; Terti et al., 1991).

Es bleibt noch auf die intraindividuelle Variabilität hinzuweisen. So haben 2012 Weiler et al. (Weiler et al., 2012) in einer Autopsiestudie an 47 Individuen (25 Tage bis 95 Jahre) ohne bekannte spinale Erkrankungen für die gesamte Wirbelsäule (repräsentiert durch jeweils eine Bandscheibe aus der zervikalen, thorakalen und lumbalen Region) die ausgeprägtesten histodegenerativen Veränderungen im NP beobachten können, weniger im inneren und äußeren AF. Jene waren lumboregional stärker ausgeprägter. Sie zeigten aber in allen Regionen eine signifikante ( $p=0,001$ ) Zunahme mit ansteigendem Alter und eine hohe intraindividuelle Korrelation zwischen den Klassifikationsgraden für die unterschiedlichen spinalen Regionen. Letzteres unterstützt die Ansicht, dass individuelle Faktoren neben mechanischer Beanspruchung, genetischen und anderen Faktoren eine prädisponierende Rolle spielen (Weiler et al., 2012).

Wie auch von anderen Autoren beschrieben (Antoniou et al., 1996; Tomaszewski et al., 2015; Urban et al., 2000), haben beispielsweise Rodriguez et al. in ihrer Studie an 13 humanen lumbalen Bandscheiben von 32 bis 85 Jährigen eine signifikante Abnahme ( $R^2=0,83$ ;  $p<0,0001$ ) des GAG-Gehaltes mit zunehmendem Lebensalter nachgewiesen (Rodriguez et al., 2011). An zervikalen Bandscheiben konnte in einer *post mortem* Untersuchung gleichfalls eine signifikante negative Korrelation ( $r=-0,6$ ;  $p<0,0001$ ) zwischen dem GAG-Gehalt und dem Patientenalter festgestellt werden (Tomaszewski et al., 2015).

Die Patienten unserer Studie waren zwischen 35 und 58 Jahren alt. Ein Zusammenhang zwischen Alter und biochemischer Veränderung ließ sich in unserer Studie nicht darstellen, was auf die kleine Stichprobengröße unserer Pilotsudie zurückzuführen sein könnte. Dass degenerative diskale Veränderungen mit zunehmendem Alter vermehrt in Erscheinung treten, ist allgemeiner Konsens (Hadjipavlou et al., 2008; Thompson et al., 1990). Jedoch spielen mechanische, toxische und genetische Faktoren (Battié et al., 2007) ebenfalls eine Rolle in der Entstehung degenerativer Prozesse an der humanen Bandscheibe. Es stellt sich als schwierig dar, diese Faktoren in ihrer Bedeutung bei der Entstehung der DDD voneinander abzugrenzen. Das heißt, dass pathologische Veränderungen kaum zu unterscheiden sind von solchen, die aufgrund des fortschreitenden Lebensalters entstehen (Hadjipavlou et al., 2008;). Festzuhalten bleibt, dass degenerative Prozesse im Diskus eine multifaktorielle Genese aufweisen, deren Frage nach den letztendlich primär den Degenerationprozess anstoßenden Faktoren schwer zu beantworten ist.

Ein weiterer von uns untersuchter Faktor sind das Geschlecht beziehungsweise das OP-Level, wobei wir keinen direkten Zusammenhang zwischen Geschlecht oder OP-Level und der GAG-Konzentration in der zervikalen Bandscheibe feststellen konnten. Auch andere Autoren konnten zu diesem Sachverhalt keinen Zusammenhang finden (Liebercher et al., 2011; Rodriguez et al., 2011). Es zeigte sich lediglich die bereits beschriebene Topographie einer erhöhten GAG-Konzentration im ventralen Nukleus und dorsalen Anulus.

Klinisch waren in 87,5% der Fälle, erhoben mit *Spine Tango* COMI 2008, die Patienten der Studiengruppe mit der Behandlung zufrieden oder sehr zufrieden. Lediglich ein Patient hatte zwar eine Verminderung der präoperativen Nackenschmerzen verspürt, aber diese als nicht relevant eingestuft. Dies bestätigt, dass für die Wahrnehmung eines sub-

stantiellen klinischen Benefits (SCB) eine Mindeständerung von 10 Punkten im NDI erreicht werden sollte (Carreon et al., 2010).

Insgesamt gesehen profitierten die von uns nachuntersuchten Patienten auch noch rund 3 Jahre (35 bis 42 Monate) nach dem operativen Eingriff von der Behandlung, was sich mittels der Schmerzskala VAS Arm und Nacken sowie dem NDI darstellen ließ. Die Analyse VAS Nacken ergab signifikante Unterschiede zwischen präoperativem Schmerzempfinden und dem in der 1. Nachkontrolle ( $p < 0,0001$ ), der 2. Nachkontrolle ( $p = 0,0001$ ) und der letzten Nachkontrolle ( $p = 0,0008$ ). Ebenfalls ergab VAS Arm im prä-/postoperativen Vergleich eine signifikante Schmerzreduktion in der 1. Nachkontrolle ( $p = 0,0002$ ), der 2. Nachkontrolle ( $p < 0,0001$ ) und der 3. Nachkontrolle ( $p = 0,0029$ ). Des Weiteren haben wir in der Patientenselbsteinschätzung bezüglich der Beeinträchtigung aufgrund von Nackenschmerzen mittels NDI im prä-/postoperativen Vergleich signifikante Verbesserungen der Scores in der 1. Nachkontrolle ( $p = 0,0452$ ), in der 2. Nachkontrolle ( $p = 0,0165$ ) sowie in der letzten Nachkontrolle ( $p = 0,0235$ ) festgestellt.

In der Literatur berichten O'Neill et al. in ihrer retrospektiven Kostenanalyse an 40 Patienten mit ACDF auch zwei Jahre nach der Operation noch über eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Verbesserung in den Schmerzskalen (NRS Arm und NRS Nacken) und NDI (O'Neill u. a., 2016). Auch Massel et al. berichten aktuell über 89 untersuchte Patienten, die eine ACDF-Operation über 1 oder 2 Höhen erhielten, die sich in der Jahreskontrolle signifikant ( $p < 0,05$ ) bezüglich Arm- und Nackenschmerzen gebessert hatten (Massel et al., 2016). Zwei Jahre nach einer ACDF-Operation konnten Löfgren et al. 98% ihrer 80 konsekutiven Patienten einer Vergleichsstudie nachuntersuchen (Löfgren et al., 2010). Hier konnten eine subjektive Verbesserung der Arm- und Nackenschmerzen in 78% bzw. 75 % der Fälle festgestellt werden, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied in den untersuchten Fusionsmethoden ergab. Ergänzend sei angemerkt, dass die Autoren in der Studienpopulation auch 8% bzw. 12% Verschlechterung in der Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer dokumentierten. Allgemein bleibt jedoch festzuhalten, dass es nach wie vor in Diskussion ist, ob die Implantation einer Bandscheibenprothese der Versorgung mittels Fusion überlegen ist (Fallah et al., 2012; Gao et al., 2013). Schlussendlich konnten wir eine Datengrundlage schaffen für die GAG-Verteilung in der zervikalen humanen Bandscheibe in der *in vivo* Situation. Eine direkte Visualisierung biochemischer Veränderungen im Rahmen der zervikalen diskalen Degeneration ließ sich in unserer Pilotstudie allerdings mit der bisherigen radiologischen Bildgebung

nicht darstellen. Um den degenerativen Klassifikationsgrad sicher und genau nachweisen zu können, bedarf es anderer bildgebender Verfahren als den hier untersuchten. Ein zukünftiger weiterer Schritt wäre die Entwicklung neuer Techniken, möglicherweise sind neuere Verfahren wie beispielsweise die dGEMRIC-Methode (Schleich et al., 2016) geeignet, um klinische Befunde mit biochemischen Daten in Übereinstimmung zu bringen.

