

**Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie**

**der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

# **Prognosefaktoren zur Effektivität der konservativen Therapie von Bandscheibenvorfällen**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jeremia Reinhardt

2021

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

Gez.:

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

Erstgutachter: PD Dr. med. Bernd Bittersohl

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christoph Schleich

„Wenn Sie die Art und Weise ändern, wie Sie die Dinge betrachten,  
ändern sich die Dinge, die Sie betrachten.“

– Max Planck (1858-1947)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Konieczny, M. R., Reinhardt, J., Prost, M., Schleich, C. and Krauspe, R. (2020) 'Signal Intensity of Lumbar Disc Herniations: Correlation With Age of Herniation for Extrusion, Protrusion, and Sequestration', *Int J Spine Surg*, 14(1), pp. 102-107.

Konieczny, M. R., Reinhardt, J., Schleich, C., Prost, M. and Krauspe, R. (2020) 'MRI based analysis of grade of spinal canal stenosis and grade of compression of nerve root by lumbar disc herniation as tools to predict probability to need surgical treatment', *J Spine Surg*, 6(2), pp. 356-362.

Konieczny, M., Reinhardt, J., Schleich, C., Prost, M. and Krauspe, R. (2020) 'Signalintensität von Bandscheibenvorfällen im MRT: Sind Rückschlüsse auf das Alter des Bandscheibenvorfalles möglich?', *Z Orthop Unfall*, 158(S 01).

Konieczny, M., Reinhardt, J., Schleich, C., Prost, M. and Krauspe, R. (2020) 'Erlaubt das Ausmaß der durch einen Bandscheibenvorfall verursachten Spinalkanalstenose eine Aussage über die Erfolgswahrscheinlichkeit der konservativen Therapie?', *Z Orthop Unfall*, 158(S 01).

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Der lumbale Bandscheibenvorfall (LBV) ist die häufigste Ursache von radikulären Beschwerden der unteren Extremität in der arbeitenden Bevölkerung. Die Diagnose eines symptomatischen LBV erfordert eine Korrelation von Anamnese, Klinik und Bildgebung. Einige Arbeiten berichten, dass keine Korrelation zwischen MRT-Befunden von LBV und der Symptomatik der Patienten besteht. Andere Arbeitsgruppen berichten wiederum, dass sich Größe und Morphologie von LBV auf die Symptomatik auswirken können. Validierte Parameter, die bei Patienten ohne notfallmäßige OP-Indikation (PONI) eine Prognose erlauben, wie wahrscheinlich es ist, ob bei anfänglich konservativer Therapie im Verlauf eine Operation notwendig wird, liegen bisher nicht vor.

Des Weiteren wird beschrieben, dass Erkrankungen vielfältiger Genese zur Imitierung von LBV fähig sind. Obwohl die differenzialdiagnostische Abklärung von LBV per MRT erleichtert werden könnte, indem man die Signalintensität (SI) eines LBV misst und mit Normwerten vergleicht, die für verschiedene Zeitpunkte nach Auftritt des Schmerzes typisch sind, liegen solche Daten bisher nicht vor. Weder liegen Daten über die SI verschiedener Typen des LBV zu multiplen Zeitpunkten vor, noch liegen Studien vor, die suggerieren, wie diese SI gemessen, interpretiert und mit Bezug zum Schmerzbeginn graduiert werden sollte.

## Methodik:

Im Rahmen einer retrospektiven *Single-center*-Studie wurden T2w-MRT-Bildserien von 151 ehemals behandelten Patienten mit LBV analysiert, um zu untersuchen, ob Größe und Schweregrad der Spinalkanalstenose (SKS) sowie der Schweregrad der Nervenwurzelkompression nach Pfirrmann et al. (2004) die Notwendigkeit einer Operation von PONI prognostizieren können.

Zur Messung der SI von LBV wurde ein kernspintomographisches, MRT-Typ-unabhängiges Verfahren erstellt und die so ermittelten SI in ein *Staging* überführt, das sich auf die Zeit ab Schmerzeintritt bis zur MRT-Anfertigung in Tagen (ZaS) bezieht. Dazu wurden Signalintensitätsquotienten (SIQ) aus der SI des LBV und der SI definierter anatomischer Strukturen für jeden CTF-Typ des LBV (Protrusion, Extrusion und Sequester) gebildet. Für alle ZaS-Intervalle (ZaS 0-2 Wochen, >2 Wochen, >2 Wochen bei Subgruppenanalyse) wurde derjenige SIQ ermittelt, der am stärksten mit der ZaS korrelierte.

## Ergebnisse:

PONI hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, operiert zu werden, wenn sich durch den LBV im MRT eine hochgradige SKS (Grad 3 nach Konieczny et al. (2020)) zeigte (30% Teststärke).

Der SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der Donorbandscheibe zeigte für jedes ZaS-Intervall die stärkste Korrelation, vor allem für das Intervall ZaS >2 Wochen bei Subgruppenanalyse (R -.893, CC 79.7).

## Schlussfolgerungen:

Die signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der konservativen Therapie bei einer hochgradigen SKS (mittlere Teststärke) operiert zu werden, könnte helfen, PONI über die Prognose ihres LBV zu informieren und bezüglich einer Operation zu beraten.

