

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

**Über die Korrelation intradiskaler Glykosaminoglykanwerte mit Befunden von  
MR- (insb. dGEMRIC-) Grading-Systemen bei Degenerationen der Bandscheibe  
an der Halswirbelsäule**

Dissertation

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

vorgelegt von

Adrian Moritz Nasca

2017

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. Hans Werner Müller

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bostelmann, R., Bostelmann, T., Nasaca, A., Steiger, HJ., Zaucke, F., Schleich, C. (2016): *Biochemical validity of imaging techniques (X-ray, MRI and dGEMRIC) in degenerative disc disease of the human cervical spine - an in vivo study*. The Spine Journal 17 (2): 196-202.

Schleich, C., Miese, F., Müller-Lutz, A., Boos, J., Aissa, J., Nasca, A., Zaucke, F., Bostelmann, T., Schimmöller, L., Bittersohl, B., Steiger, HJ., Antoch, G., Bostelmann, R. (2016): *Value of delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage for the pre-operative assessment of cervical intervertebral discs*. Journal of Orthopaedic Research 35 (8): 1824-1830.

## Abkürzungsverzeichnis

ACDF	Anterior cervical discectomy and fusion
AF	Anulus fibrosus
BS	Bandscheibe
DDD	Degenerative disk disease
dGEMRIC	Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage
et al.	Et alii
FOV	Field of view
g	Erdbeschleunigung
GAGs	Glykosaminoglykane
°C	Grad Celsius
HWS	Halswirbelsäule
LWS	Lendenwirbelsäule
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
M	Mol
mg	Milligramm
mm	Millimeter
nm	Nanometer
MRT	Magnetresonanztomografie
NP	Nucleus pulposus
pH	pH-Wert
ROI	Region of interest
sGAG	Sulfatierte Glykosaminoglykane
TA	Akquisitionszeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionzeit
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Darstellung der strukturgebenden Matrixproteinanordnung der Bandscheibe modifiziert nach Feng et al. (2006)
Abbildung 2	Modell der multifaktoriellen Entstehung der DDD modifiziert nach Hadjipavlou et al. (2008)
Abbildung 3	Darstellung der Segmentdegeneration aus Meier et al. (2011)
Abbildung 4	Schematische Darstellung der Aufteilung der Bandscheibenanteile Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in je vier Quadranten
Abbildung 5	Operativ entnommene Bandscheibengewebeproben eines Patienten entsprechend des oben beschriebenen Entnahmeschemas
Abbildung 6	Einzeichnung von ROIs in einer zervikalen Bandscheibe C2/3 in Anulus fibrosus und Nucleus pulposus nach Kontrastmittelgabe
Abbildung 7	Schematische Darstellung der Einzeichnung von ROIs in fünf sagittale Schnittbildebene
Abbildung 8	Farbskala zur Bestimmung der T <sub>1</sub> -Zeiten
Abbildung 9	Übersichtsdarstellung der Einzeichnung von ROIs in sagittalem Schnittbild einer Medianebene nach Kontrastmittelgabe
Abbildung 10	Klassifikationssystem MR-morphologischer Veränderungen nach Miyazaki et al. (2008)
Abbildung 11	Binokular zur fotografischen Festhaltung der operativ entfernten zervikalen Bandscheibenteilstücke
Abbildung 12	Inkubator zum Trocknen der Gewebeproben
Abbildung 13	Analysewaage zur Bestimmung des Trockengewichts der Spezimen
Abbildung 14	Mikroliterzentrifuge zum Zentrifugieren bei 10 000 × g
Abbildung 15	Taumel-Schüttler zur Ausbildung eines GAG-Färbemittelkomplexes
Abbildung 16	Photometer zur Messung der Absorptionswerte der Gewebeproben
Abbildung 17	Algesimetrische Visuelle Analogskala
Abbildung 18	Schematische Darstellung der Einzeichnung von ROIs in drei sagittale Schnittbildebene

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikationssystem zervikal-degenerativer Bandscheibenveränderungen nach Miyazaki et al. (2008)
Tabelle 2	Untersuchungsprotokolle der vorhandenen T <sub>2</sub> -gewichteten präoperativen MR-Aufnahmen
Tabelle 3a	Segmentaler Vergleich von dGEMRIC-Indices des Anulus fibrosus nicht-operationswürdiger zervikaler Bandscheiben mit denen des operativ entfernten Segmentes
Tabelle 3b	Segmentaler Vergleich von dGEMRIC-Indices des Nucleus pulposus nicht-operationswürdiger zervikaler Bandscheiben mit denen des operativ entfernten Segmentes
Tabelle 4	Interkompartimentaler Vergleich von dGEMRIC-Indices nicht-operationswürdiger und im Anschluss operativ entfernter Bandscheibenabschnitte
Tabelle 5	Vergleich von dGEMRIC-Indices innerhalb von Quadranten zwischen Nucleus pulposus (NP) und Anulus fibrosus (AF)

## Grafikverzeichnis

Grafik 1	Boxplots zur verwendeten Pixelanzahl am Beispiel der operativ entfernten zervikalen Bandscheiben aufgeteilt in Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in je vier Quadranten mit Fehlerbalken
Grafik 2	Eichgerade einer Kalibrierungskurve
Grafik 3	Vergleich der gemittelten dGEMRIC-Indices von Nucleus pulposus und Anulus fibrosus mit Fehlerbalken
Grafik 4a	Vergleich der gemittelten dGEMRIC-Indices von nicht-operierten mit im Anschluss operativ entfernten zervikalen Bandscheiben (BS) für den Nucleus pulposus (NP) mit Fehlerbalken
Grafik 4b	Vergleich der gemittelten dGEMRIC-Indices von nicht-operierten mit im Anschluss operativ entfernten zervikalen Bandscheiben (BS) für den Anulus fibrosus (AF) mit Fehlerbalken
Grafik 5	Boxplots der dGEMRIC-Indices der vier Quadranten für Nucleus pulposus und Anulus fibrosus mit Standardabweichung
Grafik 6	Boxplots zur Höhe der dGEMRIC-Indices in Bezug auf das Alter der Patienten
Grafik 7	Verteilung der mittleren gemessenen dGEMRIC-Indices in ms aufgeschlüsselt nach OP-Level und Lokalisation
Grafik 8	Grafische Darstellung der nach Miyazaki et al. (2008) klassifizierten Bandscheiben in Anzahl/Grad
Grafik 9	Korrelativer Zusammenhang zwischen biochemisch quantifiziertem GAG-Gehalt in $\mu\text{g}$ GAGs/mg Gewebe und dGEMRIC-Indices in ms

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	III
Grafikverzeichnis .....	IV
1. Einleitung .....	1
1.1 Degenerative Erkrankungen der Halswirbelsäule.....	1
1.2 Anatomie von Halswirbelsäule und Bandscheiben.....	2
1.2.1 Makrostruktur .....	2
1.2.2 Mikrostruktur und Glykosaminoglykane .....	4
1.3 Pathogenese und Klinik degenerativer Bandscheibenerkrankungen .....	6
1.4 OP-Indikation und -Verfahren.....	10
1.5 Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage ...	11
1.6. Studienziele .....	12
2. Material und Methoden .....	15
2.1 Patienten .....	15
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.2 Patientenkollektiv .....	16
2.2.1 Rekrutierung, Zusammensetzung und Profil der Patienten .....	16
2.3 Präoperative Anamnese und Klinik .....	16
2.4 Indikationsstellung zur operativen Therapie .....	17
2.5 Operatives Verfahren zur spinalen Dekompression .....	17
2.6 dGEMRIC-Sequenz.....	20
2.6.1 dGEMRIC-Analyse .....	21
2.7 Klassifikationssystem zervikal-degenerativer Bandscheibenveränderungen nach Miyazaki et al. (2008) .....	25
2.8 Biochemische Bestimmung des GAG-Gehaltes .....	27
2.8.1 Versuchsprotokoll.....	28
2.9 Dreijahres-Nachuntersuchung.....	34
2.9.1 Follow-up Questionnaires .....	34
2.9.2 Eurospine und Spine Tango.....	34
2.9.3 Neurologische Nachuntersuchung .....	34
2.10 Statistische Auswertungen .....	36



3. Ergebnisse.....	37
3.1 Interpersonale Auswertungen der dGEMRIC-Daten .....	37
3.1.1 Nucleus pulposus vs. Anulus fibrosus.....	37
3.1.2 Nicht operativ entfernte vs. operativ entfernte Nuclei pulposi und Anuli fibrosi .....	38
3.1.3 Intersegmentaler Vergleich .....	40
3.1.4 Interkompartimentaler Vergleich .....	42
3.1.5 Einfluss des Patientenalters .....	46
3.1.6 Einfluss des OP-Levels .....	47
3.2 Intrapersonale Auswertung.....	48
3.3 MR- morphologisches Klassifikationssystem nach Miyazaki et al. (2008).....	49
3.4 Korrelation der Gradeinteilung zervikal-degenerativer Bandscheibenveränderungen nach Miyazaki et al. (2008) mit dGEMRIC-Indices	51
3.5 Korrelation der dGEMRIC-Indices mit dem biochemisch quantifizierten GAG- Gehalt.....	51
3.6 Klinische Daten .....	52
3.6.1 Prä- und postoperativer Schmerzvergleich mittels Visueller Analogskala .	52
4. Diskussion .....	54
4.1 Ausgangssituation .....	54
4.2 dGEMRIC-Indices und konventionelle MR-Bildgebung .....	55
4.3 Korrelation der dGEMRIC-Indices mit der biochemischen Messung des GAG- Gehaltes .....	62
4.4 Postoperativer Langzeitverlauf .....	65
4.5 Limitationen der Studie.....	66
4.6 Schlussfolgerungen.....	67
5. Zusammenfassung .....	70
6. Literaturverzeichnis.....	71
7. Anhang .....	86
8. Danksagung .....	122
9. Eidesstattliche Versicherung .....	123

# 1. Einleitung

## 1.1 Degenerative Erkrankungen der Halswirbelsäule

Degenerative Erkrankungen nehmen in der modernen Medizin einen enormen Stellenwert ein. Dies gilt auch und insbesondere für die filigrane Halswirbelsäule, die aufgrund ihrer mechanischen Beweglichkeit sehr anfällig „für lastinduzierte pathologische Veränderungen und degenerative Instabilitäten“ ist (Meier, Zenner, Ferraris, Hempfing, Koller, 2011). Die natürliche Alterung – verschärft durch den demografischen Wandel –, längerfristige Überbeanspruchung der Wirbelsäule oder eine Kombination aus einerseits anlagebedingter Disposition für eine Erkrankung und andererseits natürlicher Belastung im Sinne einer multifaktoriellen Genese (Vaga, Raimondi, Perona, Fornari, Caiani, 2009 ) tragen ihren Teil dazu bei, ohne dass die zur radiologisch detektierbaren Degeneration im Bewegungssegment führende Pathophysiologie vollständig geklärt ist (Meier et al., 2011).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) schlägt eine Einteilung zervikal degenerativer Erkrankungen in „zervikale weiche (weiches Bandscheibengewebe) und sogenannte harte (verknöchertes, verkalktes Bandscheibengewebe plus knöcherne Randzackenbildung) Bandscheibenvorfälle, Ossifikation (...) des hinteren Längsbandes (OPLL) und zervikale spondylogene Myelopathie (...)“ vor (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): Patienteninformationen, Halswirbelsäulenerkrankungen, Stand: 1. Februar 2017).

Die räumliche Beziehung der verschiedenen Wirbelsäulenstrukturen ist an der Halswirbelsäule besonders prägnant. Genau hierin liegt die Gefahr, denn wenn die Lastverteilung gestört wird – so wie es bei degenerativen Erkrankungen der Fall ist – übernehmen die Nachbarstrukturen entlang der Halswirbelsäule funktionell und supportiv den zusätzlichen Druck, der auf sie einwirkt. Daraus kann eine Über- bzw. Fehlbelastung dieser Strukturen entstehen, resultierend in einer Fehladaptation des Gewebes und konsekutiver Degeneration (Ferrara, 2012).

Statistiken der Krankenkassen und Rentenversicherungsanstalten der Bundesrepublik Deutschland zufolge, erfolgen 20 Prozent aller Arbeitsniederlegungen und 50 Prozent der vorzeitig gestellten Rentenanträge aufgrund bandscheibenbedingter Erkran-

kungen (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): Patienteninformationen, Halswirbelsäulenerkrankungen, Stand: 1. Februar 2017).

Die Früherkennung spielt bei degenerativen Erkrankungen in zweierlei Hinsicht eine ganz besonders wichtige Rolle: Zum einen kann sie die Patienten individuell vor einer möglicherweise andernfalls unausweichlichen Progression ihres Leidens bewahren und zum anderen bietet sie sozioökonomisch ein erhebliches Potenzial zur Kostensenkung der Behandlung – ein nicht unerheblicher Faktor im modernen Gesundheitswesen.

Grundvoraussetzung dessen ist ein tiefgehendes Verständnis des biochemischen Pathomechanismus der zervikalen Bandscheibendegeneration mit dem Ziel der Identifikation und Evaluierung eines nicht-invasiv detektierbaren biochemischen Frühmarkers. Dieser Intention folgt die sich anschließende Dissertation.

## 1.2 Anatomie von Halswirbelsäule und Bandscheiben

### 1.2.1 Makrostruktur

Die Halswirbelsäule ist aufgrund der Beschaffenheit der Intervertebralgelenke (die Processus articulares superiores et inferiores sind breit und flach, ihre planaren Gelenkflächen neigen sich um etwa 45° gegen die horizontale Ebene) und der mit ihnen assoziierten Disci intervertebrales der flexibelste Teil des gesamten axialen Skeletts (Sitte, Kathrein, Pedross, Freund, Pfaller, Archer, 2012). Sie stellt die knöcherne Verbindung zwischen Kopf und Rumpf her und ist in ihrer Anatomie darauf ausgerichtet, einen möglichst großen Umfang an Bewegung zu ermöglichen. So können annähernd 80-90° Inklination, 70° Reklination, 20-45° Lateralflexion und bis zu 90° Rotation erreicht werden (Windle, 1980). Der dazu erforderliche Bewegungsmechanismus ist komplex, denn „eine Bewegung ganz gleich in welche Richtung ist nicht einfach die Summe gleicher Bewegung von einem Wirbel zum Nächsten“ (Van Mameren, Drukker, Sanches, Beursgens, 1990). Die von der Grundform der übrigen fünf Halswirbelkörper stark abweichenden Atlas und Axis ermöglichen die Rotation des Kopfes (Schulte, Schumacher, Schünke, Voll, Wesker, 2007). Der Atlas artikuliert mit den okzipitalen Kondylen und bewirkt als Eigelenk Inklination und Reklination (Schulte et al., 2007). Eine Rotationsbewegung sowie eine Lateralflexion ist im Atlantookzi-

pitalgelenk aufgrund der Beschaffenheit der Gelenkpfanne des Atlas nicht möglich (Swartz, Floyd, Cendoma, 2005). Die Rotation wird durch das radgelenkige Atlantoaxialgelenk ermöglicht: Die Fovea articularis anterior des Dens axis artikuliert mit der Fovea dentis des Atlas, während die Facies articularis posterior fest mit dem Ligamentum transversum atlantis verbunden ist, sodass Atlas und Kopf als eine Einheit rotieren können. Die Stabilisierung und Fixierung des Dens axis durch drei Ligamente (Ligamentum transversale, Ligamentum alare und Ligamentum apicale), ist entscheidend, so dass der Kopf über den Atlas um den Dens axis als *Punctum fixum* rotieren kann (Clark, Ducker, 1998).

Die sich nach kaudal anschließenden fünf restlichen Corpora vertebrae cervicis realisieren insbesondere die Inklination und Reklination. Die miteinander artikulierenden superioren und inferioren Gelenkoberflächen funktionieren wie Sattelgelenke und weisen von anterior nach posterior, medial und lateral gerichtete Konkavitäten auf (Penning, Wilmink, 1987) Dies erlaubt eine Rotations- und Inklinationsbewegung, jedoch keine Lateralflexion (Swartz et al., 2005). Diese wird in jedem Segment der Halswirbelsäule als kombinierte Bewegung ermöglicht (Penning et al., 1987). Das bedeutet, dass – der Anatomie der Wirbelkörper als Sattelgelenke folgend – die Lateralflexion durch Verkippung der Wirbelkörper in sagittaler und horizontaler Ebene als zusammengesetzte Bewegungskomponente erzielt wird. Inklination und Reklination werden als komplexes Zusammenspiel der einzelnen Wirbelkörper realisiert (Van Mameren, Drukker, Sanches, Beursgens, 1990).

Die Disci intervertebrales stellen zusammen mit den angrenzenden Wirbelkörpern eine Funktionseinheit dar, die dem ansonsten rigiden vorderen Wirbelsäulenabschnitt in Form von geringgradiger Inklination, Reklination und Rotation Flexibilität verschafft (Roberts, Evans, Trivedi, Menage, 2006). Außen durch den aus einem „Proteoglykan-Wasser-Gel und kollagenen Fasern“ (Herget, Adler, 2000) bestehenden Anulus fibrosus mit der knöchernen Randzone und den knorpeligen Deckplatten der Wirbelkörper verwachsen, besteht ihr innerer Nucleus pulposus aus feinen kollagenen Fasern und einer gelatinösen Interzellulärsubstanz (Herget et al., 2000). Die übergeordnete Funktion des Anulus fibrosus besteht darin, den durch Torsion, Inklination und Kompression auftretenden Spannungskräften der Wirbelsäule entgegenzuwirken (Platzer, 1986; Putz, 1985; Rothman, Simeone, 1992). Der Nucleus pulposus der Bandscheiben weist durch seinen hohen Anteil an biochemischen Polysacchariden,

den sogenannten Glykosaminoglykanen (GAG), einen extrem hohen Wassergehalt auf (Herget et al., 2000). Er ist nicht komprimierbar und hat große Bedeutung für die Bewegungsbeanspruchung der Wirbelsäule (Herget et al., 2000). Treten Druck- oder Beugebelastungen auf, werden diese auf „hydrodynamische Weise“ (Herget et al., 2000) gleichmäßig auf Wirbelkörper und den Bandapparat verteilt (Aufdermaur, 1984; Buddecke, 1975; Putz, 1985). Die so aufgebauten Bandscheiben bilden ein „osmotisches System, das dem Belastungsdruck der Wirbelsäule entgegenwirkt“ (Herget et al., 2000). Unabdingbare Voraussetzung dafür ist die Fähigkeit der Bandscheiben, große Wassermengen speichern zu können (Herget et al., 2000). Die Ernährung der avaskulären Bandscheiben erfolgt über Diffusion (Niinimäki, Parviainen; Ruohonen; Ojala; Kurunlahti; Karppinen, 2006; Herget et al., 2000) – ein relativ stör anfälliges System. Demnach wird in einer nutritiven Minderversorgung und nachfolgendem Zelluntergang ein auslösender Faktor für degenerative Erkrankungen von Bandscheiben vermutet (Nachemson, Lewin, Maroudas, Freeman, 1970).

### 1.2.2 Mikrostruktur und Glykosaminoglykane

Das Bandscheibengewebe besteht aus einem zellulären Bestandteil und aus der von den Zellen synthetisierten Interzellulärsubstanz, die im Wesentlichen aus Wasser, Kollagen und den Glykosaminoglykanen (GAGs) besteht. *Chondrocyte-like cells* synthetisieren für den Aufbau des Nucleus pulposus neben Typ-II-Kollagen und Nicht-Kollagen Proteinen auch die Glykosaminoglykane, während *Fibrocyte-like cells* Typ-I und Typ-II Kollagen zum Aufbau des Anulus fibrosus produzieren (Hadjipavlou, Tzermiadianos, Bogduk, Zindrick, 2008). Die Interzellulärsubstanz und hier vor allem die Glykosaminoglykane sind für die Funktion der Bandscheiben von zentraler Bedeutung, denn sie führen durch ihre polyanionischen Eigenschaften zur Schaffung einer „osmotischen Umgebung“ (Feng, Danfelter, Stömqvist, Heinegard, 2006), die eine Wasserretention bedingt (Feng et al., 2006). Aufgrund der Inkompressibilität des zellarmen, wasserreichen und in seiner Mikrostruktur relativ unsortierten Nucleus pulposus führt Druck auf ihn zu dessen seitlicher Ausdehnung. Folge dessen ist eine Zugbelastung des Anulus fibrosus. Dieser weist eine weitaus geordnetere Struktur als der Nucleus pulposus auf: 15 - 40 Lamellen umhüllen den Nucleus pulposus. In jeder Lamelle sind die Kollagenfasern in einem 30°-Winkel zur axialen Achse der Wirbelsäule ausgerichtet (Cassidy, Hiltner, Baer, 1989, Marchand, Ahmed, 1990),

sodass die mechanische Zugbelastung konzentrisch und damit gleichmäßig verteilt werden kann. Dabei alterniert die Ausrichtung der Winkel der Kollagenbündel zwischen zwei Lamellen, sodass eine kreuzartige und verstärkte Struktur entsteht (Hukins, 1984). Somit funktioniert die Bandscheibe wie eine Art „Wasserkissen“ (Wurzinger, 2006), das axiale Stöße dämpft und die Druckbelastung gleichmäßig auf die benachbarten Wirbelkörperdeckplatten verteilt (Wurzinger, 2006).

Ultrastrukturell zeichnet sich im Knorpel der zervikalen Bandscheibe folgendes Bild: Heteropolysaccharide, die aus repetitiven Disacchariden – aus N-Acetylglucosamin und einer Uronsäure – bestehen, bilden sulfatierte Glykosaminoglykane (Nelson, Cox, Lehninger, 2009). Diese wiederum binden elektrostatisch an extrazelluläre Proteine und es entstehen die sogenannten Proteoglykane (Nelson et al., 2009). Viele solcher Proteoglykane vereinigen sich um ein *core protein* zum sogenannten Aggrecan (Muir, 1995), dargestellt in Abb. 1. Typ-II Kollagen, welches wiederum durch Typ-XI Kollagen quervernetzt ist, stabilisiert diese Komplexe (Feng et al., 2006). Die oben bereits erwähnte polyanionische Ladung der Glykosaminoglykane, die die enorme Wasserbindungskapazität gewährleistet, ist auf die Verbindung von Sulfatgruppen mit Carboxylatgruppen der Uronsäurereste (Nelson et al., 2009) zurückzuführen. Die daraus resultierenden Abstoßungskräfte werden durch das Annehmen einer lang gestreckten Helixstruktur, bei der die negativ geladenen Carboxylatgruppen auf alternierenden Seiten zu finden sind, minimiert (Nelson et al., 2009). Da diese negativ geladenen Gruppen integraler Bestandteil der GAG-Moleküle sind, werden sie fest der soliden Matrix zugeordnet, sodass ihre Konzentration als „*fixed charge density*“ (Maroudas, 1979; Gray, Burstein, Kim, Maroudas, 2008) bezeichnet wird. Die Konzentration dieser negativen fixierten Ladungen bestimmt über das Gibbs-Donnan-Gleichgewicht (Maroudas und Evans, 1974) die Konzentration der extrazellulären Ionen (Urban, Roberts, Ralphs, 2000). Kleine Kationen werden in das Gewebe gezogen, während negativ geladene Anionen eher abgestoßen werden, bis sich ein gewisses Gleichgewicht einstellt (Urban et al., 2000). Der osmotische Druck, der durch diese Ionen hervorgerufen wird, ist letztendlich verantwortlich für den Quellungsdruck der Bandscheibe (Urban et al., 2000). Die Proportion und Organisation der beiden Matrixhauptkomponenten Glykosaminoglykane und Kollagen variiert innerhalb der Bandscheibe. Der Nucleus pulposus hat einen höheren Gehalt an Aggrecan und Wasser und weniger Kollagen als der Anulus fibrosus. So beträgt der Proteoglykan-

gehalt des Nucleus pulposus in etwa 30 - 50 Prozent, während der des Anulus fibrosus bei circa 10 Prozent liegt (Guerin, Elliott, 2006).

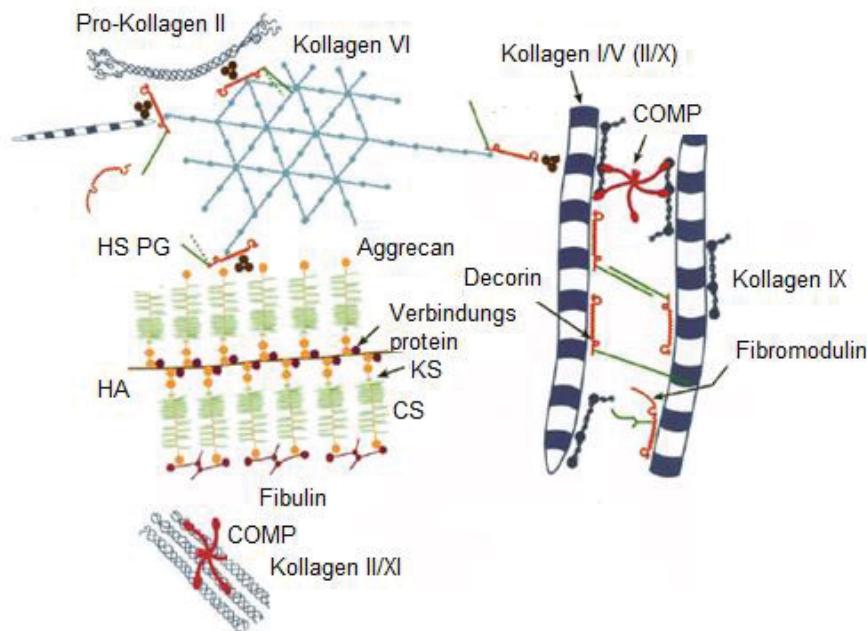


Abbildung 1: Darstellung der strukturellen Matrixproteinanordnung der Bandscheibe modifiziert nach Feng et al. (2006). COMP = Cartilage Oligomeric Matrix Protein. CS = Chondroitinsulfat. HA = Hyaluronan. HS PG = Heparansulfatproteoglykan. KS = Keratansulfat.

### 1.3 Pathogenese und Klinik degenerativer Bandscheibenerkrankungen

Die Ursache degenerativer Veränderungen an humanen Bandscheiben wird in strukturellen Abweichungen von der physiologischen Matrixzusammensetzung vermutet (Antoniou, Steffen, Nelson, Winterbottom, Hollander, Poole et al., 1996; Sieber, Kostuik, 2004, Boos, Weissbach, Rohrbach, Weiler, Spratt, Nerlich, 2002). Da die Matrix durch die oben genannten Zelltypen produziert wird, kann diskale Degeneration histologisch durch Veränderungen auf zellulärer Ebene definiert werden (Roberts et al., 2006). So kann zunächst eine erhöhte Zellproliferationsrate und Zell-Cluster Bildung auftreten, ebenso wie erhöhter Zelltod durch Apoptose und Nekrose (Johnson, Eisenstein, Roberts, 2001, Gruber, Hanley, 1998, Trout, Buckwalter, Moore, 1982). Auf molekularer Ebene äußert sich degenerative Veränderung durch die Produktion abnormaler Matrixkomponenten oder durch vermehrtes Vorhandensein von Mediatoren, die den Matrixabbau verantworten, wie beispielsweise IL-1, TNF- $\alpha$ , Superoxide und NO (Kobayashi, Squires, Mousa, Tanzer, Zukor, Antoniou et al., 2005).

Diese entstehen entweder durch die direkte Synthese durch Matrixmetalloproteasen (MMPs) oder durch relativen Mangel an protektiven *Tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs) (Kang, Georgescu, McIntyre-Larkin, Stefanovic-Racic, Donaldson, Evans, 1996; Kanemoto, Hukuda, Komiya, Katsuura, Nishioka, 1996; Kang, Stefanovic-Racic, McIntyre, Georgescu, Evans, 1997). Gleichzeitig steigt die Konzentration der Wachstumsfaktoren *Basic Fibroblast Growth Factor* und *Transforming Growth Factor* (bFGF, TGF) als Zeichen des Versuchs, die degenerativ veränderte Matrix zu reparieren (Peng, Hao, Hou, Wu, Jiang, Fu, 2006; Doita, Kanatani, Harada, Mizuno, 1996). Es gibt verschiedene Theorien, die dem einen oder anderen Kausalitätsfaktor einen besonders großen Stellenwert in der Entstehung der *degenerative disk disease* (DDD) zuschreiben. Vor allem die Hypothese der altersbedingten Degeneration findet breite Zustimmung, allerdings sei es schwierig, altersbedingte von pathologischen Veränderungen klar zu unterscheiden, da zur Zeit weder morphologische noch biochemische Marker existierten, die diese beiden Prozesse voneinander abgrenzen könnten (Urban et al., 2000). Der Einfluss genetischer Faktoren ist durch Zwillingsstudien belegt (Sambrook, MacGregor, Spector, 1999) und auch Toxine wie Nikotin (Akmal, Kesani, Anand, Singh, Wiseman, Goodship, 2004) oder metabolische Erkrankungen, wie der Diabetes mellitus (Aufdermaur, Fehr, Lesker, Silberberg, 1980) scheinen eine Rolle zu spielen. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die DDD durch Risikofaktoren verursacht wird, die individuell oder gemeinsam im Sinne einer multifaktoriellen Genese (s. Abb. 2) auf den Krankheitsprozess einwirken (Hadjipavlou et al., 2008).

Biomechanisch steht der Wasserverlust der Matrix – von ca. 85% bei jungen bis auf ca. 70% bei älteren Menschen (Herget et al., 2000) – im Vordergrund des degenerativen Geschehens. Dieser wird unter anderem durch eine Verminderung des Proteoglykangehaltes verursacht (Antoniou et al., 1996; Roughley, Alini, Antoniou, 2002; Sieber, Kostuik, 2004; Wang, Auerbach, Witschey, Balderston, Reddy, Borthakur et al., 2007). Dabei kommt es im frühen Stadium des Proteoglykanabbaus zu einem „Zerbrechen“ der Proteoglykane in kleine aggregierte und nicht-aggregierte Moleküle mit niedrigerem Molekulargewicht (Kirkaldy-Willis, Wedge, Yong-Hing, Reilly, 1978; Morgan, Saifuddin, 1999; Herget et al., 2000). Der GAG-Gehalt sinkt und damit auch die Wasserbindungskapazität des Nucleus pulposus (Antoniou et al., 1996; Sieber et al., 2004) und der Quellungsdruck (Urban, McMullin, 1998), während gleichzeitig der Kollagengehalt steigt (Urban et al., 2000). Somit verändert sich der Nucleus pulposus



in seiner gelatinösen Konsistenz und wird steifer und brüchig. Im Bereich des Anulus fibrosus entstehen feine konzentrische Einrisse (Chondrose), was zu einer Instabilität im Sinne einer erhöhten Beweglichkeit des betreffenden Segmentes führt (Scheidler, 2006).

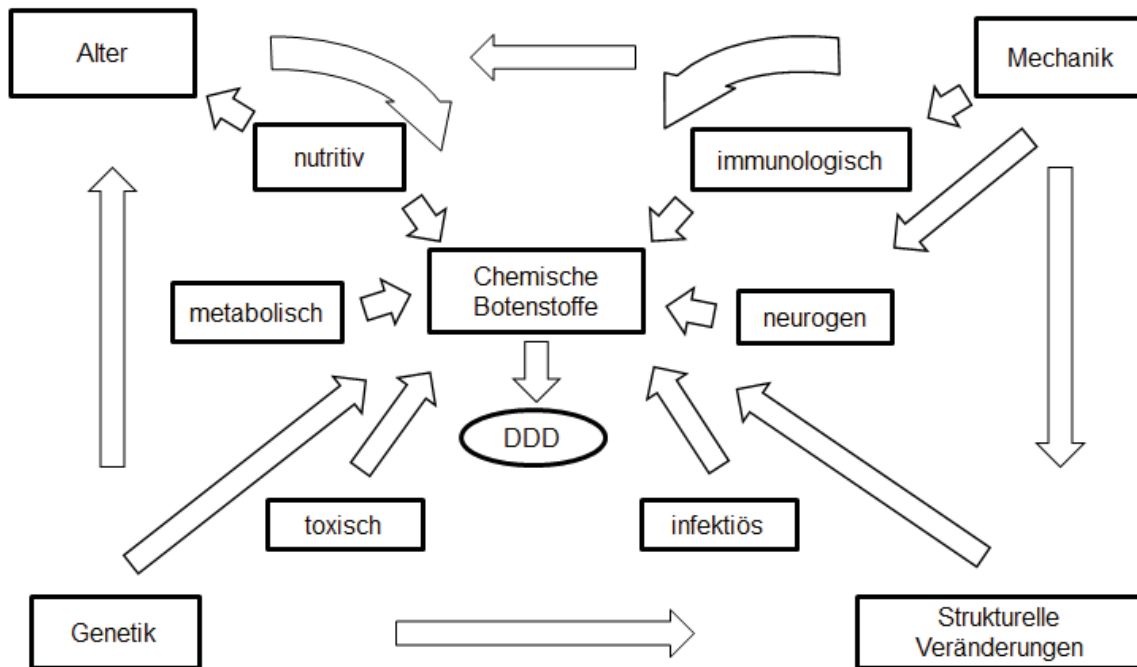


Abbildung 2: Modell der multifaktoriellen Entstehung der DDD modifiziert nach Hadjipavlou et al. (2008).

Wenn der geschwächte Faserring des Anulus fibrosus dem Druck des gallertigen Nucleus pulposus nachgibt, kommt es zum Bandscheibenprolaps und zur Entleerung des Gallertmaterials (Herget et al., 2000). Andernfalls nimmt bei Progredienz der Degeneration die Bandscheibe in ihrer Höhe ab (Wang et al., 2007), wodurch die „biomechanische Pufferfunktion“ (Scheidler, 2006) reduziert wird und die Wirbelkörperdeckplatten einer größeren Belastung ausgesetzt sind. Eine zunehmende Sklerosierung im Sinne einer Osteochondrose und die Ausbildung von Spondylophyten sind die Folge. Durch die strukturelle Auflockerung der Funktionseinheit Bandscheibe-Wirbelkörper vor allem im dorsalen Teil des Bewegungssegmentes kann es, wie in Abb. 3 dargestellt, zu einer Inkongruenz der Wirbelgelenke mit daraus folgender Spondylarthrose kommen (Scheidler, 2006).

Das Bewegungssegment wird in seiner Funktion beeinträchtigt, denn durch Osteochondrose und Spondylose werden Fehlstellungen sowie Stenosen von Spinalkanal

und Neuroforamina verursacht (Meier et al., 2011). In der Folge treten Symptome dreier unterschiedlicher Krankheitsbilder auf: Der zervikalen Myelopathie, der zervikalen Radikulopathie und des axialen Nackenschmerzes (Meier et al., 2011).

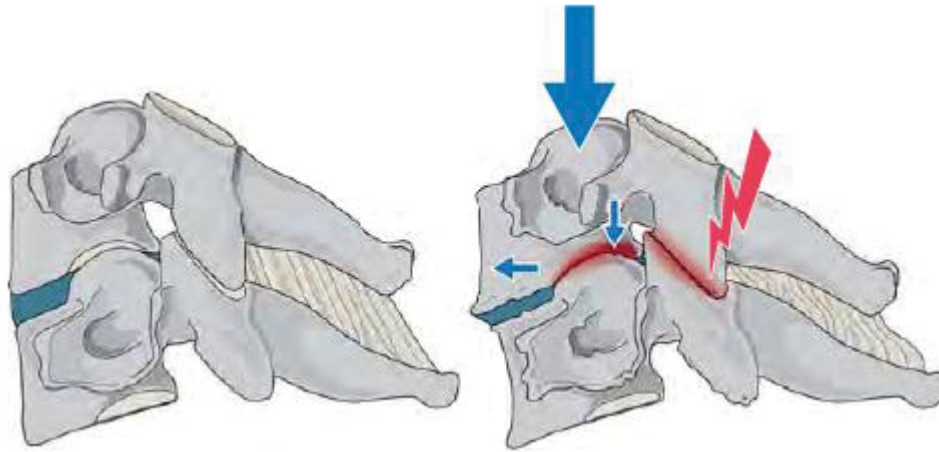


Abbildung 3: Darstellung der Segmentdegeneration aus Meier et al. (2011). Bei der DDD kommt es zu einem Wasserverlust der Bandscheibe. Daraus resultiert eine verminderte belastungsabfedernde Wirkung mit konsekutiver, nicht-physiologischer, axialer Belastungserhöhung der kleinen Gelenke. Das wiederum fördert die weitere Segmentdegeneration.