## 5. Zusammenfassung

Degenerative Bandscheibenveränderungen zeigen sich in strukturellen und biochemischen Veränderungen. Glykosaminoglykane stellen einen biochemischen Frühmarker der diskalen Degeneration dar. Verglichen mit bereits existierenden Studien, die sich hauptsächlich mit der lumbalen Bandscheibe (Vaga u. a., 2008) und beinahe ausschließlich mit *in vitro* Untersuchungen beschäftigen (Antoniou u. a., 1996), haben wir uns auf die *in vivo* Untersuchung der zervikalen Bandscheibe fokussiert.

Das primäre Ansinnen dieser Studie war es, bei degenerativ veränderten humanen zervikalen Bandscheiben zunächst zu überprüfen, ob eine *in vivo* Messung des GAG-Gehalts (in  $\mu\text{g}$  GAG/mg Gewebe) überhaupt möglich ist. Zudem wurde der GAG-Gehalt einzelner Bandscheibenkompartimente bestimmt, um zu sehen, ob sich eine quantitative Topographie erkennen lässt. In einem weiteren Schritt haben wir geprüft, ob sich Zusammenhänge mit den allgemein üblichen bildgebenden Verfahren in der klinischen Routine, wie konventioneller Röntgenbildgebung und T<sub>2</sub>-gewichteter MR-Bildgebung, darstellen lassen. Dazu wurden im Rahmen regulär anstehender Operationen insgesamt 12 humane zervikale Bandscheiben entnommen und in jeweils 4 Kompartimente des NP sowie AF unterteilt. In der anschließenden biochemischen Analyse wurde der GAG-Gehalt der 96 Gewebeproben mit Hilfe des Blyscan<sup>TM</sup>-Assay bestimmt (4 Proben konnten nicht verwertet werden). Dabei konnten wir nachweisen, dass die *in vivo* Bestimmung des GAG-Gehalts der zervikalen humanen Bandscheibe möglich ist und dieser einer typischen Topographie folgt: (1) der mittlere GAG-Gehalt war im NP signifikant ( $p < 0,001$ ) höher als im AF, (2) in den dorsalen Anteilen des AF war der GAG-Gehalt signifikant ( $p = 0,02$ ) höher als in den ventralen und (3) es zeigte sich im NP lediglich eine Tendenz, dass der GAG-Gehalt in den ventralen Anteilen höher war als in den dorsalen. Schließlich konnten wir (4) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Röntgen und MRT zum intradiskalen GAG-Gehalt darstellen. Allerdings stellten wir die Tendenz fest, dass mit höheren Klassifikationsgraden der DDD im MRT geringere GAG-Werte einhergingen. Die hier untersuchten Bildgebungen erscheinen nicht geeignet, die degenerativen Veränderungen auf biochemischem Niveau suffizient darzustellen. Aufgrund des höheren Weichteilkontrastes erscheinen jedoch weiterentwickelte MRT Verfahren mit ihren vielfältigen Möglichkeiten differenzierender Einstellungen als zukunftsweisende Option.

## 6. Literaturverzeichnis

Afratis N., Gialeli C., Nikitovic D., Tsegenidid T., Karousou E., Theocharis A.D., Pavao M.S., Tzanakakis G.N., Karamanos N.K. (2012): „Glycosaminoglycans: key players in cancer cell biology and treatment“. In: *Federation of European Biochemical Societies Journal*. 279 (7): 1177–1197.

Andersson G.B. (1998): „What are the age-related changes in the spine?“. In: *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 12 (1): 161–173.

Antoniou J., Steffen T., Nelson F., Winterbottom N., Hollander A.P., Poole R.A., Aebi M., Alini M. (1996): „The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration“. In: *The Journal of Clinical Investigation*. 98 (4): 996–1003.

Arnold G., Beier H.M., Herrmann M., Kaufmann P., Kretschmann H.J., Kühnel T.H., Schiebler T.H., Schmidt W., Steiniger B., Winckler J., v.d. Zypen E., Zilles K.: *Rumpfwand und Extremitäten*. In: Schiebler T.H., Schmidt W., Zilles K. (Hrsg.): „Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen“. 6.Aufl. Berlin: Springer Verlag, 1995, S. 223-224.

Battié M.C., Videman T., Levalahti E., Gill K., Kapiro J. (2007): „Heritability of low back pain and the role of disc degeneration“. In: *Pain*. 131 (3): 272–280.

Bauer R., Kerschbaumer F., Poisel S., Härle A.: „Zugangswege“. In: Bauer R., Kerschbaumer F., Poisel S. (Hrsg.): *Orthopädische Operationslehre - Band I Wirbelsäule*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1991, S. 4-12.

Benneker L.M., Heini P.F., Anderson S.E., Alini M., Ito K. (2005): „Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration“. In: *European Spine Journal*. 14 (1): 27–35.

Bogduk N., Mercer S. (2000): „Biomechanics of the cervical spine. I: Normal kinematics“. In: *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*. 15 (9): 633–648.

Bremerich F.H., Grob D., Dvorak J., Mannion A.F. (2008): „The Neck Pain and Disability Scale: cross-cultural adaptation into German and evaluation of its psychometric properties in chronic neck pain and C1-2 fusion patients“. In: *Spine*. 33 (9): 1018–1027.

Carreon, L.Y., Glassman S.D., Campbell, M.J., Anderson P.A. (2010): „Neck Disability Index, short form-36 physical component summary, and pain scales for neck and arm pain: the minimum clinically important difference and substantial clinical benefit after cervical spine fusion“. In: *The Spine Journal*. 10 (6): 469–474.

Christe A., Läubli R., Guzman R., Berlemann U., Moore R.J., Schroth G., Vock P., Löbblad K.O. (2005): „Degeneration of the cervical disc: histology compared with radiography and magnetic resonance imaging“. In: *Neuroradiology*. 47 (10): 721–729.