Der SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der Donorbandscheibe zeigte sich in dieser Arbeit aufgrund seiner teils sehr starken Korrelation mit der ZaS als robuste Messgröße, um die SI von LBV über die Zeit zu beobachten. Insbesondere dieser SIQ könnte dazu dienen, ein *Staging* für SI-Veränderungen von LBV zu etablieren. So könnte per radiologischer Altersbestimmung eines LBV die Frage „symptomatischer LBV versus Radikulopathie anderer Genese“ schneller abgeklärt werden.

# Abstract

## Background:

Lumbar disc herniation (LDH) is the leading cause of radicular lower extremity discomfort in the working population. The diagnosis of painful LDH requires a correlation of medical history, clinical symptoms, and imaging. On the one hand, it is described that there is no correlation between MRI findings of LDH and the patients' symptoms. On the other hand, it is also reported that the size and morphology of LDH may affect the symptoms. Validated parameters allowing prognosis in patients without an initial emergency indication for surgery (PWI) as to how likely it is that surgery will become necessary in the course of conservative therapy are not yet available.

Furthermore, it is described that various diseases are capable of mimicking the clinical symptoms of a LDH. Although the differential diagnosis of LDH could be improved by measuring the signal intensity (SI) of a LDH in MR images and comparing it with norm values typical for different points in time after the onset of pain, such data are not yet available. There is no data on the SI of different types of LDH at multiple points in time, nor are there any studies suggesting how the SI of LDH should be measured, interpreted, and staged regarding time after the onset of pain.

## Methods:

In a retrospective single-center study T2W MR images of 151 formerly treated patients with LDH were analyzed to investigate whether the size and degree of spinal canal stenosis and the degree of nerve root compression, graded by Pfirrmann et al. (2004), can predict the need for surgery in PWI.

To measure the SI of LDH, a measurement procedure for MRI, which is independent on the type of device, was created, and the SI determined in this way was transferred to a staging system that relates to the time after the onset of pain until MRI was conducted in days (TAOP). For this purpose, a signal intensity ratio (SIR) was generated from the SI of the LDH and the SI of defined anatomical structures for each CTF type of herniation (protrusion, extrusion, and sequestration). For all TAOP intervals (TAOP 0-2 weeks, >2 weeks, >2 weeks for subgroup analysis), the SIR most correlated to the TAOP was determined.

## Results:

PWI had a significantly higher probability of being operated on when MRI showed high-grade spinal canal stenosis (grade 3 by Konieczny et al. (2020), 30% power).

The SIR from extrusion and nucleus of the donor disk showed the strongest correlation for each TAOP interval, especially at TAOP >2 weeks for subgroup analysis ( $R = .893$ ,  $CC = 79.7$ ).

## Conclusion:

The significantly higher probability of receiving surgery in the course of conservative treatment of a high-grade spinal canal stenosis (medium-power) could be applied to inform PWI about the prognosis of their LDH and help them to choose between operative or non-operative treatment.

The SIR from extrusion and nucleus of the donor disk in this study appears to be a suitable measurement method to observe the SI of LDH over time due to its partly powerful correlation with the TAOP. Furthermore, mainly this SIR could serve to establish a staging system for SI changes of LDH. The clarification of the question "painful LDH versus radiculopathy of another genesis" could be accelerated by radiological age determination of LDH.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AF</b> <sub>v, m, d</sub>	<i>Anulus fibrosus</i> ventral, mittig und dorsal
<b>BS</b>	Bandscheibe
<b>BD</b>	Bandscheibendegeneration
<b>BV</b>	Bandscheibenvorfall
<b>cm</b>	Centimeter; 1cm = 0,01m
<b>CTF</b>	Klassifikation für lumbale Bandscheibenvorfälle gemäß den Empfehlungen der <i>Combined Task Forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology, and the American Society of Neuroradiology</i> nach Fardon et al. (2001)
<b>DBS</b>	Donorbandscheibe; Die vom lumbalen Bandscheibenvorfall betroffene Bandscheibe
<b>EMG</b>	Elektromyographie
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleukin-1-beta
<b>KBS</b>	Nicht-dislozierte repräsentative Kontrollbandscheibe
<b>LBV</b>	Lumbaler Bandscheibenvorfall
<b>mm</b>	Millimeter; 1mm = 0,001m = 10 <sup>-3</sup> m
<b>mm<sup>3</sup></b>	Kubikmillimeter; 1mm <sup>3</sup> = 0,000000001m <sup>3</sup> = 10 <sup>-9</sup> m <sup>3</sup>
<b>MRC</b>	<i>Medical Research Council</i> ; Klinische Kraftgradeinteilung
<b>MR(I)</b>	<i>Magnetic resonance imaging</i> ; gleichbedeutend mit Magnetresonanztomographie
<b>NP</b> <sub>v, m, d</sub>	<i>Nucleus pulposus</i> ventral, mittig und dorsal
<b>NRS</b>	Numerische Rating-Skala
<b>ODQ-D</b>	<i>Oswestry Disability Questionnaire</i> in deutscher Sprache
<b>PONI</b>	Patienten mit lumbalen Bandscheibenvorfällen ohne notfallmäßige OP-Indikation
<b>ROI</b>	<i>Region of interest</i>
<b>RM</b>	Rückenmark
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>Seq</b>	Sequestriertes Bandscheibenmaterial (Krämer 5)
<b>SI</b>	Signalintensität
<b>SIQ</b>	Signalintensitätsquotient; gleichbedeutend mit <i>Signal intensity ratio</i>
<b>SIR</b>	<i>Signal intensity ratio</i> ; gleichbedeutend mit Signalintensitätsquotient
<b>SK</b>	Spinalkanal
<b>SKS</b>	Spinalkanalstenose durch lumbale Bandscheibenvorfälle
<b>Sub</b>	Subligamentär befindliches vorgefallenes Bandscheibenmaterial (Pro-/Extrusion bzw. Krämer 1-3)
<b>T</b>	Tesla; 1T = 1 N/(A*m) = 1 Newton / (Ampere * Meter)
<b>TAOP</b>	<i>Time after the onset of pain</i> ; gleichbedeutend mit ZaS
<b>T2w-MR(T)</b>	T2-gewichtete Magnetresonanztomographie bzw. T2-gewichtetes Magnetresonanztomogramm
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor-alpha
<b>Tra</b>	Transligamentär befindliches extrudiertes Bandscheibenmaterial (Extrusion bzw. Krämer 4)
<b>UKD</b>	Universitätsklinikum Düsseldorf
<b>WK</b>	Wirbelkörper
<b>ZaS</b>	Zeit ab Schmerzeintritt im unteren Rücken bzw. Bein bis zur MRT-Anfertigung in Tagen