Ursachen des Nervenwurzelkompressionssyndroms (Radikulopathie) können wie oben beschrieben sowohl weiche Bandscheibenvorfälle („*soft disk*“, überwiegen im derzeitigen Krankengut meist jüngerer Patienten (Schirmer, 2005)) als auch knöchernerne Einengungen („*hard disk*“) im Sinne von Spondylarthrosen, Foramenstenosen, Rezessusstenosen, oder Unkarthrosen sein. Die typische klinische Symptomatik äußert sich in einer dermatombezogenen sensomotorischen Störung. Eine Schmerzausstrahlung in die oberen Extremitäten bei gleichzeitiger schmerzempfindlicher Bewegungseinschränkung der Halswirbelsäule sind die Folge (Meier et al., 2011). Die Ausstrahlungsschmerzen können durch eine passive Beweglichkeitsprüfung ausgelöst werden. Reklination und Rotation zur schmerzhaften Seite verstärken die Symptome (Spurling-Test), während eine Elevation des Armes über den Kopf (Schulterabduktionszeichen) oder eine Lateralflexion zur Gegenseite zu einer Symptomlinderung führt (Meier et al., 2011). Zusätzlich können Paresen und verminderte Muskeleigenreflexe der betroffenen Kennmuskeln, sowie Dysästhesien, die sich häufig als Kribbelparästhesien und Hypästhesien im Dermatome der betreffenden Nervenwurzel manifestieren, auftreten (Rathert, Gerlach, 2011). Differenzialdiagnostisch

sind periphere Engpasssyndrome, die brachiale Plexusneuritis und subakromiale Pathologien von der zervikalen Radikulopathie abzugrenzen (Meier et al., 2011).

Des Weiteren kann durch oben beschriebene degenerative Veränderungen der Halswirbelsäule das klinische Bild der zervikalen Myelopathie hervorgerufen werden. Klassische Symptome sind in diesem Fall sogenannte „Zeichen der langen Bahnen“ (Rathert, Gerlach, 2011): Dazu zählen eine spastische Tonuserhöhung und Paresen der unteren Extremitäten mit gesteigerten und pathologischen Reflexen (z.B. Babinski-Reflex). Auch spastische Paresen von Unterarmen und Händen mit Atrophie der Handmuskulatur genauso wie Taubheitsgefühl und Parästhesien der Hände mit Feinmotorikstörungen können klinischer Ausdruck einer zervikalen Myelopathie sein. Muskelschwäche und Taubheitsgefühl der Arme können diffus und ohne klare Dermatomezugehörigkeit sein (Meier et al., 2011). Typisch ist auch das Lhermitte-Zeichen (elektrisierende Missempfindungen bei schneller Inklination des Kopfes, ausgehend vom Nacken und in die Extremitäten ausstrahlend). Im Krankheitsverlauf entsteht ein unsicheres, ataktisches und kleinschrittiges Gangbild (Meier et al., 2011). Außerdem können Schmerz- und Temperaturwahrnehmung sowie auch die Propriozeption körperzentral und an den Extremitäten gestört sein (Meier et al., 2011).

Der nicht-dermatombezogene axiale Nackenschmerz projiziert meist in die Region der Schultern bzw. Schulterblätter (Meier et al., 2011). Schmerzursache sind auch hier die degenerativ veränderten Bandscheiben oder Gelenke (Ahn, Ahn, An, 2007). Das diagnostische Vorgehen besteht aus einer Röntgenübersichtsaufnahme in zwei Ebenen, der sich eine CT- oder MRT-Bildgebung anschließen kann (Scheidler, 2006).

#### 1.4 OP-Indikation und -Verfahren

Therapeutisch stellt bei degenerativen Veränderungen der zervikalen Bandscheiben das Auftreten einer deutlichen oder progredienten neurologischen Ausfallssymptomatik eine absolute OP-Indikation dar, während eine relative OP-Indikation bei einer therapieresistenten Zervikobrachialgie ohne neurologische Ausfälle sowie einer Zervikozephalgie gegeben ist (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): Patienteninformationen, Halswirbelsäulenerkrankungen, Stand: 1. Februar 2017).

Sind diese Indikationskriterien erfüllt, bestehen verschiedene Operationsverfahren: Ursprünglich wurde nur von dorsal operiert und oft gleich Laminektomiert (Schirmer, 2005). Diese Operationstechnik ist heutzutage weitgehend durch ventrale Zugangswege abgelöst worden, die erstmals 1958 von Cloward sowie Smith und Robinson beschrieben und inzwischen vielfach modifiziert worden sind. Der Zugang von ventral hat den Vorteil, dass die Nackenmuskulatur, die für die Stabilität der Halswirbelsäule außerordentlich wichtig ist (Schirmer, 2005), völlig unberührt bleibt. Dadurch wird der Heilungsverlauf erheblich beschleunigt. Auf dieser historischen Herangehensweise beruht das heute verwendete und im Kapitel „Material und Methoden“ näher beschriebene ACDF (*anterior cervical discectomy and fusion*)-Operationsverfahren.

### 1.5 Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage

Das MR-Verfahren *delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage* (dGEMRIC) ist spezialisiert auf die Bestimmung der Knorpelqualität, die indirekt über die Messung des Glykosaminoglykangehaltes erfolgt (Burstein, Velyvis, Scott, Stock, Kim, Jaramillo et al., 2001; Bashir, Gray, Burstein, 1996; Bashir, Gray, Boutin, Burstein, 1997; Bashir, Gray, Hartke, Burstein, 1999; Gray, Burstein, Kim, Maroudas, 2008; Matzat, van Thiel, Gold, Oei, 2013). Die dGEMRIC-Methode ist bereits an Hüft- und Kniegelenken (vgl. Bittersohl, Hosalkar, Hesper, Tiderius, Zilkens, Krauspe, 2015; Sigurdsson, Siversson, Lammentausta, Svensson, Tiderius, Dahlberg, 2014) und auch an lumbalen Bandscheiben (vgl. Vaga, Raimondi, Caiani, Costa, Giordano, Perona, 2008; Vaga et al., 2009) erprobt. Ihre Anwendbarkeit an zervikalen Bandscheiben ist hingegen weniger erforscht.

Die Glykosaminoglykane sind durch die Kombination von Sulfatgruppen mit den Carboxylatgruppen der Uronsäurereste negativ geladen (polyanionisch). Diese negative Ladung wird auch als „fixierte Ladung“ bezeichnet, da sie integraler Bestandteil der GAG-Moleküle ist („*fixed charge density*“) (Maroudas, 1979; Gray et al., 2008). Beim dGEMRIC-Verfahren wird den Patienten das ebenfalls anionische Kontrastmittel Gadolinium (Gadopentat-Dimeglumin) intravenös injiziert. Das Kontrastmittel spaltet sich in der Blutbahn in das negativ geladene Gadopentat 2-(gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid, Gd-DTPA 2-) und diffundiert umgekehrt proportional zu der GAG-Konzentration in den Knorpel (Bashir et al., 1996; Burstein et al., 2001).

Bei der DDD kommt es zu einer Umstrukturierung und konsekutiv zu einem Verlust an Interzellulärsubstanz. Insbesondere der Nucleus pulposus zeigt im Rahmen einer pathologischen Überbelastung bereits früh eine Verringerung des GAG-Gehaltes (Wang et al., 2007). Somit kann sich dort im Vergleich zum gesunden Bandscheibengewebe mehr Gd-DTPA2 anreichern. Dies wiederum hat eine Verkürzung der T<sub>1</sub>-Zeit im MRT zur Folge, sodass in einem umschriebenen Messareal, der sogenannten ROI (*region of interest*), der GAG-Gehalt indirekt als dGEMRIC-Index quantifiziert werden kann (Burstein et al., 2001). Boos et al. (2002) führen das höhere Kontrastmittelenhancement schwer degenerativ veränderter Bandscheiben in ihrer Studie zudem auf eine zum Teil stattfindende Neovaskularisierung zurück, die in Mikrofrakturen der Endplatten und Einrissen des Anulus fibrosus entstehe.

## 1.6. Studienziele

Fakt ist, dass die degenerative Veränderung von Bandscheiben ein ubiquitär vorkommendes Krankheitsbild von enormer sozioökonomischer Relevanz darstellt: Als häufig angenommene Ursache von Rückenschmerzen im Allgemeinen (Grochulla, Ghezala, 2009), zählt sie zu den muskuloskelettalen Erkrankungen, die statistisch gesehen zuletzt mit einem Anteil von 11,2% an vierter Stelle der Krankheitskosten in Deutschland rangierten (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheit in Deutschland Berlin, November 2015).

Trotz des großen Stellenwertes dieses Krankheitsbildes besteht jedoch eine Disparität zwischen dem Wissen um die Pathogenese der degenerativen Bandscheibenerkrankung (*degenerative disk disease*, engl. DDD), an dessen Beginn der Wasserverlust der Bandscheibe aufgrund einer Verminderung des GAG-Gehaltes steht (Antoniou et al., 1996) und dem diagnostischen Vorgehen. Dieses besteht vorwiegend aus einer konventionellen Röntgenübersichtsaufnahme und/oder einem MRT-Bild in T<sub>1</sub>- oder T<sub>2</sub>-Wichtung mit grob morphologischer Bestimmung der diskalen Veränderungen (vgl. Kettler, Rohlmann, Neidlinger-Wilke, Werner, Claes, Wilke, 2006; Pfirrmann, Metzdorf, Zanetti, Hodler, Boos, 2001; Miyazaki, Hong, Yoon, Morishita, Wang, 2008).

Obwohl also die ersten Anzeichen degenerativer Veränderungen auf molekularer Ebene stattfinden und den ersten Symptomen oft um Jahre voraus gehen (Antoniou

et al., 1996; Bibby, Jones, Lee, Urban, 2001; Roughley et al., 2002; Urban, 2002), kann die *degenerative disk disease* mit der üblicherweise verwendeten radiologischen Darstellungsmethoden erst in einem relativ späten Stadium erkannt werden.

Anknüpfend an die geschilderte Ausgangssituation ergeben sich – gerade vor dem Hintergrund der bisher noch kaum untersuchten klinischen Anwendbarkeit der neuartigen und den GAG-Gehalt in Knorpelgewebe quantifizierenden dGEMRIC-Bildgebung an zervikalen humanen Bandscheiben – fünf zentrale Forschungsziele und –fragen, die Thema dieser Dissertation sind:

Das erste Ziel besteht darin, herauszufinden, ob der intradiskale GAG-Gehalt im Sinne eines biochemischen Frühmarkers degenerativer Veränderungen überhaupt indirekt durch das neuartige MR-Verfahren dGEMRIC messbar ist. Ist zwischen den beiden Messverfahren eine Korrelation nachweisbar?

Zweitens soll die Topografie des zervikal-intradiskalen GAG-Gehaltes, indirekt gemessen als dGEMRIC-Indices, genauer untersucht werden. Sind die Indices über die zervikale Bandscheibe homogen in etwa gleich groß oder unterliegen sie einem bestimmten Verteilungsmuster?

Drittens soll innerhalb der Person (intrapersonal) und viertens im Kollektiv (interpersonal) untersucht werden, ob sich die Indices zwischen im Anschluss an die präoperative dGEMRIC-Bildgebung operativ entfernten und nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben signifikant und gerichtet voneinander unterscheiden. Sind die dGEMRIC-Indices über die Studienpopulation gemittelt in nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben nachweislich höher als in den im Anschluss operativ entfernten Bandscheiben und falls ja, kann dies auch innerhalb einer Studienperson aufgezeigt werden?

Zuletzt soll fünftens mithilfe einer VAS-Skala ein algometrischer Prä-Post-OP-Vergleich durchgeführt werden. Ist innerhalb der Studienpopulation in der postoperativen Dreijahres-Nachuntersuchung im Vergleich zu der präoperativen Ausgangssituation eine signifikante Schmerzreduktion bezogen auf die Bereiche Nacken bzw. Schulter/Arme belegbar?

Durch die Analyse dieser fünf Forschungsfragen soll – im Setting einer Pilotstudie – eine detaillierte und bisher kaum durchgeführte Betrachtung der Wechselbeziehung

zwischen der biomechanischen Mikrostruktur (GAGs) der zervikalen humanen Bandscheibe und deren radiologischer Detektierbarkeit mittels der dGEMRIC-Methode ermöglicht werden. Im Falle einer belegbaren klinischen Praktikabilität ließe sich diejenige Bandscheibe eindeutiger und gezielter identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit beschleunigt degenerieren wird (*disk at risk*). Die Konsequenzen einer solchen frühzeitigen Erkennung könnten z.B. in einer Änderung des Therapieregimes liegen. Denkbar ist zum einen ein früherer Beginn von intensiven physiotherapeutischen Maßnahmen, um einen Eingriff hinauszuzögern und zum anderen eine Veränderung der Operationsstrategie (Einsatz einer Prothese, mehrsegmentales Vorgehen). Unter Umständen könnte auch eine Bandscheibenzelltherapie mit einer Trägermatrix (vgl. Bertagnoli, Kumar, 2002; Boden, Balderston, Heller, Hanley, Zigler, 2004) oder in Kombination mit autologen Bandscheibenzellen (NOVOCART™ Disc) erfolgen (vgl. Tschugg, Michnacs, Strowitzki, Meisel, Thomé, 2016).

## 2. Material und Methoden

Die vorliegende klinische Pilotstudie schließt insgesamt neun erwachsene Patienten ein, die aufgrund degenerativer Veränderungen an Bandscheiben der Halswirbelsäule operiert wurden. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht (z.B. Patienten für Patientinnen und Patienten). Zum einen wurden die Patienten mittels des neuartigen MR-Verfahrens dGEMRIC untersucht, welches zum Anspruch hat, den intracartilaginären GAG-Gehalt zu quantifizieren und auf diese Weise Verschleiß im Knorpel frühzeitig zu detektieren. Die Messergebnisse dieser bildgebenden Untersuchung wurden mit dem biochemisch bestimmten GAG-Gehalt aus insgesamt 92 Bandscheibenproben, die standardisiert operativ gewonnen wurden und die die Patienten zur Beurteilung einer möglichen Korrelation zum Degenerationsgrad der Bandscheibe auf biochemischer Ebene zur Verfügung gestellt haben, verglichen. Hierzu wurde zuvor ein positives Ethikvotum (Studiennummern 3653 und 4594) bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät eingeholt. Nach schriftlicher Einverständniskgabe wurden des Weiteren postoperativ klinische Parameter erfasst, die bei einer Standarduntersuchung dieses Patientengutes üblich sind: Neurologischer Status, Visuelle Analogskala (VAS) für Nacken- sowie Schulter- und Armschmerz und eine röntgenradiologische Bildgebung. Darüber hinaus wurden die klinischen Evaluationsbögen *Neck Disability Index (NDI)*, *Core Outcome Measurement Index (COMI)* und *Nachuntersuchung 2011* des internationalen Wirbelsäulenregisters *EuroSpine* von den Patienten zur Einschätzung ihres postoperativen Befindens in Relation zu ihrer präoperativen subjektiven Beschwerdesymptomatik ausgefüllt.

### 2.1 Patienten

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Voraussetzungen berechtigten zur Studienteilnahme: Volljährige Probanden, die in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf nach Nichtansprechen auf konservative Behandlung und gleichzeitigem Bestehen typischer klinischer und radiologischer (MRT-) Befunde aufgrund eines mono- oder bise-



gmentalen, diskogen betontem Wurzelkompressionssyndrom der Halswirbelsäule operiert worden sind sowie die schriftliche Einwilligung nach umfassender Information über die Studie.

Das Ausschlusskriterium bestand in der Verweigerung einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme nach umfassender Information über die Studie.

## 2.2 Patientenkollektiv

### 2.2.1 Rekrutierung, Zusammensetzung und Profil der Patienten

Die Rekrutierung der neun Patienten erfolgte über die elektronische Datenerfassung der Klinik für Neurochirurgie am UKD. Der Zeitraum der Datenerhebung und Nachsorge der Patienten umfasste in allen Fällen circa 3 - 3,5 Jahre (Juni 2011 - Februar 2015). Es wurden studienrelevante Informationen von der präoperativen MRT- Bildgebung bis hin zur postoperativen Dreijahres-Nachuntersuchung erfasst.

An der Studie nahmen neun Patienten (fünf Frauen und vier Männer, insgesamt zwölf operativ entfernte zervikale Bandscheiben) mit einem zum Zeitpunkt ihrer Operation mittleren Alter von circa 46 Jahren (29.1 bis 58.1 Jahre) teil und erfüllten alle Einschlusskriterien. Sechs Patienten litten unter einem monosegmentalen und drei Patienten unter einem bisegmentalen, diskogen betontem Wurzelkompressionssyndrom der Halswirbelsäule. Insgesamt wurden aus den operativ entfernten Bandscheiben 96 Gewebeproben zur biochemischen Aufarbeitung und Anfärbung nach unten beschriebener Methodik gewonnen. Bei 92 dieser 96 Bandscheibenteilstücke konnte der biochemisch quantifizierte GAG-Gehalt in  $\mu\text{g GAGs/mg Gewebe}$  der statistischen Auswertung zugeführt werden. Die verbleibenden vier Gewebeproben konnten nicht suffizient angefärbt werden oder waren destruiert und somit nicht verwertbar.

### 2.3 Präoperative Anamnese und Klinik

Bei der Erhebung der präoperativen Anamnese wurden die Patienten im offenen Gespräch über ihre Beschwerden befragt. Eine bestehende Schmerzsymptomatik wur-

de deskriptiv und mittels visueller Analogskala (VAS) festgehalten. Klinisch-neurologische Befunde etwa im Sinne einer Radikulopathie oder einer Myelopathie wurden schriftlich festgehalten.

#### 2.4 Indikationsstellung zur operativen Therapie

Die Indikationsstellung für eine operative Behandlung erfolgte, wie bei zervikal-spinalen Kompressionssyndromen üblich, bei Nichtansprechen auf konservative Therapiemaßnahmen, sowie miteinander vereinbaren klinischen und bildgebenden Befunden. Konservative Therapiemaßnahmen bestanden in einer Schmerzbehandlung (z.B. mit NSAIDs, Antirheumatika und ggf. auch durch Injektion von Lokalanästhetika über den Nervenaustrittspunkten), einer physikalischen Therapie mit dem Ziel, die Durchblutung der Nackenmuskulatur zu fördern (Massage, Kurzwellenbestrahlung, Wärmeanwendungen), einer manuellen Therapie (bei leichteren Formen des Nacken- und Armschmerzes) sowie in einer krankengymnastischen Übungsbehandlung, die eine Kräftigung und Entlastung der die Halswirbelsäule stützenden Nackenmuskulatur bewirken sollte.

#### 2.5 Operatives Verfahren zur spinalen Dekompression

Zur Entlastung des durch die zervikale DDD komprimierten Rückenmarks unterzogen sich alle Studienpatienten der sogenannten *anterior cervical discectomy and fusion* (ACDF-) Operation. Sie stellt eine seit den 1950er Jahren angewandte und im Laufe der Jahre modifizierte neurochirurgische Routineoperation dar. Verschiedene Studien bescheinigen der ACDF-Operationsmethode operativ-therapeutischen Erfolg im Sinne einer klinisch-symptomatischen Schmerzreduktion (vgl. Massel, Mayo, Bohl, Narain, Hijji, Fineberg et al., 2016; O`Neill, Wilson, Burns, Mioton, Wright, Adogwa et al., 2016; Wang, Ma, Huang, Pan, Zhao, Wu, 2016), weshalb sie als Goldstandard in der Behandlung der symptomatischen vorderen Rückenmarkskompression gilt (O`Neill et al., 2016).

Im Folgenden soll die Methodik kurz erörtert werden: Zunächst wird der Patient in Rückenlagerung positioniert, da der operative Zugang von ventral erfolgt (Bauer, Kerschbaumer, Poisel, Härle, 1991). Unterhalb des Platysmas und medial des Musculus sternocleidomastoideus wird nun die mittlere Halsfaszie aufgesucht und stumpf

gespalten (Bauer et al., 1991). Das darin verlaufende Gefäß-Nervenbündel, bestehend aus Arteria carotis communis, Vena jugularis interna und Nervus vagus, sollte gut sichtbar nach lateral und Trachea, Ösophagus, Larynx sowie die Glandula thyroidea nach medial verschoben und fixiert werden, um einen freien Blick auf die Halswirbelsäule zu erhalten (Bauer et al., 1991). Auf diese Weise kann das Indexsegment nach Durchtrennen der prävertebralen Faszie und Abschieben der seitlichen Halsmuskulatur im Zugangsbereich dargestellt werden (Bauer et al., 1991). Bei allen Studienpatienten erforderte das operative Vorgehen eine mono- oder bisegmentale Darstellung der Anatomie der Halswirbelsäule.

Zum Aufspreizen des Bandscheibenfachs sowie zur Aufrichtung und Wiederherstellung der zervikalen Lordose werden nun die sogenannten Distraktions-Pins platziert, bevor medial und lateral des Zugangsbereiches ein Weichteilsperren zum Auseinanderhalten des Gewebes eingesetzt wird (McLaughlin, Haid, Rodts, Winn, 2005). Im Anschluss müssen zur Stabilisierung der später eingebrachten Platten und zwecks eines besseren Zugangs zum Indexsegment Unebenheiten (z.B. Osteophyten) auf der ventralen Seite des Wirbelkörpers beseitigt werden (McLaughlin et al., 2005). Die das Rückenmark einengende degenerativ veränderte Bandscheibe kann jetzt sukzessive entfernt werden. Ihre Entnahme erfolgte zur späteren Bestimmung ihres intradiskalen biochemischen GAG-Gehaltes in der präoperativ festgelegten Aufteilung von Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in jeweils vier Quadranten (s. Abb. 4). Um dies zu realisieren wurde der Anulus fibrosus mit einem Skalpell vorsichtig inzidiert und zunächst der vordere Bandscheibenanteil mittels Faszange entfernt und in separat beschriftete Gewebebehälter gelegt (*Anulus fibrosus vorne rechts (AF VR)* und *Anulus fibrosus vorne links (AF VL)*). Anschließend wurden die Wirbelkörpersperren in ihrer Spannung etwas angepasst und das restliche Bandscheibengewebe entsprechend der in Abb. 4 gezeigten Quadrantenaufteilung komplett entfernt.

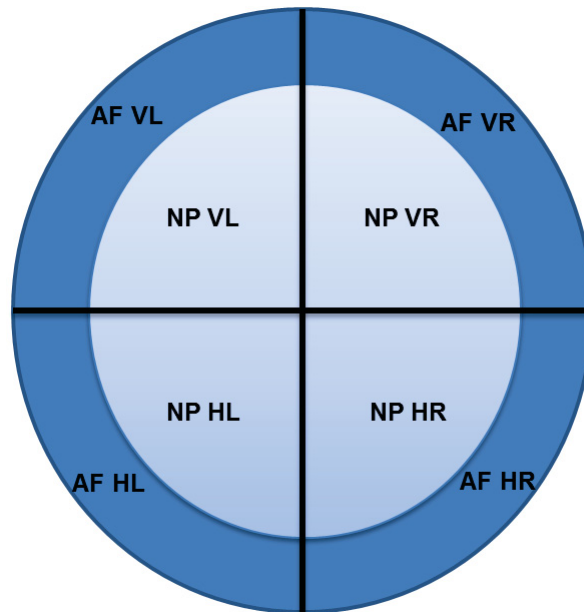


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Aufteilung der Bandscheibenanteile Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in je vier Quadranten. AF VR = Anulus fibrosus vorne rechts. NP VR = Nucleus pulposus vorne rechts. AF VL = Anulus fibrosus vorne links. NP VL = Nucleus pulposus vorne links. AF HR = Anulus fibrosus hinten rechts. NP HR = Nucleus pulposus hinten rechts. AF HL = Anulus fibrosus hinten links. NP HL = Nucleus pulposus hinten links.

Die Gewebeproben wurden in die jeweils vorgesehenen Gefäße gegeben. In Abb. 5 sind die so entnommenen Gewebeproben eines Patienten zwecks Veranschaulichung beispielhaft dargestellt.

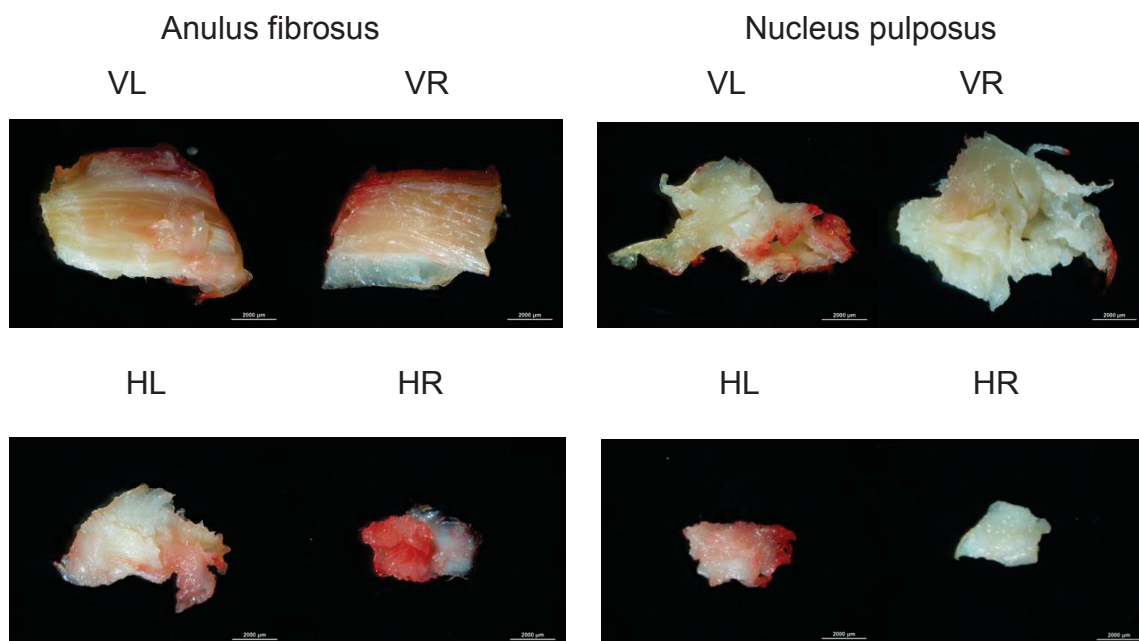


Abbildung 5: Operativ entnommene Bandscheibengewebeproben eines Patienten entsprechend des oben beschriebenen Entnahmeschemas. VL = Vorne links. VR = Vorne rechts. HL = Hinten links. HR = Hinten rechts.

Nun werden auch eventuell vorhandene dorsale Osteophyten abgetragen, bevor das hintere Längsband unter vorsichtigem Anheben geöffnet und entfernt sowie möglicherweise sequestriertes Bandscheibenmaterial beseitigt werden kann (McLaughlin et al., 2005). Im Anschluss an die Entlastung des Rückenmarks und der Nervenwurzeln und zur Aufrechterhaltung des Wirbelkörperzwischenraumes werden jetzt auch die Wirbelkörperdeckplatten mittels Hochgeschwindigkeitsfräse geebnet und von Knorpel befreit, um ein optimales Implantatbett zu schaffen, in welchem der Platzhalter – im Falle der Studienpatienten handelte es sich dabei entweder um eine Prothese oder einen Cage – eingesetzt und so die angestrebte Fusion realisiert wird (McLaughlin et al., 2005). Nach Aufhebung der Wirbelkörperdistraktion sitzt das Implantat nun primärstabil (McLaughlin et al., 2005). Zuletzt werden auch die Distraktions-Pins entfernt und die entstandenen Löcher mit Knochenwachs verschlossen, bevor – falls nötig – mit der kleinstmöglichen Platte fixiert wird (McLaughlin et al., 2005).

## 2.6 dGEMRIC-Sequenz

Die morphologische MRT-Bildgebung, kombiniert mit der GAG-Gehaltsquantifizierenden *delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage* (dGEMRIC) -Analyse erfolgte mittels eines 3.0-Tesla Systems (Magnetom Trio; A Tim System, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Eine Standard-HWS Spule wurde als Empfangsspule verwendet. Die Bildakquisition fand 40 Minuten nach intravenöser Applikation von 0.4 ml/kgKG eines gadoliniumbasierten Kontrastmittels (Magnevist; Schering, Berlin, Germany) statt. Dieses Vorgehen orientiert sich an der im Jahre 2001 von Burstein et al. publizierten Anwendungsmethodik für Knie- und Hüftgelenke, die jedoch auch an anderen Gelenken, wie z.B. den Metacarpophalangealgelenken (Miese, Ostendorf, Wittsack, Reichelt, Mamisch, Zilkens, Lanzman, Schneider, Scherer, 2010) eingesetzt wird. Burstein et al. (2001) konzipierten in ihrer Studie ein dosisabhängiges Zeitfenster zwischen Kontrastmittelgabe und dGEMRIC-Messung, welches für diese Studie als Richtwert diente.

Um Inhomogenitäten des  $B_1$ -Feldes zu vermindern, wurde die  $B_1$ -Verteilung mit Hilfe einer *stimulated-echo* Technik nach Perman, Bernstein und Sandstrom (1989) vor der  $T_1$ -mapping-Sequenz gemessen. Bei diesem sogenannten  $B_1$ -mapping betrug die *repetition time* (TR) 15.00 ms und die *echo time* (TE) 3.39 ms bei einer Voxelgrö-

ße von  $0.6 \times 0.6 \times 1.5$  mm. Zur  $T_1$ -Berechnung wurde eine dreidimensionale *gradient-echo*-Bildgebung mit zwei FLIP-Winkeln verwendet (vgl. Mamisch, Dudda, Hughes, Burstein, Kim, 2008). Die FLIP-Winkel betragen  $5^\circ$  und  $26^\circ$ , die Schichtdicke 1.50 mm, das *field of view* (FOV)  $192 \times 192$  mm und die Akquisitionszeit (TA) 4:45 min. 72 sagittale Schnittbilder wurden senkrecht zu den Bandscheibenfächern angefertigt. Die  $T_1$ -Werte wurden mit Hilfe folgender Gleichung pixelweise berechnet:

$$T_1(x, y, z) = \frac{TR}{\ln\left[\frac{\sin(\alpha_1) \cos(\alpha_2) - Q(x, y, z) \sin(\alpha_2) \cos(\alpha_1)}{\sin(\alpha_1) - Q(x, y, z) \sin(\alpha_2)}\right]}$$

TR verdeutlicht die *repetition time*, während

$$Q(x, y, z) = \frac{S_1(x, y, z)}{S_2(x, y, z)}$$

$S_1(x, y, z)$  und  $S_2(x, y, z)$  die zu den verschiedenen FLIP-Winkeln zugehörigen Pixelwerte repräsentieren. Für Messungen der  $B_1$ -Verteilung sind  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  abhängig von der Voxelposition:  $\alpha_1(x, y, z) = \alpha_1 \times c(x, y, z)$  und  $\alpha_2 = \alpha_2 \times c(x, y, z)$  (vgl. Miese et al., 2010). Das Protokoll mit allen MR-technischen Daten ist im Anhang als Tabelle A beigefügt.

### 2.6.1 dGEMRIC-Analyse

Die Ermittlung des *delayed-gadolinium-enhanced-MR-imaging-of-cartilage-index* (dGEMRIC-Index (in Millisekunden)) einzelner, im Folgenden genauer determinierter Bandscheibenteilstücke, erfolgte nach Datentransferierung auf einen externen Arbeitsplatzrechner (Leonardo; Siemens Medical Solutions).

Bei allen neun studieneinschließenden Patienten wurde zunächst der Median der bei der präoperativen radiologischen Untersuchung aufgenommenen  $T_1$ -gewichteten sagittalen Schnittbilder aufgesucht. Dessen Bestimmung erfolgte nach den radiologisch-morphologischen Kriterien Höhenniveau der zervikalen Bandscheibe und Abgrenzbarkeit von Nucleus pulposus und Anulus fibrosus. Auf der ebenfalls  $T_1$ -gewichteten *dGEMRIC-map* (*gradient-echo images* mit einem FLIP-Winkel von  $5^\circ$  bzw.  $26^\circ$ ) wurde parallel dazu dieselbe Ebene aufgesucht und beide Bildserien anei-

einander gekoppelt, sodass die Messung einer ROI (*region of interest*) im T<sub>1</sub>-gewichteten Bild exakt derselben ROI im dGEMRIC-Bild entsprach. Anschließend wurde jede Bandscheibe von ventral nach dorsal in vier Teilabschnitte, entsprechend des anatomischen Grundaufbaus *ventraler Anulus fibrosus*, *ventraler Nucleus pulposus*, *dorsaler Nucleus pulposus*, *dorsaler Anulus fibrosus* eingeteilt. In den so aufgeteilten Bandscheibenteilabschnitten wurden nachfolgend die T<sub>1</sub>-Zeiten (in ms) nach Gadoliniumanreicherung im Gewebe innerhalb der ROIs gemessen (s. Abb. 6).

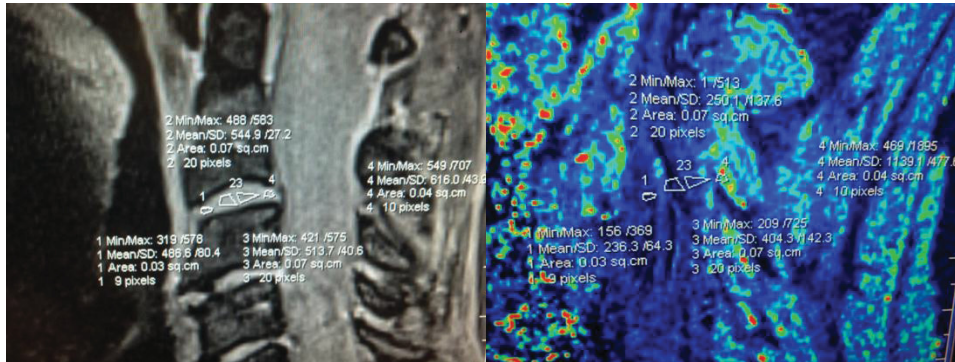


Abbildung 6: Einzeichnung von ROIs in einer zervikalen Bandscheibe C2/3 in Anulus fibrosus und Nucleus pulposus nach Kontrastmittelgabe. Der linke Abbildungsteil entspricht der T<sub>1</sub>-gewichteten MR-Sequenz und der rechte Abbildungsteil der dGEMRIC-Map.

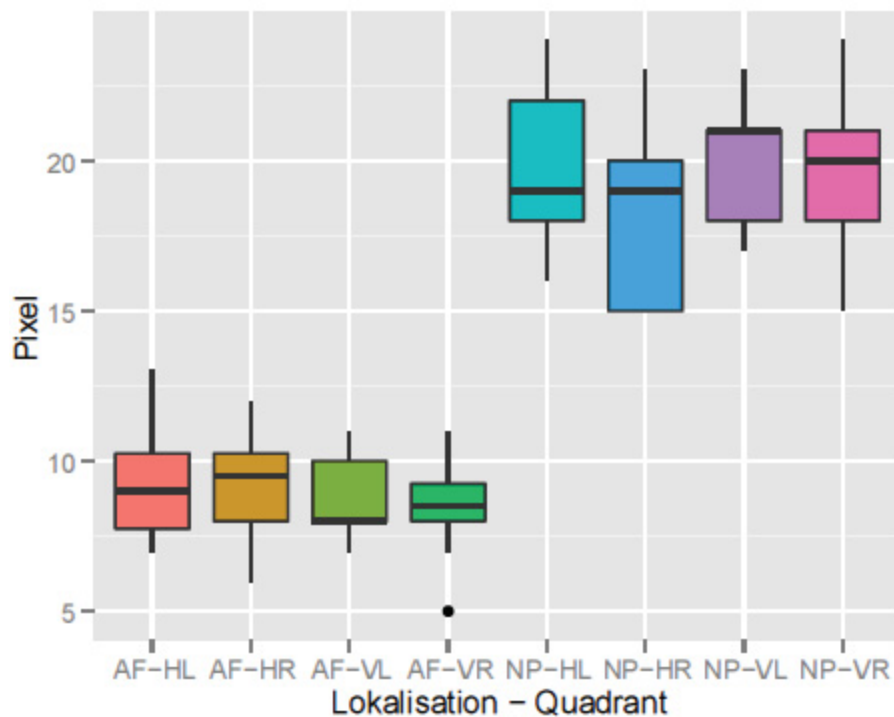
Bei der Eintragung der ROIs musste auf Arealform und -größe geachtet werden. Im Falle des Anulus fibrosus entsprach die Messform einem Oval, während im Nucleus pulposus dreieckige ROIs ausgemessen wurden (s. Abb. 6). Um die Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu gewährleisten wurde darauf geachtet, immer ein ungefähr gleich großes Areal auszumessen, was an dem Flächeninhalt der ROIs in Form von Pixeln abgelesen werden konnte. Beim Anulus fibrosus entsprach der Flächeninhalt der ROIs ca. 8-10 Pixeln, beim Nucleus pulposus ca. 20 Pixeln (s. Grafik 1).