- Cripton P.A., Dumas G.A., Nolte L.P. (2001): „A minimally disruptive technique for measuring intervertebral disc pressure in vitro: application to the cervical spine“. In: *Journal of Biomechanics*. 34 (4): 545–549.
- Dai, L. (1998): „Disc degeneration and cervical instability. Correlation of magnetic resonance imaging with radiography“. In: *Spine*. 23 (16): 1734–1738.
- Deyo R.A., Battie M., Beurskens A. J., Bombardier C., Croft P., Koes B., Malmivaara A., Roland M., Von Korff M., Waddell G. (1998): „Outcome measures for low back pain research. A proposal for standardized use“. In: *Spine*. 23 (18): 2003–2013.
- Dvorak J., Froehlich D., Penning L., Baumgartner H., Panjabi M.M. (1988a): „Functional radiographic diagnosis of the cervical spine: flexion/extension“. In: *Spine*. 13 (7): 748–755.
- Dvorak J., Penning L., Hayek J., Panjabi M.M., Grob D., Zehnder R. (1988b): „Functional diagnostics of the cervical spine using computer tomography“. In: *Neuroradiology*. 30 (2): 132–137.
- Eggers C.: „Anatomie, Verletzungsformen und Erstdiagnostik der verletzten Wirbelsäule“. In: Dittmer H. (Hrsg.): *Der Notfall abseits der Routine*. 1. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 1989, S. 55.
- Eurospine: „Forms“. Zuletzt abgerufen am 14.12.2016.  
<http://www.eurospine.org/forms.htm>.
- Fallah A., Akl E.A., Ebrahim S., Ibrahim G.M., Mansouri A., Foote C.J., Zhang Y., Fehlings M.G. (2012): „Anterior cervical discectomy with arthroplasty versus arthrodesis for single-level cervical spondylosis: a systematic review and meta-analysis“. In: *Public Library of Science One*. 7 (8): e43407.
- Faustmann P.M., Dermietzel R.: „Funktionelle Anatomie und Biomechanik“. In: Wirth C.J., Kraemer J. (Hrsg.): *Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Wirbelsäule und Thorax*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2004, S.16.
- Ferrer M., Pellisé F., Escudero O., Alvarez L., Pont A., Alonso J., Deyo R. (2006): „Validation of a minimum outcome core set in the evaluation of patients with back pain“. In: *Spine*. 31 (12): 1372–1379; discussion 1380.
- Field A.: „Discovering statistics using IBM SPSS statistics“. 4th edition. Los Angeles: Sage Publications, 2013, S. 442-445.
- Frobin W., Leivseth G., Biggemann M., Brinkmann P. (2002): „Vertebral height, disc height, posteroanterior displacement and dens-atlas gap in the cervical spine: precision measurement protocol and normal data“. In: *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*. 17 (6): 423–431.
- Gandhi N.S., Mancera R.L. (2008): „The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins“. In: *Chemical Biology & Drug Design*. 72 (6): 455–482.

- Gao Y., Liu M., Li T., Huang F., Tang T., Xiang Z. (2013): „A meta-analysis comparing the results of cervical disc arthroplasty with anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) for the treatment of symptomatic cervical disc disease“. In: *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 95 (6): 555–561.
- Ghosh P., Bushell G.R., Taylor T.K., Pearce R.H., Grimmer B.J. (1980): „Distribution of glycosaminoglycans across the normal and the scoliotic disc“. In: *Spine*. 5 (4): 310–317.
- Guiot B.H., Fessler R.G. (2000): „Molecular biology of degenerative disc disease“. In: *Neurosurgery*. 47 (5): 1034–1040.
- Hadjipavlou A.G., Tzermiadianos, M.N., Bogduk N., Zindrick M.R. (2008): „The pathophysiology of disc degeneration: a critical review“. In: *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 90 (10): 1261–1270.
- Hellerhoff: „Halswirbelsäule“. Zuletzt abgerufen am 19.11.2016.  
[https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:HWS\\_seitlich\\_Annotation.jpg](https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:HWS_seitlich_Annotation.jpg)Wikipedia.
- Iatridis J.C., MacLean J.J., O'Brien M., Stokes I.A.F. (2007): „Measurements of proteoglycan and water content distribution in human lumbar intervertebral discs“. In: *Spine*. 32 (14): 1493–1497.
- Jorritsma W., Dijkstra P.U., De Vries G.E., Geertzen J.H.B. Reneman M.F. (2012): „Detecting relevant changes and responsiveness of Neck Pain and Disability Scale and Neck Disability Index“. In: *European Spine Journal*. 21 (12): 2550–2557.
- Junghanns H. (1951): „Die funktionelle Pathologie der Zwischenwirbelscheiben als Grundlage für klinische Betrachtungen“. In: *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie vereinigt mit deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 267: 393-417.
- Kellgren J.H. (2005): „The epidemiology of chronic rheumatism in: The Atlas of Standard Radiographs of Arthritis - Volume Two“. In: *Rheumatology*. 44 (4): iv43-iv72.
- Kettler A., Rohlmann F., Neidlinger-Wilke C., Werner K., Claes L., Wilke H.-J. (2006): „Validity and interobserver agreement of a new radiographic grading system for intervertebral disc degeneration: Part II. Cervical spine“. In: *European Spine Journal*. 15 (6): 732–741.
- Klein P., Sommerfeld P.: „Biomechanik der Wirbelsäule: Grundlagen, Erkenntnisse und Fragestellungen“. 1. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2007, S. 42-49.
- Kraemer J., Kolditz D., Gowin R. (1985): „Water and electrolyte content of human intervertebral discs under variable load“. In: *Spine*. 10 (1): 69–71.
- Lanz T. von, Wachsmuth W.: „Praktische Anatomie: ein Lehr- und Hilfsbuch der anatomischen Grundlagen ärztlichen Handelns: Rücken“. 1. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2004, S. 27-36.