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Einführung in den wissenschaftlichen Kontext .....	1
1.1.1	Einfluss der Morphologie von LBV auf die Therapiewahl .....	2
1.1.2	Messung und Nutzung der Signalintensität von LBV .....	4
1.2	Anatomische Grundlagen .....	7
1.2.1	Wirbelsäule .....	7
1.2.2	Bandscheibe .....	8
1.3	Lumbaler Bandscheibenvorfall .....	9
1.3.1	Definition und Nomenklatur .....	9
1.3.2	Pathophysiologie .....	9
1.3.2.1	Risikofaktoren und genetische Einflüsse .....	9
1.3.2.2	Degenerative Einflüsse .....	10
1.3.2.3	Mechanische Einflüsse .....	12
1.3.2.4	Hydratation und Resorption von sequestriertem Bandscheibengewebe .....	13
1.3.2.5	Schmerz infolge von Bandscheibendegeneration und Bandscheibenvorfällen .....	14
1.3.2.5.1	Radikulärer Schmerz .....	14
1.3.2.5.2	Diskogener Schmerz .....	15
1.3.3	Klinische Symptomatik .....	15
1.3.4	Diagnostik mit bildgebenden Verfahren .....	16
1.3.5	Therapie .....	17
1.3.5.1	Konservative Verfahren .....	17
1.3.5.2	Operative Verfahren .....	17
1.4	Ziele dieser Arbeit .....	18
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1	Studientyp .....	19
2.2	Studienpopulation .....	19
2.2.1	Patientenkollektiv .....	19
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
2.3	Untersuchungsmaterialien und -methoden .....	21
2.3.1	Klinische Parameter .....	21
2.3.2	Radiologische Parameter .....	22
2.3.2.1	Verwendete MRT-Geräte und Software .....	22
2.3.2.2	Radiologische Parameter .....	23
2.3.2.2.1	Morphologische Parameter .....	23

2.3.2.2.2	Signalintensitäten und Signalintensitätsquotienten.....	29
2.4	Statistische Auswertung .....	33
2.5	Ethikvotum.....	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	Klinische Parameter .....	34
3.2	Morphologische Parameter.....	34
3.2.1	Spinalkanalstenose durch LBV in Prozent und Schweregraden .....	36
3.2.2	Nervenwurzelkompression durch LBV in Schweregraden .....	36
3.3	Signalintensitäten und Signalintensitätsquotienten .....	37
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
4.1	Morphologische Parameter.....	43
4.1.1	Spinalkanalstenose durch LBV in Prozent des Spinalkanals .....	44
4.1.2	Spinalkanalstenose durch LBV in Schweregraden.....	45
4.1.3	Nervenwurzelkompression durch LBV in Schweregraden .....	47
4.1.4	Bedeutung der morphologischen Parameter für die gewählte Therapie .....	47
4.2	Signalintensitäten und Signalintensitätsquotienten .....	49
4.2.1	Korrelation der SIQ mit der ZaS.....	49
4.2.1.1	Evaluation des SIQ-Messverfahrens.....	49
4.2.1.2	Biochemische und systematische Einflüsse auf die Korrelation der SIQ.....	51
4.2.2	Korrelation der SIQ mit der ZaS unter Ausschluss stark degenerierter DBS .....	53
4.2.3	Ausblick über den klinischen Nutzen von SIQ bei LBV.....	54
4.3	Limitationen der Studie.....	55
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>65</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in den wissenschaftlichen Kontext