Bei den interpersonellen Auswertungen wurde die Pixelgröße der einzelnen ROIs zusätzlich entsprechend folgender Formel gemittelt, um ein objektiveres Messergebnis zu gewährleisten:

$$\frac{(P_1 \times I_1) + (P_2 \times I_2) + (P_3 \times I_3) + (P_n \times I_n)}{P_1 + P_2 + P_3 + P_n}$$

Dabei repräsentiert der Parameter *P* den Pixelwert und *I* den zugehörigen dGEMRIC-Index. *n* stellt die Anzahl aller auf diese Weise eingetragenen ROIs dar. Dadurch soll-

te gewährleistet werden, dass der dGEMRIC-Index gleich großer und geformter Areale miteinander verglichen wird, um eine reliablere Beurteilung zu ermöglichen.



Grafik 1: Boxplots zur verwendeten Pixelanzahl am Beispiel der operativ entfernten zervikalen Bandscheiben aufgeteilt in Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in je vier Quadranten mit Fehlerbalken. AF-HL = Anulus fibrosus hinten links. AF-HR = Anulus fibrosus hinten rechts. AF-VL = Anulus fibrosus vorne links. AF-VR = Anulus fibrosus vorne rechts. NP-HL = Nucleus pulposus hinten links. NP-HR = Nucleus pulposus hinten rechts. NP-VL = Nucleus pulposus vorne links. NP-VR = Nucleus pulposus vorne rechts.

Analog wurde anschließend an den Schnittbildebeneen unmittelbar rechts und links lateral vom definierten Median (paramedial), sowie je vier Schnittbildebeneen rechts und links lateral vom Median verfahren. In den letzteren beiden konnten allerdings nur dGEMRIC-Indices des Anulus fibrosus gemessen werden. Somit wurden in jeder Bandscheibe 14 ROIs (sechs für den Nucleus pulposus und acht für den Anulus fibrosus) ausgemessen, dargestellt in Abb. 7.

Diese Methodik orientiert sich an dem im Jahre 2009 von Vaga et al. vorgeschlagenen „Divisionsschema“. In ihrer Studie konstatierten die Autoren, dass bei der Reduktion einer Auswertung von 48 auf klinisch praktikablere 12 Segmente pro lumbaler Bandscheibe kein signifikanter Korrelationsverlust zum biochemisch nachgewiesenen GAG-Gehalt auftrate (Vaga et al., 2009).



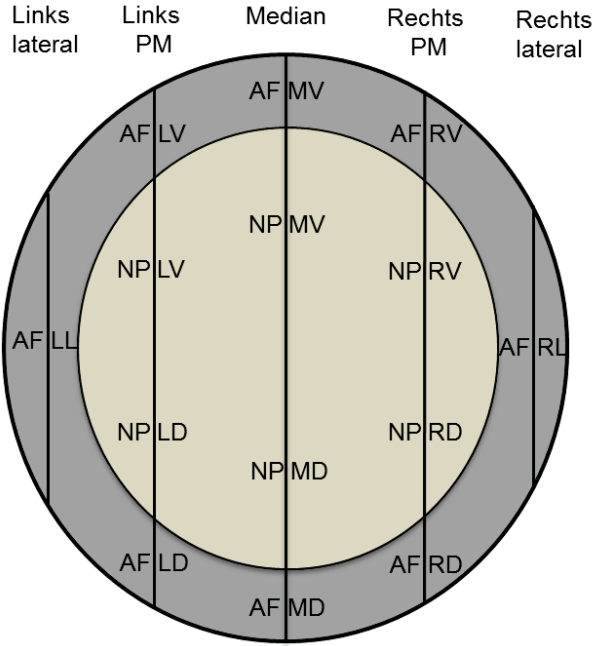


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Einzeichnung von ROIs in fünf sagittale Schnittbildebene. AF = Anulus fibrosus. NP = Nucleus pulposus. Links lateral = Schnittbildebene links lateral. Links PM = Schnittbildebene links paramedial. Median = Schnittbildebene Median. Rechts PM = Schnittbildebene rechts paramedial. Rechts lateral = Schnittbildebene rechts lateral. LL = Links Lateral. LV = Links Ventral. LD = Links Dorsal. MV = Medial Ventral. MD = Medial Dorsal. RV = Rechts Ventral. RD = Rechts Dorsal. RL = Rechts Lateral.

In der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 742 ROIs in 53 Bandscheiben mit Standardabweichung ausgemessen, tabellarisch festgehalten (s. Anhang, Tabelle B) und statistisch ausgewertet.

Die  $T_1$ -Zeiten in ms nach Gadoliniumanreicherung wurden zur Auswertung farblich kodiert (s. Abb. 8). Eine Darstellung in dunkelblau entsprach niedrigen  $T_1$ -Zeiten, während grün, gelb und schließlich rot höhere  $T_1$ -Zeiten markierten.



Abbildung 8: Farbskala zur Bestimmung der  $T_1$ -Zeiten.

In der Abb. 9 ist die Einzeichnung der ROIs mit den ermittelten Werten in der medianen Schnittbildebene in der  $T_1$ -gewichteten MR-Bildgebung gekoppelt an die dGEM-RIC-Bildgebung eines Patienten zur Veranschaulichung dargestellt.

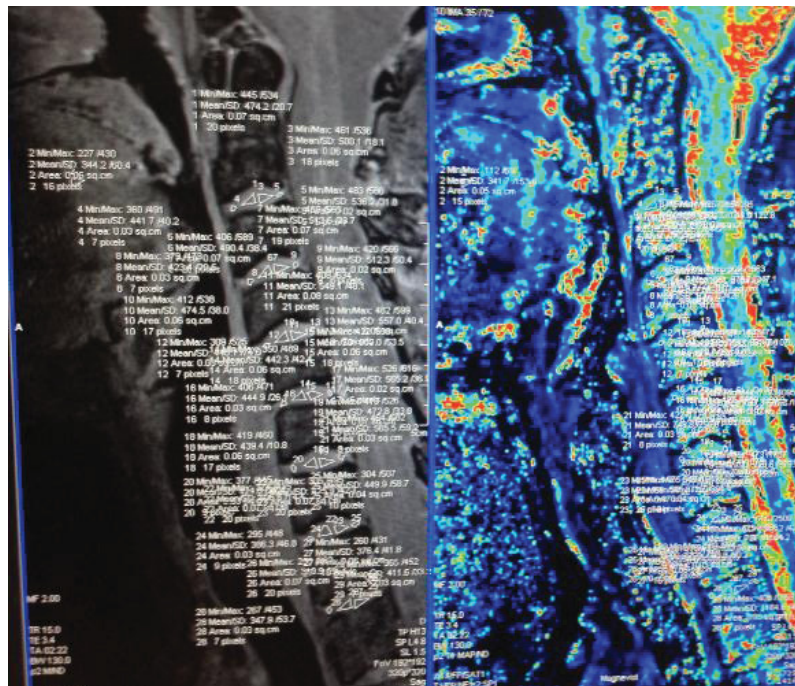


Abbildung 9: Übersichtsdarstellung der Einzeichnung von ROIs in sagittalem Schnittbild einer Medianebene nach Kontrastmittelgabe. Eingezeichnet sind jeweils vier ROIs pro zervikaler Bandscheibe, aufgeteilt in zwei ROIs ovaler Form mit einer Größe von ca. 8-10 Pixel für den ventralen und dorsalen AF und zwei ROIs dreieckiger Form mit einer Größe von ca. 20 Pixel für den ventralen und dorsalen NP. Automatische Übernahme der ROIs und Berechnung des zur jeweiligen ROI gehörenden dGEMRIC-Indexes in der rechten Bildhälfte.

## 2.7 Klassifikationssystem zervikal-degenerativer Bandscheibenveränderungen nach Miyazaki et al. (2008)

Zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der Bandscheibendegenerationen wurde des Weiteren das Klassifikationssystem nach Miyazaki, Hong, Yoon, Morishita und Wang aus dem Jahre 2008 verwendet, das der Intention folgt, zervikale Bandscheibendegenerationen zu detektieren. Dieses Scoring wurde an präoperativ angefertigten, T<sub>2</sub>-gewichteten MRT-Bildern durchgeführt. Weil degenerative Veränderungen in der Bandscheibe mit einem Verlust am Wasser- und Proteoglykangehalt einhergehen, seien T<sub>2</sub>-gewichtete sensitiver als T<sub>1</sub>-gewichtete Bilder (Weidenbaum, Foster, Best, 1992; Panagiotacopoulos, Pope, Krag, 1987). Die T<sub>2</sub>-Wichtung messe über einen Signalverlust die Verminderung des Wasser- und Proteoglykangehaltes in der Bandscheibe (Miyazaki et al., 2008). Auf diese Weise würden strukturelle Veränderungen visualisiert. Laut Meinung der Autoren gilt das MRT als die – seinerzeit –

sensitivste Methode zur klinischen Bewertung von Bandscheibenpathologien (Miyazaki et al., 2008).

Aus der Bewertung der vier Faktoren *Signalintensität des Nucleus pulposus*, *Struktur des Nucleus pulposus*, *Unterscheidbarkeit zwischen Nucleus pulposus und Anulus fibrosus* und *Höhe der Bandscheibe* in der T<sub>2</sub>-gewichteten MR-Bildgebung, setzt sich ein Klassifikationssystem mit fünf Gradstufen entsprechend der Tabelle 1 zusammen.

<b>Grad</b>	<b>Signalintensität des NP</b>	<b>NP-Struktur</b>	<b>Unterscheidbarkeit von NP und AF</b>	<b>Höhe der Bandscheibe</b>
1	Hyperintens	Homogen, weiß	Eindeutig	Normal
2	Hyperintens	Inhomogen mit horizontalen Streifen, weiß	Eindeutig	Normal
3	Intermediär	Inhomogen, grau bis schwarz	Unklar	Normal bis vermindert
4	Hypointens	Inhomogen, grau bis schwarz	Nicht unterscheidbar	Normal bis vermindert
5	Hypointens	Inhomogen, grau bis schwarz	Nicht unterscheidbar	Kollabiert

Tabelle 1: Klassifikationssystem zervikal-degenerativer Bandscheibenveränderungen nach Miyazaki et al. (2008). Die Autoren beschreiben seine Anwendbarkeit explizit in der T<sub>2</sub>-gewichteten MR-Bildgebung.

Je nach Degenerationsgrad könnten strukturelle Veränderungen und ein Verlust des Bandscheibenhöheniveaus auf T<sub>2</sub>-gewichteten MRT-Bildern visualisiert werden (Modic, Masaryk, Ross, Carter, 1988; Schiebler, Grenier, Fallon, Camerino, Zlatkin, Kressel, 1991; Pfirrmann et al., 2001). Die Gradeinteilung der sechs zervikalen Bandscheiben C2/3 - C7/Th1 erfolgte in allen Fällen, in denen eine präoperative T<sub>2</sub>-gewichtete Bildgebung vorhanden war, in Zusammenarbeit mit einem Radiologen und ist in Abb. 10 beispielhaft dargestellt und im Anhang unter Tabelle C pro Patient für jede zervikale Bandscheibe aufgeführt.

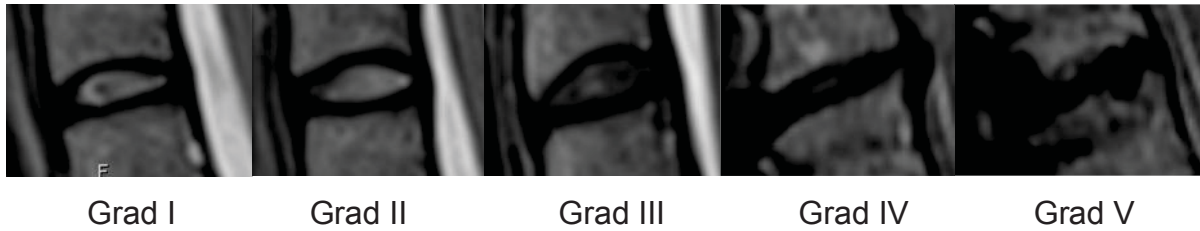


Abbildung 10: Klassifikationssystem MR-morphologischer Veränderungen nach Miyazaki et al. (2008).

Die zervikalen Bandscheiben wurden anhand auswärtig angefertigter T<sub>2</sub>-gewichteter MRT-Aufnahmen nach Miyazaki et al. (2008) klassifiziert. Unterschiedliche Untersuchungsprotokolle mit unterschiedlicher/m/n Repititionszeit, Echozeit, *Field of view*, Schichtdicke und Abständen wurden verwendet und sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Patient	TR	TE	FoV	Schichtdicke	Abstand
1	4000	84	300*300	3	3.3
2	4140	111	n.a.	3	n.a.
3	4300	86	300*300	4	4.4
4	4570	120	260*260	3	3.6
5	3500	110	n.a.	3	3.3
6	2500	112	n.a.	3	3.5
7	2500	111	n.a.	3	4.0
8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
9	4000	90	220*220	3	3.3

Tabelle 2: Untersuchungsprotokolle der vorhandenen T<sub>2</sub>-gewichteten präoperativen MR-Aufnahmen. TR = Repititionszeit in ms. TE = Echozeit in ms. FoV = Field of view in mm. Schichtdicke und Abstand in mm. n.a. = nicht angegeben.

## 2.8 Biochemische Bestimmung des GAG-Gehaltes

Zur Quantifizierung des biologischen GAG-Gehaltes innerhalb der operativ entfernten zervikalen *in-vivo* Bandscheibenteilstücke wurde der *Blyscan Sulfated Glycosaminoglycan Assay* (biocolor Ltd., Carrickfergus, Northern Ireland, UK; Standard Assay Kit Product Code B1000) herangezogen, der farbmittelgestützt sulfatierte Glykosaminoglykane (sGAG) detektiert.

Das in dieser Untersuchungsmethode verwendete Färbemittel ist 1,9-Dimethylmethylenblau und erlaubt – unter speziellen Bedingungen – die spezifische

Anfärbung des sulfatierten Polysaccharidanteils von Proteoglykanen oder proteinfreier sulfatierter Glykosaminoglykane (Blyscan Assay *Manual* des Herstellers biocolor). Das anschließende Versuchsprotokoll befolgt die vom Hersteller empfohlene Vorgehensweise, weicht jedoch an einzelnen Stellen aufgrund von materialspezifischen Erkenntnissen aus empirischen Vorversuchen davon ab.

### 2.8.1 Versuchsprotokoll

#### *Herstellung der Glykosaminoglykan-Standards*

In dem Kit war eine GAG-Standardlösung (100 µg/ml) enthalten, aus der Aliquots der Größe 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 bzw. 5.0 µg zur Referenzierung hergestellt wurden. Entsprechend der Herstellerangaben wurden diese in einem Eppendorf-Röhrchen auf 100 µl mit deionisiertem Wasser aufgefüllt (nicht mit Puffer, um eventuellen Verschiebungen im Absorptionsspektrum vorzubeugen). Dadurch konnte eine Kalibrierungskurve erstellt werden. Um eine aussagekräftigere Kalibrierungskurve auch im unteren und für unsere Versuche relevanten Messbereich zu erhalten, wurde auch ein Referenzstandard hergestellt, der 0.5 µg GAGs enthielt.

#### *Probenaufbereitung*

Die bei -80°C tiefgefrorenen Proben wurden langsam und gewebeschonend bei Zimmertemperatur auf Eis aufgetaut. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass das Gewebe intakt blieb und verlässlichere Ergebnisse erzielt werden konnten.

Zunächst wurden mit einem Binokular (Nikon Corp., Kawasaki, Kanagawa, Japan, SMZ 1500, s. Abb. 11) die intraoperativ gewonnenen Bandscheibenproben fotografisch festgehalten.



Abbildung 11: Binokular zur fotografischen Festhaltung der operativ entfernten zervikalen Bandscheibenteilstücke.

Im Anschluss daran wurden die Proben mit Hilfe eines Skalpell in kleine, im Durchmesser ungefähr 1 mm messende Stücke geschnitten und bei 55 °C für 20 Stunden im Inkubator (Heraeus Holding GmbH, Hanau, Germany, s. Abb. 12) getrocknet.



Abbildung 12: Inkubator zum Trocknen der Gewebeproben.

In Vorversuchen wurde diese Zeitperiode empirisch durch repetitives Wiegen der Proben ermittelt. Auf diese Weise zeigte sich, dass nach 20 Stunden valide das Trockengewicht bestimmt werden konnte, da in der Zeitspanne zwischen 18 und 20 Stunden das Gewicht bei allen Proben konstant blieb.

Nun wurde das Trockengewicht (circa 20 µg) der Spezimen mittels einer Analysewaage bestimmt (Mettler Toledo, Greifensee, Swiss, AG 245, s. Abb. 13) und die

Proben anschließend in 50 Volumen (50-faches Volumen im Verhältnis zum Gewicht) Papainextraktionsreagenz resuspendiert.



Abbildung 13: Analysewaage zur Bestimmung des Trockengewichts der Spezimen.

Das Papainextraktionsreagenz wurde in zwei Schritten nach folgender Anleitung hergestellt: Zunächst erfolgte die Herstellung des Puffers: Zu 0.2 M Natriumphosphatpuffer ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  –  $\text{NaHPO}_4$ ; pH 6.4) wurden 0.1 M Natriumacetat, 0.01 M  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  und 0.005 M Cystein-HCl hinzugefügt. Im Anschluss daran wurden 4.9 U/ml Papain von *Carica papaya* (Sigma-Aldrich, product code: 76220) im Puffer gelöst.

Nach Zugabe des Präparates in das Extraktionsreagenz wurde das Gemisch für 22.5 Stunden bei 60 °C inkubiert. Diese Zeitspanne wurde gewählt, da es sich bei Bandscheibenproben um „hartes“ Material handelt und sich in empirischen Vorversuchen zeigte, dass 22.5 Stunden optimal zum „chemischen Aufbrechen“ der Probe geeignet sind und die vom Hersteller vorgeschlagenen 18 Stunden nicht in allen Fällen genug Zeit für die chemische Reaktion boten.

Nun erfolgte die GAG-Quantifizierung mittels *Blyscan Glycosaminoglycan Kit* nach Herstellerprotokoll: Dazu wurde jedes Zentrifugenröhrchen für 20 Minuten bei 10 000 × g zentrifugiert (Hermle Labortechnik GmbH, Wehingen, Germany, Z 233 M-2, s. Abb. 14), sodass die GAGs (in gelöster Form) von Geweberesten isoliert werden konnten.



Abbildung 14: Mikroliterzentrifuge zum Zentrifugieren bei  $10\,000 \times g$ .

Anschließend wurde  $1\ \mu\text{l}$  Überstand entnommen und in  $100\ \mu\text{l}$  deionisiertem Wasser in einem Reagenzglas verdünnt. Entgegen der Empfehlung des Herstellers wurden nicht  $10\text{-}100\ \mu\text{l}$  Überstand entnommen, da sich in einigen vorangehenden Testversuchen gezeigt hatte, dass sich bei solchen Probenmengen das Absorptionsspektrum nicht in dem von der Eichkurve abgedeckten Bereich befindet. Die Menge oder das Volumen des Überstandes wurde folglich empirisch auf das hier vorliegende, knorpelige Bandscheibenmaterial angepasst.

Nachdem nun je Röhrchen (Proben, Standard und Negativprobe)  $1\ \text{ml}$  Blyscan-Färbereagenz hinzugegeben wurde, wurden die Röhrchen 30 Minuten moderat bei Raumtemperatur geschüttelt (Gesellschaft für Labortechnik mbH, Burgwedel, Germany, Taumel-Schüttler 3011, s. Abb. 15).



Abbildung 15: Taumel-Schüttler zur Ausbildung eines GAG-Färbemittelkomplexes.



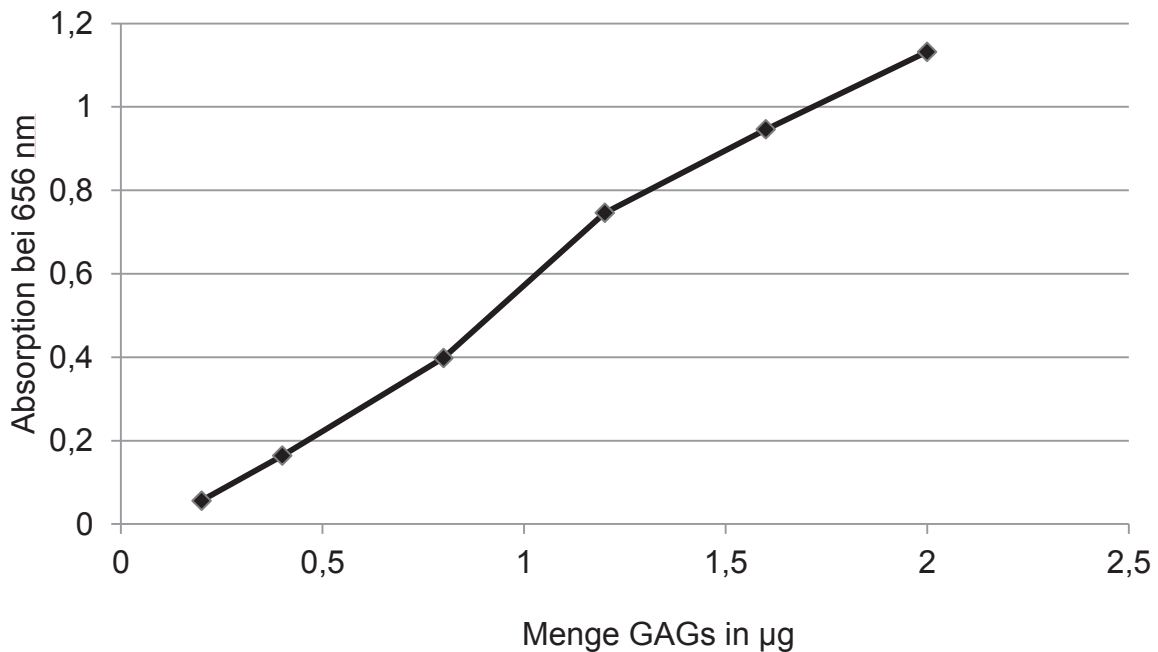
Auf diese Weise bildete sich der GAG-Färbemittelkomplex, präzipitierte und löste sich vollständig vom ungebundenen Färbemittel, nachdem für zehn Minuten bei  $16000 \times g$  zentrifugiert wurde. Nach Verwerfen des Überstandes wurde das GAG-Färbemittelpellet in 0.5 ml Dissoziationsreagenz gelöst. Dies war nach circa zehn Minuten Abwarten und zum Teil unter leichtem Schütteln vollständig geschehen, so dass im Anschluss daran die Absorption im Photometer (Tecan Group Ltd., Männedorf, Swiss, Infinite M1000 s. Abb. 16) gemessen werden konnte.



Abbildung 16: Photometer zur Messung der Absorptionswerte der Gewebeproben.

### *Messung der Absorption*

Zur Messung der Absorption wurden 200  $\mu\text{l}$  jeder Probe in eine individuelle Vorrichtung einer 96-Well-Mikrotiterplatte gefüllt und die Inhalte zum Ausschluss von Verwechslungen tabellarisch festgehalten. Nun wurde entsprechend der Herstellerforderung die Absorption aller Proben bei einer Wellenlänge von 656 nm gemessen. Alle Absorptionswerte wurden gegen deionisiertes Wasser (0-Wert/Negativkontrolle) für die Reagenzgläser (sollte weniger als 0.1 Units betragen; dieser Wert wird von dem des Referenzstandards und denen der Testproben subtrahiert), Standards und Testproben gemessen. Die Aufrechnung der GAG-Standardwerte gegen die bekannte Konzentration produzierte einen näherungsweise linearen Graphen (s. Grafik 2).



Grafik 2: Eichgerade einer Kalibrierungskurve.

Nun konnte über die Absorptionsergebnisse der Testproben auf deren GAG-Konzentration zurückgeschlossen werden. Werte unter 0.1 und über 1.5 Units galten als nicht verlässlich.

Alle Testproben, sowie auch die Standardproben, wurden zwei- oder dreimal gemessen (eine Dreifachmessung erlaubt es besser, eventuelle Ausreißerwerte zu erkennen und ermöglicht ein genaueres Messergebnis) und aus den daraus resultierenden Werten der arithmetische Mittelwert gebildet. Die Duplikate/Triplikate sollten sich innerhalb einer Messunsicherheit von  $\pm 5\%$  bewegen. Eine Datentabelle über die Gewebeproben mit den Mittelwerten der Absorptionmessung in nm, deren Standardabweichung, sowie der GAG-Konzentration in  $\mu\text{g GAGs/mg Gewebe}$  und deren Standardabweichung pro Patient pro Bandscheibenkompartiment ist im Anhang beigefügt (s. Tabelle D).

Die biochemische Quantifizierung des GAG-Gehaltes erfolgte auf oben beschriebene Weise durch erfahrene Mitarbeiter des Zentrums für Biochemie der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln.

## 2.9 Dreijahres-Nachuntersuchung

### 2.9.1 Follow-up Questionnaires

Im Zuge der Dreijahres-Nachuntersuchung wurden die Fragebögen *Core Outcome Measurement Index (COMI)*, *Neck disability index (NDI)* und *Nachuntersuchung 2011* der internationalen Wirbelsäulenregistratur *Spine Tango* von den Patienten eigenständig ausgefüllt. Alle drei Bögen dienen der Selbsteinschätzung der (Schmerz-) Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens und sollen die durch oben beschriebene radiologische und biochemische Messverfahren präoperativ erhobenen, objektiven Messdaten durch einen postoperativen, subjektiven Befindlichkeitsstatus vervollständigen. Sie sind im Anhang als Abb. E1-E3 beigefügt.

### 2.9.2 Eurospine und Spine Tango

Im Jahre 2002 wurde unter der Federführung der Gesellschaft *Eurospine* und in Kooperation mit der Organisation *Swiss RDL – medical registries and data linkages* am Institut für soziale und präventive Medizin der Universität Bern *Spine Tango* als internationale Registratur ins Leben gerufen. Ihr Hauptziel ist die möglichst kontinuierliche Dokumentation von Effizienz, Sicherheit und Kosten-Nutzen Verhältnis neuer operativer Methoden und Technologien in der Wirbelsäulenchirurgie. Über 50 Zentren sind an der Datenerfassung beteiligt (Eurospine, Spine Tango, Stand: 1. Februar 2017). Diese erfolgt über standardisierte Fragebögen, in welchen entweder patientenbezogene oder operationsbezogene Informationen erfasst werden. Schwerpunkt dieser Dissertation lag auf der Erhebung Ersterer, sodass auf die drei oben genannten Fragebögen zurückgegriffen wurde.

### 2.9.3 Neurologische Nachuntersuchung

Um die klinischen Manifestationen eines diskogen betonten Wurzelkompressionsyndroms der Halswirbelsäule zu überprüfen und auszuschließen, wurde unter Mitwirken eines neurologischen Oberarztes eine klinisch-neurologische Untersuchung entwickelt, die sowohl einen allgemeinen Überblick über den neurologischen Status

der Patienten geben, als auch im Besonderen die Krankheitsbilder der zervikalen Myelopathie bzw. Radikulopathie untersuchen sollte. Sie umfasste eine kurze neurologische Anamnese, eine Koordinations- und Reflexprüfung, sowie die Überprüfung von Kraft, Muskeltonus und -trophik, des Bewegungsumfangs der Halswirbelsäule, der Sensibilität und des Schmerzempfindens. Letzteres wurde durch die Visuelle Analogskala (VAS) bestimmt, einer algosimetrischen Skala, mit deren Hilfe die subjektive Schmerzintensität abgestuft auf einer Linie bzw. einem Lineal (Optiplan<sup>®</sup>, Düsseldorf, Deutschland, Schmerzskala, Produktnr. 15030100) durch die Patienten markiert werden kann. Zur optischen Unterstützung können Farben und Smileys dienen, deren Ausprägung von hell bzw. lachend bis rot bzw. schmerzverzerrt reicht. Als Äquivalent erhält die jeweilige Markierung einen festgelegten, von den Patienten nicht sichtbaren Zahlenwert von null (keine Schmerzen) bis zehn (stärkster vorstellbarer Schmerz), sodass eine quantitative Zuordnung und Auswertung möglich wird (s. Abb. 17). Sie kam sowohl präoperativ als auch in der postoperativen Dreijahres-Nachuntersuchung für die Bereiche Nacken und Schulter/Arme zur Anwendung und ist im Anhang unter Tabelle F zu finden.

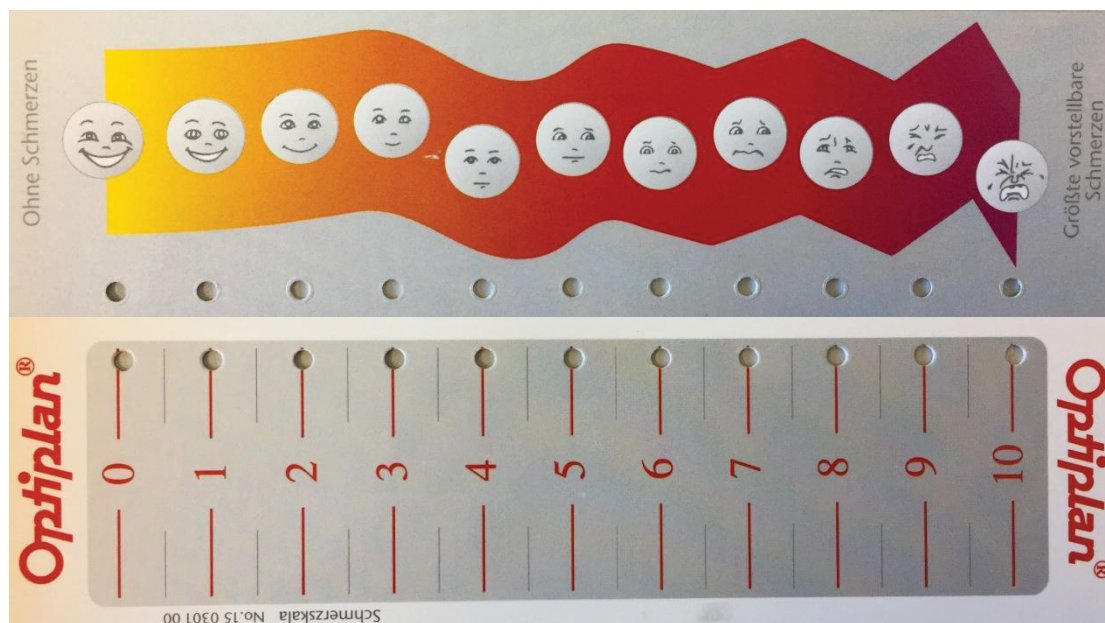


Abbildung 17: Algosimetrische Visuelle Analogskala.

## 2.10 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp., IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY). Die durchschnittlichen  $T_{1GD}$ -Werte (gleichbedeutend mit dGEMRIC-Indices in ms) sowie deren Standardabweichungen in ms der sechs zervikalen Bandscheiben der Segmente C2/3 - C7/Th1 wurden für den Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in vier Kompartimenten von ventral nach dorsal entsprechend dem anatomischen Aufbau ventraler Anulus fibrosus, ventraler Nucleus pulposus, dorsaler Nucleus pulposus, dorsaler Anulus fibrosus in fünf sagittalen Schnittebenen gemessen. Um eine Aussage über Unterschiede des GAG-Gehaltes im Anschluss an die dGEMRIC-Bildgebung operativ entfernter – also sicher degenerativ veränderter – und nicht-operativ entfernter zervikaler Bandscheiben in der dGEMRIC-Bildgebung treffen zu können, wurde induktiv der nicht-parametrische Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Dies ergab sich aus folgender Kausalkette: Zunächst wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test (erst ab  $N = 30$  aussagekräftig) und Histogramm die Normalverteilung der Daten überprüft. Diese war jedoch nicht gegeben, sodass statt eines parametrischen Tests, ein nicht-parametrischer Test – in diesem Falle statt eines abhängigen t-Tests der Wilcoxon-Rangsummentest – zum Erhalt aussagekräftiger Ergebnisse verwendet wurde. Alle Auswertungen wurden zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0.05$  durchgeführt.

Um die Korrelation zwischen den dGEMRIC  $T_{1GD}$ -Werten in ms und den biochemischen Daten der quantitativen GAG-Konzentrationsermittlung in  $\mu\text{g GAGs/mg Gewebe}$  oder dem Degenerationsgrad nach Miyazaki et al. (2008) zu berechnen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet, da der dGEMRIC-Datensatz zwar (annähernd) eine Normalverteilung aufwies, nicht jedoch die Daten der biochemischen GAG-Gehaltsquantifizierung oder des MR-morphologischen Scorings nach Miyazaki et al. (2008).

Die deskriptive statistische Auswertung von präoperativ ausgemessenen dGEMRIC-Indices und biochemischen Daten hinsichtlich der Aufteilung der operativ-entfernten Bandscheiben in Quadranten und des Einflusses des Alters der Patienten und des OP-Levels erfolgte hingegen durch Mitarbeiter des CBiBs der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Interpersonale Auswertungen der dGEMRIC-Daten

In den *interpersonalen* Auswertungen der dGEMRIC-Untersuchung wurden die gemessenen dGEMRIC-Indices aller Patienten zunächst nach folgender Formel gemittelt, um anschließend miteinander verglichen werden zu können:

$$\frac{(P_1 \times I_1) + (P_2 \times I_2) + (P_3 \times I_3) + (P_n \times I_n)}{P_1 + P_2 + P_3 + P_n}$$

Der Parameter  $P$  repräsentiert den Pixelwert und  $I$  den zugehörigen dGEMRIC-Index.  $n$  stellt die Anzahl aller auf diese Weise eingetragenen ROIs dar. Mit dem Terminus *interpersonal* ist gemeint, dass ein gemeinsamer Datenpool aus den so gemittelten Indices aller studienteilnehmenden Patienten gebildet und als Grundlage für die sich anschließenden Auswertungen verwendet wurde.

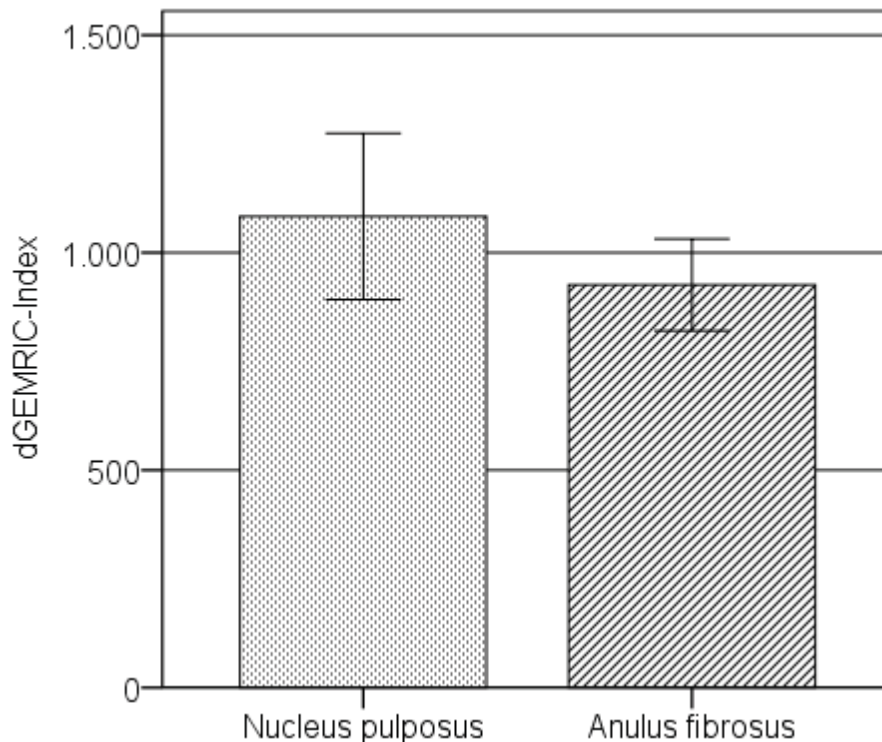
Insgesamt wurden 742 ROIs in 53 zervikalen Bandscheiben (574 ROIs in 41 nicht-operierten und 168 ROIs in 12 operierten Bandscheiben) wie oben beschrieben ausgemessen (s. Anhang Tabelle B) und in die statistische Auswertung aufgenommen.

Im Zentrum des Interesses stand die Fragestellung nach statistisch signifikanten Unterschieden zwischen im Anschluss an die dGEMRIC-Bildgebung operativ entfernter Bandscheibe (im Falle von zwei operativ entfernter Bandscheiben ist ein Mittelwert aus den dGEMRIC-Indices beider Bandscheiben gebildet worden) und den restlichen, nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben.