- Lara-Muñoz C., De Leon S.P., Feinstein A.R., Puente A., Wells C.K. (2004): „Comparison of three rating scales for measuring subjective phenomena in clinical research. I. Use of experimentally controlled auditory stimuli“. In: *Archives of Medical Research*. 35 (1): 43–48.
- Le Maitre C.L., Pockert A., Buttle D.J., Freemont A.J., Hoyland J.A. (2007): „Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration“. In: *Biochemical Society Transactions*. 35 (Pt 4): 652–655.
- Liebscher T., Haefeli M., Wuertz K., Nerlich A.G., Boos N. (2011): „Age-related variation in cell density of human lumbar intervertebral disc“. In: *Spine*. 36 (2): 153–159.
- Löfgren H., Engquist M., Hoffmann P., Sigstedt B., Vavruch L. (2010): „Clinical and radiological evaluation of Trabecular Metal and the Smith-Robinson technique in anterior cervical fusion for degenerative disease: a prospective, randomized, controlled study with 2-year follow-up“. In: *European Spine Journal*. 19 (3): 464–473.
- Mannion A.F., Elfering A., Staerke R., Junge A., Grob D., Semmer N.K., Jacobshagen N., Dvorak J., Boos N. (2005): „Outcome assessment in low back pain: how low can you go?“. In: *European Spine Journal*. 14 (10): 1014–1026.
- Marchand F., Ahmed A.M. (1990): „Investigation of the laminate structure of lumbar disc annulus fibrosus“. In: *Spine*. 15 (5): 402–410.
- Maroudas A., Stockwell R.A., Nachemson A., Urban J. (1975): „Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro“. In: *Journal of Anatomy*. 120 (Pt 1): 113–130.
- Massel D.H., Mayo B.C., Bohl D., Narain A.S., Hijji F.Y., Fineberg S.J., Louie P.K., Basques B.A., Long W.W., Modi K.D., Singh K. (2016): „Improvements in Neck and Arm Pain Following an Anterior Cervical Discectomy and Fusion“. In: *Spine*. DOI 10.1097/BRS.0000000000001979 [Epub ahead of print]
- Matthews W.B. (1977): „Aids to the examination of the peripheral nervous system“. In: *Journal of the Neurological Sciences*. 33 (1–2): 299.
- McLaughlin M.R., Haid R.W., Rodts G.E.: „Anterior Cervical Approaches: Exposure and Releasing Techniques“. In: Mc Laughlin M.R., Haid R.W., Rodts G.E. (Hrsg.): *Atlas of Cervical Spine Surgery*. 1st edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005, S. 41-67.
- McNally D.S., Arridge R.G. (1995): „An analytical model of intervertebral disc mechanics“. In: *Journal of Biomechanics*. 28 (1): 53–68.
- Miyazaki M., Hong S.W., Yoon S.H., Morishita Y., Wang J.C. (2008): „Reliability of a magnetic resonance imaging-based grading system for cervical intervertebral disc degeneration“. In: *Journal of Spinal Disorders & Techniques*. 21 (4): 288–292.
- Moore K.L.: *Embryologie: „Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen“*. 3. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1993, S. 389-390.

- Nowitzke A., Westaway M., Bogduk N. (1994): „Cervical zygapophyseal joints: geometrical parameters and relationship to cervical kinematics“. In: *Clinical Biomechanics* (Bristol, Avon). 9 (6): 342–348.
- O’Neill K.R., Wilson R.J., Burns K.M., Mioton L.M., Wright B.T., Adogwa O., McGirt M.J., Devin C.J. (2016): „Anterior Cervical Discectomy and Fusion for Adjacent Segment Disease: Clinical Outcomes and Cost Utility of Surgical Intervention“. In: *Clinical Spine Surgery*. 29 (6): 234–241.
- Osti O.L., Vernon-Roberts B., Moore R., Fraser R.D. (1992): „Annular tears and disc degeneration in the lumbar spine. A post-mortem study of 135 discs“. In: *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 74 (5): 678–682.
- Paajanen, H.; Komu, M.; Lehto, I.; u. a. (1994): „Magnetization transfer imaging of lumbar disc degeneration. Correlation of relaxation parameters with biochemistry“. In: *Spine*. 19 (24): 2833–2837.
- Panjabi M.M., Dvorak J., Duranceau J., Yamamoto I., Gerber M., Rauschnig W., Bueff H.U. (1988): „Three-dimensional movements of the upper cervical spine“. In: *Spine*. 13 (7): 726–730.
- Panjabi M.M., Yue J.J., Dvorak J., Goel V., Fairchild T.A., White A.A.: „Cervical spine kinematics and clinical instability“. In: Clark C.R. (Hrsg.): *The Cervical Spine*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, S. 55-78.
- Pearce R.H., Thompson J.P., Bebault G.M., Flak B. (1991): „Magnetic resonance imaging reflects the chemical changes of aging degeneration in the human intervertebral disk“. In: *The Journal of Rheumatology. Supplement*. 27: 42–43.
- Penning L. (1978): „Normal movements of the cervical spine“. In: *AJR. American journal of roentgenology*. 130 (2): 317–326.
- Pfirrmann C.W., Metzdorf A., Zanetti M., Hodler J., Boos N. (2001): „Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration“. In: *Spine*. 26 (17): 1873–1878.
- Pokhraj S., Patel R., Mehta C., Narrotam P. (2015): „MRI Evaluation of Lumbar Disc Degenerative Disease. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research*“. 9 (4): TC04-TC09.
- Rajasekaran S., Babu J.N., Arun R., Armstrong B.R.W., Shetta A.P., Murugan S. (2004): „ISSLS prize winner: A study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs“. In: *Spine*. 29 (23): 2654–2667.
- Raspe H.: „Rückenschmerzen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes“. Heft 53. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2012, S. 11-15.
- Richardson S.M., Mobasher A., Freemont A.J., Hoyland J.A. (2007): „Intervertebral disc biology, degeneration and novel tissue engineering and regenerative medicine ther-

- apies“. In: *Journal of Histology and Histopathology*. 22: 1033-1041.
- Risbud M.V., Shapiro I.M. (2014): „Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content“. In: *Nature Reviews. Rheumatology*. 10 (1): 44–56.
- Rodriguez A.G., Slichter Ch.K., Acosta F.L., Rodriguez-Soto A.E., Burghardt A.J., Majumdar S., Lotz J.C. (2011): „Human Disc Nucleus Properties and Vertebral Endplate Permeability“. In: *Spine*. 36 (7): 512–520.
- Roughley P.J. (2004): „Biology of intervertebral disc aging and degeneration: involvement of the extracellular matrix“. In: *Spine*. 29 (23): 2691–2699.
- Roughley P.J. (2006): „The structure and function of cartilage proteoglycans“. In: *European Cells & Materials*. 12: 92–101.
- Roughley P.J., Martens D., Rantakokko J., Alini M., Mwale F., Antoniou J. (2006): „The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage“. In: *European Cells & Materials*. 11: 1–7; discussion 7.
- Schiebler M.L., Camerino V.J., Fallon M.D., Zlatkin M.B., Grenier N., Kressel H.Y. (1991): „In vivo and ex vivo magnetic resonance imaging evaluation of early disc degeneration with histopathologic correlation“. In: *Spine*. 16 (6): 635–640.
- Schleich C., Miese F., Müller-Lutz A. Boos J., Aissa J., Nasca A., Zaucke F., Bostelmann T., Schimmöller L., Bittersohl B., Steiger H.J., Antoch G., Bostelmann R. (2016): „Value of Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of cartilage for the pre-operative assessment of cervical intervertebral discs“. In: *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. doi: 10.1002/jor.23454. [Epub ahead of print]
- Schmidt C.O., Raspe H., Pflingsten M., Hasenbring M., Basler H.D., Eich W., Kohlmann T. (2007): „Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey“. In: *Spine*. 32 (18): 2005–2011.
- Schünke, M. (2014): „Funktionelle Anatomie: Topographie und Funktion des Bewegungssystems“. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 13-14.
- Scott J.E., Bosworth T.R., Cribb A.M., Taylor J.R. (1994): „The chemical morphology of age-related changes in human intervertebral disc glycosaminoglycans from cervical, thoracic and lumbar nucleus pulposus and annulus fibrosus“. In: *Journal of Anatomy*. 184 ( Pt 1): 73–82.
- Singh K., Masuda K., Thonar E.J.-M.A., Howard S., Cs-Szabo G. (2009): „Age-related changes in the extracellular matrix of nucleus pulposus and annulus fibrosus of human intervertebral disc“. In: *Spine*. 34 (1): 10–16.
- Staubesand, Jochen (1988): „Atlas der Anatomie des Menschen / Sobotta, 1. Band: Kopf, Hals, obere Extremität, Haut“. 19. Auflage. München: Urban & Schwarzenberg Verlag, S. 142-143.