Der lumbale Bandscheibenvorfall (LBV) stellt die häufigste Ursache von radikulären Beinschmerzen in der arbeitenden Bevölkerung dar. In der Bevölkerung ohne Rückenschmerz finden sich LBV kernspintomographisch bei 20 bis 30% der unter 60-Jährigen und bei >60% der über 60-Jährigen [1]. In zahlreichen Publikationen wird entsprechend beschrieben, dass MRT-Befunde der LWS nicht mit der Klinik des Patienten korrelieren [2-4]. Trotzdem liegen Untersuchungen vor, die berichten, dass sich Größe und Morphologie von LBV auf die klinische Symptomatik auswirken können [5-7]. Die differenzialdiagnostische Abklärung von LBV ist schwierig, da Erkrankungen muskuloskelettaler, neurogener, immunogener und neoplastischer Art zur Imitierung eines LBV fähig sind [8-10]. Die am häufigsten irrtümlich der Bandscheibe zugeschriebenen und somit übersehenen Differenzialdiagnosen des LBV sind die neuralgische Amyotrophie, die diabetische Radikulopathie und entzündliche Radikulopathien [11]. Im Rahmen der Differenzialdiagnostik von LBV liegen keine validierten kernspintomographischen Parameter vor, anhand derer ein im MRT diagnostizierter LBV sicher als Quelle von Schmerz verifiziert oder falsifiziert werden könnte. Somit hat die MRT-Diagnostik mit Befund eines LBV ohne klinische Information über den Patienten oder den Zeitpunkt des Schmerzbeginns sowie bei fehlenden radikulären Beschwerden in aller Regel keine Konsequenz: Die Diagnose eines symptomatischen LBV erfordert eine Korrelation von Anamnese, Klinik und Bildgebung [11].

Die MRT-Morphologie von LBV wird im Allgemeinen per CTF-Klassifikation gemäß den Empfehlungen der *Combined Task Forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology, and the American Society of Neuroradiology* nach Fardon et al. (2001) beschrieben [12]. Hierbei handelt es sich um eine einfache Einteilung des LBV in Protrusion, Extrusion oder Sequester mit sehr hoher Interbeobachterübereinstimmung von  $\kappa = 0.81$  [13, 14]. Patienten mit symptomatischen LBV ohne notfallmäßige OP-Indikation (PONI) werden in der Regel zunächst konservativ behandelt (Anlage 1). Bei nicht-erfolgreicher konservativer Therapie bzw. wenn PONI bei persistierenden oder progredienten Beschwerden eine Operation wünschen, besteht die relative Indikation zur operativen Versorgung der Patienten [15-18]. Diese Operation findet aufgrund der vorhergehenden konservativen Therapie verzögert statt, was verglichen zur frühzeitigen Operation signifikant später zur Linderung radikulären Schmerzes, Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität und Rückkehr in den Beruf führt [15-17]. Der Langzeitverlauf wird durch den OP-Zeitpunkt weniger beeinflusst: Zwar bilden sich Schmerzen und neurologische Defizite von Patienten, die nach Diagnosestellung rasch operiert wurden, schneller zurück als bei spät- oder nicht-operierten

Patienten, aber nach einem Jahr [19] bzw. nach zwei Jahren [20] besteht klinisch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen.

### 1.1.1 Einfluss der Morphologie von LBV auf die Therapiewahl

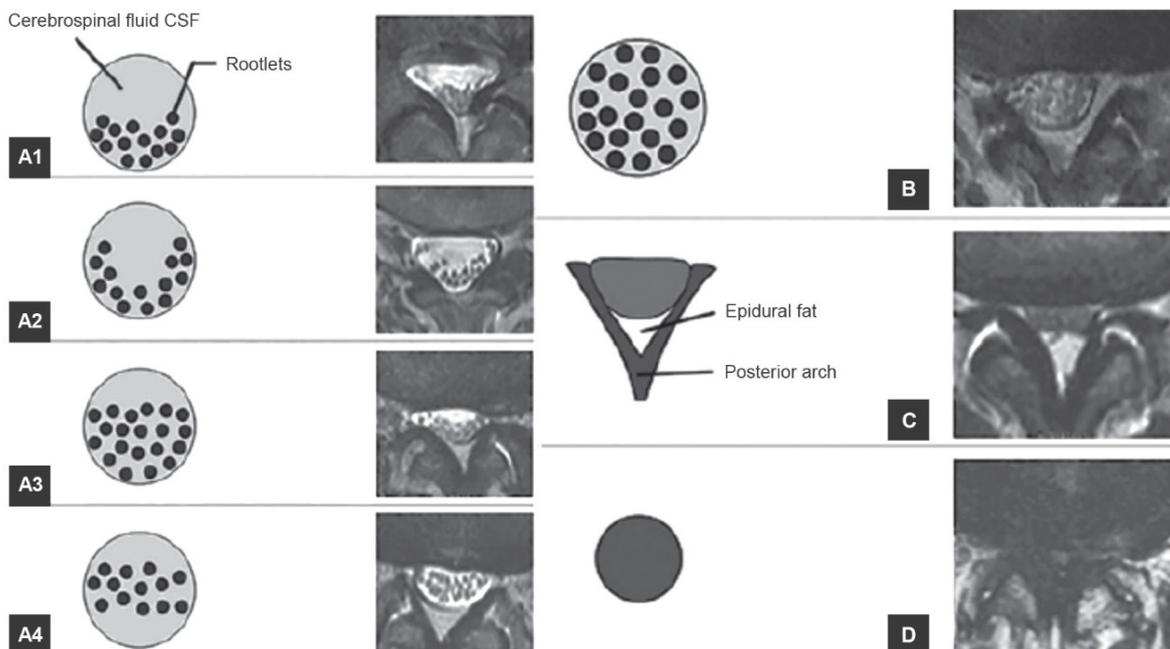
Gegenwärtig liegen keine objektiven Parameter vor, die eine Prognose über die Effektivität der konservativen Therapie bei PONI erlauben. Auch zeigte sich die Identifizierung von PONI mit Eignung für eine frühzeitige OP per Bildgebung bisher als schwierig [21]:

Thelander et al. (1994) berichteten von einer Korrelation der Größe des LBV mit radikulärem Schmerz und schlussfolgerten, dass die sagittalen Maße von LBV und Spinalkanal (SK) die wichtigsten morphologischen Parameter sind, die bei Ischialgien gemessen werden sollten [6]. Des Weiteren beschrieben Carragee et al. (1997), dass die Größe von LBV und SK mit dem Nachweis radikulären Schmerzes und der Dauer, bis nach Schmerzeintritt ein MRT angefertigt wurde, korrelierten: Patienten mit größeren LBV zeigten im Mittel eine kürzere Symptombdauer bis zur MRT-Anfertigung als Patienten mit kleineren LBV. Sie resümierten, dass demographische und klinische Merkmale eher das Ergebnis der konservativen Therapie sowie MRT-morphologische Parameter von LBV und SK eher das Ergebnis der operativen Therapie vorhersagen [5]. Carlisle et al. (2005) berichteten, dass operierte Patienten die Tendenz aufweisen, größere LBV und kleinere Spinalkanalquerschnitte als nicht-operierte Patienten zu besitzen [7]. Mit diesen Studien sind bedeutende Daten für Patienten mit LBV im Generellen gegeben. Aber in den Ergebnissen bleibt verschleiert, wie hoch die Wahrscheinlichkeit von PONI war, im Verlauf operiert zu werden [21]: Zwar verglichen sowohl Carragee et al. [5] als auch Carlisle et al. [7] bei Patienten mit LBV eine operierte und eine nicht-operierte Gruppe, jedoch wurden auch Patienten inkludiert, bei denen eine Indikation zur notfallmäßigen Operation bestand. Weiterhin bezogen sich Thelander et al. [6] ausschließlich auf nicht-operierte Patienten, während Carragee et al. [5] weder Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen exkludierten noch zwischen akutem und chronischem Schmerz differenzierten.

Darüber hinaus existieren derzeit keine Studien über PONI, welche den Mittelwertunterschied der Spinalkanalstenose infolge von LBV (SKS) zwischen nicht-operierten und im Verlauf operierten Patienten mittels eines *Grading* untersuchten. Bisher wurden zwei Systeme zum *Grading* von SKS im axialen MRT-Bild publiziert. Fardon et al. (2001) empfahlen folgendes quantitatives Graduierungssystem: Milde SKS bei Verlegung des SK zu  $<1/3$ , moderate SKS bei Verlegung des SK zu  $1/3$  bis  $2/3$  und schwere SKS bei Verlegung des SK zu  $>2/3$  [12]. Aktuell liegen keine Berichte über LBV mit SKS vor, die nach diesem System graduiert wurden, jedoch beruft sich eine Publikation von Lurie et al. (2008) auf die genannten Empfehlungen und berichtet über eine in Dritteln graduierte Verlegung des Duralsacks bzw. Subarachnoidalraums – also nicht des SK. Die Autoren nannten mit

$\kappa = 0.54$  eine moderate Interbeobachterübereinstimmung [13], ohne Angaben über das jeweils gewählte Therapieverfahren zu machen. Neben diesem quantitativen *Grading* für LBV wurde das zweite System als qualitatives *Grading* der degenerativen SKS durch Schizas et al. (2010) vorgestellt: Dieses System teilt die degenerative SKS im axialen T2w-MRT-Bild in sieben Schweregrade ein (Abb. 1). Dabei wird nach der Form des Duralsacks und der Position der Nervenwurzeln innerhalb des *Liquor* klassifiziert [22]. Dieses *Grading* zeichnet sich durch eine hohe Intrabeobachterübereinstimmung mit  $\kappa = 0.65$  bei moderater Interbeobachterübereinstimmung mit  $\kappa = 0.44$  aus [22, 23]. Während Patienten mit degenerativer SKS der Grade A und B eher keine chirurgische Behandlung benötigten, wurden Patienten der Grade C und D häufiger dekomprimiert (*Odds Ratio* 29.8) [22, 24]. Dennoch bestand keine signifikante Korrelation des Schizas-Schweregrades mit der Klinik der Patienten [22].

#### Qualitatives Graduierungssystem der degenerativen Spinalkanalstenose nach Schizas et al. (2010)



**Abb. 1: Qualitatives Graduierungssystem der degenerativen Spinalkanalstenose nach Schizas et al. (2010) [22].** Abbildung modifiziert nach Soman et al. (2017), morphologisches Graduierungssystem mit axialer Ansicht in jedem schematischen Bild und in jedem T2w-MRT-Bild: Grade A1-4 sind definiert als keine oder kleine Stenose, Grad B als moderate Stenose, Grad C als schwere Stenose und Grad D als extreme Stenose; Cerebrospinal fluid CSF = *Liquor*, Rootlets = Nervenwurzeln, Epidural fat = Fett im Epiduralraum, Posterior arch = Dorsaler Wirbelbogen [24].