##### 3.1.1 Nucleus pulposus vs. Anulus fibrosus

Pro Patient wurde je ein Mittelwert aus den dGEMRIC-Indices des Nucleus pulposus und des Anulus fibrosus mit Hilfe oben genannter Formel errechnet und so überprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den dGEMRIC-Indices beider Bandscheibenanteile besteht. Eine Unterscheidung zwischen im Anschluss operativ entfernten und belassenen Bandscheiben ist bei dieser Auswertung nicht vorgenommen worden. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der Wilcoxon-

Rangsummentest gerechnet. Dieser erwies signifikant höhere gemittelte dGEMRIC-Indices für den Nucleus pulposus im Vergleich zum Anulus fibrosus (NP:  $M = 1083.3$ ,  $SD = 248.6$  – AF:  $M = 925.9$ ,  $SD = 137.6$ ),  $z = -2.67$ ,  $p = .008$ ), zweiseitig getestet (s. Grafik 3).

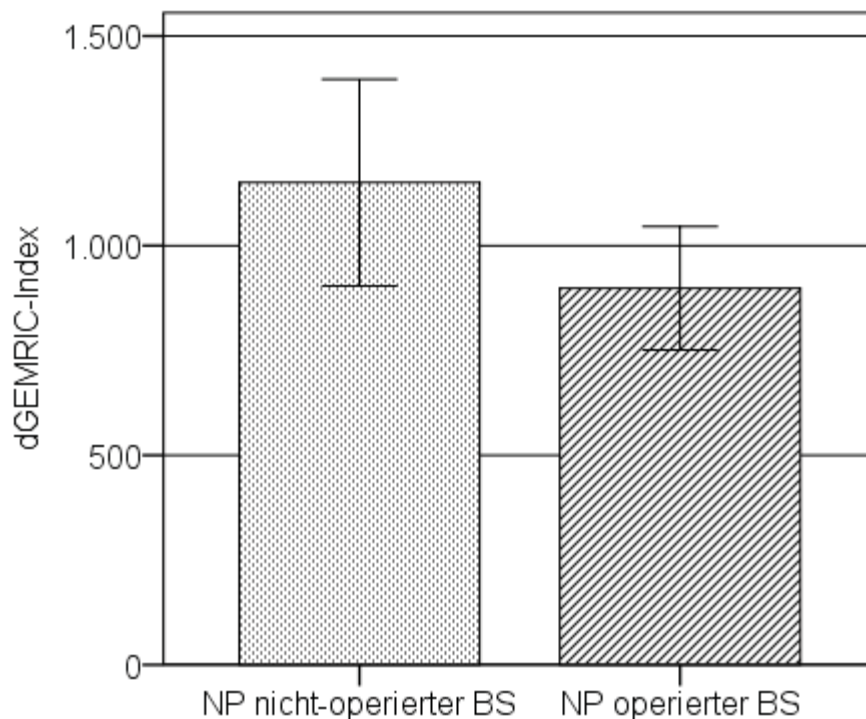


Grafik 3: Vergleich der gemittelten dGEMRIC-Indices von Nucleus pulposus und Anulus fibrosus mit Fehlerbalken. dGEMRIC-Index in ms.

### 3.1.2 Nicht operativ entfernte vs. operativ entfernte Nuclei pulposi und Anuli fibrosi

In dieser Auswertung wurde pro Patient je ein Mittelwert aus den dGEMRIC-Indices der nicht-operationswürdigen Nuclei pulposi und Anuli fibrosi sowie einer aus den dGEMRIC-Indices der im Anschluss an die MR-Bildgebung operativ entfernten Nuclei pulposi und Anuli fibrosi nach oben genannter Formel gebildet. Die auf diese Weise erhaltenen gemittelten dGEMRIC-Indices der nicht-operationswürdigen Nuclei pulposi wurden anschließend mit denen der im Anschluss an die MR-Bildgebung operativ entfernten Nuclei pulposi bzw. die der nicht-operationswürdigen Anuli fibrosi mit denen der im Anschluss operativ entfernten Anuli fibrosi auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin verglichen. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Er zeigte auf, dass die nicht-

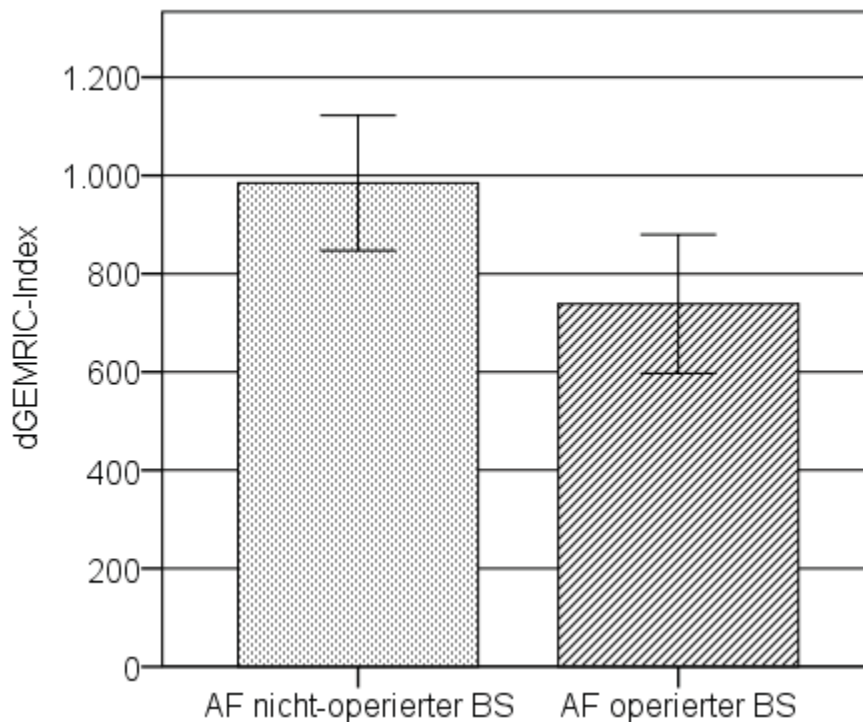
operationswürdigen Nuclei pulposi einen signifikant höheren gemittelten dGEMRIC-Index im Vergleich zu den im Folgenden operativ entfernten Nuclei pulposi vorweisen (operativ entfernte NP:  $M = 898.4$  ,  $SD = 191.9$  – nicht-operationswürdige NP:  $M = 1150.3$  ,  $SD = 320.7$  ,  $z = -2.67$  ,  $p = .008$ ), zweiseitig getestet (s. Grafik 4a).



Grafik 4a: Vergleich der gemittelten dGEMRIC-Indices von nicht-operierten mit im Anschluss operativ entfernten zervikalen Bandscheiben (BS) für den Nucleus pulposus (NP) mit Fehlerbalken. dGEMRIC-Index in ms.

Die gemittelten dGEMRIC-Messwerte der nicht-operationswürdigen Anuli fibrosi wiesen im Vergleich zu denen der im Anschluss an die MR-Bildgebung operativ entfernten Anuli fibrosi im Wilcoxon-Rangsummentest ebenfalls einen signifikant höheren Index auf (operativ entfernte AF:  $M = 738.7$  ,  $SD = 183.8$  – nicht-operationswürdige AF:  $M = 984.6$  ,  $SD = 178.9$  ,  $z = -2.67$  ,  $p = .008$ ), zweiseitig getestet (s. Grafik 4b).





Grafik 4b: Vergleich der gemittelten dGEMRIC-Indices von nicht-operierten mit im Anschluss operativ entfernten zervikalen Bandscheiben (BS) für den Anulus fibrosus (AF) mit Fehlerbalken. dGEMRIC-Indices in ms.

### 3.1.3 Intersegmentaler Vergleich

Intention dieser Auswertung war der Vergleich der nach oben genannter Formel gemittelten dGEMRIC-Indices von jeweils vier zervikalen Bandscheiben nicht-operationswürdiger Segmente mit denen operierter Bandscheibensegmente. Dies wurde separat für den Anulus fibrosus und den Nucleus pulposus durchgeführt (s. Tabelle 3a bzw. 3b).

Die oberen beiden Bandscheibenfächer repräsentieren stets die Segmente C2/3 und C3/4. Da jedoch nicht alle Patienten im Verlauf auf derselben Höhe (z.B. Segment C5/6) operiert wurden, stellen die unteren beiden Bandscheibenfächer jeweils die Ebene über bzw. unter dem operativ versorgten Segment dar (oberes bzw. unteres Anschlusssegment). Drei Patienten litten präoperativ unter einem bisegmentalen, diskogen betontem Wurzelkompressionssyndrom und wurden dementsprechend auch bisegmental operiert. In diesem Fall wurde ein Mittelwert aus den dGEMRIC-Indices beider im Anschluss an die MR-Bildgebung operativ entfernter Bandscheiben jeweils für den Nucleus pulposus und Anulus fibrosus gebildet.

Die statistische Analyse erfolgte mittels Wilcoxon-Rangsummentest und ergab, dass die gemittelten dGEMRIC-Indices dreier der vier nicht-operierten Bandscheibenfächer (= 75%) im Falle des Anulus fibrosus signifikant höher als die des im Anschluss operierten Bandscheibenfachs waren. Im unteren Anschlusssegment gegenüber dem operierten Segment war dies mit  $p = .051$  nicht der Fall.

<b>Segment</b>	<b><i>M</i></b>	<b><i>SD</i></b>	<b><i>z</i></b>	<b><i>p (2-seitig)</i></b>
C2/3	1068.6	244.2		
operiertes Segment	738.7	183.8	-2.2	.028
C3/4	1035.7	275.2		
operiertes Segment	738.7	183.8	-2.6	.011
oberes Anschlusssegment	945.8	256.9		
operiertes Segment	738.7	183.8	-2.2	.028
unteres Anschlusssegment	879.4	219.5		
operiertes Segment	738.7	183.8	-2.0	.051

Tabelle 3a: Segmentaler Vergleich von dGEMRIC-Indices des Anulus fibrosus nicht-operationswürdiger zervikaler Bandscheiben mit denen des operativ entfernten Segmentes. Basiert auf negativen Rängen. *M* = mean value in ms. *SD* = standard deviation in ms. *z* = standard score. *p* = Signifikanzniveau.

Für die gemittelten dGEMRIC-Indices der Nuclei pulposi der vier nicht-operationswürdigen zervikalen Segmente jeweils im Vergleich zum operierten Bandscheibenfach ergab der Wilcoxon-Rangsummentest in einem Fall einen signifikant höheren dGEMRIC-Index (= 25%).

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p (2-seitig)</b>
C2/3	1175.3	265.7		
operiertes Segment	898.4	191.9	-1.7	.086
C3/4	1251.1	471.2		
operiertes Segment	898.4	191.9	-2.7	.008
oberes Anschlusssegment	1179.4	592.2		
operiertes Segment	898.4	191.9	-1.2	.214
unteres Anschlusssegment	1062.3	326.4		
operiertes Segment	898.4	191.9	-1.8	.066

Tabelle 3b: Segmentaler Vergleich von dGEMRIC-Indices des Nucleus pulposus nicht-operationswürdiger zervikaler Bandscheiben mit denen des operativ entfernten Segmentes. Basiert auf negativen Rängen. *M* = mean value in ms. *SD* = standard deviation in ms. *z* = standard score. *p* = Signifikanzniveau.

### 3.1.4 Interkompartimentaler Vergleich

Zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede von gemittelten dGEMRIC-Indices zwischen verschiedenen Bandscheibenteilstücken, oder Kompartimenten, wurde jede Bandscheibe in insgesamt 12 Unterabschnitte gegliedert: Nucleus pulposus und Anulus fibrosus wurden gesechsteilt und ROIs in der medianen sagittalen Schnittebene sowie in der daran jeweils links- bzw. rechts lateral angrenzenden, sagittalen Schnittbildebene ausgemessen (s. Abb. 7). Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass Indices für Nucleus pulposus und Anulus fibrosus verlässlich erfasst werden konnten, denn bei Messungen in weiter lateral gelegenen Schnittbildebenen – beispielsweise von degenerativ veränderten Bandscheiben höherer Gradeinteilung nach Miyazaki et al. (2008) – konnte strukturmorphologisch nicht regelhaft zwischen Nucleus pulposus- und Anulus fibrosus-Anteil unterschieden werden. So wurden Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in die Kompartimente *Medial Ventral (AF/NP MV)*, *Medial Dorsal (AF/NP MD)*, *Rechts Ventral (AF/NP RV)*, *Rechts Dorsal (AF/NP RD)*, *Links Ventral (AF/NP LV)* und *Links Dorsal (AF/NP LD)* aufgliedert. Bei jedem Patienten wurde für jedes Kompartiment ein Mittelwert nach oben genannter Formel aus dGEMRIC-Indices aller untersuchter, nicht-operationswürdiger Bandscheiben gebildet und mit dem jeweiligen gemittelten dGEMRIC-Index der im Anschluss an die

MR-Bildgebung operativ entfernten Bandscheibe desselben Kompartiments auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin verglichen.

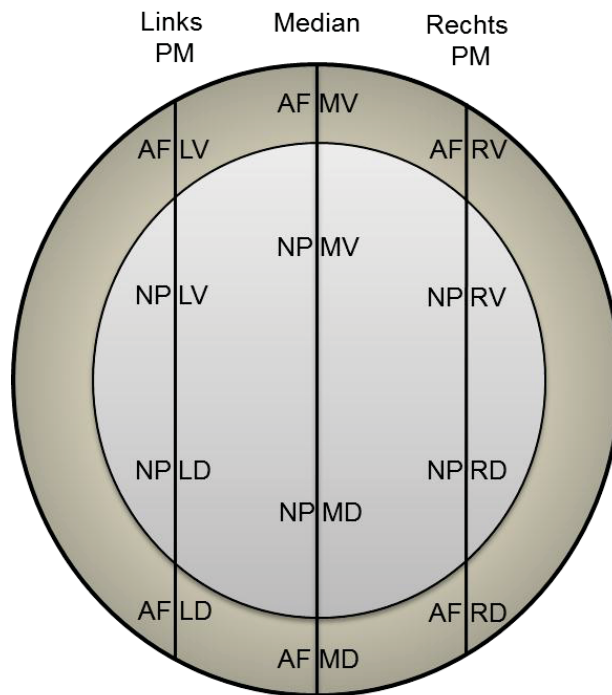


Abbildung 18: Schematische Darstellung der Einzeichnung von ROIs in drei sagittale Schnittbildebene. Anulus fibrosus (AF) und Nucleus pulposus (NP) sind in je sechs Kompartimente aufgliedert. Links PM = Schnittbildebene links paramedial. Median = Schnittbildebene Median. Rechts PM = Schnittbildebene rechts paramedial. LV = Links Ventral. LD = Links Dorsal. MV = Medial Ventral. MD = Medial Dorsal. RV = Rechts Ventral. RD = Rechts Dorsal.

Bei nicht gegebener Normalverteilung des Datensatzes wurde der Wilcoxon-Rangsummentest gerechnet. Dieser ergab bei elf von zwölf interkompartimentalen Vergleichen einen signifikant höheren gemittelten dGEMRIC-Index im nicht-operationswürdigen Kompartiment im Vergleich zum entsprechenden operierten Segment (s. Tabelle 4). Einzig in dem hinteren rechten Quadranten des Anulus fibrosus wurde wiederum mit  $p = .051$  das zuvor festgelegte Signifikanzniveau knapp nicht erreicht.

<b>Kompartiment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p (2-seitig)</b>
NP LV op	912.4	220.5	-2.7	.008
NP LV nop	1187.2	339.9		
NP LD op	904.4	271.0	-2.2	.028
NP LD nop	1081.3	307.2		
NP MV op	916.1	200.0	-2.7	.008
NP MV nop	1218.6	350.8		
NP MD op	887.1	273.5	-2.3	.021
NP MD nop	1075.8	316.2		
NP RV op	894.0	167.2	-2.6	.011
NP RV nop	1268.7	401.5		
NP RD op	867.2	155.7	-2.7	.008
NP RD nop	1059.9	266.9		
AF LV op	697.2	166.9	-2.7	.008
AF LV nop	920.3	196.8		
AF LV op	680.4	296.7	-2.7	.008
AF LD nop	1001.8	216.6		
AF MV op	678.6	177.3	-2.7	.008
AF MV nop	952.0	171.5		
AF MD op	690.8	234.4	-2.7	.008
AF MD nop	1000.4	238.4		
AF RV op	697.2	185.8	-2.4	.015
AF RV nop	903.0	186.3		
AF RD op	727.0	285.4	-2.0	.051
AF RD nop	945.4	191.6		

Tabelle 4: Interkompartimentaler Vergleich von dGEMRIC-Indices nicht-operationswürdiger und im Anschluss operativ entfernter Bandscheibenabschnitte. Basiert auf positiven Rängen. *M* = mean value in ms. *SD* = standard deviation in ms. *z* = standard score. *p* = Signifikanzniveau. NP = Nucleus pulposus. AF = Anulus fibrosus. LV = links ventral. LD = links dorsal. MV = medial ventral. MD = medial dorsal. RV = rechts ventral. RD = rechts dorsal. nop = nicht operativ entfernt. op = operativ entfernt.

Dazu wurden die beiden Bandscheibenanteile Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in jeweils vier Quadranten unterteilt (*NP vorne links, AF vorne links, NP vorne rechts, AF vorne rechts, NP hinten links, AF hinten links, NP hinten rechts, AF hinten rechts*, s. Abb. 4) und jeweils dGEMRIC-Indices zweier analoger Quadranten von Nucleus pulposus und Anulus fibrosus (z.B. *NP vorne links* mit *AF vorne links*) deskriptiv und induktiv auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin miteinander verglichen.

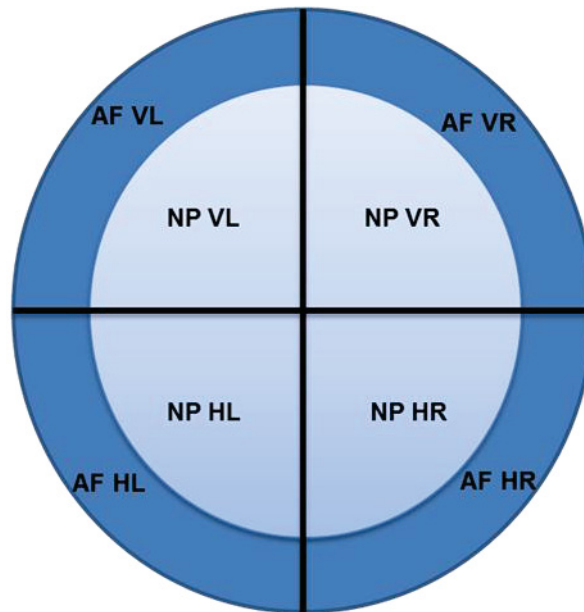


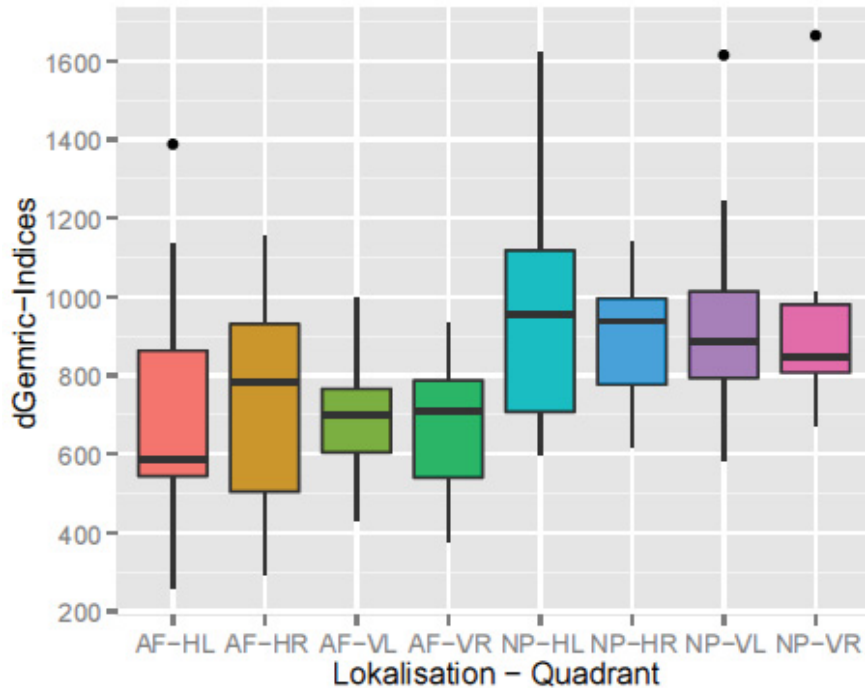
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Aufteilung der Bandscheibenanteile Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in je vier Quadranten. AF VR = Anulus fibrosus vorne rechts. NP VR = Nucleus pulposus vorne rechts. AF VL = Anulus fibrosus vorne links. NP VL = Nucleus pulposus vorne links. AF HR = Anulus fibrosus hinten rechts. NP HR = Nucleus pulposus hinten rechts. AF HL = Anulus fibrosus hinten links. NP HL = Nucleus pulposus hinten links.

Zur induktiven Analyse kam auch hier der Wilcoxon-Rangsummentest zur Anwendung, der in drei von vier Quadranten des Nucleus pulposus gegenüber den dazu analogen des Anulus fibrosus signifikant höhere gemittelte dGEMRIC-Indices aufwies (s. Tabelle 5).

Quadrant	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>z</i>	<i>p</i> (2-seitig)
AF VL	695.1	153.1	-2.6	.010
NP VL	942.7	271.0		
AF VR	683.5	168.5	-2.4	.015
NP VR	924.7	253.4		
AF HL	711.3	314.2	-1.9	.060
NP HL	949.7	306.6		
AF HR	735.7	279.8	-2.0	.041
NP HR	895.0	164.6		

Tabelle 5: Vergleich von dGEMRIC-Indices innerhalb von Quadranten zwischen Nucleus pulposus (NP) und Anulus fibrosus (AF). Basiert auf positiven Rängen. *M* = mean value in ms. *SD* = standard deviation in ms. *z* = standard score. *p* = Signifikanzniveau. AF VL = Anulus fibrosus vorne links. NP VL = Nucleus pulposus vorne links. AF VR = Anulus fibrosus vorne rechts. NP VR = Nucleus pulposus vorne rechts. AF HL = Anulus fibrosus hinten links. NP HL = Nucleus pulposus hinten links. AF HR = Anulus fibrosus hinten rechts. NP HR = Nucleus pulposus hinten rechts.

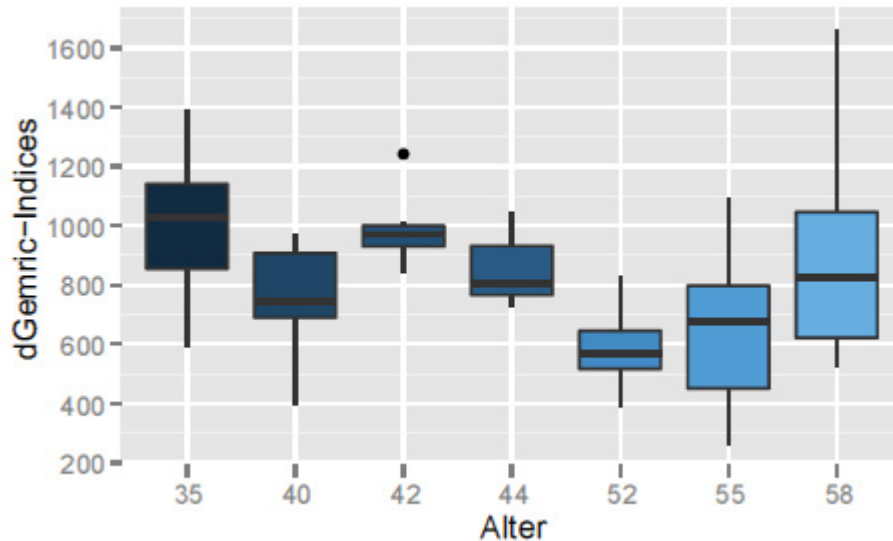
Die deskriptive Analyse zeigte auf, dass die dGEMRIC-Indices des Nucleus pulposus über alle Quadranten hinweg im Mittel höher als die des jeweiligen Pendants des Anulus fibrosus waren (s. Grafik 5).



Grafik 5: Boxplots der dGEMRIC-Indices der vier Quadranten für Nucleus pulposus und Anulus fibrosus mit Standardabweichung. dGEMRIC-Indices in ms. AF-HL = Anulus fibrosus hinten links. AF-HR = Anulus fibrosus hinten rechts. AF-VL = Anulus fibrosus vorne links. AF-VR = Anulus fibrosus vorne rechts. NP-HL = Nucleus pulposus hinten links. NP-HR = Nucleus pulposus hinten rechts. NP-VL = Nucleus pulposus vorne links. NP-VR = Nucleus pulposus vorne rechts.

### 3.1.5 Einfluss des Patientenalters

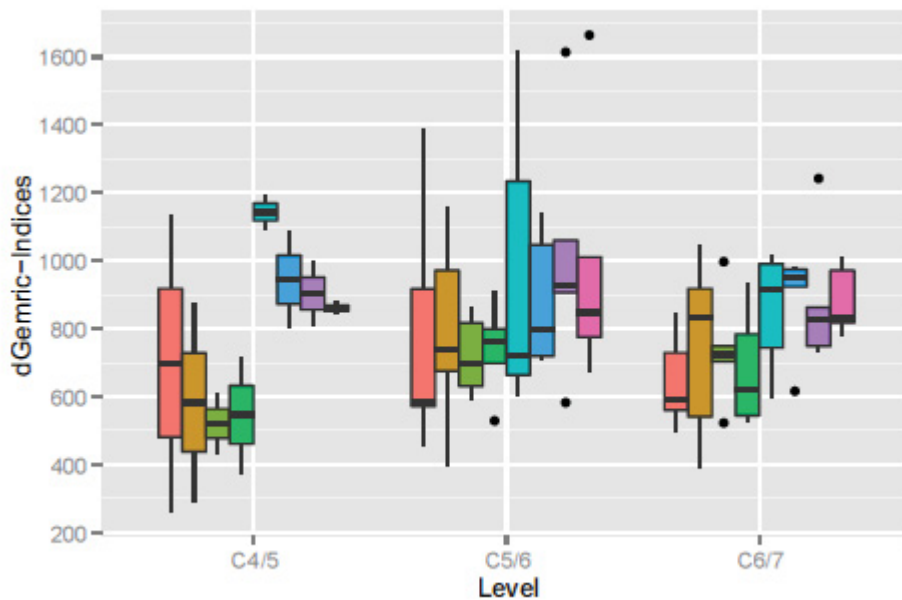
Die Untersuchung der Fragestellung, ob das Alter der Patienten einen Einfluss auf die Höhe der dGEMRIC-Indices hat, lieferte das Ergebnis, dass keine signifikante Beziehung zwischen diesen beiden Parametern besteht (s. Grafik 6).



Grafik 6: Boxplots zur Höhe der dGEMRIC-Indices in Bezug auf das Alter der Patienten. dGEMRIC-Indices in ms.

### 3.1.6 Einfluss des OP-Levels

Bei der Untersuchung der Einflussvariablen „OP-Level“ zeigte sich insgesamt eine asymmetrische Verteilung und eine relativ große Streuung (s. Grafik 7).



Grafik 7: Verteilung der mittleren gemessenen dGEMRIC-Indices in ms aufgeschlüsselt nach OP-Level und Lokalisation. Die Boxplots sind für jedes OP-Level (C4/5,C5/6,C6/7) alphabetisch von links nach rechts in folgender Reihenfolge angeordnet: AF HL, AF HR, AF VL, AF VR, NP HL, NP HR, NP VL, NP VR.



Für C4/5 gilt: Hier unterscheiden sich die Indices von Anulus fibrosus und Nucleus pulposus am deutlichsten. Für C5/6 gilt: Im Anulus fibrosus sind kaum Unterschiede zwischen seinem ventralen und dorsalen Anteil zu erkennen, im Nucleus pulposus sind dagegen größere Mediane ventral als dorsal vorhanden. Für C6/7 gilt: Im Anulus fibrosus sind größere Mediane hinten rechts und vorne links als hinten links und vorne rechts, im Nucleus pulposus größere Mediane dorsal als ventral festzustellen.

### 3.2 Intrapersonale Auswertung

In der *intrapersonalen* Auswertung sind dGEMRIC-Indices jedes nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheibenfachs, aufgeteilt in die Bandscheibenanteile Nucleus pulposus und Anulus fibrosus (je 53, insgesamt 106), mit dem/den im Anschluss operativ entfernten Segment/en (je zwölf, insgesamt 24) bei jedem der neun in die Studie eingeschlossenen Patienten individuell miteinander verglichen und auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin überprüft worden. Es ist also – im Gegensatz zu den *interpersonalen* Auswertungen – kein gemeinsamer Datenpool aus gemessenen dGEMRIC-Indices aller Patienten erstellt worden.

Zur Realisation dessen kam folgende Methodik zur Anwendung: Im Falle des Bandscheibenanteils des Nucleus pulposus wurden für jedes Bandscheibenfach insgesamt sechs dGEMRIC-Indices in die Auswertung einbezogen, die denen des ventralen und dorsalen Nucleus pulposus aus den drei sagittalen Schnittbildebene *Median*, sowie der *rechts* bzw. *links lateral* daran angrenzenden sagittalen Schnittbildebene entsprachen. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass zum einen ausschließlich dGEMRIC-Indices des Nucleus pulposus gemessen und statistisch ausgewertet wurden (Schnittbildebene, die weiter lateral vom Median aus gemessen wurden, gewährleisteten nicht immer eine strukturmorphologisch sichere Unterscheidbarkeit zwischen dem Nucleus pulposus- und Anulus fibrosus-Anteil der zervikalen Bandscheibe) und zum anderen nicht nur ein bestimmter Teilabschnitt (z.B. immer der ventrale Anteil des Nucleus pulposus), sondern dGEMRIC-Indices des gesamten Nucleus pulposus, aufgeteilt in sechs Teilstücke, den Grundstock für die Auswertung bildeten. Dies erlaubte eine detailliertere Betrachtung des Nucleus pulposus.

Ähnlich wurde auch für den Anulus fibrosus verfahren, mit dem Unterschied, dass insgesamt acht dGEMRIC-Indices in die statistische Auswertung einfließen (sechs

Indices analog zu oben genannter Methode in diesem Fall für den Anulus fibrosus sowie je ein zusätzlicher Index aus den vier sagittale Schnittbildebeneen weiter lateral gelegenen, da hier mit großer Wahrscheinlichkeit nur noch Gewebe des Anulus fibrosus vorhanden war und auf diese Weise zwei zusätzliche Indices zur statistischen Auswertung hinzugezogen werden konnten). Der Vergleich zweier im Anschluss operativ entfernter Segmente untereinander ist nicht vorgenommen worden.

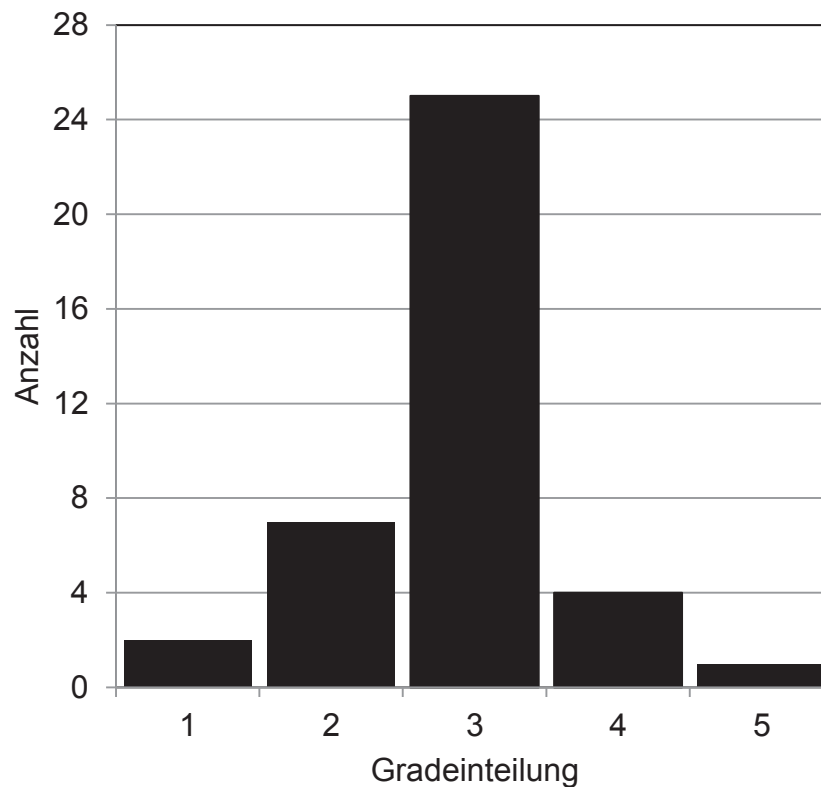
Insgesamt konnten auf diese Weise 106 dGEMRIC-Indices nicht-operationswürdiger Bandscheibenteilstücke mit 24 Indices analoger, im Anschluss operativ entfernter Gegenstücke auf einen signifikanten Unterschied miteinander verglichen werden. Da auch hier nach entsprechender Testung durch den Kolgomorov-Smirnov-Test beziehungsweise durch Häufigkeitstabellen keine Normalverteilung festgestellt werden konnte, wurde mit dem Wilcoxon-Rangsummentest gerechnet. Bei zweiseitiger Testung wiesen insgesamt 54 von 106 nicht-operationswürdigen Bandscheiben im Vergleich zu der/den operierten Segmenten einen signifikant höheren dGERMERIC-Index auf. Dies entspricht einem positiven Unterscheidungsergebnis von 50.94 %. Davon wiesen 29 nicht-operationswürdige Nuclei pulposi (54.72 %) und 25 nicht-operationswürdige Anuli fibrosi (47.12%) einen höheren dGEMRIC-Index als ihr jeweiliges operativ entferntes Pendant auf. Sechs der 106 (5.67%) untersuchten, nicht-operationswürdigen Bandscheiben wiesen einen signifikant negativen Unterscheidungswert auf, das heißt der dGERMERIC-Index war in diesen Fällen in den nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben signifikant geringer als in den im Anschluss operativ entfernten Bandscheiben. Betroffen davon waren fünf von 53 Nuclei pulposi (9.43%) und einer von 53 Anuli fibrosi (1.89%), zweiseitig getestet. Die zugehörigen Datentabellen sind für alle Patienten im Anhang unter Tabelle G zu finden.

### 3.3 MR- morphologisches Klassifikationssystem nach Miyazaki et al. (2008)

Voraussetzung für die Gradeinteilung von zervikalen Bandscheiben in das degenerative Veränderungen quantifizierende Klassifikationssystem nach Miyazaki et al. (2008) war eine präoperativ durchgeführte T<sub>2</sub>-gewichtete MR-Bildgebung. Diese war bei sechs der neun Studienpatienten vollumfänglich vorhanden. Zusätzlich konnte bei zwei weiteren Patienten aufgrund der Bildqualität nur ein Teil der zervikalen Bandscheiben der Einteilung zugeführt werden, sodass insgesamt 39 zervikale

Bandscheiben durch einen erfahrenen Radiologen nach Miyazaki et al. (2008) klassifiziert werden konnten (s. Anhang, Tabelle C).

Die Aufteilung in die Degenerationsgrade nach Miyazaki et al. (2008) und der prozentuale Anteil am Gesamtanteil der untersuchten Bandscheiben stellte sich wie in Grafik 8 gezeigt und im Anschluss näher beschrieben dar.



Grafik 8: Grafische Darstellung der nach Miyazaki et al. (2008) klassifizierten Bandscheiben in Anzahl/Grad.

Neun von 39 untersuchten zervikalen Bandscheiben (23.1%) zeigten keine degenerativen, MR-morphologischen Veränderungen (Grad I und II). Die restlichen 30 untersuchten zervikalen Bandscheiben (76.9%) zeigten mittlere bis schwere degenerative Veränderungen (Grad III bis V). Zwei zervikale Bandscheiben wurden dem Degenerationsgrad I zugeordnet (5.1%), sieben Grad II (18.0%), 25 Grad III (64.1%), vier Grad IV (10.3%) und eine Grad V (2.6%) (s. Grafik 8). Zwecks Konkordanzprüfung wurde die Einteilung der zervikalen Bandscheiben in die insgesamt fünf Degenerationsgrade nach Miyazaki et al. (2008) ohne Unterstützung eines erfahrenen radiologischen Kollegen wiederholt und als Maß für die Übereinstimmung Cohens  $\kappa$  bestimmt. Dieser ergab in 83.4% der Fälle eine Zuordnung der Bandscheiben zu demselben Degenerationsgrad, Cohens  $\kappa = 0.72$ ,  $p < 0.001$ .