- Stephan R. (2016): „Dermatoms“. Zuletzt abgerufen am 08.12.2016.  
[http://images.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fupload.wikimedia.org%2Fwiki%2Fcommons%2Fthumb%2F4%2F47%2FDermatoms.svg%2F2000pxDermatoms.svg.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fde.wikipedia.org%2Fwiki%2FQuerschnittl%25C3%25A4hmung&h=2828&w=2000&tbnid=wJ4d\\_xTNWkaQCM%3A&vet=1&docid=gLiqQJ7NYrTXgM&ei=8kMjWMHIOYvIUyBwkWA&tbnm=isch&client=firefox-ab&iact=rc&uact=3&dur=307&page=0&start=0&ndsp=22&ved=0ahUKEwjBpsfcgZzQAhWLchQKHQZ4BAwQMwglKAowCg&bih=614&biw=1267](http://images.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fupload.wikimedia.org%2Fwiki%2Fcommons%2Fthumb%2F4%2F47%2FDermatoms.svg%2F2000pxDermatoms.svg.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fde.wikipedia.org%2Fwiki%2FQuerschnittl%25C3%25A4hmung&h=2828&w=2000&tbnid=wJ4d_xTNWkaQCM%3A&vet=1&docid=gLiqQJ7NYrTXgM&ei=8kMjWMHIOYvIUyBwkWA&tbnm=isch&client=firefox-ab&iact=rc&uact=3&dur=307&page=0&start=0&ndsp=22&ved=0ahUKEwjBpsfcgZzQAhWLchQKHQZ4BAwQMwglKAowCg&bih=614&biw=1267). Zuletzt abgerufen am 08.12.2016.
- Tertti M., Paajanen H., Laato M., Aho H., Komu M., Kormanen M. (1991): „Disc degeneration in magnetic resonance imaging. A comparative biochemical, histologic, and radiologic study in cadaver spines“. In: *Spine*. 16 (6): 629–634.
- Thompson J.P., Pearce R.H., Schechter M.T., Adams M.E., Tsang I.K., Bishop P.B. (1990): „Preliminary evaluation of a scheme for grading the gross morphology of the human intervertebral disc“. In: *Spine*. 15 (5): 411–415.
- Tomaszewski K.A., Walocha J.A., Mizia E., Gladysz T., Glowacki R., Tomaszewska R. (2015): „Age- and degeneration-related variations in cell density and glycosaminoglycan content in the human cervical intervertebral disc and its endplates“. In: *Polish Journal of Pathology*. 66 (3): 296–309.
- Urban J.P.G., McMullin J.F. (1988): „Swelling pressure of the lumbar intervertebral discs: influence of age, spinal level, composition, and degeneration“. In: *Spine*. 13 (2): 179–187.
- Urban J.P.G., Roberts S., Ralphs J.R. (2000): „The Nucleus of the Intervertebral Disc from Development to Degeneration“. In: *American Zoologist*. 40 (1): 53–61.
- Urban J.P.G., Roberts S. (2003): „Degeneration of the intervertebral disc“. In: *Arthritis Research & Therapy*. 5 (3): 120–130.
- Urban J.P.G., Smith S., Fairbank J.C.T. (2004): „Nutrition of the intervertebral disc“. In: *Spine*. 29 (23): 2700–2709.
- Vaga S., Raimondi M.T., Caiani E.G., Costa F., Giordano C., Perona F., Zerbi A., Fornari M. (2008): „Quantitative assessment of intervertebral disc glycosaminoglycan distribution by gadolinium-enhanced MRI in orthopedic patients“. In: *Magnetic Resonance in Medicine*. 59 (1): 85–95.
- Vernon H., Mior S. (1991): „The Neck Disability Index: a study of reliability and validity“. In: *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 14 (7): 409–415.
- Walraevens J., Liu B., Vander Sloten, J., Goffin J. (2009): „Qualitative and quantitative assessment of degeneration of cervical intervertebral discs and facet joints“. In: *European Spine Journal*. 18 (3): 358–369.
- Weidenbaum M., Foster R.J., Best B.A., Saed-Nejad F., Nickoloff E., Newhouse J.,

Ratcliffe A., Mow V.C. (1992): „Correlating magnetic resonance imaging with the biochemical content of the normal human intervertebral disc“. In: *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. 10 (4): 552–561.

Weiler C., Schietzsch M., Kirchner T., Nerlich A.G., Boos N., Wuertz K. (2012): „Age-related changes in human cervical, thoracic and lumbar intervertebral disc exhibit a strong intra-individual correlation“. In: *European Spine Journal*. 21 (6): 810-818.

Wilke H.J., Neef P., Caimi M., Hoogland T., Claes L.E. (1999): „New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life“. In: *Spine*. 24 (8): 755–762.

## 7. Anhang

Tabelle A

Pati-ent	Segment	Quadrant	MW Abs.	SD MW Abs.	µg GAG / mg Gewebe	SD µg GAG / mg Gewebe
1	C5/6	AF-vL	0,935	0,097	125,648	13,121
		AF-vR	0,899	0,018	121,210	2,483
		AF-dL	0,973	0,068	133,460	9,320
		AF-dR	0,155	0,00007	n.v.	n.v.
		NP-vL	1,241	0,096	173,113	13,611
		NP-vR	1,218	0,036	167,338	4,903
		NP-dL	1,076	0,018	145,894	2,391
		NP-dR	1,102	0,018	150,780	2,405
1	C6/7	AF-vL	0,401	0,014	52,910	1,874
		AF-vR	0,697	0,015	106,371	2,289
		AF-dL	0,858	0,013	135,447	2,012
		AF-dR	1,065	0,133	172,804	21,623
		NP-vL	1,370	0,005	227,816	0,831
		NP-vR	1,386	0,058	230,712	9,611
		NP-dL	1,019	0,019	164,441	3,139
		NP-dR	1,037	0,045	167,671	7,220
2	C6/7	AF-vL	0,845	0,114	133,155	17,960
		AF-vR	0,613	0,016	91,278	2,462
		AF-dL	0,973	0,057	156,088	9,171
		AF-dR	1,187	0,045	194,708	7,367
		NP-vL	0,978	0,035	157,098	5,596
		NP-vR	1,187	0,018	194,735	2,929
		NP-dL	0,915	0,017	145,758	2,739
		NP-dR	1,099	0,098	178,857	15,976
3	C5/6	AF-vL	0,946	0,181	155,135	29,676
		AF-vR	0,860	0,014	140,005	2,359
		AF-dL	1,787	0,308	304,179	52,465
		AF-dR	1,069	0,093	177,029	15,426
		NP-vL	1,008	0,069	166,176	11,396
		NP-vR	0,789	0,046	127,440	7,459
		NP-dL	1,472	0,109	248,511	18,391
		NP-dR	1,025	0,118	169,136	19,565