Des Weiteren liegen für PONI keine Untersuchungen über den Einfluss des Schweregrades komprimierter Nervenwurzeln auf die Wahl zwischen konservativer und operativer Therapie vor. Nervenwurzelkompressionen durch LBV werden vornehmlich nach van Rijn et al. (2005) [25] oder Pfirrmann et al. (2004) [26] klassifiziert: Die erste Klassifikation nach van Rijn et al. besteht aus fünf Kategorien und zeichnet sich durch eine sehr hohe Interbeobachterübereinstimmung mit  $\kappa = 0.77$  aus [25, 27]. Sie gilt für Kompressionen der lumbalen Nervenwurzel als das zuverlässigste Verfahren, auch wenn keine Evidenz dafür besteht, dass sie zur Selektion der Patienten zwischen operativer und

konservativer Therapie geeignet ist [14]. Die zweite Klassifikation nach Pfirrmann et al. zeichnet sich mit  $\kappa = 0.72-0.77$  durch eine hohe Intrabeobachterübereinstimmung sowie mit  $\kappa = 0.47$  [13] bzw.  $\kappa = 0.62-0.67$  [26] durch eine moderate bis hohe Interbeobachterübereinstimmung aus. Sie korreliert in 86% der Fälle mit dem intraoperativen Befund [26]. So wird beschrieben, dass sich die Pfirrmann-Klassifikation insbesondere zur Erfassung symptomatischer, klinisch relevanter Läsionen eignet [14].

An die genannten Punkte anschließend wurde in dieser Arbeit untersucht, ob PONI mit einem Schmerzeintritt innerhalb von sechs Wochen vor stationärer Aufnahme im Uniklinikum Düsseldorf morphologische Unterschiede in Hinblick auf Größe und Lokalisation von LBV zwischen verzögert operierten und nicht-operierten Patienten im MRT zeigten. Es wurde erwartet, dass Patienten mit verzögerter operativer Behandlung im Mittel eine stärkere SKS sowie einen höheren Pfirrmann-Kompressionsgrad der betroffenen Nervenwurzel [26] infolge des LBV aufweisen als konservativ behandelte Patienten. Zusätzlich wurde getestet, ob ein *Grading* der SKS in drei Schweregrade die Wahrscheinlichkeit für eine verzögerte Operation bei PONI vorhersagen kann [21].

### 1.1.2 Messung und Nutzung der Signalintensität von LBV

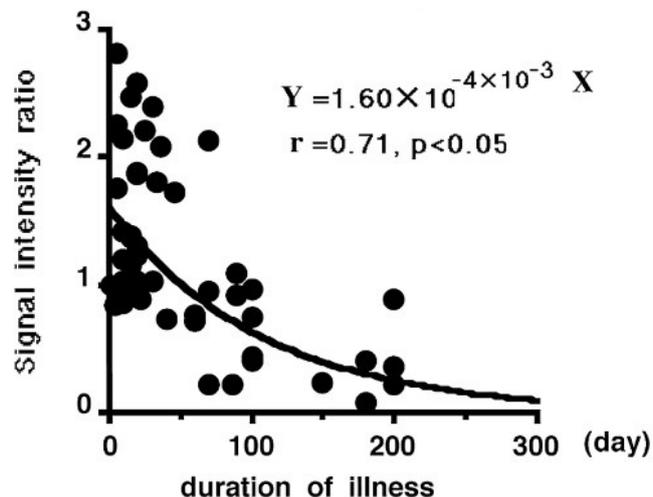
Wie bereits erwähnt ist bekannt, dass viele Patienten LBV oder andere degenerative Veränderungen der LWS im MRT ohne zugehörige Symptome zeigen [2-4]. Somit ist nie gänzlich gesichert, ob ein im MRT sichtbarer LBV bei radikulären Beschwerden die tatsächliche Schmerzquelle ist oder ob eine andere Pathologie zu Grunde liegt. Um LBV nun als Schmerzauslöser zu verifizieren oder falsifizieren, ist es bedeutend, so viele Informationen wie möglich aus einem MRT zu gewinnen [28]. So wird beschrieben, dass LBV direkt nach ihrem Auftreten eine erhöhte Signalintensität (SI) gegenüber ihrer Donorbandscheibe (DBS) zeigen [29, 30]. Außerdem wird bei Patienten mit radikulären Beschwerden und nachgewiesenen LBV berichtet, dass die Stärke des Beschwerderückganges mit der kernspintomographisch erfassten Spontanresorption der LBV assoziiert sein kann und hierbei teils beschrieben, dass ein Zusammenhang zur SI von LBV beobachtet wurde:

Henmi et al. (2002) [29] errechneten bei 49 Patienten mit extrudierten LBV und radikulären Beschwerden einen Signalintensitätsquotienten (SIQ), der aus der SI der Extrusion und der SI des *Nucleus* der jeweiligen DBS gebildet wurde. Dazu wurde ein MRT, welches nach Schmerzeintritt angefertigt wurde, verwendet und zusätzlich in einem *Follow-up*-MRT das Ausmaß der Spontanresorption bestimmt. Bestand beim MRT nach Symptomeintritt ein  $SIQ \geq 1.2$ , wurde dies als guter Prognosefaktor zur spontanen Resorption des LBV bewertet und außerdem geschlussfolgert, dass durch diesen SIQ ein Instrument gegeben ist, um das klinische *Outcome* bei LBV vorherzusagen. Eine Reihe weiterer Studien berichtet ebenfalls von einer Spontanresorption großer LBV [31-34] und signalstarker LBV [31, 35]. Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik mit resorbierten LBV im

*Follow-up-MRT* konservativ behandelter Patienten wurde neben [29] auch durch andere Autoren gezeigt, jedoch beruhten diese *Case reports* nur auf einem [33, 36] bzw. wenigen Patienten [37, 38]. Eine weitere Untersuchung mit 42 symptomatischen, konservativ behandelten Patienten durch Takada et al. (2001) zeigte, dass nach Symptomeintritt drei bis zwölf Monate vergingen, bis in 88% der Fälle >50% des jeweiligen LBV resorbiert war, wobei Spontanresorption und klinisches *Outcome* gut miteinander korrelierten [39]. Konträr dazu berichteten Turk et al. (2019) über 33 Patienten mit LBV, bei denen die beobachtete Spontanresorption nicht mit einer klinischen Remission einherging, da diese Patienten trotzdem operiert wurden, einen neuropathischen EMG-Befund zeigten oder ein hohes Schmerzniveau beibehielten [40].