### 3.4 Korrelation der Gradeinteilung zervikal-degenerativer Bandscheibenveränderungen nach Miyazaki et al. (2008) mit dGEMRIC-Indices

Daran anschließend wurden Informationen aus den beiden MR-Verfahren dGEMRIC und herkömmlicher sagittaler T<sub>2</sub>-gewichteter Sequenz verglichen, indem ein möglicher korrelativer Zusammenhang zwischen der Höhe der dGEMRIC-Indices (Mittelwert pro Bandscheibe aus den Indices von Nucleus pulposus und Anulus fibrosus) und der Einteilung in Degenerationsgrade nach Miyazaki et al. (2008) überprüft wurde. Aufgrund einer nicht bestehenden Normalverteilung beider Datensätze, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, der einen moderaten negativen Zusammenhang zwischen der Gradeinteilung der Bandscheiben nach dem Klassifikationssystem von Miyazaki et al. (2008) und den gemittelten dGEMRIC-Indices derselben Bandscheibe ergab ( $r = -0.333$ ,  $p < .05$ ).

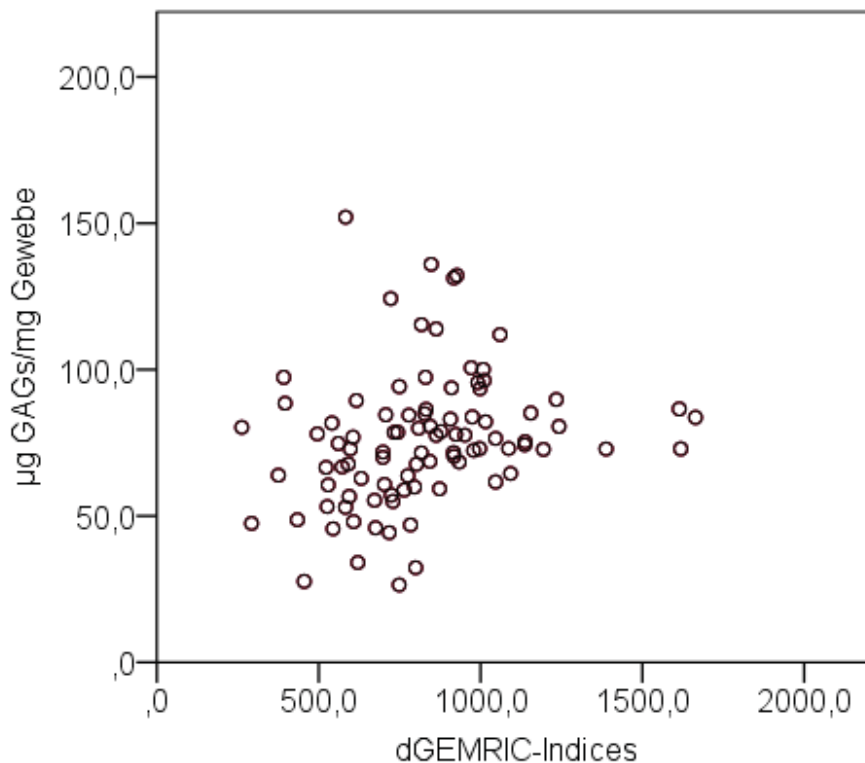
### 3.5 Korrelation der dGEMRIC-Indices mit dem biochemisch quantifizierten GAG-Gehalt

In dieser Auswertung wurden dGEMRIC-Indices aller neun studieneinschließenden Patienten dem außerhalb dieser Arbeit biochemisch quantifizierten Mittelwert des GAG-Gehaltes lokaläquivalent gegenübergestellt. Das bedeutet, dass nach der operativen Entnahme, entsprechend der Bandscheibenaufteilung *Anulus fibrosus vorne links*, *Anulus fibrosus vorne rechts*, *Anulus fibrosus hinten links*, *Anulus fibrosus hinten rechts*, sowie *Nucleus pulposus vorne links*, *Nucleus pulposus vorne rechts*, *Nucleus pulposus hinten links*, *Nucleus pulposus hinten rechts*, dargestellt in Abb. 4, der GAG-Gehalt innerhalb von Gewebeproben biochemisch bestimmt wurde, sodass ein korrelativer Vergleich mit den präoperativ gemessenen dGEMRIC-Indices des jeweiligen äquivalenten Bandscheibenteilstückes vorgenommen werden konnte. Es wurde also beispielsweise dem biochemisch gemessenen gemittelten GAG-Gehalt des Kompartiments *Nucleus pulposus vorne links* bei Patient 5 der dGEMRIC-Index des ventralen Nucleus pulposus der Schnittbildebene links lateral der medianen Schnittbildebene derselben Bandscheibe von Patient 5 gegenübergestellt.

Auf diese Weise konnte der biochemisch bestimmte GAG-Gehalt von insgesamt 92 Gewebeproben zervikaler Bandscheiben in µg GAGs/mg Gewebe mit 92 dGEMRIC-Indices näherungsweise desselben Areals verglichen werden. Da nur die dGEMRIC-

Daten eine Normalverteilung aufwiesen, wurde der Korrelationstest nach Spearman verwendet.

Die Überprüfung des korrelativen Zusammenhangs zwischen biochemisch gemessenem GAG-Gehalt in  $\mu\text{g GAGs/mg Gewebe}$  und radiologisch quantifiziertem GAG-Gehalt berechnet als dGEMRIC-Index bei  $N = 9$  Patienten zeigte eine signifikante, moderate Korrelation ( $r = .376$ ,  $p = .0002$ ) zweiseitig getestet (s. Grafik 9).



Grafik 9: Korrelativer Zusammenhang zwischen biochemisch quantifiziertem GAG-Gehalt in  $\mu\text{g GAGs/mg Gewebe}$  und dGEMRIC-Indices in ms.

### 3.6 Klinische Daten

#### 3.6.1 Prä- und postoperativer Schmerzvergleich mittels Visueller Analogskala

Bei acht Patienten konnte eine Gegenüberstellung ihrer subjektiv empfundenen präoperativen und zum Zeitpunkt der Dreijahres-Nachuntersuchung bestehenden postoperativen Nackenschmerzen bzw. Schulter- und Armschmerzen mittels Visueller Analogskala durchgeführt werden (s. Anhang, Tabelle F). Der neunte Patient konnte nicht an der Dreijahres-Nachkontrolle teilnehmen. Rechnerisch wurde ein zweiseitiger T-Test bei einer Stichprobe verwendet. Er zeigte in der statistischen

Auswertung der VAS-Nacken einen signifikanten Unterschied in der prä- zur postoperativ empfundenen Schmerzintensität durch die spinale Dekompression nach der ACDF-Methode ( $M = 4.88$ ,  $SD = 2.48$ ,  $p = .001$ ).

Die statistische Auswertung der VAS Schulter/Arme mittels zweiseitigem T-Test bei einer Stichprobe ergab ebenfalls eine signifikante Divergenz in der prä- zur postoperativ empfundenen Schmerzintensität durch die spinale Dekompression nach der ACDF-Methode ( $M = 5.0$ ,  $SD = 3.16$ ,  $p = .003$ ).

Zudem wurde eine mögliche Wechselwirkung zwischen dGEMRIC-Indices und der präoperativ bestehenden Schmerzintensität im Bereich des Nackens gemessen als VAS-Score untersucht. Dazu wurde pro Patient ein gemeinsamer Mittelwert der dGEMRIC-Indices aller zervikaler Bandscheiben gebildet und dem vom jeweiligen Patienten angegebenen VAS-Score Nacken gegenübergestellt. Der im Test nach Spearman errechnete korrelative, negativ gerichtete Zusammenhang zeigte sich zum Niveau von  $\alpha = 0.05$  nicht signifikant ( $r = -.477$ ,  $p = .194$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Ausgangssituation

Degenerative Erkrankungen zervikaler Bandscheiben stellen ein ubiquitäres Krankheitsbild dar. Als häufig angenommene Ursache von Rückenschmerzen (Grochulla, Ghezala, 2009) zählen Bandscheibenerkrankungen im Allgemeinen zu den muskuloskelettalen Erkrankungen, die statistisch gesehen im zuletzt aktualisierten Berichtsjahr 2008 mit einem Anteil von 11,2% an den Krankheitskosten an vierter Stelle der Behandlungskosten in Deutschland rangieren (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheit in Deutschland Berlin, November 2015). In zahlreichen Studien werden klinische, radiologische und auch histologische Charakteristika bereits bestehender degenerativer Veränderungen in Bandscheiben aufgezeigt (Meier et al., 2011; Miyazaki et al., 2008; Antoniou et al., 1996; Sieber et al., 2004; Boos et al., 2002). Auch mögliche konservative oder operative Therapiekonzepte werden in vielen Studien diskutiert und evaluiert, jedoch sind unter beiden Ansätzen progressive Degenerationsvorgänge vor allem im Anschlusssegment zu beobachten (Hilibrand, Robbins, 2004; Matsumoto, Okada, Ichihara, Watanabe, Chiba, Toyama et al., 2010).

Gleichzeitig wird in der Krankheitsentstehung morphologischen Schädigungen der strukturgebenden sauren Glykosaminoglykanen (GAG) und in der Folge dem Absinken des GAG-Gehaltes eine entscheidende Bedeutung beigemessen (Antoniou et al., 1996; Roughley et al., 2002; Sieber et al., 2004; Wang et al., 2007).

Verknüpft man nun den derzeitigen *status quo* der Erkennung und Behandlung degenerativer Bandscheibenerkrankungen mit dem Vorwissen über dessen Pathomechanismus, wird der dringende Bedarf an einem vertieften Verständnis der biochemischen Vorgänge sowie an der Überprüfung ihres diagnostischen und therapeutischen Nutzens deutlich.

Die vorliegende Studie hat deshalb zum Ziel, herauszufinden, ob eine biochemische Zusatzinformation – genauer der GAG-Gehalt der zervikalen Bandscheibe – eine klinische Relevanz im Sinne eines Frühmarkers degenerativer Veränderungen innerhalb der zervikalen humanen Bandscheibe hat. In diesem Fall ließe sich diejenige

Bandscheibe leichter identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit beschleunigt degenerieren wird (*disk at risk*). Mittels des neuartigen dGEMRIC-Verfahrens wurde der GAG-Gehalt von im Anschluss operativ entfernten und nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben indirekt als (dGEMRIC-)Index gemessen, *inter-* und *intra-personal* auf einen statistisch signifikanten Unterschied untersucht und mit der biochemisch erfolgten Quantifizierung des GAG-Gehaltes der operativ entfernten Bandscheiben auf eine positive Korrelation hin überprüft. Des Weiteren wurden bei Vorhandensein einer präoperativ angefertigten T<sub>2</sub>-gewichteten MR-Bildgebung die zervikalen Bandscheiben nach dem Klassifikationssystem nach Miyazaki et al. (2008) entsprechend dem aktuellen diagnostischen Vorgehen einem Degenerationsgrad zugeordnet und korrelativ mit gemittelten dGEMRIC-Indices jeweils desselben Segmentes verglichen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte anhand der elektronischen Datenerfassung am Universitätsklinikum Düsseldorf. Die Studieneinschlusskriterien und das übergeordnete Krankheitsbild des zervikalen, diskogen betonten Kompressionssyndroms gewährleisteten eine homogene Studiengruppe.

#### 4.2 dGEMRIC-Indices und konventionelle MR-Bildgebung

In der vorliegenden Arbeit wurden dGEMRIC-Indices als potenzielles Korrelat zum biochemischen GAG-Gehalt innerhalb von zervikalen Bandscheiben gemessen. Die studienteilnehmenden Patienten litten zum Messzeitpunkt alle unter einem mono- oder bisegmentalen, diskogen betontem Kompressionssyndrom der Nervenwurzel der Halswirbelsäule.

Zunächst wurde ein direkter, *interpersonaler* Vergleich (gemeinsamer Datenpool aus gemittelten Messwerten aller studienteilnehmenden Patienten) von dGEMRIC-Indices der beiden Bandscheibenanteile Nucleus pulposus und Anulus fibrosus durchgeführt, mit dem Ergebnis statistisch signifikant höherer Indices im Nucleus pulposus ( $p < .01$ ). Dieses Resultat ist zum einen mit Studien zur histologischen und biochemischen Beschaffenheit der beiden verschiedenen Bandscheibenanteile und -gewebstypen in Einklang zu bringen, die im Nucleus pulposus einen vergleichsweise höheren Gehalt an Proteoglykanen subsummiert haben (vgl. Urban et al., 2000; Guerin et al., 2006). Zum anderen konstatieren auch Schleich, Müller-Lutz, Zimmer-



mann, Boos, Schmitt, Wittsack et al. (2016) in ihrer radiologischen Studie an zervikalen Bandscheiben signifikant höhere gemessene GagCEST- (*Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer*-) Werte im T<sub>2</sub>-gewichteten MRT für den Nucleus pulposus gegenüber dem Anulus fibrosus ( $p = .005$ ). Somit zeigt dieses Messergebnis die Reproduzierbarkeit dieses Sachverhaltes auch im dGEMRIC-Bild auf.

Im Anschluss wurde eine Aufteilung der nach der dGEMRIC-Bildgebung operativ entfernten Bandscheiben in je vier Quadranten für Nucleus pulposus und Anulus fibrosus vorgenommen. Auch hier zeigte die direkte Gegenüberstellung der beiden verschiedenen Bandscheibenanteile *interpersonal* signifikant höhere dGEMRIC-Indices im Nucleus pulposus gegenüber dem Anulus fibrosus und zwar in den Quadranten *vorne links* ( $p = .01$ ), *vorne rechts* ( $p = .015$ ) und *hinten rechts* ( $p = .041$ ), während dies *hinten links* mit  $p = .06$  nicht der Fall war. Diese Auswertung zeigt auf, dass die Indices im Nucleus pulposus in den im Anschluss operativ entfernten Bandscheiben auch in relativ homogener Verteilung vor allem im ventralen Bereich höher als die des Anulus fibrosus sind. Wie ist dieses Messergebnis nun zu interpretieren? Nun besteht die physiologische Krümmung der Halswirbelsäule in einer Lordose. Rein anatomisch kann daher hypothetisch angenommen werden, dass bei lordotischer Haltung der Halswirbelsäule, die laut Machino, Yukawa, Imagama, Ito, Katayama, Matsumoto et al. (2015) bei Patienten mit zervikal-spondylotischer Myelopathie mit dem Alter sogar noch zunehme, dorsal eine höhere axiale Belastung zu erwarten ist, die wiederum einen erhöhten Verschleiß und damit einhergehend einen niedrigeren GAG-Gehalt des dorsalen Bandscheibenbereichs bedingt. Dies würde erklären, weshalb der GAG-Gehalt im Nucleus pulposus gemessen als dGEMRIC-Indices des dorsalen Bandscheibenanteils in deutlich geringerem Maß gegenüber dem dorsalen Anulus fibrosus erhöht ist als in der ventralen Bandscheibenhälfte. Die Glykosaminoglykane werden vereinfacht gesagt schlicht nach ventral gedrückt. Im faserigen, in seiner Struktur deutlich organisierteren und weniger elastischen Anulus fibrosus (Wang et al., 2007) ist dies nicht ohne weiteres möglich, sodass man vermuten könnte, dass der dort relativ zum ventralen Anteil erhöhte GAG-Gehalt im stärker komprimierten dorsalen Abschnitt auf einer physiologischen Anpassungsreaktion des durch Druckbelastung enorm beanspruchten Gewebes beruht.

Die Auftrennung der beiden Bandscheibenanteile in im Anschluss operativ entfernt vs. nicht-operationswürdig lieferte in der *interpersonalen* Auswertung das Ergebnis,

dass sowohl die nicht-operationswürdigen Nuclei pulposi als auch die nicht-operationswürdigen Anuli fibrosi einen signifikant höheren gemittelten dGEMRIC-Index als ihre jeweiligen operationswürdigen Gegenstücke aufwiesen ( $p < .01$ ). Damit übereinstimmend konstatierten Rajasekaran et al. im Jahre 2004 in ihrer MR-Studie zur Diffusion von Kontrastmittel in lumbale Bandscheiben, dass der zentrale Anteil des Nucleus pulposus degenerativ veränderter Bandscheiben schneller und intensiver Kontrastmittel aufnehme als derjenige nicht degenerativ veränderter Bandscheiben. Radiologischer Ausdruck dessen sei eine verkürzte  $T_1$ -Relaxationszeit. Auch Niinimäki et al. (2006) beschrieben in ihrer MR-Studie (*IR-FSE*) einen Abfall der  $T_1$ -Relaxationszeit im Nucleus pulposus nach Aufnahme des paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA-BMA in lumbalen Bandscheiben und stellten einen positiven Trend zwischen der Veränderung der  $T_1$ -Relaxationsrate und dem Degenerationsgrad fest. Diese prälaminaeren Ergebnisse konnten wir in unserer Studie nun für Nucleus pulposus und Anulus fibrosus gesondert mit der dGEMRIC-Methode auch an zervikalen humanen Bandscheiben nachvollziehen.

Neben der Übereinstimmung mit themenverwandten radiologischen Studien, deckt sich das Ergebnis dieser Untersuchung zudem auch mit der in zahlreichen biochemischen Studien publizierten These, dass degenerativ veränderte Bandscheiben einen insgesamt niedrigeren Proteoglykan-Gehalt aufwiesen (Antoniou et al., 1996; Roughley et al., 2002; Sieber et al., 2004; Wang et al., 2007).

Nachfolgend wurde wiederum *interpersonal* überprüft, ob sich dieses Ergebnis auch auf einzelne Kompartimente der beiden Bandscheibenanteile Nucleus pulposus und Anulus fibrosus übertragen lässt. Dafür wurde jede Bandscheibe in insgesamt zwölf Teilstücke – Nucleus pulposus und Anulus fibrosus wurden jeweils gesechsteilt – aufgegliedert. Ziel dessen war die tiefergehende Betrachtung des Verteilungsmusters der dGEMRIC-Indices innerhalb der zervikalen Bandscheiben. Denn für insgesamt höhere Indices nicht-operationswürdiger im Vergleich zu operationswürdigen zervikalen Bandscheiben kann es verschiedene Gründe geben: Zum Einen dass die nicht-operationswürdigen Bandscheiben gleichmäßig ventral wie dorsal, lateral wie medial erhöhte Indices aufweisen. Zum Anderen aber auch, dass bestimmte Kompartimente, beispielsweise immer der ventrale Anteil der nicht-operationswürdigen Bandscheiben, besonders hohe dGEMRIC-Indices im Vergleich zu den operationswürdigen Bandscheiben beinhalten, sodass dadurch insgesamt niedrigere Indices anderer

Bereiche kaschiert werden würden. Die Methodik der gerade beschriebenen Aufgliederung der Bandscheiben orientiert sich an dem 2009 von Vaga et al. vorgeschlagenen „Divisionsschema“ nach welchem eine Aufteilung der lumbalen Bandscheibe in zwölf Segmente reliabel den GAG-Gehalt in der Bandscheibe quantifiziere (Korrelation  $\Delta T_1$  mit sGAG = .71) und gleichzeitig klinisch praktikabel sei (Vaga et al., 2009). Während sich die Autoren in ihrer Studie jedoch hauptsächlich auf den Anulus fibrosus konzentrierten, wendeten wir das zwölfgliedrige „Divisionsschema“ auf die gesamte Bandscheibe und zudem auf zervikaler statt auf lumbaler Höhe an. Der zur Auswertung unserer Daten herangezogene Wilcoxon-Rangsummentest lieferte das Ergebnis, dass elf von zwölf Kompartimente (91.67%) nicht-operationswürdiger Bandscheiben einen signifikant höheren gemittelten dGEMRIC-Index als ihre jeweiligen im Anschluss an die dGEMRIC-Bildgebung operativ entfernten Gegenstücke aufwiesen. Somit kann festgehalten werden, dass sich die dGEMRIC-Indices innerhalb der zervikalen nicht-operationswürdigen Bandscheiben in sehr homogenem Verteilungsmuster höher darstellen als die des jeweils operationswürdigen Pendant im Sinne einer Erniedrigung des GAG-Gehaltes, die die gesamte degenerativ veränderte Bandscheibe betrifft und nicht nur bestimmte Teilstücke.

Zum Abschluss der *interpersonalen* Auswertung wurde untersucht, ob sich ein statistisch signifikanter Unterschied von gemittelten dGEMRIC-Indices auch im Vergleich nicht-operationswürdiger zu operationswürdigen Bandscheibenfächern nachweisen lässt. Dies wurde erneut für Nucleus pulposus und Anulus fibrosus gesondert überprüft. In der Studienpopulation beinhalteten im Falle des Anulus fibrosus 75% aller untersuchten, nicht-operierten zervikalen Bandscheibenfächer signifikant höhere dGEMRIC-Indices, als das im Anschluss an die Bildgebung operierte Bandscheibenfach. Im Falle des Nucleus pulposus war dies bei 25% der untersuchten, nicht-operierten zervikalen Bandscheibenfächer der Fall. Dass nicht alle nicht-operationswürdigen Bandscheibenfächer in ihren beiden Anteilen höhere gemittelte dGEMRIC-Indices als ihre operationswürdigen Gegenstücke aufwiesen, lässt die Vermutung zu, dass auch in den nicht-operierten Bandscheiben bereits degenerative Veränderungen in Form einer Verminderung des GAG-Gehaltes aufgetreten sein könnten, die jedoch (noch) nicht-operationswürdig waren. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die zervikalen Bandscheiben bei Vorhandensein einer präoperativ angefertigten T<sub>2</sub>-gewichteten MR-Bildgebung nach dem Klassifikationssystem nach Miyazaki et al. (2008), welches speziell auf die Bestimmung zervikaler Band-

scheibendegenerationen ausgerichtet ist, beurteilt. Dies war bei acht der neun studieneinschließenden Patienten der Fall, allerdings erlaubte die Bildqualität nicht immer eine sichere Einteilung aller zervikaler Bandscheiben. Insgesamt 30 der 39 nach Miyazaki et al. (2008) untersuchten und klassifizierten zervikalen Bandscheiben (76.9%) mussten den mittleren bis schweren Degenerationsgraden III-V zugeordnet werden. Dies mag schon ein Hinweis auf bereits stattgefundenene degenerative Veränderungen in zahlreichen zum Zeitpunkt der Studie nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben sein. Die im Anschluss daran durchgeführte differenziertere Betrachtung eines möglichen Zusammenhangs in der Degenerationsbeurteilung zervikaler Bandscheiben zwischen dem Klassifikationssystem nach Miyazaki et al. (2008) und den dGEMRIC-Indices durch eine Korrelationsrechnung nach Spearman, lieferte das Ergebnis eines signifikanten, moderaten, negativ gerichteten Zusammenhangs ( $r = -.333, p < .05$ ). Es besteht folglich in mäßiger Ausprägung eine Wechselwirkung zwischen beiden Methoden, die besagt, dass je höher der Degenerationsgrad nach Miyazaki et al. (2008) ist, desto geringer die Höhe der dGEMRIC-Indices innerhalb der zervikalen Bandscheiben ausfällt. Dies mag die These, dass degenerative Veränderungen auch in den nicht-operationswürdigen zervikalen Segmenten unserer Studienpopulation stattgefunden haben, weiter stützen. Da im GAG-Gehalt der Bandscheiben ein Frühmarker für (zervikal-) diskale Degeneration vermutet wird, erscheint es sogar folgerichtig, dass er auch in (noch) nicht-operationswürdigen Bandscheiben bereits erniedrigt ist. Gleichzeitig wirft dieses Ergebnis die Frage danach auf, wie trennscharf die dGEMRIC-Methode degenerative Veränderungen innerhalb der Bandscheibe erkennt, denn auch wenn in zum Zeitpunkt der Studie nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben bereits degenerative Veränderungen in Form einer Verminderung ihres GAG-Gehaltes aufgetreten sein mögen, so sollte doch eine Abstufung in Bezug auf ihr klinisches Ausmaß erkennbar sein.

Ferner wurde deskriptiv die Wechselwirkung des Alters der Patienten und der Höhe der dGEMRIC-Indices untersucht, mit dem Ergebnis, dass die T<sub>1</sub>-Zeit (dGEMRIC-Indices) in unserer Studienpopulation nicht nennenswert durch den Faktor „Alter“ beeinflusst wurde, obwohl das Altersspektrum der Patienten mit 29 bis 58 Jahren durchaus breit war. Einige Studien schreiben dem Alter einen besonders großen Stellenwert in der Entstehung degenerativer Bandscheibenveränderungen zu, jedoch sei es schwierig, altersbedingte von pathologischen Veränderungen klar zu unterscheiden, da es zur Zeit weder morphologische noch biochemische Marker gebe, die

diese beiden Prozesse voneinander abgrenzen könnten (Urban et al., 2000). Sugawara, Murakami, Yoshida, Akasaka und Shimamura stellten im Jahre 2012 in ihrer Tierstudie an Kaninchen sogar signifikante Änderungen ihrer gemessenen dGEMRIC-Indices und biochemischen Parameter (GAG-, Wasser- und Kollagengehalt) im Nucleus pulposus durch den Alterungsprozess fest. Im Anschluss daran erbrachte auch die Untersuchung der Einflussnahme des OP-Levels auf die Höhe der dGEMRIC-Indices innerhalb unserer Studiengruppe keinen auffälligen Effekt. Dahingegen konnten Schleich et al., 2016 in ihrer MR-Studie signifikant höhere GagCEST- (*Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer*-) Werte in Nuclei pulposi von Bandscheiben des unteren Halswirbelsäulenabschnitts gegenüber weiter cranial gelegenen Bandscheiben feststellen.

Dass also keine der beiden in der Literatur als potenzielle Einflussgrößen beschriebenen Variablen die pathologischen Veränderungen in den zervikalen Bandscheiben dieser Studienpopulation für sich allein genommen erklären kann, mag die These der multifaktoriellen Entstehung degenerativer Bandscheibenveränderungen stützen, die ebenfalls schon in Vorstudien geäußert wurde (vgl. Hadjipavlou et al., 2008).

An die *interpersonale* Auswertung der dGEMRIC-Messergebnisse schloss sich die *intrapersonale* Datenanalyse an. Diese hatte zum Ziel zu überprüfen, ob sich die oben beschriebenen Resultate der segmentalen Auswertung der Gesamtpopulation auch auf die Studienteilnehmer individuell übertragen lassen. Deshalb sind mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests dGEMRIC-Indices jedes nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheibenfachs gesondert für Nucleus pulposus und Anulus fibrosus (je 53, insgesamt 106 Segmente) mit ihren jeweiligen Pendanten des/der im Anschluss an die dGEMRIC-Bildgebung operativ entfernten Bandscheibenfachs/-fächer (je zwölf, insgesamt 24 Segmente) für jeden der neun studieneinschließenden Patienten individuell auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin überprüft worden. Insgesamt wiesen 29 der 53 nicht-operationswürdigen Nuclei pulposi (54.72%) und 25 der 53 nicht-operationswürdigen Anuli fibrosi (47.12%) signifikant höhere Indices als ihre operationswürdigen Gegenstücke auf. Dieses Ergebnis bedeutet, dass insgesamt 54 von 106 untersuchten, nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheibenteilstücken (50.94%) statistisch signifikant höhere dGEMRIC-Indices als ihr jeweiliger operationswürdiger Bandscheibenanteil vorwiesen. Damit wirft diese Analyse erneut die Frage nach der Trennschärfe und der Reliabilität der Bestimmung des GAG-

Gehaltes durch die dGEMRIC-Methode in zervikalen humanen Bandscheiben auf und muss differenziert betrachtet werden: Tatsächlich herrscht in der Literatur Uneinigkeit über die klinische Anwendbarkeit des dGEMRIC an humanen Bandscheiben. Während Ibrahim, Haughton und Hyde in ihrer Studie an Kaninchen aus dem Jahre 1994 die Diffusion des negativ-geladenen Kontrastmittels Gadolinium in die avaskuläre Bandscheibe als möglicherweise limitiert bzw. verlangsamt beschreiben, weisen Niinimäki et al. (2006) in ihrer Studie statistisch signifikant verminderte  $T_1$ -Aufnahmezeiten in lumbalen humanen Bandscheiben nach Applikation von Gd-DTPA-DMA-Kontrastmittel ( $p < .0001$ ) sowie – ähnlich dem Ergebnis dieser Studie – einen „positiven Trend“ zwischen Veränderungen in der  $T_1$ -Relaxationsrate und dem an lumbalen Bandscheiben degenerative Veränderungen klassifizierenden System nach Pfirrmann et al. (2001) nach. Vaga et al. (2008) beschreiben die Anwendbarkeit der dGEMRIC-Methode an lumbalen Bandscheiben, indem sie eine positive Korrelation zwischen  $\Delta T_1$ -Relaxationszeiten (berechnet aus der Differenz zweier MR-Akquirierungsschritte) und biochemischer Bestimmung des GAG-Gehaltes feststellten. Darüber hinaus weisen eine Reihe weiterer MRT-Studien Signalintensitätsveränderungen in humanen lumbalen Bandscheiben durch Kontrastmitteldiffusion nach (Nguyen-minh, Haughton, Papke, An, Censky, 1998; Akansel, Haughton, Papke, Censky, 1997; Rajasekaran et al., 2004). Gemeinsam ist all diesen Studien, dass sie sich einer *interpersonalen* Datenauswertung bedienen, sprich die Daten über die Studienpopulation mitteln. Mit diesem studentypischen Auswertungsverfahren konnten wir – wie oben beschrieben – ähnliche Ergebnisse nun auch für zervikale Bandscheiben produzieren. Die Höhe der dGEMRIC-Indices fluktuierte jedoch von Patient zu Patient relativ stark und „Ausreißerwerte“ und größere Standardabweichungen fallen in einem über die Studienpopulation gemittelten Datensatz weniger ins Gewicht, sind jedoch, wie unsere *intrapersonale* Analyse zeigt, für den einzelnen Patienten durchaus relevant. Hinzu kommt das in jedem radiologischen Bildgebungsverfahren auftretende Problem der Artefaktbildung. Boos et al. konstatieren in ihrer Studie aus dem Jahre 2002, dass ein höheres Kontrastmittel-Enhancement schwer degenerativ veränderter Bandscheiben zum Teil durch Neovaskularisierung erklärt werden könne, die in Mikrofrakturen der Endplatten und Einrissen des Anulus fibrosus entstehe. Auch dies mag im Sinne einer „Verfälschung der Indices“ ein Grund dafür sein, dass sich die Höhe der dGEMRIC-Indices zwischen den nicht-operationswürdigen und den im Anschluss an die Bildgebung operativ entfernten

Bandscheiben innerhalb unserer Studiengruppe in lediglich 50.94% signifikant voneinander unterscheidet.

Außer Frage steht, dass der Terminus „nicht-operationswürdig“ nicht mit dem Terminus „gesund“ gleichgesetzt werden kann und dass auch die (noch) nicht-operationswürdigen zervikalen Bandscheiben ebenfalls einer degenerativen Veränderung unterliegen, konnte durch die Einteilung der Bandscheiben entsprechend der verschiedenen Degenerationsgrade nach Miyazaki et al. (2008) gezeigt werden. Aus diesem Grund und in Zusammenschau mit den Ergebnissen der *interpersonalen* Auswertung sowie der genannten Studien, muss dieses Ergebnis vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass in dieser Arbeit mit dem GAG-Gehalt ein potenzieller Frühmarker in der Entstehung degenerativer Bandscheibenerkrankungen untersucht wird. Dementsprechend sollen Erniedrigungen des GAG-Gehaltes durch die dGEMRIC-Methode frühzeitig erfasst werden. In unserer Studienpopulation hatte dies zur Folge, dass sich die Indices von nicht-operationswürdigen, aber bereits degenerativ veränderten Bandscheiben und von im Anschluss operativ entfernten Bandscheiben innerhalb einer Person, lediglich in circa der Hälfte der Fälle signifikant voneinander unterschieden. Wie schon die oben beschriebene intersegmentale Auswertung lässt dieses Ergebnis die Vermutung zu, dass die Limitierung der dGEMRIC-Methode bei der Früherkennung zervikal-degenerativer Bandscheibenerkrankungen in der Trennschärfe liegt: Intradiskale degenerative Veränderungen mögen durch die dGEMRIC-Methode frühzeitig erkannt werden, ein quantitativer Bezug zum klinischen Ausmaß dieser degenerativen Veränderung scheint sich allerdings für den einzelnen Patienten nicht herstellen zu lassen.

#### 4.3 Korrelation der dGEMRIC-Indices mit der biochemischen Messung des GAG-Gehaltes

Die radiologische Quantifizierung des GAG-Gehaltes als dGEMRIC-Index und die Gegenüberstellung von dGEMRIC-Indices nicht-operationswürdiger und im Anschluss an die Bildgebung operativ entfernter Bandscheiben war Gegenstand der oben aufgeführten Interpretationen und Auswertungen. Ob es allerdings auch einen korrelativen Zusammenhang zwischen dGEMRIC und biochemischer Messmethode gibt, ist Thema der nun folgenden Auswertung:

In der Literatur existieren bereits einige wenige Publikationen zur dGEMRIC-basierten Quantifizierung des intradiskalen GAG-Gehaltes, die sich zumeist auf degenerativ veränderte lumbale Bandscheiben beziehen und zu kontroversen Ergebnissen kommen.

So führen Johannessen, Auerbach, Wheaton, Kurji, Borthakur und Reddy et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2006 unter Berufung auf Ibrahim et al. (1994) an, dass eine Limitation des dGEMRIC-Verfahrens in der erschwerten Diffusion des anionischen Kontrastmittels Gadolinium in die avaskuläre Bandscheibe liege und stellen als Alternativvorschlag die Messung der  $T_{1\rho}$ -Relaxationszeit im *Spin-lock* MRT zur Diskussion. In ihrer Studie weisen die Autoren eine starke lineare Korrelation zwischen sinkenden  $T_{1\rho}$ -Relaxationszeiten und steigenden Degenerationsgraden lumbaler Bandscheiben nach ( $r = -.76, p < .01$ ). Somit könne diese Technik sensitiv den GAG-Gehalt in lumbalen Bandscheiben detektieren. Vaga et al. (2008) konstatieren dagegen – ähnlich den Ergebnissen unserer *interpersonalen* Auswertung – deutliche Unterschiede zwischen  $\Delta T_1$ -Relaxationszeiten degenerativ veränderter und „normaler“ Bereiche lumbaler Bandscheiben und eine ebenfalls starke Korrelation ihrer dGEMRIC- und biochemischen Messungen ( $r = .73, p < .0001$ ). Im Unterschied zu unserer Studie wendeten die Autoren ein modifiziertes dGEMRIC-Protokoll an, indem sie aus zwei separaten MR-Akquirierungsschritten (unmittelbar vor und 3.5 Stunden nach Kontrastmittelgabe) ein sogenanntes  $\Delta T_1$  parametrisches Bild aus der Differenz der  $T_1$  parametrischen Bilder beider MR-Untersuchungen berechneten. Die Idee dahinter war, dass die Differenz zweier Messungen besser die störende Kontrastmittelaaffektion minimieren könne (Vaga et al., 2008). Eine Korrelation zwischen  $T_{1\text{POST-ENH}}$  Messungen (einmalige Messung nach KM-Applikation) und biochemisch quantifiziertem GAG-Gehalt sei in vorausgegangenen Studien bisher nicht nachgewiesen worden (Vaga et al., 2008). Laut Meinung der Autoren würden Nachteile ihrer Methodik in der aufwendigen Repositionierung der Patienten vor der zweiten dGEMRIC-Aufnahme liegen, denn eine von der ersten Aufnahme abweichende Position würde störende Artefakte verursachen. Zudem wurde jede untersuchte und mit dGEMRIC-Indices vermessene Bandscheibe in 60 ROIs eingeteilt. Dies sei zwar für Studienzwecke optimal, jedoch klinisch kaum praktikabel, weshalb sie in einer anschließenden Studie eine Reproduzierbarkeit der oben genannten Ergebnisse bei nur zwölf untersuchten ROIs überprüften und bestätigten (Vaga et al., 2009). Außerdem fokussierten sich



die Autoren in ihrer Studie auf den Anulus fibrosus der lumbalen Bandscheiben, während in unserer Arbeit beide Bandscheibenanteile gleichermaßen begutachtet sowie potenzielle Unterschiede in der Verteilung ihres intradiskalen GAG-Gehaltes untersucht wurden. Sugawara et al. (2012) kommen in ihrer Tierstudie an Kaninchen darüber hinaus zu dem Schluss, dass die dGEMRIC-Methode schon frühe degenerative Veränderungen der extrazellulären Matrix vor allem im Nucleus pulposus lumbaler Bandscheiben demaskieren könne, nachdem sie ebenfalls eine signifikante Korrelation ( $r = -.327$ ) zwischen  $\Delta T_1$ -Relaxationszeiten und dem biochemisch bestimmten GAG-Gehalt nachgewiesen hatten.