3	C6/7	AF-vL	0,828	0,069	121,530	10,108
		AF-vR	0,490	0,025	68,151	3,507
		AF-dL	1,006	0,079	149,543	11,739
		AF-dR	1,094	0,063	163,465	9,392
		NP-vL	1,252	0,080	188,421	12,083
		NP-vR	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
		NP-dL	1,054	0,176	157,188	26,233
		NP-dR	1,045	0,068	155,725	10,178
4	C6/7	AF-vL	0,943	0,062	146,065	9,568
		AF-vR	0,008	0,019	136,778	2,974
		AF-dL	1,034	0,019	161,204	3,013
		AF-dR	0,911	0,051	140,719	7,857
		NP-vL	1,034	0,029	161,187	4,594
		NP-vR	1,267	0,035	200,150	5,520
		NP-dL	1,212	0,029	191,070	4,628
		NP-dR	0,998	0,039	155,273	6,052
5	C4/5	AF-vL	0,693	0,090	96,068	12,546
		AF-vR	0,644	0,004	88,653	0,632
		AF-dL	1,040	0,055	148,586	7,829
		AF-dR	0,842	0,023	118,567	3,305
		NP-vL	1,295	0,190	186,999	27,435
		NP-vR	1,101	0,019	157,755	2,732
		NP-dL	1,020	0,036	145,498	5,084
		NP-dR	1,024	0,027	146,078	3,909
5	C5/6	AF-vL	0,807	0,054	113,282	7,560
		AF-vR	0,485	0,169	64,684	22,490
		AF-dL	1,022	0,055	145,811	7,884
		AF-dR	1,184	0,086	170,304	12,433
		NP-vL	1,539	0,104	223,920	15,169
		NP-vR	1,332	0,040	192,636	5,754
		NP-dL	1,245	0,081	179,563	11,735
		NP-dR	1,070	0,076	152,989	10,953

6	C5/6	AF-vL	0,883	0,027	143,655	4,439
		AF-vR	0,731	0,023	117,716	3,668
		AF-dL	0,367	0,007	55,285	1,068
		AF-dR	0,581	0,011	91,858	1,782
		NP-vL	0,663	0,021	105,950	3,352
		NP-vR	0,690	0,022	110,713	3,565
		NP-dL	0,942	0,035	153,854	5,662
		NP-dR	0,744	0,071	119,809	11,406
7	C6/7	AF-vL	0,711	0,013	114,280	2,077
		AF-vR	0,593	0,031	93,933	4,959
		AF-dL	0,686	0,029	109,992	4,592
		AF-dR	0,764	0,032	123,279	5,180
		NP-vL	1,035	0,031	169,794	5,146
		NP-vR	1,030	0,045	168,885	7,350
		NP-dL	0,881	0,031	143,318	5,023
		NP-dR	0,889	0,027	144,753	4,432
8	C4/5	AF-vL	0,598	0,070	97,400	11,396
		AF-vR	0,797	0,024	127,791	3,848
		AF-dL	1,010	0,090	160,548	14,449
		AF-dR	0,582	0,010	94,941	1,631
		NP-vL	1,006	0,040	159,940	6,359
		NP-vR	0,859	0,070	137,299	11,189
		NP-dL	0,805	0,026	129,043	4,168
		NP-dR	0,846	0,065	135,433	10,406
9	C5/6	AF-vL	0,897	0,232	143,117	37,016
		AF-vR	1,186	0,090	187,514	9,073
		AF-dL	1,675	0,064	262,563	10,032
		AF-dR	1,275	0,100	201,225	15,782
		NP-vL	1,687	0,017	264,353	2,664
		NP-vR	1,737	0,022	271,944	3,445
		NP-dL	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
		NP-dR	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

Tabelle A: Messdaten der mittleren Werte der Absorptionsmessungen (nm) und des GAG-Gehalts ( $\mu\text{g}$  GAG/mg) der einzelnen Quadranten der Bandscheibe sowie deren Standardabweichungen (SD). AF: Anulus fibrosus; NP: Nukleus pulposus, v: ventral, d: dorsal, L: links, R: rechts, MW: Mittelwert, Abs.: Absorption, n.v.: nicht verwertbar.

Tabelle B

VAS Nacken, VAS Arm und NDI - präoperativ

Pat.Nr.	VAS Nacken	VAS Arm	NDI 1	NDI 2	NDI 3	NDI 4	NDI 5	NDI 6	NDI 7	NDI 8	NDI 9	NDI 10	NDI SUMME
1	6	9	4	4	5	4	1	0	4		3	5	67
2	7	6	3	1	3	2	3	0	2	3	2	2	42
3	4	8	2	0	1	3	2	1	3	2	1	2	34
4	7	9	3	1	4	4	4	4	3	4	5	5	74
5	8	10	5	2	4	5	2	3	3	4	4	5	74
6	9	7	4	2	4	4	4	3	3	4	3	4	70
7	7	9	3	1	1	3	5	2	2	3	3	4	54
8	5	0	2	0	0	1	1	0	2	1	0	1	16
9	9	8	3	1	1	3	3	4	3	4	5	2	58

Tabelle B: Präoperative Patientendaten zu VAS (*Visual Analog Scale*) und NDI (*Neck Disability Index*).

Tabelle B

VAS Nacken, VAS Arm und NDI – 1. Nachkontrolle

Pat.Nr.	VAS Nacken	VAS Arm	NDI 1	NDI 2	NDI 3	NDI 4	NDI 5	NDI 6	NDI 7	NDI 8	NDI 9	NDI 10	NDI SUMME
1	0	0	0	0	k.A.	1	0	0	k.A.	k.A.	0	k.A.	3
2	2	0	2	0	k.A.	3	2	0	2	k.A.	2	2	33
3	3	2	2	1	4	3	1	1	3	k.A.	2	4	47
4	2	0	1	0	4	3	2	1	3	k.A.	1	2	38
5	0	0	0	0	0	2	0	0	0	k.A.	0	1	7
6	3	0	k.A.	k.A.									
7	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	12
8	0	0	1	0	0	2	1	0	3	k.A.	0	k.A.	18
9	4	4	3	2	4	4	3	2	3	3	2	2	56

Tabelle B: Patientendaten zu VAS (*Visual Analog Scale*) und NDI (*Neck Disability Index*) bei der 1. Nachkontrolle. Pat.Nr.: Patientennummer, k.A.: keine Angaben.