Außerdem beobachteten Henmi et al. über eine Zeit mit Beginn ab Schmerzeintritt im unteren Rücken bzw. Bein bis zur MRT-Anfertigung (ZaS) von 0 bis 200 Tagen eine signifikante logarithmische Abnahme ( $p < 0.05$ ) des SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS, wie Abbildung 2 zeigt [29]:

**Abhängigkeit des SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS von der ZaS nach Henmi et al. (2002)**



**Abb. 2: Abhängigkeit des SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS von der ZaS nach Henmi et al. (2002).** Der Begriff „Signal intensity ratio“ ist exakt als SIQ zu übersetzen, der Begriff „duration of illness“ ist exakt als ZaS zu übersetzen. Henmi et al. zeigten einen signifikanten, kurvenmodellierbaren Zusammenhang ( $p < 0.05$ ) des SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS über eine ZaS von 0 bis 200 Tagen, der oben rechts in der Abbildung per Formel beschrieben ist [29].

Die Hypothese einer SIQ-abhängigen Spontanresorption von LBV [29] scheint aufgrund der Literatur plausibel zu sein, wurde aber nicht weiter untersucht. Ferner liegen aktuell weder Daten über die SI verschiedener LBV-Typen zu multiplen Zeitpunkten vor, noch liegen Studien vor, die suggerieren, wie diese SI gemessen, interpretiert und in Bezug zum Schmerzbeginn graduiert werden sollten [4, 29].

Damit an dieser Stelle ein erster Datensatz der SI von LBV mit zeitlichem *Staging* generiert wird, der auf T2w-MRT-Bilderserien gesicherter symptomatischer LBV beruht und somit einen Vergleich zum anamnestischen Schmerzalter ermöglicht, wurden in dieser Arbeit nur Patienten inkludiert, bei denen die Diagnose symptomatischer LBV elektrophysiologisch oder per Schmerzreduktion auf der NRS um

mindestens 50% postoperativ bzw. nach Glukokortikoid-Injektion gesichert worden war. Zur SI-Messung wurden *Regions of interest* (ROI) in definierten Referenzstrukturen der Bandscheiben, im *Liquor* und innerhalb der LBV erzeugt. Die SI der LBV wurde nach der CTF-Klassifikation [12] kategorisiert dokumentiert und für jeden CTF-Typ vier SIQ gebildet. Aufgrund der Sicherung der LBV als symptomatisch wurden die beobachteten ZaS als Alter der LBV interpretiert und in zeitlichen Bezug zu den errechneten SIQ gesetzt [28]. Neben einer initialen Zunahme mit folgender Abnahme der SI von Extrusionen [29] wurde erwartet, dass die SIQ sich CTF-Typ-abhängig [12] unterscheiden.

## 1.2 Anatomische Grundlagen

### 1.2.1 Wirbelsäule

Die wesentlichen Funktionen der *Columna vertebralis* (Wirbelsäule) bestehen darin, den Rumpf zu stützen, axiale Stöße mit ihrem doppel-S-förmigen Aufbau zu dämpfen, die Kraftübertragung vom Rumpf auf die Extremitäten sowie den Schädel zu gewährleisten und das Rückenmark (RM) zu schützen. HWS, BWS und LWS bestehen aus 24 knöchernen Wirbeln, die über 23 Bandscheiben (BS) miteinander verbunden sind. Ein Wirbel besteht aus einem *Corpus vertebrae* (Wirbelkörper, WK), einem *Arcus vertebrae* (Wirbelbogen) sowie mehreren *Processus arcus vertebrae* (Wirbelbogenfortsätze) und hat je nach Abschnitt der Wirbelsäule unterschiedliche morphologische Ausprägungen. WK und Wirbelbogen umschließen das *Foramen vertebrale* (Wirbelloch). Alle Wirbellöcher bilden gemeinsam den *Canalis vertebralis* (Wirbelkanal), auch Spinalkanal (SK) genannt, der zusätzlich durch Bänder und BS begrenzt wird. Die BS stellt eine Synchronrose dar. Sie ist mit den knorpeligen Endplatten, das sind die hyaline Grundplatte des oberen WK und die hyaline Deckplatte des unteren WK, sowie mit der *Epiphysis anularis* (knöcherne Randleiste) beider WK verwachsen [41]. Aus einer BS, den angrenzenden zwei Wirbeln und beiden zugehörigen *Nervi spinales* (Spinalnerven) wird ein spinales Bewegungssegment gebildet [42]. Dieses stellt die kleinste funktionelle Einheit der Wirbelsäule dar [41]. Die LWS besteht aus fünf Wirbeln und weist eine Lordose auf. Die lumbalen WK sind kräftig und queroval gebaut, der lumbale SK ist nahezu dreieckig geformt und verfügt mit dem *Recessus lateralis* über eine seitliche Tasche [43].