In Anlehnung an diese prälaminaeren Untersuchungsergebnisse und offen gebliebenen Fragestellungen insbesondere zur Anwendbarkeit der dGEMRIC-Methode an zervikalen humanen Bandscheiben hatte diese Studie zum Ziel, eine mögliche Korrelation zwischen präoperativ gemessenen dGEMRIC-Indices (einmalige Messung nach KM-Applikation =  $T_{1\text{POST-ENH}}$  in ms) und postoperativ quantifiziertem biochemischem GAG-Gehalt in  $\mu\text{g GAGs/mg Gewebe}$  als „histologischem Kontrollwert“ zu überprüfen. Die dazu durchgeführte Korrelationsrechnung nach Spearman lieferte das Ergebnis einer signifikanten, moderaten, lokaläquivalenten Korrelation ( $r = .376$ ,  $p < .001$ ).

Demzufolge können wir auch in unserer Pilotstudie einen Zusammenhang zwischen beiden Messmethoden nachweisen. Bei der Einordnung dessen muss allerdings darauf verwiesen werden, dass dieser deutlich schwächer ausgeprägt ist, als in den oben beschriebenen Vorstudien an lumbalen Bandscheiben (vgl. Vaga et al., 2008; Vaga et al., 2009; Sugawara et al., 2012).

Um nachfolgend auch eine radiologische Konkordanz in der Bewertung der *degenerative disk disease* (DDD) zu überprüfen, führten wir ferner eine Korrelationsrechnung zwischen den pro Bandscheibe gemittelten dGEMRIC-Indices und den Degenerationsgraden der nach Miyazaki et al. (2008) im  $T_2$ -gewichteten MR-Bild klassifizierten Bandscheiben durch. Niinimäki et al. (2006) folgten wie oben beschrieben einer ähnlichen Idee und stellten in ihrer *in vivo* Studie bereits einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der  $T_1$ -Relaxationszeit und dem Grading der Bandscheibendegeneration in Nuclei pulposi lumbaler humaner Bandscheiben nach Pfirrmann et al. (2001) fest. In unserer Arbeit konnten wir mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman eine moderate negative Korrelation zwischen der Gradeinteilung der

zervikalen Bandscheiben nach dem Klassifikationssystem von Miyazaki et al. (2008) und den gemittelten dGEMRIC-Indices derselben Bandscheibe verzeichnen ( $r = -0.333$ ,  $p < .05$ ). Je höher also der Degenerationsgrad nach Miyazaki et al. (2008) ausfiel, desto geringer waren die dGEMRIC-Indices der betreffenden Bandscheibe.

Letztendlich haben beide MR-Methoden den Anspruch, frühzeitig degenerative Veränderungen innerhalb der zervikalen Bandscheibe zu demarkieren. Der moderate Zusammenhang mag dies gewissermaßen einerseits bestätigen, zeigt jedoch andererseits auf, dass die Methodik der Detektion anhand makroskopisch fassbarer Strukturveränderungen nach Miyazaki et al. (2008) auf der einen Seite und der Bestimmung ultrastruktureller, biochemischer Veränderungen auf der anderen Seite (dGEMRIC-Methodik) einer völlig unterschiedlichen Herangehensweise entspricht.

#### 4.4 Postoperativer Langzeitverlauf

Neben der intensiven Beschäftigung mit einer potenziellen Methode zur frühzeitigen nicht-invasiven Diagnostik degenerativer zervikaler Bandscheibenerkrankungen, bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit darin, den Langzeitverlauf der klinischen Beschwerdesymptomatik der Patienten nach zervikalem, diskogen betontem Kompressionssyndrom der Nervenwurzel und durchgeführter ACDF-Operation zu bewerten. Zur Beurteilung dessen wurden die klinischen Scores *VAS Nacken* bzw. *VAS Arm/Schulter* hinzugezogen, die in der Literatur als aussagekräftige, wenn auch subjektive Parameter zusammen mit der ihr verwandten algesimetrischen Numerischen Ratingskala (NRS) zur Messung des therapeutisch-operativen Erfolgs breite Anwendung finden (vgl. Massel et al., 2016; O'Neill et al., 2016; Wang et al., 2016). Basierend auf der Durchführung eines algesimetrischen Prä-Post-OP-Vergleiches, konnten wir eine signifikante Divergenz sowohl in Bezug auf den Nackenschmerz ( $p = .001$ ), als auch auf den Arm- und Schulterschmerz ( $p = .003$ ) durch die ACDF-Operation im Dreijahres-Langzeitverlauf bilanzieren, die hier im Sinne einer postoperativen Schmerzreduktion zu verstehen ist. Eine solche Verbesserung der Schmerzsymptomatik ist ebenfalls Ergebnis der oben genannten Studien über die Beurteilung der ACDF-Operationsmethode (vgl. Massel et al., 2016; Wang et al., 2016; O'Neill et al., 2016), die den Stellenwert der ACDF-Operation als therapeutischen Goldstandard in der Behandlung des zervikalen, radikulären Kompressionssyndroms als gerechtfertigt erscheinen lassen.

Demgegenüber konnten wir einen korrelativen Zusammenhang zwischen den präoperativ erhobenen VAS-Scores für den Bereich des Nackens und gemittelten dGEMRIC-Indices zum festgelegten Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  nicht feststellen. Zur Einordnung dieses Ergebnisses sei auf die hinlänglich bekannte und mitunter gravierende Differenz zwischen klinisch-subjektiver Beschwerdesymptomatik und radiologischem Bildbefund verwiesen. Dieser Sachverhalt scheint also auch in unserer Studienpopulation Bestätigung zu finden.

#### 4.5 Limitationen der Studie

Wie in der Diskussion bereits kurz angesprochen und letztlich für alle radiologischen Studien geltend, muss zunächst die uneingeschränkte Reliabilität der (dGEMRIC-) Messdaten kritisch hinterfragt werden. Boos et al. (2002) beschreiben in ihrer Studie ein höheres Kontrastmittel-Enhancement schwer degenerativ veränderter Bandscheiben, das zum Teil durch eine Neovaskularisierung erklärt werden könne, die in Mikrofrakturen der Endplatten und Einrissen des Anulus fibrosus entstehe. Die Konsequenz dessen bestünde folglich in „falsch zu niedrig“ gemessenen dGEMRIC-Indices innerhalb der schwer degenerativ veränderten Bandscheiben. Dem Scoring nach Miyazaki et al. (2008) zufolge sind in unserer Studienpopulation davon jedoch nur wenige und gleichermaßen im Anschluss operativ entfernte wie nicht-operationswürdige zervikale Bandscheiben betroffen.

Zudem wurde die sichere Unterscheidbarkeit von Nucleus pulposus und Anulus fibrosus in der MR-Bildgebung durch solche stark degenerativ veränderten Bandscheiben erschwert. Gleiches galt auch für die Bildauflösung im 3-Tesla-MRT, in der die Abgrenzung zwischen zervikaler Bandscheibe und Wirbelkörperdeckplatte zuweilen schwierig war. Weil Knochenmaterial insgesamt eine geringere  $T_1$ -Zeit in Millisekunden als das knorpelige Bandscheibengewebe aufweist, hätte bei einer Teilschnittsmessung von Wirbelkörperdeckplatten eine schwerere degenerative Veränderung der Bandscheibe vorgetäuscht werden können. Eine bessere Bildauflösung hätte also eine noch größere Datenakquirierung ermöglicht, denn in Ermangelung einer Alternative wurde die Orientierung an Schnittbildebene mit „Sicherheitsabstand“ zum jeweils anderen Bandscheibenanteil sowie zu den Wirbelkörpern gewählt.

Des Weiteren erfasste die ROI-Analyse lediglich durchschnittliche  $T_1$ -Werte innerhalb einer umschriebenen Fläche. Kleine, unter Umständen jedoch bedeutende Schwankungen in der  $T_1$ -Zeit konnten so möglicherweise nicht miterfasst werden.

Eine weitere Limitierung dieser wie auch gleichgearteter Studien besteht zudem in der operativen Entnahme der degenerativ veränderten Bandscheiben, die trotz größtmöglicher Vorsicht zu einer mechanischen Destruktion ihres Gewebes und damit auch ihrer Mikrostruktur, den Proteoglykanen, führen kann. Die Folge dessen könnte in einem biochemisch „falsch zu niedrig“ gemessenen GAG-Gehalt bestehen. Spekulativ könnte also eine höhere Korrelation zwischen präoperativ gemessenen dGEMRIC-Indices und postoperativ biochemisch bestimmtem GAG-Gehalt bei völliger Intaktheit des Bandscheibengewebes angenommen werden. Die mit  $N = 9$  relativ geringe Anzahl an Studienpatienten erschwerte die Detektion potenzieller „Ausreißerergebnisse“, ist jedoch der Tatsache geschuldet, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Pilotstudie handelt.

#### 4.6 Schlussfolgerungen

Degenerative Erkrankungen zervikaler Bandscheiben stellen ein weit verbreitetes und sozioökonomisch relevantes Krankheitsbild dar. Gleichzeitig besteht jedoch eine Disparität zwischen dem derzeitigen diagnostischen Standard, welcher makroskopisch sichtbare Strukturveränderungen erfasst (vgl. Klassifikationssystem degenerativer zervikaler Bandscheibenveränderungen nach Miyazaki et al., 2008) und dem Wissen um die Pathogenese durch Schädigungen der strukturgebenden sauren Glykosaminoglykane (GAGs) und in Folge dessen ein Absinken des GAG-Gehaltes auf biochemischer Ebene (Antonίου et al., 1996; Roughley, et al., 2002; Sieber et al., 2004; Wang et al., 2007). Seit einigen Jahren steht uns das neuartige dGEMRIC-Bildgebungsverfahren zur Verfügung, das den Anspruch hat, genau diesen GAG-Gehalt indirekt in Knorpelgewebe bestimmen zu können (Bashir et al., 1996; Bashir et al., 1997; Bashir et al., 1999; Burstein et al., 2001; Gray et al., 2008; Matzat et al., 2013). Diese Ausgangskonstellation bietet großen Anreiz, mehr über das intradiskale Verteilungsmuster der Glykosaminoglykane herauszufinden und zu untersuchen, ob der GAG-Gehalt der zervikalen Bandscheibe als radiologisch messbare biochemische Zusatzinformation eine klinische Relevanz im Sinne eines Frühmarkers intradiskaler, degenerativer Veränderungen haben kann, möglicherweise mit der Konse-

quenz eines veränderten Therapieregimes. Dieser Intention folgend haben wir mittels des dGEMRIC-Verfahrens den GAG-Gehalt innerhalb von zervikalen Bandscheiben indirekt als (dGEMRIC-)Index gemessen und mit der biochemisch erfolgten Quantifizierung des GAG-Gehaltes im Anschluss operativ entfernter zervikaler Bandscheiben korrelativ verglichen.

Zunächst konstatierten wir bei der Auswertung der dGEMRIC-Daten höhere Indices (in ms) innerhalb des Nucleus pulposus (NP) gegenüber dem Anulus fibrosus (AF) ( $p < .01$ ). Dieses Messergebnis stimmt sowohl mit Erkenntnissen aus histologischen (vgl. Urban et al., 2000) wie auch thematisch ähnlichen radiologischen Vorstudien (vgl. Schleich et al., 2016) überein und zeigt die Reproduzierbarkeit dieses Sachverhaltes auch in der dGEMRIC-Bildgebung auf. Besonders interessiert hat uns im Anschluss daran die bisher noch kaum untersuchte Art und Weise der Verteilung des zervikal-intradiskalen GAG-Gehaltes. Bei tiefergehender Betrachtung dessen in der dGEMRIC-Bildgebung und Aufteilung beider Bandscheibenanteile in je sechs Kompartimente konnten wir zeigen, dass sich der GAG-Gehalt im Nucleus pulposus gegenüber dem Anulus fibrosus sehr homogen erhöht darstellte, nämlich in elf der zwölf gebildeten Kompartimente ( $p < .05$ ). Bei diesem Vorgehen orientierten wir uns methodisch an dem 2009 von Vaga et al. vorgeschlagenen „Divisionsschema“ des Anulus fibrosus in lumbalen Bandscheiben, wendeten dieses allerdings auf die gesamte und zudem zervikale Bandscheibe an. Daran anschließend teilten wir die später operativ entnommenen zervikalen Bandscheiben in je vier Quadranten auf und verzeichneten auf diese Weise, dass der GAG-Gehalt im Nucleus pulposus gegenüber dem Anulus fibrosus vor allem im ventralen Bandscheibenabschnitt erhöht war. Hypothetisch führten wir dies auf eine dorsal höhere axiale Belastung bei schon physiologisch lordotischer Haltung der Halswirbelsäule zurück. Der korrelative Vergleich zwischen der Bestimmung des GAG-Gehaltes durch die nicht-invasive dGEMRIC-Methode und der biochemischen Quantifizierung als „Kontrollwert“ ergab, ähnlich den Ergebnissen themenverwandter Vorstudien an lumbalen Bandscheiben (vgl. Vaga et al., 2008; Vaga et al., 2009), einen signifikanten Zusammenhang, der allerdings „nur“ moderat ausgeprägt war ( $r = .376$ ,  $p < .01$ ) und sich somit schwächer als in den genannten Vorstudien präsentierte. Zuletzt untersuchten wir, inwieweit die dGEMRIC-Methode übereinstimmend mit dem Klassifikationssystem nach Miyazaki et al. (2008) – der derzeit üblichen Diagnostik im  $T_2$ -gewichteten MR-Bild – degenerative Bandscheibenveränderungen demaskieren konnte. Als Ergebnis erhielten wir, ebenfalls

übereinstimmend mit thematisch komparablen Vorstudien an lumbalen Bandscheiben (vgl. Niinimäki et al., 2006) eine moderate (negative) Korrelation ( $r = -.33$ ,  $p < .05$ ), interpretierbar durch die radiologisch unterschiedliche Herangehensweise und den damit verbundenen Störfaktoren bei gleicher diagnostischer Intention.

Zusammenfassend konnten wir in mehreren Analysen sowohl Messergebnisse feststellen, die mit Resultaten histologischer (vgl. Antoniou et al., 1996; Urban et al., 2000; Roughley et al., 2002; Sieber et al., 2004; Wang et al., 2007) wie vergleichbarer radiologischer (vgl. Niinimäki et al., 2006; Vaga et al., 2008; Vaga et al., 2009; Schleich et al., 2016) Vorstudien an humanen – allerdings vorwiegend lumbalen – Bandscheiben übereinstimmen, als auch einige neue, in der Literatur bisher kaum beschriebene Ansatzpunkte, wie beispielsweise die Untersuchung, inwieweit der GAG-Gehalt gemessen als dGERMIC-Index in gesunden und degenerativ veränderten zervikalen Bandscheiben homogen verteilt ist, aufwerfen und interpretieren. Eine quantitative Bewertung des klinischen Ausmaßes der zervikal-degenerativen Bandscheibenveränderungen in Form eines absoluten Zahlenwertes konnten wir in unserer Pilotstudie jedoch aufgrund mangelnder Trennschärfe von Indices, die *intrapersonal* in unterschiedlich schwer degenerativ veränderten Bandscheiben gemessen wurden, nicht treffen, sodass auch trotz der nachweislich lokaläquivalenten Übereinstimmung mit biochemischen Messergebnissen die dGEMRIC-Methode als Instrument zur nicht-invasiven Früherkennung degenerativer Veränderungen in zervikalen humanen Bandscheiben auf dem Prüfstand bleiben muss.

## 5. Zusammenfassung

Wir wissen heute, dass sich Verschleiß in der humanen Bandscheibe frühzeitig in einer Verminderung des Glykosaminoglykangehaltes (GAG-Gehalt) ausdrückt (Antonou et al., 1996). Mit der dGEMRIC-Technik steht uns neuerdings ein Bildgebungsverfahren zur Verfügung, das den Anspruch hat, genau diesen GAG-Gehalt indirekt in Knorpelgewebe bestimmen zu können (Burstein et al., 2001). Seine Anwendbarkeit und klinische Eignung als Methode zur nicht-invasiven Früherkennung degenerativer zervikaler Bandscheibenveränderungen ist bislang jedoch kaum erforscht. Diese Disparität bietet reichlich Forschungsanreiz, gerade vor dem Hintergrund potenzieller therapeutischer Konsequenzen und stellt das zentrale Thema dieser Pilotstudie dar.

Diesem Projektziel folgend, konnte zunächst der GAG Gehalt in operativ entfernten zervikalen Bandscheiben biochemisch quantifiziert und im Anschluss daran eine lokaläquivalente, signifikante, moderate Korrelation ( $r = .376$ ,  $p < .01$ ) zu den dGEMRIC-Messdaten (Indices) nachgewiesen werden. Bei tiefergehender Betrachtung der Verteilung des zervikal-intradiskalen GAG-Gehaltes durch weitere Auswertungen der dGEMRIC-Indices zeigte sich u.a., dass die im Anschluss an die präoperative Bildgebung nicht operativ entfernten gegenüber den operationswürdigen Bandscheiben sehr homogen holodiskal einen signifikant höheren GAG-Gehalt aufwiesen ( $p < .05$ ). Zudem konnte herausgearbeitet werden, dass der zervikal-intradiskale GAG-Gehalt einem regionenspezifischen Muster in Form eines ventral-dorsal Gefälles zu unterliegen scheint – anatomisch-pathophysiologisch erklärbar durch die lordotische Haltung der Halswirbelsäule.

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse erwies sich die dGEMRIC-Bildgebung in der *intrapersonalen* Quantifizierung des GAG-Gehaltes von in unterschiedlichem Ausmaß degenerativ veränderten zervikalen Bandscheiben jeweils eines Patienten als nicht ausreichend trennscharf, sodass ihre klinische Praktikabilität als Methode zur Früherkennung degenerativer zervikaler Bandscheibenveränderungen limitiert zu sein scheint.

Schlüsselwörter: dGEMRIC, GAG-Gehalt, *degenerative disk disease*, zervikale Bandscheibe

## 6. Literaturverzeichnis

- Adams, M.A., Roughley, P.J. (2006): *What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?* Spine 31 (18): 2151-2161.
- Ahn, N.U., Ahn, U.M., An, H.S. (2007): *Mechanical neck pain and cervicogenic headache.* Neurosurgery 60: 1-27.
- Akansel, G., Haughton V.M., Papke R.A., Censky S. (1997): *Diffusion into human intervertebral disks studied with MR and gadoteridol.* American Journal of Neuroradiology 18: 443-445.
- Akmal, M., Kesani, A., Anand, B., Singh, A., Wiseman, M., Goodship, A. (2004): *Effect of nicotine on spinal disc cells: a cellular mechanism for disc degeneration.* Spine 29: 568-75.
- 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.* Journal of Clinical Investigation 98: 996-1003.
- Aufdermaur, M., Fehr, K., Lesker, P., Silberberg, R. (1980): *Quantitative histochemical changes in intervertebral discs in diabetes.* Experimental Cell Biology 48: 89-94.
- Aufdermaur, M.: *Bandscheibendegenerationen und ihre Folgen.* In: Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E. (Hrsg.): *Spezielle pathologische Anatomie. Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren.* Springer, Berlin-New York, 1984, 1051.
- Bashir, A., Gray, M.L., Burstein, D. (1996): *Gd-DTPA2 as a measure of cartilage degradation.* Magnetic Resonance in Medicine 36: 965-973.
- Bashir, A., Gray, M.L., Boutin, R.D., Burstein, D., (1997): *Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MR imaging.* Radiology 205: 551-558.



- Bashir, A., Gray, M.L., Hartke, J., Burstein, D. (1999): *Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI*. *Magnetic Resonance in Medicine* 41: 857-865.
- Bauer, R., Kerschbaumer, F., Poisel, S., Härle, A.: *Zugangswege, vordere Zugänge*. In: Bauer, R., Dick, W., Eisenschenk, A., Härle, A., Hehne, H.J., Kerschbaumer, F., Kotz, R., Louis, R., Reulen, H.J., Sauer, H., Weber, U., Wirth, C.J., Zielke, K. (Hrsg.). *Orthopädische Operationslehre - Wirbelsäule*. Thieme, Stuttgart, 1991, 1-12.
- Bekkers, J.E.J., Bartels, L.W., Benink, R.J., Tsuchida, A.I., Vincken, K.L., Dhert, W.J.A., Creemers, L.B., Saris, D.B. (2013): *Delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) can be effectively applied for longitudinal cohort evaluation of articular cartilage regeneration*. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 21 (7): 943-949.
- Bertagnoli, R., Kumar, S. (2002): *Indications for full prosthetic disc arthroplasty: a correlation of clinical outcome against a variety of indications*. *European Spine Journal* 11: 131-136.
- Bibby, S.R., Jones, D.A., Lee, R.B., Yu, J., Urban, J.P.G. (2001): *The pathophysiology of the intervertebral disc*. *Joint Bone Spine* 68: 537-542.
- Bittersohl, B., Hosalkar, H.S., Hesper, T., Tiderius, C.J., Zilkens, C., Krauspe, R. (2015): *Advanced Imaging in Femoroacetabular Impingement: Current State and Future Prospects*. *Frontiers in Surgery* 2: 34.
- Boden, S.D., Balderston, R.A., Heller, J.G., Hanley, E.N.Jr., Zigler, J.E. (2004): *An AOA critical issue. Disc replacements: this time will we really cure low-back and neck pain?* *The Journal of Bone & Joint Surgery* 86: 411-422.
- Bogduk, N., Mercer, S. (2000): *Biomechanics of the cervical spine. I: Normal kinematics*. *Clinical Biomechanics* 15 (9), 633-648.
- Boos, N., Weissbach, S., Rohrbach, H., Weiler, C., Spratt, K.F., Nerlich, A.G. (2002): *Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science*. *Spine* 27: 2631-2644.

- Buckwalter, J.A. (1995): *Aging and degeneration of the human intervertebral disc*. Spine 20: 1307-14.
- Buddecke, E. (1975): *Altersveränderungen der Proteoglykane*. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 59: 43-51.
- Burstein, D., Velyvis, J., Scott, K.T., Stock, K.W., Kim, Y.J., Jaramillo, D., Boutin, R.D., Gray, M.L. (2001): *Protocol issues for delayed Gd(DTPA)<sub>2</sub>-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage*. Magnetic Resonance in Medicine 45: 36-41.
- Cassidy, J.J., Hiltner, A., Baer, E. (1989): *Hierarchical structure of the intervertebral disc*. Connective Tissue Research 23: 75-88.
- Chen, C., Huang, M., Han, Z., Shao, L., Xie, Y., Wu, J., Zhang, Y., Xin, H., Ren, A., Guo, Y., Wang, D., He, Q., Ruan, D. (2014): *Quantitative T2 magnetic resonance imaging compared to morphological grading of the early cervical intervertebral disc degeneration: an evaluation approach in asymptomatic young adults*. In: PLoS ONE 9 (2), e87856.
- Clark, C.R., Ducker, T.B. (1998): *The Cervical Spine*. Cervical Spine Research Society Editorial Committee. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, xx: 1003.
- Cloward, R.B. (1958): *The anterior approach for removal of ruptured cervical disks*. Journal of Neurosurgery 15: 602-617.
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): *Patienteninformationen, Halswirbelsäulenerkrankungen*. Online verfügbar unter: <http://www.dgnc.de/dgnc-homepage/patienteninformationen/halswirbelsaeulenerkrankungen.html>, zuletzt abgerufen am **01.02.2017**.
- Doita, M., Kanatani, H., Harada, T., Mizuno, K. (1996): *Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine*. Spine 21: 235-41.
- Eurospine: *Spine Tango*. Online verfügbar unter: <http://www.eurospine.org/spine-tango.htm>, zuletzt abgerufen am **01.02.2017**.

- Feng, H., Danfelter, M., Strömquist, B., Heinegård, D. (2006): *Extracellular matrix in disc degeneration*. The Journal of Bone & Joint Surgery American Volume 88 (2): 25-29.
- Ferrara, L.A. (2012): *The biomechanics of cervical spondylosis*. Advances in Orthopedics, Article ID: 493605.
- Freemont, T.J., LeMaitre, C., Watkins, A. (2001): *Degeneration of intervertebral discs: current understanding of cellular and molecular events, and implications for novel therapies*. Expert Reviews in Molecular Medicine 29: 1-10.
- Garvey, T.A., Eismont, F.J. (1991): *Diagnosis and treatment of cervical radiculopathy and myelopathy*. Orthopaedic Review 20: 595-603.
- Goldschlager, T., Rosenfeld, J.V., Young, I.R., Jenkin, G. (2009): *Anterior cervical discectomy and fusion in the ovine model*. Journal of Visualized Experiments 32: 1548.
- Gray, M.L., Burstein, D., Kim, Y.J., Maroudas, A. (2008): *Magnetic resonance imaging of cartilage glycosaminoglycan: basic principles, imaging technique, and clinical applications*. Journal of Orthopaedic Research 26 (3): 281-291.
- Grochulla, F., Ghezala, K.B.: *Degenerative Erkrankungen. Rückenschmerz und degenerative Bandscheibenerkrankung*. In: Börm, W., Meyer, F. (Hrsg.): Spinale Neurochirurgie: Operatives Management von Wirbelsäulenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart, 2009, 55-65.
- Gruber, H.E., Hanley, E.N.Jr. (1998): *Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls*. Spine 23: 751-757.
- Guerin, H.A.L., Elliott, D.M.: *Structure and Properties of Soft Tissues in the Spine*. In: Kurtz, S.M., Edidin, A.A. (Hrsg.): Spine Technology Handbook. Elsevier Academic Press, Burlington (MA), 2006, 35-62.
- Hadjipavlou, A.G., Tzermiadianos, M.N., Bogduk, N., Zindrick, M.R. (2008): *The pathophysiology of disc degeneration: a critical review*. The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume 90 (10): 1261-1270.

- Herget, G.W.; Adler, C.P. (2000): *Die Bandscheibe in Anatomie und Pathologie*. Versicherungsmedizin 52: 179-184.
- Hilibrand, A.S., Robbins, M. (2004): *Adjacent segment degeneration and adjacent segment disease: the consequences of spinal fusion?* The Spine Journal 4: 190-194.
- Hisey, M.S., Bae, H.W., Davis, R., Gaede, S., Hoffman, G., Kim, K., Nunley, P.D., Peterson, D., Rashbaum, R., Stokes, J. (2014): *Multi-center, prospective, randomized, controlled investigational device exemption clinical trial comparing Mobi-C Cervical Artificial Disc to anterior discectomy and fusion in the treatment of symptomatic degenerative disc disease in the cervical spine*. International Journal of Spine Surgery 8: 7.
- Hukins, D.W.L.: *Collagen Orientation*. In: Hukins, D.W.L. (Hrsg.): *Connective tissue matrix*, Macmillan, London, 1984, 211-239.
- Iatridis, J.C., Burstein, D.; Munasinghe, J. (2003): *MRI Assessment of Intervertebral Disc Composition And Structure*. 49th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society: Poster #1148.
- Ibrahim, M.A., Haughton, V.M., Hyde, J.S. (1994): *Enhancement of intervertebral disks with gadolinium complexes: Comparison of an ionic and a nonionic medium in an animal model*. American Journal of Neuroradiology 15: 1907-1910.
- Johannessen, W., Auerbach, J.D., Wheaton, A.J., Kurji, A., Borthakur, A., Reddy, R., Elliott, D.M. (2006): *Assessment of human disc degeneration and proteoglycan content using T1rho-weighted magnetic resonance imaging*. Spine 31 (11): 1253-1257.
- Johnson, W.E., Eisenstein, S.M., Roberts, S. (2001): *Cell cluster formation in degenerate lumbar intervertebral discs is associated with increased disc cell proliferation*. Connective Tissue Research 42: 197-207.
- Kanemoto, M., Hukuda, S., Komiya, Y., Katsuura, A., Nishioka, J. (1996): *Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 human intervertebral discs*. Spine 21: 1-8.

- Kang, J.D., Georgescu, H.I., McIntyre-Larkin, L., Stefanovic-Racic, M., Donaldson, W.F.3rd, Evans, C.H. (1996): *Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2*. Spine 21: 271-7.
- Kang, J.D., Stefanovic-Racic, M., McIntyre, L.A., Georgescu, H.I., Evans, C.H. (1997): *Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation: contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases*. Spine 22: 1065-73.
- 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*. European Spine Journal 15 (6): 732-741.
- Kirkaldy-Willis, W.H., Wedge, J.H., Yong-Hing, K., Reilly, J. (1978): *Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis*. Spine 3: 319-328.
- Kobayashi, M., Squires, G.R., Mousa, A., Tanzer, M., Zukor, D.J., Antoniou, J., Feige, U., Poole, A.R. (2005): *Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritis cartilage*. Arthritis & Rheumatology 52:128-35.
- Lee, R.B., Wilkins, R.J., Razaq, S., Urban, J.P.G. (2002): *The effect of mechanical stress on cartilage energy metabolism*. Biorheology 39: 133-143.
- Machino, M., Yukawa, Y., Imagama, S., Ito, K., Katayama, Y., Matsumoto, T., Inoue, T., Ouchida, J., Tomita, K., Ishiguro, N., Kato, F. (2016): *Age-Related and degenerative Changes in the Osseous Anatomy, Alignment, and Range of Motion of the cervical Spine: A Comparative Study of Radiographic Data From 1016 Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy and 1230 Asymptomatic Subjects*. Spine 41 (6): 476-482.
- Mamisch, T.C., Dudda, M., Hughes, T., Burstein, D., Kim, Y.J. (2008): *Comparison of delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) using inversion recovery and fast T1 mapping sequences*. Magnetic Resonance in Medicine 60 (4): 768-773.

- Marchand, F., Ahmed, A.M. (1990): *Investigation of the laminate structure of lumbar disc anulus fibrosus*. Spine (15): 402-410.
- Marchi, L., Abdala, N., Oliveira, L., Amaral, R., Coutinho, E., Pimenta, L. (2013): *Radiographic and clinical evaluation of cage subsidence after stand-alone lateral interbody fusion*. Journal of Neurosurgery: Spine 19 (1): 110-118.
- Maroudas, A.: *Physicochemical properties of articular cartilage*. In: Freeman, M.A.R. (Hrsg.): Adult Articular Cartilage. 2nd Edition. Pitman Medical, Kent, 1979, 215–290.
- Massel, D.H., Mayo, B.C., Bohl, D.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*. Spine (Phila Pa 1976): [Epub ahead of print].
- Masuhr, K.F., Neumann, M.: *Die neurologische Untersuchung*. In Bob A., Bob K. (Reihenhrsg.): Neurologie. Thieme, Stuttgart, 2007, 69-71.
- Matzat, S.J., van Tiel, J., Gold, G.E., Oei, E.H.G. (2013): *Quantitative MRI techniques of cartilage composition*. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery 3 (3): 162-174.
- Matsumoto, M., Okada, E., Ichihara, D., Watanabe, K., Chiba, K., Toyama, Y., Fujiwara, H., Momoshima, S., Nishiwaki, Y., Iwanami, A., Ikegami, T., Takahata, T., Hashimoto, T. (2010): *Anterior cervical decompression and fusion accelerates adjacent segment degeneration: comparison with asymptomatic volunteers in a ten-year magnetic resonance imaging follow-up study*. Spine 35: 36-43.
- McKenzie, C.A., Williams, A., Prasad, P.V., Burstein, D. (2006): *Three-dimensional delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) at 1.5T and 3.0T*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 24 (4): 928-933.
- McLaughlin, M.R., Haid, R.W.Jr., Rodts, G.E.Jr., Winn, W.: *Anterior Cervical Approaches: Exposure and Releasing Techniques*. In: McLaughlin, M.R., Haid, R.W.Jr., Rodts, G.E.Jr. (Hrsg.). Atlas of Cervical Spine Surgery. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, 41-51.

- Meier, O., Zenner, J., Ferraris, L., Hempfing, A., Koller, H. (2011): *Subaxiale degenerative Instabilität und spondylotische Myelopathie*. Orthopädie und Unfallchirurgie. Up2date 6 (2): 99-116.
- Miese, F.R., Ostendorf, B., Wittsack, H.J., Reichelt, D.C., Mamisch, T.C., Zilkens, C., Lanzman, R.S., Schneider, M., Scherer, A. (2010): *Metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis: delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage - a feasibility study*. Radiology 257 (2): 441-447.
- 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*. Journal of Spinal Disorders & Techniques 21 (4): 288-292.
- Modic, M.T., Masaryk, T.J., Ross, J.S., Carter, J.R. (1988): *Imaging of degenerative disk disease*. Radiology 168: 177-186.
- Morgan, S., Saifuddin, A. (1999): *MRI of the lumbar intervertebral disc*. Clinical Radiology 54:703-723.
- Muir, H. (1995): *The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules*. BioEssays 17 (12): 1039-1048.
- Nachemson, A., Lewin, T., Maroudas, A., Freeman, M.A. (1970): *In vitro diffusion of dye through the end-plates and anulus fibrosus of human lumbar intervertebral discs*. Acta Orthopaedica Scandinavia 41: 589-607.
- Nelson, D.L., Cox, M.M.: *Kohlenhydrate und Glycobiologie. Glycosaminoglykane sind Heteropolysaccharide der extrazellulären Matrix*. In: Nelson, D.L., Cox, M.M. (Hrsg.). Lehninger Biochemie. Springer Verlag, Heidelberg-Berlin, 2009, 331-333.
- Nguyen-minh, C., Haughton, V.M., Papke, R.A., An, H., Censky, S.C. (1998): *Measuring diffusion of solutes into intervertebral disks with MR imaging and paramagnetic contrast medium*. American Journal of Neuroradiology 19: 1781-1784.

- Niinimäki, J.L., Parviainen, O., Ruohonen, J., Ojala, R.O., Kurunlahti, M., Karppinen, J., Tervonen, O., Nieminen, M.T. (2006): *In vivo quantification of delayed gadolinium enhancement in the nucleus pulposus of human intervertebral disc*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 24 (4): 796-800.
- Oh, C.H., Kim, D.Y., Ji, G.Y., Kim, Y.J., Yoon, S.H., Hyun, D., Park, H., Park, H.C. (2014): *Cervical Arthroplasty for Moderate to Severe Disc Degeneration: Clinical and Radiological Assessments after a Minimum Follow-Up of 18 Months: Pfirrmann Grade and Cervical Arthroplasty*. Yonsei Medical Journal 55 (4): 1072-1079.
- 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*. Clinical Spine Surgery 29 (6): 234-241.
- Panagiotacopoulos, N.D., Pope, M.H., Krag, M.H., Block, R. (1987): *Water content in human intervertebral discs. Part I. Measurement by magnetic resonance imaging*. Spine 12 (9): 912-917.
- Pearce, R.H., Grimmer, B.J., Adams, M.E. (1987): *Degeneration and the chemical composition of the human lumbar intervertebral disc*. Journal of Orthopaedic Research 5 (2): 198-205.
- Pearse, R.H., Thompson, J.P., Beabout, G.M., Flak, B. (1991): *Magnetic resonance imaging reflects the chemical changes of aging degeneration in the human intervertebral disk*. Journal of Rheumatology Supplement 27: 42-43.
- Peng, B., Hao, J., Hou, S., Wu, W., Jiang, D., Fu, X., Yang, Y. (2006): *Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration*. Spine 31: 560-566.
- Penning, L., Wilmink, J.T. (1987): *Rotation of the cervical spine: a CT study in normal subjects*. Spine 12: 732-738.
- Perman, W.H., Bernstein, M.A., Sandstrom, J.C. (1989): *A method for correctly setting the rf flip angle*. Magnetic Resonance in Medicine 9(1): 16-24.



- Pfirschmann, C.W.A., Metzdorf, A., Zanetti, M., Hodler, J., Boos, N. (2001): *Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration*. Spine 26 (17): 1873-1878.
- Platzer, W.: *Systematische Anatomie des Bewegungsapparate. Zwischenwirbelscheiben*. In: Platzer, W. (Hrsg.). Taschenatlas Anatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2013, 54-55.
- Putz, R.: *Makroskopische Anatomie des Bewegungsapparates. Wirbelsäule*. In: Fleischauer, K., Staubesand, J., Zenker, W. (Hrsg.): Benninghoff Anatomie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1985, 253.
- Rajasekaran, S., Babu, J.N., Arun, R., Armstrong, B.R.W., Shetty, 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*. Spine 29 (23): 2654-2667.
- Rathert, J., Gerlach, R.: *Degenerative Wirbelsäulenerkrankungen*. In: Sitzer, M., Steinmetz, H. (Hrsg.): Lehrbuch Neurologie, Elsevier, München, 2011, 365-382.
- Rizkalla, G., Reiner, A., Bogoch, E., Poole, A.R. (1992): *Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease*. The Journal of Clinical Investigation 90 (6): 2268-2277.
- Roberts, S. (2002): *Disc morphology in health and disease*. Biochemical Society Transactions 30 (6): 864-869.
- Roberts, S., Evans, H., Trivedi, J., Menage, J. (2006): *Histology and pathology of the human intervertebral disc*. The Journal of Bone & Joint Surgery – American Volume 88 (2): 10-14.
- Roland, M., van Tulder, M. (1998) *Should radiologists change the way they report plain radiography of the spine?* Lancet 352: 229-230.