Tabelle B

VAS Nacken, VAS Arm und NDI – 2. Nachkontrolle

Pat.Nr.	VAS Nacken	VAS Arm	NDI 1	NDI 2	NDI 3	NDI 4	NDI 5	NDI 6	NDI 7	NDI 8	NDI 9	NDI 10	NDI SUMME
1	0	0	1	0	k.A:	0	0	0	k.A:	1	0	0	5
2	4	0	3	3	2	0	1	1	k.A:		2	2	35
3	1	0	1	0	2	3	3	3	3	2	2	2	42
4	1	0	1	0	0	0	3	3	0	0	5	0	24
5	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	10
6	1	0	0	1	1	0	0	1	1	k.A:	1	k.A:	13
7	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	6
8	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A:	k.A.
9	0	3	3	2	4	4	4	3	2	3	k.A:	4	64

Tabelle B: Patientendaten zu VAS (*Visual Analog Scale*) und NDI (*Neck Disability Index*) bei der 2. Nachkontrolle. Pat.Nr.: Patientenummer, k.A.: keine Angaben.

Tabelle B

VAS Nacken, VAS Arm und NDI – letzte Nachkontrolle

Pat.Nr.	VAS Nacken	VAS Arm	NDI 1	NDI 2	NDI 3	NDI 4	NDI 5	NDI 6	NDI 7	NDI 8	NDI 9	NDI 10	NDI SUMME
1	5	4	2	0	4	1	1	0	0	0	2	1	<b>22</b>
2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	<b>k.A.</b>
3	6	5	3	1	1	3	4	3	5	3	1	4	<b>56</b>
4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	3	2	<b>22</b>
5	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	<b>12</b>
6	1	4	1	1	4	2	3	1	1	2	2	1	<b>36</b>
7	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2	1	0	<b>12</b>
8	1	0	0	0	0	0	0	0	1	k.A.	0	0	<b>2</b>
9	4	4	1	0	0	1	4	0	1	0	2	1	<b>20</b>

Tabelle B: Patientendaten zu VAS (*Visual Analog Scale*) und NDI (*Neck Disability Index*) bei der letzten Nachkontrolle. Pat.Nr.: Patientnummer, k.A.: keine Angaben.

Tabelle B

COMI ☐ letzte Nachkontrolle

Pat.Nr.	COMI 1	COMI 2a	COMI 2b	COMI 3	COMI 4	COMI 5	COMI 6	COMI 7	COMI 8a	COMI 8b	COMI 9	COMI 10	COMI 11
1	1	5	4	1	1	1	0	0	0	entfällt	0	0	1
2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
3	0	6	5	4	4	4	2	1	0	entfällt	0	2	3
4	3	2	2	1	1	1	1	0	0	entfällt	0	1	1
5	1	1	1	1	0	0	0	0	0	entfällt	0	0	0
6	1	1	4	1	1	2	1	0	1	Taubheit Dig 2 bis 4 linke Hand	1	0	0
7	3	0	0	0	0	1	1	1	0	entfällt	0	0	0
8	1	1	0	0	0	1	0	k.A.	0	entfällt	0	0	0
9	1	4	4	1	0	1	0	0	0	entfällt	0	0	0

Tabelle B: Darstellung der kodierten Antworten aus dem *Core Outcome Measures Index* (COMI). Fragebogen siehe Anhang. Kodierung wurde für jede Frage wie folgt durchgeführt: erstes Antwortkästchen = 0, zweites Antwortkästchen = 1, drittes Antwortkästchen = 2, viertes Antwortkästchen = 3, fünftes Antwortkästchen = 4. Pat.Nr.: Patientennummer, k.A.: keine Angaben, Dig.: Digni.

Tabelle C

<b>Paarung</b>	<b>Teststatistik</b>	<b>FG</b>	<b>p-Wert</b>
<b>AF-dL : AF-dR</b>	0,4684	18,05	0,9997
<b>AF-dL : AF-vL</b>	1,9542	15,05	0,5387
<b>AF-dL : AF-vR</b>	2,2712	16,69	0,3623
<b>AF-dL : NP-dL</b>	0,1781	16,62	1,0000
<b>AF-dL : NP-dR</b>	0,4026	12,51	0,9999
<b>AF-dL : NP-vL</b>	0,9838	18,55	0,9713
<b>AF-dL : NP-vR</b>	0,7628	19,94	0,9933
<b>AF-dR : AF-vL</b>	2,0980	18,38	0,4508
<b>AF-dR : AF-vR</b>	2,4904	20,20	0,2541
<b>AF-dR : NP-dL</b>	0,9252	19,58	0,9796
<b>AF-dR : NP-dR</b>	0,1998	13,54	0,9999
<b>AF-dR : NP-vL</b>	1,9447	20,99	0,5381
<b>AF-dR : NP-vR</b>	1,5485	19,24	0,7731
<b>AF-dL : AF-vR</b>	0,6369	21,26	0,9978
<b>AF-vL : NP-dL</b>	3,3963	19,85	<u>0,0478</u>
<b>AF-vL : NP-dR</b>	3,3659	17,85	<u>0,0549</u>
<b>AF-vL : NP-vL</b>	4,2962	19,58	<u>0,0072</u>
<b>AF-vL : NP-vR</b>	3,5494	16,21	<u>0,0419</u>
<b>AF-vR : NP-dL</b>	3,7009	20,94	<u>0,0240</u>

<b>AF-vR : NP-dR</b>	3,6490	16,06	<u>0,0350</u>
<b>AF-vR : NP-vL</b>	4,5374	21,34	<u>0,0036</u>
<b>AF-vR : NP-vR</b>	3,8340	18,25	<u>0,0211</u>
<b>NP-dL : NP-dR</b>	1,0433	14,64	0,9592
<b>NP-dL : NP-vL</b>	1,1666	20,68	0,9327
<b>NP-dL : NP-vR</b>	0,8179	17,98	0,9897
<b>NP-dR : NP-vL</b>	2,3114	14,67	0,3489
<b>NP-dR : NP-vR</b>	1,7204	12,41	0,6764
<b>NP-vL : NP-vR</b>	0,2125	0,01	0,9999

Tabelle C: Paarweiser Vergleich der GAG-Mittelwerte ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  Gewebe) unterschiedlicher Lokalisationen (AF: Anulus fibrosus; NP: Nukleus pulposus; v: ventral; d: dorsal; R: rechts; L: links). Für jede Paarung werden der Teststatistikwert, die Anzahl der Freiheitsgrade und der p-Wert (Signifikanz in *kursiv* unterstrichen) angegeben.