- Ross, J.S., Zepp, R., Modic, M.T. (1996): *The Postoperative Lumbar Spine: Enhanced MR Evaluation of the Intervertebral Disk*. American Journal of Neuro-radiology 17: 323-331.
- Rothman, R.H., Simeone, F.A. (1992): *The Spine*. Saunders, Philadelphia: 181.
- Roughley, P.J., Alini, M., Antoniou, J. (2002): *The role of proteoglycan in aging, degeneration and repair of the intervertebral disc*. Biochemical Society Transactions 30 (6): 869-874.
- Sambrook, P.M., MacGregor, A.J., Spector, T.D. (1999): *Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins*. Arthritis & Rheumatology 42: 366-372.
- Schäfer, F.K., Muhle, C., Heller, M. (2001): *Gelenkknorpel in der MR-Tomographie*. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 173: 279-288.
- Scheidler, J.: *Wirbelsäule und Spinalkanal*. In: Reiser, M., Kuhn, F.P., Debus, J. (Hrsg.), *Duale Reihe Radiologie*. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2006, 627-629.
- Schiebler, M.L., Grenier, N., Fallon, M., Camerino, V., Zlatkin, M., Kressel, H.Y. (1991): *Normal and degenerated intervertebral disk: in vivo and in vitro MR imaging with histopathologic correlation*. American Journal of Roentgenology 157: 93-97.
- Schirmer, M.: *Spinale Kompressionssyndrome*. In Schirmer, M. (Hrsg.): *Neurochirurgie*. Elsevier, München, 2005, 102-107.
- Schleich, C., Müller-Lutz, A., Zimmermann, L., Boos, J., Schmitt, B., Wittsack, H.J., Antoch, G., Miese, F. (2016): *Biochemical imaging of cervical intervertebral discs with glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging: feasibility and initial results*. Skeletal Radiology 45(1): 79-85.
- 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*. Spine 32 (18): 2005-2011.

- Schulte, E., Schumacher, U., Schünke, M., Voll, M., Wesker, K.: *Knochen, Bänder und Gelenke. Halswirbelsäule*. In: Schünke, M. (Hrsg.): *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem: Lernasatlas der Anatomie*, Thieme, Stuttgart, **2007**, 106-108.
- Sieber, A.N., Kostuik, J.P. (**2004**): *Concepts in nuclear replacement*. *The Spine Journal* 4: 322-324.
- Sigurdsson, U., Siversson, C., Lammentausta, E., Svensson, J., Tiderius, C.J., Dahlberg, L.E. (**2014**): *In vivo transport of Gd-DTPA2- into human meniscus and cartilage assessed with delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC)*. *BMC Musculoskeletal Disorders* 15: 226.
- Sitte, I., Kathrein, A., Pedross, F., Freund, M.C., Pfaller, K., Archer, C.W. (**2012**): *Morphological changes in disc herniation in the lower cervical spine: an ultrastructural study*. *European Spine Journal* 21 (7): 1396-1409.
- Smith, L.J., Nerurkar, N.L., Choi, K.S., Harfe, B.D., Elliott, D.M. (**2011**): *Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: lessons from development*. *Disease Models & Mechanisms* 4 (1): 31-41.
- Smith, G.W., Robinson, R.A. (**1958**): *The Treatment of Certain Cervical-Spine Disorders by Anterior Removal of the Intervertebral Disc and Interbody Fusion*. *The Journal of Bone & Joint Surgery, American Volume* 40 (3): 607-624.
- Song, K.J., Song, J.S., Kim, D.Y., Shim, D.G., Lee, K.B. (**2014**): *Efficacy of combined anteroposterior fusion with no plate versus anterior fusion alone with cage and plate for multilevel degenerative cervical disease*. *The Spine Journal* 14 (4): 598-603.
- Sowa, G., Vadalà, G., Studer, R., Kompel, J., Iucu, C., Georgescu, H. et al. (**2008**): *Characterization of intervertebral disc aging: longitudinal analysis of a rabbit model by magnetic resonance imaging, histology, and gene expression*. *Spine* 33 (17):1821-1828.

- Sugawara, A., Murakami, H., Yoshida, S., Akasaka, T., Shimamura, T. (2012): *Quantitative assessment of early lumbar intervertebral disc degeneration using axial T2 mapping and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (dGEMRIC)*. Orthopaedic Research Society, Annual Meeting, Poster # 0445.
- Swartz, E.E., Floyd, R.T., Cendoma, M. (2005): *Cervical Spine Functional Anatomy and the Biomechanics of Injury Due to Compressive Loading*. Journal of Athletic Training 40 (3): 155-161.
- Teresi, L.M., Lufkin, R.B., Reicher, M.A., Moffit, B.J., Vinuela, F.V., Wilson, G.M., Bentson, J.R., Hanafee, W.N. (1987): *Asymptomatic degenerative disk disease and spondylosis of the cervical spine: MR imaging*. Radiology 164: 83-88.
- Thompson, J.P., Pearse, R.H., Schlechter, 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*. Spine 15 (5): 411-415.
- Trattinig, S., Mlyňarik, V., Breitenseher, M., Huber, M., Zembsch, A., Rand, T., Imhof, H. (1999): *MRI visualization of proteoglycan depletion in articular cartilage via intravenous administration of Gd-DTPA*. Magnetic Resonance Imaging 17 (4): 577-583.
- Trout, J.J., Buckwalter, J.A., Moore, K.C. (1982): *Ultrastructure of the human intervertebral disc: II. Cells of the nucleus pulposus*. The Anatomical Record 204: 307-314.
- Tschugg, A., Michnacs, F., Strowitzki, M., Meisel, H.J., Thomé, C. (2016): *A prospective multicenter phase I/II clinical trial to evaluate safety and efficacy of NOVOCART Disc plus autologous disc chondrocyte transplantation in the treatment of nucleotomized and degenerative lumbar disc to avoid secondary disease: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials 17: 108.
- Urban, J.P.G. (1997): *Back to the future: what have we learned from 25 years of research into intervertebral disc biology?* Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation 9: 23-27.

- Urban, J.P.G., McMullin, J.F. (1998): *Swelling pressure of the lumbar intervertebral discs: Influence of age, spinal level, composition, and degeneration*. Spine 13: 179-187.
- Urban, J.P.G., Roberts, S., Ralphs, J.R. (2000): *The Nucleus of the Intervertebral Disc from Development to Degeneration*. Integrative and Comparative Biology 40 (1): 53-61.
- Urban, J.P.G. (2002): *The role of the physicochemical environment in determining disc cell behaviour*. Biochemical Society Transactions 30: 858-864.
- Urban, P.P.: *Motorik, Muskelatrophie und –tonus*. In: Urban, P.P., Geber, C., Thömke, F. (Hrsg.). *Klinisch-neurologische Untersuchungstechniken*. Thieme, Stuttgart, 2012, 91-119.
- Vaga, S., Raimondi, M.T., Perona, F., Fornari, M., Caiani, E.G. (2009): *Division scheme optimization for the molecular evaluation of the intervertebral disc by Gadolinium-Enhanced MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 29 (6): 1443-1449.
- 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*. Magnetic Resonance in Medicine 59 (1): 85-95.
- Van Mameren, H., Drukker, J., Sanches, H., Beursgens, J. (1990): *Cervical spine motion in the sagittal plane (I) range of motion of actually performed movements, an X-ray cinematographic study*. European Journal of Morphology 28 (1): 47-68.
- Wang, C., Auerbach, J.D., Witschey, W.R.T., Balderston, R.A., Reddy, R., Borthakur, A. (2007): *Advances in Magnetic Resonance Imaging for the assessment of degenerative disc disease of the lumbar spine*. Seminars in Spine Surgery 19 (2): 65-71.
- Wang, S.J., Ma, B., Huang, Y.F., Pan, F.M., Zhao, W.D., Wu, D.S. (2016): *Four-level anterior cervical discectomy and fusion for cervical spondylotic myelopathy*. Journal of Orthopaedic Surgery 24(3): 338-343.

- Weidenbaum, M., Foster, R.J., Best, B.A. (1992): *Correlating magnetic resonance imaging with the biochemical content of the normal human intervertebral disc*. Journal of Orthopaedic Research 10: 552-561.
- Williams, A., Gillis, A., McKenzie, C., Po, B., Sharma, L., Micheli, L., McKeon, B., Burstein, D. (2004): *Glycosaminoglycan Distribution in Cartilage as Determined by Delayed Gadolinium-Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC): Potential Clinical Applications*. American Journal of Roentgenology 182 (1): 167-172.
- Windle, W.F.: *Chapter XI*. In: Windle, W.F. (Hrsg.): *The Spinal Cord and Its Reaction to Traumatic Injury: Anatomy, Physiology, Pharmacology, Therapeutics*. M. Dekker, New York, 1980, 384.
- Wurzinger, L.J.: *Bewegungssystem, Rumpfwand, Rücken*. In: Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spaniel-Borowski, K., Wolff, W., Wurzinger, L.J., Zilch, H.G. (Hrsg.): *Duale Reihe Anatomie*. Springer Verlag, Heidelberg, 2006, 224-247.

## 7. Anhang

Tabelle A:

<b>Eigenschaften</b>	
Prio Rekonstr.	Aus
Load to viewer	Ein
Inline movie	Aus
Auto store images	Ein
Load to stamp segments	Ein
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Auto open inline display	Aus
Start measurement without further preparation	Ein
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	single
<b>Routine</b>	
3D-Block-Gruppe 1	
3D-Blöcke	1
Distanzfaktor	20%
Position	R3.4 P22.1 F31.8
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Rotation	0.00 Grad
Phasen-Oversampling	25%
Schicht-Oversampling	0.0%
Schichten im 3D-Block	72
FoV Auslese	192 mm
FoV Phase	100.0%
Schichtdicke	1.50 mm
TR	15.00 ms
TE	3.39 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Keine
Spulenelemente	HEP;NE1,1;SP1
<b>Kontrast</b>	
Flipwinkel 1	5 Grad
Flipwinkel 2	26 Grad
Fettunterdrückung	Keine
Wasserunterdrückung	Keine
Dixon	Kein Dixon
Originalbilder speichern	Ein
Mittelungsmodus	Kurzzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	2
Pause nach Messung 1	0.0s
Mehrere Serien	Jede Messung

<b>Auflösung</b>	
Basis-Auflösung	320
Phasen-Auflösung	100%
Schicht-Auflösung	100%
Phasen Partial Fourier	6/8
Schicht Partial Fourier	6/8
Interpolation	Aus
PAT Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2
Ref. Zeilen PE	24
Beschl. Faktor 3D	1
Matrix Spulen Modus	Auto (Triple)
Referenzmessungsmodus	Integriert
Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Aus
Prescan Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus
Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Aus
POCS	Aus
<b>Geometrie</b>	
Mehrschichtmodus	Sequenziell
Serie	Aufsteigend
Sättigungsregion 1	
Dicke	86 mm
Position	L0.0 A63.1 F5.8
Orientierung	C > T-5.3
Spez. Sättiger	Keine
Tischposition	F
Tischposition	32 mm
Inline Composing	Aus
<b>System</b>	
Body	Aus
NE 2	Ein
NE 1	Ein
HEP	Ein
SP4	Aus
SP2	Aus
SP8	Aus
SP6	Aus
SP3	Aus
SP1	Ein
SP7	Aus
SP5	Aus
Positionierungsmodus	FIX
MSMA	S-C-T
Sagittal	R >> L
Coronar	A >> P
Transversal	F >> H
Unkombiniert speichern	Aus
Kanalkombination	Adaptive Combine



<b>System</b>	
Automatische Spulenanwahl	Default
Shim-Modus	Tune-Up
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
Von Silikon ausgehen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0.000 V
Justagetoleranz	Auto
<b>Justagevolumen</b>	
Position	Isozentrum
Orientierung	Transversal
Rotation	0.00 Grad
R >> L	350 mm
A >> P	263 mm
F >> H	350 mm
<b>Physio</b>	
1. Signal/Modus	Kein
Atemkontrolle	Aus
<b>Inline</b>	
3D zentr. Sortierung	Aus
Zeit bis k-Raummitte	49.3 s
Subtrahieren	Aus
Leber Registrierung	Aus
Std. Abw.-Sag.	Aus
Std. Abw.-Cor.	Aus
Std. Abw.-Tra	Aus
Std. Abw.-Zeit	Aus
MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein
Wash-In	Aus
Wash-Out	Aus
TTP	Aus
PEI	Aus
MIP-Zeit	Aus
MapIt	T1 Karte
Autom. Winkel Berech.	Ein
T1 Schätzung	800 ms
Kontraste	1
<b>Sequenz</b>	
Einleitung	Ein
Dimension	3D
Elliptische Abtastung	Aus
Asymmetrisches Echo	Schwach
Bandbreite	130 Hz/Px
Optimierung	Min. TE
Erlaubte Verzögerung	0 s
HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell

---

<b>Inline</b>	
Anregung	3D-Block sel.
HF-Spoiler	Ein

---

Tabelle A: Protokoll technischer Daten der dGEMRIC-Sequenz. FoV = Field of view. TR = Repititionszeit. TE = Echozeit.

Tabelle B:

**Patient 1**

Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	11	663.5	209.2	21	705.2	239.6	19	794.2	321.3	10	2228.3	1412.3
C3/4	10	1707.7	838.4	20	2342.4	1186.1	17	1530.5	504.3	10	1562.9	1075.6
C4/5	7	885.6	467.7	24	2074.8	877.2	23	1182.7	356.5	9	691.1	387.7
C5/6	8	331.8	134.8	20	1815.5	1383.7	17	1576.8	1383.7	9	794.4	432.9
C6/7	11	560.6	169.0	18	800.8	192.6	18	1260.9	414.5	8	829.1	206.1
C7/Th1	10	606.2	154.0	23	1186.9	423.7	21	2362.9	985.1	7	1079.9	266.5

Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	9	634.1	138.5	20	803.9	212.8	20	780.4	196.0	11	731.5	183.4
C3/4	10	1675.9	1024.8	22	2812.7	1227.3	18	1186.9	449.5	10	1560.9	898.3
C4/5	9	462.9	116.9	20	2429.9	1346.6	20	1270.2	431.6	8	805.9	195.1
C5/6	8	529.1	251.0	20	1664.2	1594.4	23	1137.5	384.1	11	737.1	470.5
C6/7	9	526.2	214.2	18	817.4	262.8	19	974.4	269.3	8	831.5	192.1
C7/Th1	8	520.3	195.5	21	1335.9	998.0	25	1645.1	1137.2	9	937.6	264.5

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	11	1005.3	346.1	20	541.6	147.8	20	647.0	134.1	8	1271.1	324.6
C3/4	8	2311.3	1149.4	19	2214.2	1243.5	24	2211.0	1175.7	9	1862.9	652.4
C4/5	10	743.2	450.9	20	2057.8	1107.6	17	1550.9	680.0	9	970.0	938.0
C5/6	10	631.2	426.5	21	1614.1	1248.9	23	1618.7	1392.6	7	572.3	297.3
C6/7	10	748.8	155.4	22	863.0	157.0	22	1015.6	448.1	11	591.2	184.4
C7/Th1	7	729.3	231.6	22	1482.6	901.1	19	1848.9	957.9	9	954.8	285.1

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	22	784.5	243.6
C3/4	21	1390.5	415.0
C4/5	20	757.1	488.5
C5/6	19	1899.9	908.5
C6/7	21	939.0	205.3
C7/Th1	25	782.8	243.0

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	25	596.4	133.6
C3/4	24	919.7	276.8
C4/5	20	941.6	182.7
C5/6	20	887.6	607.1
C6/7	27	1081.0	282.1
C7/Th1	23	1807.6	1087.5

## Patient 2

### Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	8	1001.1	280.4	18	1108.3	355.7	18	721.6	235.9	11	978.2	316.2
C3/4	10	482.2	111.1	17	856.8	157.1	21	729.5	239.5	8	771.1	188.8
C4/5	8	451.9	99.1	20	605.5	179.1	21	685.4	134.9	7	541.1	36.4
C5/6	8	479.3	83.3	17	707.4	163.7	14	548.6	99.6	9	400.0	172.8
C6/7	9	564.2	170.2	20	765.8	165.8	18	689.7	236.9	10	436.0	125.2
C7/Th1	9	702.4	207.5	19	591.3	114.7	18	535.2	180.7	8	585.1	141.2

### Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	10	908.8	348.4	20	1131.6	535.4	19	839.5	195.4	9	954.3	299.4
C3/4	8	486.5	181.0	21	854.8	186.6	22	813.6	238.1	10	817.0	177.6
C4/5	12	484.6	93.4	20	757.7	130.7	21	768.6	135.3	7	487.9	70.0
C5/6	7	409.1	40.3	15	521.9	156.3	17	593.5	166.9	10	427.0	100.8
C6/7	10	544.2	187.2	19	829.9	113.9	15	616.3	140.7	12	391.6	119.6
C7/Th1	8	583.6	235.7	23	750.0	202.9	24	624.2	289.3	6	686.0	104.4

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	8	819.5	171.2	22	1059.2	249.5	23	857.4	175.1	8	978.9	277.1
C3/4	8	446.8	119.2	21	815.8	224.2	22	736.4	181.7	8	696.1	174.9
C4/5	10	580.0	108.0	26	678.5	204.7	24	636.1	182.3	10	496.9	47.1
C5/6	10	526.1	161.1	14	715.4	241.2	19	442.5	68.3	11	704.0	576.6
C6/7	8	522.8	191.0	21	732.9	455.9	19	597.3	197.4	7	495.7	149.6
C7/Th1	10	424.7	109.5	17	537.5	116.4	19	623.1	105.6	7	715.6	155.2

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	22	774.0	353.4
C3/4	23	970.3	568.2
C4/5	25	864.9	441.8
C5/6	27	507.1	272.3
C6/7	23	628.3	159.8
C7/Th1	21	845.0	239.8

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	23	599.8	233.6
C3/4	22	745.7	179.8
C4/5	20	825.5	175.6
C5/6	17	423.2	70.5
C6/7	18	496.1	130.3
C7/Th1	23	688.3	149.5

### Patient 3

#### Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	8	1219.9	582.3	27	1606.7	527.1	21	1505.1	486.9	12	1260.1	230.2
C3/4	9	1230.3	93.5	19	2435.9	1246.1	19	1723.6	701.8	11	884.3	446.0
C4/5	9	1040.9	271.3	23	2670.0	1509.8	25	2061.9	1149.7	9	1377.2	306.3
C5/6	11	930.7	265.9	26	805.3	307.9	24	759.1	97.4	12	482.0	139.0
C6/7	11	618.4	205.9	20	788.1	219.5	19	764.5	149.6	11	539.7	103.7
C7/Th1	14	1064.9	294.1	23	1170.0	734.9	23	1153.8	419.2	10	937.5	246.4

#### Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	11	1514.0	577.1	23	1353.0	246.0	24	1430.9	292.6	8	1674.5	425.9
C3/4	8	1174.5	178.7	24	1823.4	838.9	19	2011.5	1005.1	10	1167.0	491.2
C4/5	10	1087.4	344.4	21	2971.5	1201.3	23	1785.7	988.4	9	1351.9	297.4
C5/6	9	698.0	96.0	24	775.3	306.5	20	707.3	214.9	11	395.9	82.4
C6/7	8	620.6	138.3	20	971.3	243.0	19	923.7	182.7	10	540.8	78.3
C7/Th1	7	507.4	251.8	20	1752.6	789.9	21	1146.2	391.7	11	1090.3	366.5

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	13	1516.3	650.4	21	1457.0	361.8	18	1493.6	197.9	8	1173.3	340.8
C3/4	7	1012.4	135.7	21	2290.4	242.9	24	1560.9	642.8	11	870.9	306.0
C4/5	10	999.5	353.0	21	2649.0	1005.1	18	1578.4	411.9	9	1955.0	554.8
C5/6	11	862.8	158.0	23	906.7	348.1	24	722.5	153.4	13	583.0	226.2
C6/7	9	703.1	154.6	21	749.0	163.3	19	743.9	221.9	9	560.4	124.2
C7/Th1	11	816.9	344.8	20	924.9	202.3	20	985.0	245.4	7	893.3	189.7

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	24	1606.8	326.2
C3/4	19	1793.8	1395.6
C4/5	24	1609.0	648.6
C5/6	23	656.7	189.4
C6/7	26	996.5	410.7
C7/Th1	26	1019.5	260.9

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	20	1929.5	607.0
C3/4	27	2027.1	1307.5
C4/5	23	1520.0	444.5
C5/6	26	756.5	165.5
C6/7	23	701.7	123.6
C7/Th1	25	1051.4	334.0



### Patient 4

#### Median

Segment	AF ventral		NP ventral		NP dorsal		AF dorsal					
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD			
C2/3	8	1113.6	245.6	18	1361.6	298.9	18	1277.9	148.2	9	916.8	140.7
C3/4	7	1027.3	178.0	22	1095.7	153.6	20	992.5	86.3	7	848.0	128.2
C4/5	9	1125.6	211.2	18	1113.6	155.5	17	1049.9	185.7	10	936.5	164.8
C5/6	10	1031.1	425.5	19	1238.2	311.4	18	955.1	95.9	9	876.6	154.5
C6/7	12	954.0	215.4	18	1078.4	243.4	21	882.9	184.9	10	695.3	105.2
C7/Th1	10	1725.8	875.3	16	1408.7	353.8	16	1007.6	150.5	7	812.1	95.0

#### Rechts paramedial

Segment	AF ventral		NP ventral		NP dorsal		AF dorsal					
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD			
C2/3	9	1181.1	245.7	21	1320.0	241.0	15	1332.4	169.7	7	858.4	143.8
C3/4	8	1021.5	126.3	22	1126.7	177.2	18	1041.9	174.2	8	868.3	186.6
C4/5	12	980.4	239.8	20	1191.3	167.0	18	987.4	168.8	10	975.1	189.5
C5/6	9	984.0	305.4	17	1202.5	264.3	17	928.9	147.3	8	856.4	68.1
C6/7	10	934.0	171.8	20	1008.3	182.2	20	951.5	180.0	8	917.8	116.4
C7/Th1	9	2057.7	1107.3	19	1440.3	504.3	17	841.9	179.2	5	788.4	109.3

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	7	1212.3	330.8	18	1326.4	237.6	17	1371.7	288.5	9	831.9	151.8
C3/4	10	1196.9	266.0	18	1269.9	146.8	21	1066.5	113.6	8	850.4	89.7
C4/5	9	1083.4	159.7	20	1214.5	180.5	17	1120.1	109.0	7	1048.9	237.0
C5/6	8	968.1	226.5	17	1110.5	211.1	21	984.6	215.6	8	850.3	134.3
C6/7	10	997.1	242.9	18	1242.3	363.7	16	991.2	175.5	9	844.9	184.6
C7/Th1	10	934.1	237.1	18	1406.5	273.8	18	1001.6	169.5	8	919.9	171.9

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	17	653.6	136.2
C3/4	18	849.2	186.6
C4/5	23	762.5	111.4
C5/6	21	1020.9	239.4
C6/7	21	1204.8	359.4
C7/Th1	22	1823.9	696.8

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	19	1017.9	231.4
C3/4	21	988.5	215.1
C4/5	18	917.2	170.3
C5/6	23	1447.3	476.7
C6/7	25	912.7	163.2
C7/Th1	20	1183.3	199.8

## Patient 5

### Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	10	955.1	320.2	17	1264.8	556.9	15	1063.5	152.6	7	1064.3	116.7
C3/4	8	946.3	152.9	22	1238.5	190.6	20	1130.6	440.7	8	1763.3	585.9
C4/5	9	861.4	179.4	18	1106.7	119.1	18	1122.7	219.6	7	1092.4	178.0
C5/6	6	785.3	100.4	24	1013.9	202.6	20	1141.7	207.5	7	1235.6	160.1
C6/7	10	898.4	170.8	17	1038.9	67.0	15	1031.8	130.2	7	930.6	125.3
C7/Th1	11	822.5	185.6	19	1447.4	285.1	21	1334.6	305.5	8	1227.0	541.2

### Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	8	787.4	348.7	21	1280.7	424.4	19	1173.3	177.2	9	1041.0	218.4
C3/4	8	1121.3	258.5	21	1160.6	163.0	18	1378.9	181.0	8	1039.3	121.7
C4/5	5	717.8	159.7	21	877.9	205.3	17	1086.8	118.8	10	873.3	91.1
C5/6	11	799.6	281.3	18	1010.8	153.9	22	1046.4	161.7	9	1155.0	119.9
C6/7	8	894.5	138.6	20	1049.8	110.9	18	1040.8	126.3	9	991.0	131.2
C7/Th1	9	767.6	150.1	20	1720.9	482.7	16	1263.3	190.2	9	1257.7	973.9

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	9	877.1	134.2	21	1343.2	553.4	23	1031.0	166.7	6	822.0	99.3
C3/4	10	787.6	142.0	18	1334.9	151.9	18	1202.7	215.8	9	1572.2	282.7
C4/5	7	607.7	129.5	21	998.3	144.6	18	1194.3	422.2	9	1136.2	266.9
C5/6	8	594.0	65.4	21	1060.0	123.7	22	1233.9	165.5	9	1387.8	188.9
C6/7	7	805.1	160.0	18	1047.6	209.5	21	1029.0	154.9	7	1107.3	320.1
C7/Th1	8	625.6	157.2	15	1250.4	140.1	18	1219.1	234.2	10	1389.0	402.4

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	24	615.1	143.8
C3/4	19	699.5	154.5
C4/5	24	708.5	183.5
C5/6	21	822.9	251.6
C6/7	24	890.4	74.3
C7/Th1	22	1315.5	347.0

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	23	905.2	141.9
C3/4	24	805.2	112.4
C4/5	24	1023.3	831.4
C5/6	20	846.8	198.4
C6/7	27	1106.2	256.7
C7/Th1	20	1172.3	356.0

## Patient 6

### Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	6	1100.2	290.7	19	1023.7	187.1	21	856.6	123.4	8	990.0	183.0
C3/4	10	897.0	528.3	18	1083.3	899.0	16	572.1	40.2	8	509.0	131.7
C4/5	9	638.0	61.9	16	681.4	161.9	16	533.5	64.3	7	427.0	92.6
C5/6	9	480.9	73.6	16	769.5	283.8	14	621.6	117.5	7	589.4	123.6
C6/7	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
C7/Th1	7	986.9	283.9	18	1109.6	237.4	18	970.9	233.0	8	1085.4	239.4

### Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	8	1014.3	384.1	18	939.3	116.5	17	939.1	140.9	9	1019.8	203.8
C3/4	10	683.4	217.8	22	701.6	307.9	13	631.1	110.6	8	463.1	168.1
C4/5	7	595.6	88.1	16	716.7	255.1	14	540.0	78.7	11	698.1	1084.2
C5/6	8	764.0	419.8	17	672.2	167.6	15	795.9	154.5	7	675.4	379.0
C6/7	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
C7/Th1	8	822.1	111.2	17	1116.5	299.4	18	1047.5	384.4	7	901.3	111.9

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	8	1007.5	197.6	17	1027.9	252.8	20	778.2	128.6	8	808.9	108.7
C3/4	7	793.6	252.7	14	834.4	982.5	12	475.1	100.3	9	247.1	127.9
C4/5	9	593.1	115.2	18	746.5	202.2	16	553.7	84.7	10	782.9	634.6
C5/6	8	698.3	158.4	17	582.7	106.0	19	605.8	88.7	11	455.0	170.5
C6/7	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
C7/Th1	9	706.6	185.4	19	1225.7	620.8	20	680.4	152.1	8	1190.6	281.8

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	19	1142.5	312.1
C3/4	20	871.0	292.2
C4/5	20	926.7	184.9
C5/6	23	592.6	174.0
C6/7	n.v.	n.v.	n.v.
C7/Th1	20	1206.5	302.9

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	18	760.8	254.9
C3/4	23	668.4	180.8
C4/5	22	734.8	269.5
C5/6	18	510.8	136.9
C6/7	n.v.	n.v.	n.v.
C7/Th1	23	928.0	151.0

## Patient 7

### Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	10	1318.9	971.4	19	1107.3	529.0	18	1721.9	520.6	7	1638.9	384.4
C3/4	10	777.6	384.5	18	1441.5	890.8	20	1005.3	465.6	8	1041.9	226.6
C4/5	9	1083.2	258.5	20	1714.5	1132.5	21	1411.3	590.9	8	1034.3	261.4
C5/6	9	729.4	162.0	23	1111.0	738.2	21	1046.7	473.5	9	782.4	193.8
C6/7	9	747.1	124.4	20	891.1	340.3	22	1113.4	435.9	8	753.6	127.2
C7/Th1	9	534.0	108.9	22	647.8	287.4	19	517.3	215.4	10	543.3	128.8

### Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	9	1371.3	999.3	19	1090.6	445.6	16	2110.9	1034.6	8	1127.0	633.2
C3/4	11	758.8	420.5	18	1147.5	438.8	21	1042.0	582.7	11	929.6	253.8
C4/5	10	647.7	225.6	22	2163.1	1077.0	18	1401.3	677.7	9	1072.0	248.4
C5/6	8	1096.0	438.8	16	896.3	158.3	18	776.0	201.3	7	725.4	111.7
C6/7	8	783.6	113.8	21	778.6	124.6	19	978.8	285.7	10	1046.5	297.1
C7/Th1	10	632.7	232.3	20	541.9	201.5	19	592.6	211.5	7	707.0	186.2

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	9	1251.1	1025.8	17	1146.8	1015.1	18	1636.8	492.6	8	1295.6	252.5
C3/4	9	648.9	106.9	20	1053.0	501.6	23	1170.0	334.0	9	1260.4	254.2
C4/5	7	1191.3	307.4	19	1516.0	744.4	21	1557.3	845.6	9	777.1	164.2
C5/6	9	932.6	233.8	18	771.1	296.5	22	891.7	249.8	9	661.1	84.7
C6/7	8	724.1	170.7	18	827.3	261.0	18	916.5	246.4	8	729.1	259.7
C7/Th1	10	501.6	236.2	20	606.1	308.4	19	500.9	125.2	6	744.0	116.6

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	23	695.0	249.6
C3/4	22	829.7	234.2
C4/5	23	1662.8	790.2
C5/6	24	716.9	211.8
C6/7	24	671.8	142.9
C7/Th1	20	577.9	147.9

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	23	1498.1	437.8
C3/4	24	1542.8	1180.1
C4/5	19	1645.0	607.7
C5/6	25	817.9	333.8
C6/7	23	923.7	283.3
C7/Th1	25	615.1	230.2



## Patient 8

### Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	9	997.0	239.2	20	1528.1	676.1	18	1290.3	215.8	10	1893.0	755.6
C3/4	10	1101.2	281.1	18	1129.7	199.7	17	1142.8	252.5	7	965.3	127.2
C4/5	9	742.3	138.8	14	621.1	91.0	13	570.8	82.1	9	511.1	170.1
C5/6	7	507.7	222.7	13	745.8	270.3	15	664.2	969.9	9	427.2	483.5
C6/7	6	719.5	43.1	20	706.2	114.5	19	709.6	97.6	5	433.2	115.6
C7/Th1	10	1482.3	673.0	20	1080.3	389.7	16	929.6	230.7	8	768.3	228.1

### Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	7	864.4	72.5	21	1426.6	550.0	19	1334.6	474.2	10	1399.5	570.5
C3/4	9	903.7	246.2	18	1169.7	307.2	18	1028.6	227.1	9	731.4	196.2
C4/5	9	821.0	144.6	16	610.0	87.9	14	524.1	75.8	9	455.3	122.9
C5/6	7	375.4	127.5	15	843.1	932.1	15	802.1	971.0	8	292.4	34.0
C6/7	9	553.8	67.1	18	643.2	119.0	19	597.5	95.1	6	490.2	122.3
C7/Th1	8	1394.1	553.0	21	1026.0	385.6	21	971.7	194.6	7	666.9	178.8

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	11	820.2	283.6	18	1271.6	453.4	18	1429.2	299.0	10	1523.2	754.2
C3/4	10	1185.6	237.6	17	1132.9	203.5	23	1445.7	399.8	9	1088.2	204.0
C4/5	8	699.0	108.7	16	638.7	72.4	10	622.7	93.2	6	460.5	114.1
C5/6	8	434.0	111.0	18	808.7	565.2	18	1092.7	1159.1	7	262.1	112.8
C6/7	10	769.3	181.3	19	620.1	143.6	13	731.2	98.6	10	455.2	81.8
C7/Th1	9	1358.9	1009.1	18	765.7	158.6	17	908.0	131.7	6	678.8	131.1

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	24	1730.0	712.8
C3/4	23	938.2	269.0
C4/5	22	1122.4	485.6
C5/6	17	570.6	119.8
C6/7	20	513.5	149.4
C7/Th1	23	1381.3	494.7

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	24	1019.2	272.3
C3/4	22	1222.6	205.1
C4/5	24	609.4	60.8
C5/6	24	497.5	168.3
C6/7	19	687.7	117.8
C7/Th1	21	1329.1	844.7

## Patient 9

### Median

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	7	1232.9	548.6	20	962.5	264.0	18	856.1	144.9	8	1087.1	290.6
C3/4	7	1062.6	429.6	20	1157.4	349.3	19	891.9	140.0	6	979.7	347.1
C4/5	7	854.4	93.5	17	751.9	341.8	21	905.0	567.2	7	931.0	1076.0
C5/6	8	783.8	199.9	18	808.3	399.3	18	703.3	216.1	6	831.8	111.5
C6/7	9	728.0	166.7	17	1064.2	210.5	20	920.6	323.5	8	748.8	255.6
C7/Th1	9	787.9	194.2	20	1017.2	423.1	20	895.2	250.8	10	871.7	384.4

### Rechts paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	6	1028.3	224.2	24	1393.9	740.3	24	879.7	226.7	7	1189.7	1267.1
C3/4	11	1020.6	382.8	20	1000.3	222.0	21	858.8	140.7	7	1105.4	293.0
C4/5	9	968.9	231.5	25	973.6	723.4	16	712.1	127.9	12	1319.6	425.0
C5/6	9	910.0	230.6	23	847.3	235.9	15	719.7	149.2	6	971.2	418.7
C6/7	9	795.9	136.5	24	1368.5	803.4	21	1061.8	411.3	8	887.8	204.3
C7/Th1	9	622.3	156.1	24	1073.1	424.5	17	774.9	206.9	6	646.5	178.9

Links paramedial

Segment	AF ventral			NP ventral			NP dorsal			AF dorsal		
	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD	Pixel	M	SD
C2/3	9	903.2	190.1	21	1510.0	816.8	19	1261.2	826.6	8	1287.3	1142.8
C3/4	10	1176.1	1047.2	18	1268.8	415.3	20	954.2	156.6	6	1109.5	826.8
C4/5	7	1267.1	519.8	19	862.3	271.4	20	792.8	208.6	7	1324.0	1163.1
C5/6	8	817.0	202.3	20	926.9	327.8	16	663.9	213.5	10	917.3	664.4
C6/7	7	856.1	224.9	22	1096.8	288.7	18	974.1	250.4	9	730.9	404.1
C7/Th1	8	655.3	131.5	20	869.7	335.8	21	790.3	168.6	7	956.1	220.0

Rechts lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	25	773.2	208.1
C3/4	19	770.2	162.8
C4/5	19	766.3	187.0
C5/6	21	899.0	297.8
C6/7	22	740.3	381.1
C7/Th1	22	956.2	246.6

Links lateral

Segment	AF		
	Pixel	M	SD
C2/3	23	1195.4	695.0
C3/4	22	896.1	360.8
C4/5	23	945.6	359.5
C5/6	20	778.8	280.2
C6/7	25	1066.9	343.7
C7/Th1	24	823.0	242.2

Tabelle B: dGEMRIC-Indices aufgliedert nach Patienten, Schnittbildenebenen und Bandscheibenquadranten. Median = Schnittbildenebene Median. Rechts paramedial = Schnittbildenebene Rechts paramedial. Links paramedial = Schnittbildenebene Links paramedial. Rechts Lateral = Schnittbildenebene Rechts Lateral. Links Lateral = Schnittbildenebene Links Lateral. NP = Nucleus pulposus. AF = Anulus fibrosus. M = Mittelwert in ms. SD = Standardabweichung in ms. N.v. = Nicht verwertbare Messung.

Tabelle C:

Patient	Operiertes Segment	Untersuchtes BS-Fach	Gradstufe
1	C5/6; C6/7	C2/3	n.a.
1	C5/6; C6/7	C3/4	n.a.
1	C5/6; C6/7	C4/5	n.a.
1	C5/6; C6/7	C5/6	3
1	C5/6; C6/7	C6/7	3
1	C5/6; C6/7	C7/Th1	n.a.
2	C6/7	C2/3	n.a.
2	C6/7	C3/4	n.a.
2	C6/7	C4/5	n.a.
2	C6/7	C5/6	n.a.
2	C6/7	C6/7	4
2	C6/7	C7/Th1	n.a.
3	C5/6; C6/7	C2/3	3
3	C5/6; C6/7	C3/4	3
3	C5/6; C6/7	C4/5	3
3	C5/6; C6/7	C5/6	4
3	C5/6; C6/7	C6/7	4
3	C5/6; C6/7	C7/Th1	2
4	C6/7	C2/3	3
4	C6/7	C3/4	3
4	C6/7	C4/5	3
4	C6/7	C5/6	3
4	C6/7	C6/7	3
4	C6/7	C7/Th1	2
5	C4/5; C5/6	C2/3	3
5	C4/5; C5/6	C3/4	3
5	C4/5; C5/6	C4/5	3
5	C4/5; C5/6	C5/6	3
5	C4/5; C5/6	C6/7	3
5	C4/5; C5/6	C7/Th1	1
6	C5/6	C2/3	3
6	C5/6	C3/4	3
6	C5/6	C4/5	3
6	C5/6	C5/6	4
6	C5/6	C6/7	5
6	C5/6	C7/Th1	2
7	C6/7	C2/3	2
7	C6/7	C3/4	3
7	C6/7	C4/5	3
7	C6/7	C5/6	3
7	C6/7	C6/7	3
7	C6/7	C7/Th1	2
8	C5/6	C2/3	n.a.

<b>Patient</b>	<b>Operiertes Segment</b>	<b>Untersuchtes BS-Fach</b>	<b>Gradstufe</b>
8	C5/6	C3/4	n.a.
8	C5/6	C4/5	n.a.
8	C5/6	C5/6	n.a.
8	C5/6	C6/7	n.a.
8	C5/6	C7/Th1	n.a.
9	C5/6	C2/3	2
9	C5/6	C3/4	3
9	C5/6	C4/5	3
9	C5/6	C5/6	3
9	C5/6	C6/7	1
9	C5/6	C7/Th1	2

Tabelle C: Gradeinteilung der zervikalen Bandscheiben der Studienpatienten nach Miyazaki et al. (2008). BS-Fach = Bandscheibenfach. n.a. = nicht angegeben.

Table D:

Patient	Segment	Kompartiment	M Abs.	SD M Abs.	µg GAGs/ mg Gewebe	SD µg GAGs/ mg Gewebe
1	C5/6	AF VL	0.935	0.097	125.648	13.121
1	C5/6	AF VR	0.899	0.018	121.210	2.483
1	C5/6	AF HL	0.973	0.068	133.460	9.320
1	C5/6	AF HR	0.155	0.00007	n.v.	n.v.
1	C5/6	NP VL	1.241	0.096	173.113	13.611
1	C5/6	NP VR	1.218	0.036	167.338	4.903
1	C5/6	NP HL	1.076	0.018	145.894	2.391
1	C5/6	NP HR	1.102	0.018	150.780	2.405
1	C6/7	AF VL	0.401	0.014	52.910	1.874
1	C6/7	AF VR	0.697	0.015	106.371	2.289
1	C6/7	AF HL	0.858	0.013	135.447	2.012
1	C6/7	AF HR	1.065	0.133	172.804	21.623
1	C6/7	NP VL	1.370	0.005	227.816	0.831
1	C6/7	NP VR	1.386	0.058	230.712	9.611
1	C6/7	NP HL	1.019	0.019	164.441	3.139
1	C6/7	NP HR	1.037	0.045	167.671	7.220
2	C6/7	AF VL	0.845	0.114	133.155	17.960
2	C6/7	AF VR	0.613	0.016	91.278	2.462
2	C6/7	AF HL	0.973	0.057	156.088	9.171
2	C6/7	AF HR	1.187	0.045	194.708	7.367
2	C6/7	NP VL	0.978	0.035	157.098	5.596
2	C6/7	NP VR	1.187	0.018	194.735	2.929
2	C6/7	NP HL	0.915	0.017	145.758	2.739
2	C6/7	NP HR	1.099	0.098	178.857	15.976
3	C5/6	AF VL	0.946	0.181	155.135	29.676
3	C5/6	AF VR	0.860	0.014	140.005	2.359

Patient	Segment	Kompartiment	M Abs.	SD M Abs.	µg GAGs/ mg Gewebe	SD µg GAGs/ mg Gewebe
3	C5/6	AF HL	1.787	0.308	304.179	52.465
3	C5/6	AF HR	1.069	0.093	177.029	15.426
3	C5/6	NP VL	1.008	0.069	166.176	11.396
3	C5/6	NP VR	0.789	0.046	127.440	7.459
3	C5/6	NP HL	1.472	0.109	248.511	18.391
3	C5/6	NP HR	1.025	0.118	169.136	19.565
3	C6/7	AF VL	0.828	0.069	121.530	10.108
3	C6/7	AF VR	0.490	0.025	68.151	3.507
3	C6/7	AF HL	1.006	0.079	149.543	11.739
3	C6/7	AF HR	1.094	0.063	163.465	9.392
3	C6/7	NP VL	1.252	0.080	188.421	12.083
3	C6/7	NP VR	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
3	C6/7	NP HL	1.054	0.176	157.188	26.233
3	C6/7	NP HR	1.045	0.068	155.725	10.178
4	C6/7	AF VL	0.943	0.062	146.065	9.568
4	C6/7	AF VR	0.008	0.019	136.778	2.974
4	C6/7	AF HL	1.034	0.019	161.204	3.013
4	C6/7	AF HR	0.911	0.051	140.719	7.857
4	C6/7	NP VL	1.034	0.029	161.187	4.594
4	C6/7	NP VR	1.267	0.035	200.150	5.520
4	C6/7	NP HL	1.212	0.029	191.070	4.628
4	C6/7	NP HR	0.998	0.039	155.273	6.052
5	C4/5	AF VL	0.693	0.090	96.068	12.546
5	C4/5	AF VR	0.644	0.004	88.653	0.632
5	C4/5	AF HL	1.040	0.055	148.586	7.829
5	C4/5	AF HR	0.842	0.023	118.567	3.305
5	C4/5	NP VL	1.295	0.190	186.999	27.435
5	C4/5	NP VR	1.101	0.019	157.755	2.732



<b>Patient</b>	<b>Segment</b>	<b>Kompartiment</b>	<b>M Abs.</b>	<b>SD M Abs.</b>	<b>µg GAGs/ mg Gewebe</b>	<b>SD µg GAGs/ mg Gewebe</b>
5	C4/5	NP HL	1.020	0.036	145.498	5.084
5	C4/5	NP HR	1.024	0.027	146.078	3.909
5	C5/6	AF VL	0.807	0.054	113.282	7.560
5	C5/6	AF VR	0.485	0.169	64.684	22.490
5	C5/6	AF HL	1.022	0.055	145.811	7.884
5	C5/6	AF HR	1.184	0.086	170.304	12.433
5	C5/6	NP VL	1.539	0.104	223.920	15.169
5	C5/6	NP VR	1.332	0.040	192.636	5.754
5	C5/6	NP HL	1.245	0.081	179.563	11.735
5	C5/6	NP HR	1.070	0.076	152.989	10.953
6	C5/6	AF VL	0.883	0.027	143.655	4.439
6	C5/6	AF VR	0.731	0.023	117.716	3.668
6	C5/6	AF HL	0.367	0.007	55.285	1.068
6	C5/6	AF HR	0.581	0.011	91.858	1.782
6	C5/6	NP VL	0.663	0.021	105.950	3.352
6	C5/6	NP VR	0.690	0.022	110.713	3.565
6	C5/6	NP HL	0.942	0.035	153.854	5.662
6	C5/6	NP HR	0.744	0.071	119.809	11.406
7	C6/7	AF VL	0.711	0.013	114.280	2.077
7	C6/7	AF VR	0.593	0.031	93.933	4.959
7	C6/7	AF HL	0.686	0.029	109.992	4.592
7	C6/7	AF HR	0.764	0.032	123.279	5.180
7	C6/7	NP VL	1.035	0.031	169.794	5.146
7	C6/7	NP VR	1.030	0.045	168.885	7.350
7	C6/7	NP HL	0.881	0.031	143.318	5.023
7	C6/7	NP HR	0.889	0.027	144.753	4.432
8	C4/5	AF VL	0.598	0.070	97.400	11.396
8	C4/5	AF VR	0.797	0.024	127.791	3.848

Patient	Segment	Kompartiment	M Abs.	SD M Abs.	µg GAGs/ mg Gewebe	SD µg GAGs/ mg Gewebe
8	C4/5	AF HL	1.010	0.090	160.548	14.449
8	C4/5	AF HR	0.582	0.010	94.941	1.631
8	C4/5	NP VL	1.006	0.040	159.940	6.359
8	C4/5	NP VR	0.859	0.070	137.299	11.189
8	C4/5	NP HL	0.805	0.026	129.043	4.168
8	C4/5	NP HR	0.846	0.065	135.433	10.406
9	C5/6	AF VL	0.897	0.232	143.117	37.016
9	C5/6	AF VR	1.186	0.090	187.514	9.073
9	C5/6	AF HL	1.675	0.064	262.563	10.032
9	C5/6	AF HR	1.275	0.100	201.225	15.782
9	C5/6	NP VL	1.687	0.017	264.353	2.664
9	C5/6	NP VR	1.737	0.022	271.944	3.445
9	C5/6	NP HL	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
9	C5/6	NP HR	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

Tabelle D: Messdaten der biochemischen GAG-Gehaltsquantifizierung der operativ entnommenen Bandscheiben. AF = Anulus fibrosus. NP = Nucleus pulposus. VL = Vorne Links. VR = Vorne Rechts. HL = Hinten Links. HR = Hinten Rechts. M Abs. = Mittelwert der Absorptionsmessung in nm. SD M Abs. = Standardabweichung des Mittelwertes der Absorptionsmessung in nm. n.v. = nicht verwertbar.

Abbildung E1:

# SPINE TANGO

**Anweisungen**

- Benutzen Sie einen weichen #2 Bleistift zur Markierung.
- Textantworten sind online auszufüllen.
- Alle Fragen sind zu beantworten wenn nicht anders kommentiert.
- Felder sind komplett auszufüllen.

**Fragetypen**

nur 1 Antwort erlaubt       bitte spezifizieren

mehrere Antworten erlaubt

Pflichtfragen

**Höhe des Eingriffs**

obere HWS       zervikothorakal       thorakal       thorako-lumbo-sakral       lumbo-sakral       coccygeal

mittlere/untere HWS       zerviko-thorako-lumbal       thorakolumbal       lumbal       sakral

Nur zum internen Gebrauch. Nicht vom Scanner greifen.

Nachname	Vorname	Geschlecht
Strasse	Pat.-Nr.	
Ländercode	Postleitzahl	Wohnort
Sozialversicherungsnummer (AHV)		Geburtsstag (TT.MM.JJJJ)

**Nachuntersuchung**

Tag 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

Monat 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12      Jahr 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

**Intervall**

6 Wochen       1 Jahr

3 Monate       2 Jahre

6 Monate       anderer (Jahre)

(z.B. 4 Mte = 0.33 (4/12))

**Arbeitssituation**

nicht gearbeitet seit OP       Wiedereingldrg. neue Tätigkeit       Hausarbeit

ehemalige Arbeit Teilzeit       wurde entlassen       Student/Kind

ehemalige Arbeit Vollzeit       berentet seit Eingriff       andere .....

ausgeschieden nach       berentet vor Eingriff

Wiedereingliederung

Nur diejenigen operativen Ziele angeben, welche in 'Ziele des Eingriffs' im OP-BOGEN angegeben wurden.

Erreichte chirurgische Massnahmen/Ziele	Teilweise erreichte chir. Massnahmen/Ziele	Nicht erreichte chir. Massnahmen/Ziele
<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> keine
<input type="checkbox"/> Rücken-/Nackenschmerzbefreiung	<input type="checkbox"/> Rücken-/Nackenschmerzbefreiung	<input type="checkbox"/> Rücken-/Nackenschmerzbefreiung
<input type="checkbox"/> Arm-/Beinschmerzbefreiung	<input type="checkbox"/> Arm-/Beinschmerzbefreiung	<input type="checkbox"/> Arm-/Beinschmerzbefreiung
<input type="checkbox"/> Funktionsverbesserung	<input type="checkbox"/> Funktionsverbesserung	<input type="checkbox"/> Funktionsverbesserung
<input type="checkbox"/> motorische Verbesserung	<input type="checkbox"/> motorische Verbesserung	<input type="checkbox"/> motorische Verbesserung
<input type="checkbox"/> sensorische Verbesserung	<input type="checkbox"/> sensorische Verbesserung	<input type="checkbox"/> sensorische Verbesserung
<input type="checkbox"/> Verbess. d. Blasen- und sexuell. Funkt.	<input type="checkbox"/> Verbess. d. Blasen- und sexuell. Funkt.	<input type="checkbox"/> Verbess. d. Blasen- und sexuell. Funkt.
<input type="checkbox"/> spinale Stabilisierung	<input type="checkbox"/> spinale Stabilisierung	<input type="checkbox"/> spinale Stabilisierung
<input type="checkbox"/> Stoppen der Deformationsprogression	<input type="checkbox"/> Stoppen der Deformationsprogression	<input type="checkbox"/> Stoppen der Deformationsprogression
<input type="checkbox"/> prophylaktische Dekompression	<input type="checkbox"/> prophylaktische Dekompression	<input type="checkbox"/> prophylaktische Dekompression
<input type="checkbox"/> Kosmetische Verbesserung	<input type="checkbox"/> Kosmetische Verbesserung	<input type="checkbox"/> Kosmetische Verbesserung
<input type="checkbox"/> diagnostische Massnahmen	<input type="checkbox"/> diagnostische Massnahmen	<input type="checkbox"/> diagnostische Massnahmen
<input type="checkbox"/> andere .....	<input type="checkbox"/> andere .....	<input type="checkbox"/> andere .....

**Medikamente für WS-OP / Pathologie**

keine       Starke Opiate (WHO III)       Vitamin B Komplex

NSAR, Paracetamol (WHO I)       Steroide       Antibiotika

schwache Opiate (WHO II)       Antidepressiva       andere .....

**Ergebnis (Untersucher)**

keine Angaben       gut       schlecht

exzellent       mässig

**Rehabilitation**

keine       Therapie ambulant       andere .....

Eigentherapie       Therapie stationär

**Entscheid**

keine weitere NU       Revision vorgesehen

weitere Nachuntersuchung       anderer Primäreingriff vorgesehen

**Kommentar zur Nachuntersuchung** .....

**Komplikationen**

nein (Antwort 'nein' schliesst alle weiteren Fragen aus)

ja

**Zeit**

früh, OP-Tag bis 28 Tage postop.

subakut, 2 - 6 Monate

spät, > 6 Monate, .....

**Typ**

<input type="checkbox"/> sensorische Dystfunktion	<input type="checkbox"/> Spondylitis	<input type="checkbox"/> Anschlusssegment-Pathologie
<input type="checkbox"/> motorische Dystfunktion	<input type="checkbox"/> Discitis	<input type="checkbox"/> Tumorrezidiv
<input type="checkbox"/> Darm-/ Blasen-Funktionsstörungen	<input type="checkbox"/> epidurales Hämatom	<input type="checkbox"/> Wirbelsäulendekompensation
<input type="checkbox"/> Non-union	<input type="checkbox"/> extraverbrales Hämatom	<input type="checkbox"/> kardiovaskulär
<input type="checkbox"/> Implantatversagen	<input type="checkbox"/> falsche Elage	<input type="checkbox"/> gastrointestinal
<input type="checkbox"/> Instabilität	<input type="checkbox"/> Fehlstellung Implantat	<input type="checkbox"/> Zentrales Nervensystem
<input type="checkbox"/> Liquorleck -Fistel/ Pseudomeningocele	<input type="checkbox"/> wiederkehrende Symptome	<input type="checkbox"/> Fraktur Wirbelkörper(strukturen)
<input type="checkbox"/> oberflächliche Wundinfektion	<input type="checkbox"/> Transplantatkomplikationen	<input type="checkbox"/> Thromboembolie
<input type="checkbox"/> subfasziale Wundinfektion	<input type="checkbox"/> Anästhesienachwirkungen	<input type="checkbox"/> andere .....

**Therapeutische Konsequenzen**

keine

konservativ stationär

konservativ ambulant

Wiedereingriff

andere .....

**Individuelle Konsequenzen**

keine

vermehrte Schmerzen

verlängerte Beeinträchtigung

verminderte soziale Aktivitäten

dauerhafter Schaden

andere .....

Untersucher .....

**Kommentar zu Komplikationen** .....

Copyright MEMdoc, 2011 All rights reserved  
31.12.2011 / Version v1

Abbildung E1: Eurospine Fragebogen Nachuntersuchung 2011.

Abbildung E2:

**NDI** Neck disability index

Nur zum internen Gebrauch. Nicht vom Scanner gelesen.

Nachname		Vorname		Gender
Strasse			Pat.-Nr.	
Ländercode	Postleitzahl	Wohnort		
Sozialversicherungsnummer (AHV)			Geburtsdag (TT.MM.JJJJ)	

Pflichtfragen

**Anweisungen**

- Benutzen Sie einen weichen #2 Bleistift zur Markierung.
- Textantworten sind online auszufüllen.
- Alle Fragen sind zu beantworten wenn nicht anders kommentiert.
- Felder sind komplett auszufüllen.

Dieser Fragebogen ist entworfen worden, um Ihrem Arzt Informationen darüber zu geben, wie Ihr Nackenschmerz Ihr alltägliches Leben beeinträchtigt hat. Bitte beantworten Sie alle Fragen und markieren Sie bei jeder Frage nur EIN Kästchen. Wir begreifen, dass möglicherweise zwei Antworten auf Ihre Situation zutreffen, aber kreuzen Sie bitte nur das Kästchen an, welches Ihr Problem am besten beschreibt.

---

**Datum der Untersuchung**

Tag    c 1) c 2) c 3) c 4) c 5) c 6) c 7) c 8) c 9) c 10) c 11) c 12) c 13) c 14) c 15) c 16) c 17) c 18) c 19) c 20) c 21) c 22) c 23) c 24) c 25) c 26) c 27) c 28) c 29) c 30) c 31)

Monat    c 1) c 2) c 3) c 4) c 5) c 6) c 7) c 8) c 9) c 10) c 11) c 12)

Jahr    c 10) c 11) c 12) c 13) c 14) c 15) c 16) c 17) c 18) c 19) c 20) c 21) c 22)

---

**Untersuchungsintervall, nach...**

c 1) vor Eingriff	c 2) 6 Wochen	c 3) 3 Monaten	c 4) 6 Monaten	c 5) 9 Monaten
c 6) 1 Jahr	c 7) 2 Jahren	c 8) 3 Jahren	c 9) 4 Jahren	c 10) 5 Jahren
c 11) 7 Jahren	c 12) 8 Jahren	c 13) 9 Jahren	c 14) 10 Jahren	c 15) 11 Jahren
c 16) 13 Jahren	c 17) 14 Jahren	c 18) 15 Jahren	c 19) >15 Jahren	c 20) 12 Jahren

---

**Schmerzintensität**

- c 1) Momentan habe ich keine Schmerzen.
- c 2) Der Schmerz ist momentan sehr gering.
- c 3) Der Schmerz ist momentan erträglich.
- c 4) Der Schmerz ist momentan stark.
- c 5) Der Schmerz ist momentan sehr stark.
- c 6) Der Schmerz ist momentan so stark wie man es sich nur vorstellen kann.

**Körperliche Fürsorge (z.B. Waschen, Anziehen)**

- c 1) Normalerweise kann ich für mich selber sorgen, ohne zusätzliche Schmerzen.
- c 2) Normalerweise kann ich für mich selber sorgen, aber es löst zusätzlich Schmerzen aus.
- c 3) Für mich selber zu sorgen ist schmerzhaft, ich bin dabei langsam und vorsichtig.
- c 4) Ich bewältige es, für mich selber zu sorgen, brauche aber ein wenig Hilfe.
- c 5) Wenn ich für mich Sorge, brauche ich bei den meisten Dingen täglich Hilfe.
- c 6) Ich bleibe im Bett, ziehe mich nicht an, wasche mich nur mit Mühe.

**Heben**

- c 1) Ich kann schwere Gegenstände ohne zusätzliche Schmerzen heben.
- c 2) Ich kann schwere Gegenstände heben, dies löst aber zusätzliche Schmerzen aus.
- c 3) Wiegend der Schmerzen kann ich keine schweren Gegenstände vom Boden heben, aber wenn sie ideal positioniert sind (z.B. auf dem Tisch) geht es durchaus.
- c 4) Wegen den Schmerzen kann ich keine leichten oder mittelschweren Gegenstände vom Boden heben, aber wenn sie ideal positioniert sind (z.B. auf dem Tisch) geht es durchaus.
- c 5) Ich kann nur leichte Gegenstände heben.
- c 6) Ich kann keine Gegenstände heben oder tragen.

**Lesen**

- c 1) Ich kann uneingeschränkt lange lesen ohne dabei Nackenschmerzen zu verspüren.
- c 2) Ich kann uneingeschränkt lange lesen mit geringen Nackenschmerzen.
- c 3) Ich kann uneingeschränkt lange lesen mit erträglichen Nackenschmerzen.
- c 4) Ich kann aufgrund meiner erträglichen Nackenschmerzen nicht viel lesen.
- c 5) Ich kann aufgrund meiner erträglichen Nackenschmerzen kaum lesen.
- c 6) Aufgrund der Nackenschmerzen komme ich nicht zum lesen.


Copyright MEMdoc, 2011 All rights reserved, 01.07.2011

Abbildung E2: Eurospine Fragebogen Neck disability index (NDI).

Abbildung E3:

## Spine Tango COMI

### Patienten - Selbsteinschätzung



## Nacken

# 2008

**Anweisungen**

- ▲ Benutzen Sie einen welchen #2 Bleistift zur Markierung.
- ◆ Pro Frage ist nur eine Antwort erlaubt.
- Felder sind komplett auszufüllen.

Pflichtangaben

Nur zum internen Gebrauch. Nicht zum Streichen geben.

Nachname	Vorname	Geschlecht
Strasse	Pat.-Nr.	
Land	Postleitzahl	Wohnort
Sozialversicherungsnummer (AHV)		Geburtsdatum (TT.MM.JJJJ)

#### Untersuchungsintervall

<input type="checkbox"/> vor Operation	<input type="checkbox"/> 3 Monate	<input type="checkbox"/> 2 Jahre	
<input type="checkbox"/> 4 Wochen	<input type="checkbox"/> 6 Monate	<input type="checkbox"/> 3 Jahre	
<input type="checkbox"/> 6 Wochen	<input type="checkbox"/> 9 Monate	<input type="checkbox"/> 4 Jahre	
<input type="checkbox"/> 2 Monate	<input type="checkbox"/> 1 Jahr	<input type="checkbox"/> 5 Jahre	
		<input type="checkbox"/> anderes ..... Jahre	z.B. 4 Monate = 4Mon/12Mon = 0.33 Jahre

**Nackenbeschwerden können zu Nackenschmerzen und/oder Schmerzen im Arm-/Schulterbereich sowie zu Kribbeln, Taubheit oder anderen Missempfindungen in diesen Bereichen führen.**

**1** Welche Beschwerden belasten Sie **am stärksten**? Bitte **nur ein Kästchen** ausfüllen.

- Schmerzen im Nacken
- Schmerzen im Arm/Schulter
- Kribbeln, Taubheit oder andere Missempfindungen im Nacken-/Arm-/Schulterbereich
- Keine der aufgeführten Beschwerden

**2** Bitte markieren Sie in Frage 2a und 2b das Kästchen, das der Intensität Ihrer Schmerzen entspricht, wobei "0" keine Schmerzen und "10" stärkste vorstellbare Schmerzen bedeutet. Wir bitten Sie, **zwischen Nacken- und Armschmerzen zu unterscheiden**.

**2a** Wie stark waren Ihre **Nackenschmerzen** in der letzten Woche?

keine Schmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Schmerzen, die ich mir vorstellen kann
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**2b** Wie stark waren Ihre **Arm-/Schulterschmerzen** in der letzten Woche?

keine Schmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Schmerzen, die ich mir vorstellen kann
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**3** Wie stark haben Ihre Nackenbeschwerden Ihre **normalen Aufgaben** (Arbeit und zu Hause) in der letzten Woche beeinträchtigt?

- gar nicht
- ein wenig
- mässig
- erheblich
- sehr stark

**4** Wie würden Sie sich fühlen, wenn Sie den **Rest Ihres Lebens** mit Ihren derzeitigen Nackenbeschwerden leben müssten?

- sehr zufrieden
- etwas zufrieden
- weder zufrieden noch unzufrieden
- etwas unzufrieden
- sehr unzufrieden

**5** Bitte blicken Sie **auf die letzte Woche** zurück. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?

- sehr gut
- gut
- mittelmässig
- schlecht
- sehr schlecht

**Bitte wenden...**

COMI = Core Outcome Measures Index
Copyright MEMdoc, 2008 All rights reserved 15.05.2008

Abbildung E3: Eurospine Fragebogen Core Outcome Measurement Index (COMI)

Tabelle F:

Patient	VAS- präoperativ Nacken	VAS- postoperativ Nacken	VAS- präoperativ Schulter/Arme	VAS- postoperativ Schulter/Arme
1	6	5	9	4
2	7	n.a.	6	n.a.
3	4	6	8	5
4	7	2	9	2
5	8	1	10	1
6	9	1	7	4
7	7	0	9	0
8	5	1	0	0
9	9	4	8	4

Tabelle F: VAS-Scores der Studienpatienten bezogen auf die Bereiche Nacken und Schulter/Arme. Die postoperativen Werte wurden im Zuge der Dreijahres-Nachkontrolle erhoben. n.a. = nicht angegeben.

Tabelle G:

Patient 1: Operativ entferntes Bandscheibensegment C5/6

Segment	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>z</i>	<i>p 2-seitig</i>
NP C2/3	712.05	103.14	-2.2	.028
AF C2/3	989.34	549.01	-.98	.327
NP C3/4	2049.62	589.05	-1.9	.028
AF C3/4	989.34	395.95	-2.2	.028
NP C4/5	1761.05	500.69	-1.2	.249
AF C4/5	782.18	162.28	-.56	.575
NP C5/6	1571.13	228.28		
AF C5/6	797.93	477.25		
NP C7/Th1	1643.72	421.59	-.31	.753
AF C7/Th1	927.31	401.41	-1,3	.208

Patient 1: Operativ entferntes Bandscheibensegment C6/7

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	712.05	103.14	-2.2	.028
AF C2/3	989.34	549.01	-.98	.327
NP C3/4	2049.62	589.05	-2.2	.028
AF C3/4	1623.98	395.95	-2.4	.017
NP C4/5	1761.05	500.69	-2.0	.046
AF C4/5	782.18	162.28	-.42	.674
NP C6/7	955.35	172.51		
AF C6/7	763.43	195.64		
NP C7/Th1	1643.72	421.59	-2.2	.028
AF C7/Th1	927.31	401.41	-1.4	.161

Patient 2: Operativ entferntes Bandscheibensegment C6/7

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	952.93	169.03	-2.2	.028
AF C2/3	876.83	138.24	-2.5	.012
NP C3/4	801.15	55.98	-2.2	.028
AF C3/4	676.96	187.77	-1.7	.093
NP C4/5	688.63	64.73	-.734	.463
AF C4/5	591.60	161.59	-1.3	.208
NP C5/6	588.22	107.34	-2.2	.028
AF C5/6	484.48	100.24	-.98	.327
NP C6/7	705.32	89.19		
AF C6/7	509.86	73.83		
NP C7/Th1	610.22	78.96	-1.6	.116
AF C7/Th1	653.84	123.69	-2.2	.025

Patient 3: Operativ entferntes Bandscheibensegment C5/6

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	1474,38	84,56	-2.2	.028
AF C2/3	1486,80	258,61	-2.5	.012
NP C3/4	1974,28	337,91	-2.2	.028
AF C3/4	1270,04	421,44	-2.5	.012
NP C4/5	2286,08	556,84	-2.2	.028
AF C4/5	1367,61	326,81	-2.5	.012
NP C5/6	779,37	71,75		
AF C5/6	670,70	181,90		
NP C7/Th1	1188,75	294,09	-2.2	.028
AF C7/Th1	922,65	192,35	-1.96	.050

Patient 3: Operativ entferntes Bandscheibensegment C6/7

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	1474,34	84,56	-2.2	.028
AF C2/3	1486,80	258,61	-2.5	.012
NP C3/4	1974,28	337,91	-2.2	.028
AF C3/4	1270,04	421,44	-2.5	.012
NP C4/5	2286,08	556,84	-2.2	.028
AF C4/5	1367,61	326,81	-2.5	.012
NP C6/7	823,42	98,50		
AF C6/7	660,15	150,58		
NP C7/Th1	1188,75	294,09	-2.2	.028
AF C7/Th1	922,65	192,35	-2.2	.025

Patient 4: Operativ entferntes Bandscheibensegment C6/7

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	1331.67	33.33	-2.2	.028
AF C2/3	973.20	192.94	-.98	.327
NP C3/4	1098.87	95.55	-2.2	.028
AF C3/4	956.26	125.57	-1.1	.263
NP C4/5	1112.80	85.14	-1.99	.046
AF C4/5	978.70	113.26	-1.4	.161
NP C5/6	1069.97	132.58	-.73	.463
AF C5/6	1004.34	193.04	-.70	.484
NP C6/7	1025.77	124.16		
AF C6/7	932.58	143.09		
NP C7/Th1	1184.43	263.48	-1.8	.075
AF C7/Th1	1280.65	509.71	-1.82	.069

Patient 5: Operativ entferntes Bandscheibensegment C4/5

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	1192.75	125.55	-1.2	.249
AF C2/3	883.40	145.50	-.14	.889
NP C3/4	1241.03	97.94	-2.2	.028
AF C3/4	1091.84	384.54	-1.7	.093
NP C4/5	1064.45	111.10		
AF C4/5	877.58	193.28		
NP C6/7	1039.65	8.28	-.524	.600
AF C6/7	952.94	107.85	-1.7	.093
NP C7/Th1	1372.62	189.10	-2.2	.028
AF C7/Th1	1072.15	288.48	-2.2	.025



Patient 5: Operativ entferntes Bandscheibensegment C5/6

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	1192.75	125.55	-1.4	.173
AF C2/3	883.40	145.50	-.70	.484
NP C3/4	1241.03	97.94	-1.6	.116
AF C3/4	1091.84	384.54	-1.7	.093
NP C5/6	1084.45	87.25		
AF C5/6	953.38	272.15		
NP C6/7	1039.65	8.28	-.734	.463
AF C6/7	952.94	107.85	-.14	.889
NP C7/Th1	1372.62	189.10	-1.99	.046
AF C7/Th1	1072.15	288.48	-1.7	.093

Patient 6: Operativ entferntes Bandscheibensegment C5/6

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	927.47	96.88	-2.2	.028
AF C2/3	980.50	131.90	-2.5	.012
NP C3/4	716.27	216.83	-.314	.753
AF C3/4	641.58	223.13	-.56	.575
NP C4/5	628.63	96.90	-.946	.344
AF C4/5	674.53	148.80	-.98	.327
NP C5/6	674.62	89.12		
AF C5/6	595.80	110.48		
NP C7/Th1	1025.10	188.68	-2.2	.028
AF C7/Th1	978.43	175.41	-2.5	.012

Patient 7: Operativ entferntes Bandscheibensegment C6/7

<b>Segment</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>z</b>	<b>p 2-seitig</b>
NP C2/3	1469.05	420.00	-2.2	.028
AF C2/3	1274.49	280.99	-2.5	.012
NP C3/4	1143.22	159.45	-1.78	.075
AF C3/4	973.71	298.46	-1.4	.161
NP C4/5	1627.25	286.25	-2.2	.028
AF C4/5	1139.18	363.33	-2.1	.036
NP C5/6	915.47	139.05	-.105	.917
AF C5/6	807.71	142.48	.000	1.0
NP C6/7	917.62	118.54		
AF C6/7	797.44	124.47		
NP C7/Th1	567.77	56.88	-2.2	.028
AF C7/Th1	606.95	85.22	-2.4	.017

Patient 8: Operativ entferntes Bandscheibensegment C5/6

<b>Segment</b>	<b><i>M</i></b>	<b><i>SD</i></b>	<b><i>z</i></b>	<b><i>p 2-seitig</i></b>
NP C2/3	1380.07	98.37	-2.2	.028
AF C2/3	1280.81	411.26	-2.5	.012
NP C3/4	1174.90	141.14	-2.2	.028
AF C3/4	1017.03	163.07	-2.5	.012
NP C4/5	597.90	42.77	-2.2	.028
AF C4/5	677.63	224.24	-2.5	.012
NP C5/6	826.10	144.85		
AF C5/6	420.86	106.79		
NP C6/7	667.97	54.89	-1.78	.075
AF C6/7	577.80	129.37	-2.2	.025
NP C7/Th1	946.88	108.92	-1.15	.249
AF C7/Th1	1132.46	358.15	-2.5	.012

Patient 9: Operativ entferntes Bandscheibensegment C5/6

<b>Segment</b>	<b><i>M</i></b>	<b><i>SD</i></b>	<b><i>z</i></b>	<b><i>p 2-seitig</i></b>
NP C2/3	1143.90	281.36	-2.2	.028
AF C2/3	1087.14	177.04	-2.1	.036
NP C3/4	1021.90	159.92	-2.2	.028
AF C3/4	1015.03	131.29	-2.1	.036
NP C4/5	832.95	98.61	-.943	.345
AF C4/5	1047.11	222.07	-1.96	.050
NP C5/6	778.23	99.89		
AF C5/6	863.61	70.32		
NP C6/7	1081.00	155.38	-2.2	.028
AF C6/7	819.34	116.66	-1.26	.208
NP C7/Th1	903.40	120.21	-1.8	.075
AF C7/Th1	789.88	136.19	-.420	.674

Tabelle E: Messdaten und statistische intrapersonale Auswertungen der dGEMRIC-Indices. *z* und *p* beziehen sich auf den Vergleich der jeweiligen Bandscheibe zum operativ entfernten Bandscheibensegment. NP = Nucleus pulposus. AF = Anulus fibrosus. *M* = Mittelwert in ms. *SD* = Standardabweichung in ms. *z* = standard score. *p* = Signifikanzniveau.

## 8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger danke ich für die Möglichkeit, in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf promovieren zu dürfen.

Herrn Dr. med. Richard Bostelmann danke ich für die Überlassung des interessanten Themas auf gleichermaßen neuartigem und zukunftsorientiertem Gebiet, für seine fortwährende Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie sowie für die Chance, Ergebnisse der Arbeit auf nationalen und internationalen Kongressen vorstellen zu dürfen.

Herrn Dr. med. Christoph Schleich danke ich für die tatkräftige Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der dGEMRIC-Messungen.

Herrn Prof. Dr. Zaucke, Frau Katharina Menzel (in memoriam) und Frau Helen Dietmar danke ich für die fachkundige Quantifizierung des biochemischen GAG-Gehaltes in den operativ entnommenen zervikalen Bandscheibenproben sowie Frau Tamara Bostelmann für den Zugriff auf diesen Datenpool zur Anfertigung eigenständiger Analysen.

Frau Katinka Fischer danke ich für die Ergänzung und Erweiterung der statistischen Auswertungen.

Ohne die Anleitung, Ideen und konstruktiven Verbesserungsvorschläge aller genannten Personen wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern Angelika und Pietro Nasca, sowie meinen Schwestern Deborah und Florina Nasca danken, die mir während der gesamten Zeit des Studiums und der Dissertation stets mit Aufmunterung, Ratschlägen, Verständnis und Geduld zur Seite standen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Freundin Madeleine Becker für ihre Hilfe bei stilistischen, formalen und computertechnischen Fragen wie auch für ihre unentwegte liebevolle Unterstützung danken.

## 9. Eidesstattliche Versicherung

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

09. Februar 2017, Adrian Moritz Nasca

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a cursive 'M' and 'N'.