Abbildung A: *Neck Disability Index*, NDI (Eurospine, 2016)

*Neck Disability Index*, NDI (**Seite 1**)

einsehen unter: <http://www.eurospine.org/forms.htm>

*Neck Disability Index, NDI (Seite 2)*

einzusehen unter: <http://www.eurospine.org/forms.htm>

Abbildung B: *Spine Tango* Nachuntersuchung, 2011 (Eurospine, 2016)

*Spine Tango* Nachuntersuchung, 2011 (**Seite 1**)

einzusehen unter: <http://www.eurospine.org/forms.htm>

Abbildung C: *Spine Tango* COMI 2008 (Eurospine, 2016)

*Spine Tango* COMI, Patienten-Selbsteinschätzung – Nacken (**Seite 1**)  
einzu sehen unter: <http://www.eurospine.org/forms.htm>

*Spine Tango* COMI, Patienten-Selbsteinschätzung – Nacken (**Seite 2**)

einsehen unter: <http://www.eurospine.org/forms.htm>

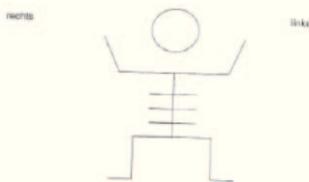
Abbildung D: Untersuchungsbogen zur Erfassung des neurologischen Status im Rahmen der letzten Nachuntersuchung.

**Untersuchungsbogen zur Erfassung des neurologischen Status bei Patienten mit Pathologien der HWS-BS**

**Gangbild**

Sind postoperativ andere Erkrankungen mit neurologischer Symptomatik aufgetreten/festgestellt worden?

**Reflexprüfung**



Typ	+ Re	+ Li	+++ Re	+++ Li	(+) Re	(+) Li	- Re	- Li
(BRR)								
BSR								
TSR								
Trömner								
PSR								
ASR								

+ mittel lebhaft  
 +++ gesteigert  
 (+) abgeschwächt  
 - fehlend

Pyramidenbahnzeichen ?

**Kraftprüfung**

	rechts	links
<b>Armhalteversuch</b>		
	MRC 0-5/5	MRC 0-5/5
<b>Armabduktion</b>		
<b>-adduktion</b>		
<b>Ellenbeugung</b>		
<b>-streckung</b>		
<i>(-pronation)</i>		
<i>(-supination)</i>		

(Handextension		
(-flexion		
Ringschluss I-II		
Ringschluss I-V		
Hüftbeugung		
-streckung		
Kniebeugung		
-streckung		
Fußhebung		
-senkung		
Zehenhebung		

**Motorische Prüfung**

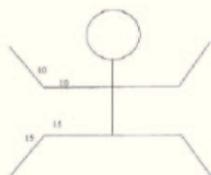
Tonus

	rechts	links
<b>Arme</b>		
<b>Beine</b>		

Trophik

	rechts	links
<b>Arme</b>		
<b>Beine</b>		

Umfänge



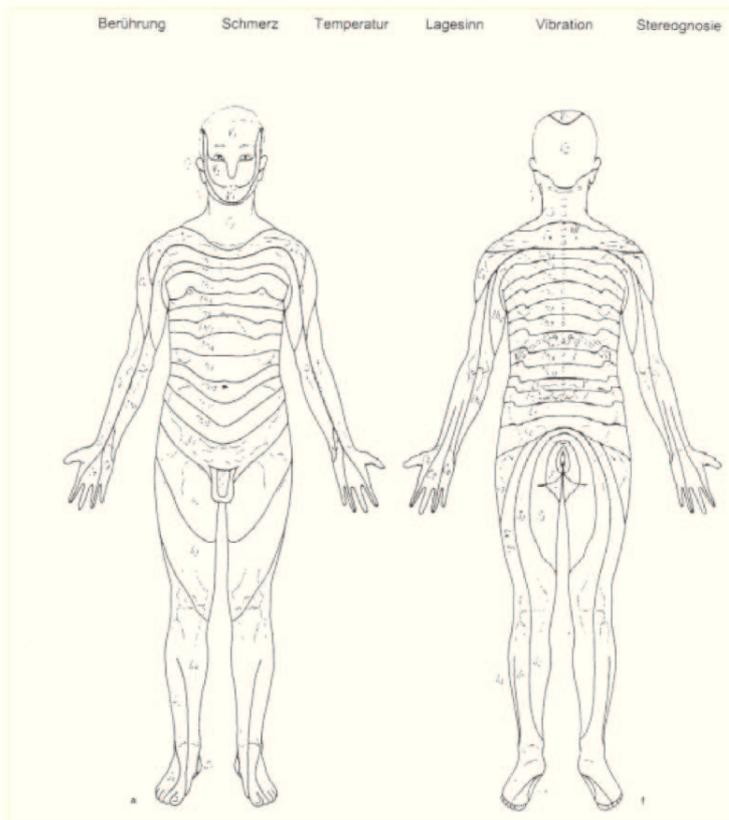
**Bewegungsumfangsprüfung der HWS**

Typ	Gradzahl		Kinn-Jugulum-Abstand
<b>Inklination</b>			
<b>Reklination</b>			
<b>Rotation</b>	Re:	Li:	-
<b>Seitneigung</b>	Re:	Li:	-

### Segmentale Winkel im Indexsegment

Inklination	Ausrichtung:
Reklination	Ausrichtung:
Abstand Dornfortsätze	Rekl: Inkl: Differenz:

### Sensibilitätsprüfung



### VAS Nackenschmerz

Zeitpunkt	Wert (0-10)
präoperativ	
postoperativ	

**VAS Arm- und Schulterschmerz**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Wert (0-10)</b>
präoperativ	
postoperativ	

Abbildung D: Untersuchungsbogen der letzten Nachkontrolle. BSR: Bizepssehenreflex; TSR: Tri-  
zeppssehenreflex; PSR: Patellarsehnenreflex; ASR: Achillessehnenreflex; Re: rechts; Li: links; MRC:  
*Medical Research Council*.

## **8. Danksagung**

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf durchführen zu können.

Herrn Dr. med. Richard Bostelmann danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die zielgerichtete Betreuung, verbunden mit wertvollen Anregungen und Diskussionen und der Gelegenheit, die Ergebnisse auf einem Kongress vorzustellen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Frank Zaucke und seinem Team danke ich für die gute Zusammenarbeit, ganz besonders Frau Katharina Menzel (in memoriam) und Frau Helen Dietmar für ihren tatkräftigen Einsatz bei der biochemischen Analyse der Proben. Herrn Adrian Nasca danke ich für die vielen konstruktiven Gespräche.

Ferner danke ich Frau Katinka Fischer von CBIBs für ihre fachliche Hilfe im Rahmen der statistischen Auswertung und die angenehm unkomplizierte Unterstützung beim Klären anstehender Fragen.

Weiterhin möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die sich bereit erklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen. Ohne ihr Einverständnis wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meiner gesamten Familie, ganz besonders für all ihr Verständnis und die fortwährend liebevolle und moralische Unterstützung.

## **9. Eidesstattliches Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Tamara Bostelmann