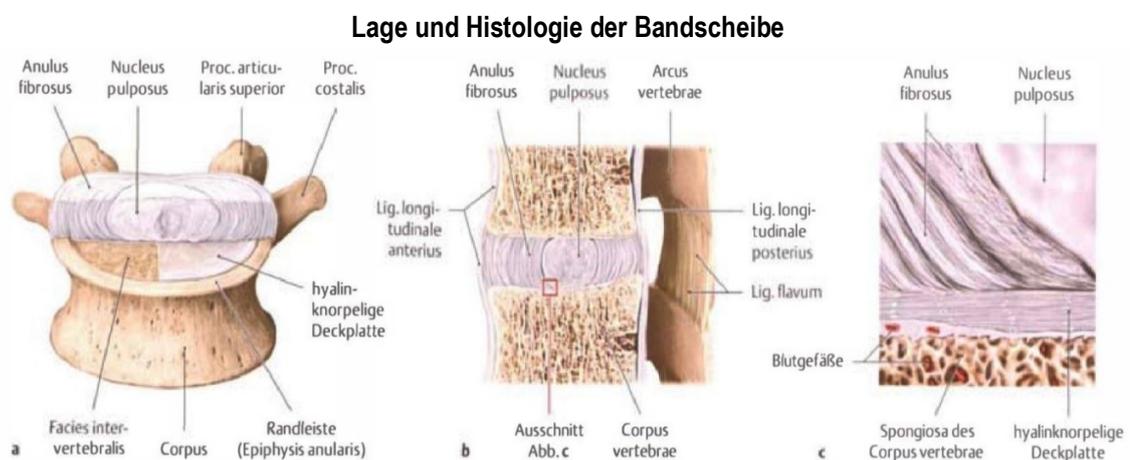
Der SK enthält im Wesentlichen das RM und seine Häute. Das RM endet meist auf Höhe des Wirbels L1 und setzt sich in Form einzelner axonaler Nervenwurzeln, die in ihrer Gesamtheit als *Cauda equina* (Pferdeschweif) beschrieben werden, fort. Eine Nervenwurzel wird als *Radix* bezeichnet. Zur Bildung eines Spinalnerven vereinigen sich eine ventrale, motorische und eine dorsale, sensible *Radix*. Der Spinalnerv zieht in Richtung des *Foramen intervertebrale* (Zwischenwirbelloch), verästelt sich und kommuniziert mit dem paravertebralen, sympathischen Grenzstrang. Die Oberfläche des RM ist mit der *Pia mater* verwachsen, die gemeinsam mit der *Arachnoidea mater* die *Leptomeninges* (weiche Rückenmarkshaut) bildet. Zwischen *Pia* und *Arachnoidea* befindet sich der Subarachnoidalraum, der neben Arterien und Venen den *Liquor cerebrospinalis* (Gehirnrückenmarksflüssigkeit) enthält. Der *Liquor* wirkt an der Konstanz des chemischen Milieus im zentralen Nervensystem mit und schützt dieses gegen mechanische Einflüsse. Die *Arachnoidea* liegt direkt der *Dura mater* an, welche als *Pachymeninges* (harte Rückenmarkshaut) die äußerste Hülle des RM bildet. Die *Dura* wird sensibel durch *Rami meningei* der Spinalnerven innerviert und vereinigt sich mit dem *Perineurium* und *Epineurium* peripherer Nerven. Der Raum jenseits des sog. Duralsacks im SK wird als Epiduralraum bezeichnet. Dieser enthält Fettgewebe, Lymphgefäße, Venenplexus und die Spinalnerven [41].

## 1.2.2 Bandscheibe

Die Funktionen des *Discus intervertebralis* (Band- oder Zwischenwirbelscheibe, BS, Diskus) bestehen darin, axialen Druck gleichmäßig auf die angrenzenden Endplatten zu verteilen und die Bewegungen der WK gegeneinander zu begrenzen. Mechanisch stellt die BS ein druckelastisches, hydrostatisches System dar, das aus einem äußeren *Anulus fibrosus* (Faserring) und einem inneren *Nucleus pulposus* (Gallertkern) gebildet wird (Abb. 3) [41]. Häufig werden auch die Endplatten zur BS gezählt [44].

Der *Nucleus* enthält locker verteiltes Kollagen Typ II und Proteoglykane. Letztere weisen einen hohen Anteil an Glykosaminoglykanen auf und verleihen dem *Nucleus* auf diese Weise das Vermögen zur Wasserbindung. Indem der *Nucleus* somit effektiv inkompressibel ist, wird bei Belastung ein Quelldruck generiert, der den umliegenden *Anulus* unter Spannung setzt [41]. Der *Anulus* besteht aus einer Außenzone kompakter Lamellen mit Kollagen Typ I und elastischen Fasern sowie aus einer Innenzone aus Faserknorpel mit Kollagentyp I und II. Die Außenzone verbindet die Randleisten zweier benachbarter WK scherengitterartig miteinander und strahlt ohne scharfe Grenze in die Innenzone ein, die mit ihren Kollagenlamellen in den Endplatten verankert ist und wiederum unscharf in den *Nucleus* übergeht [45]. So zeigen die Fasern des *Anulus* druckelastische und zugfeste Eigenschaften, wodurch der nukleäre Quelldruck Zugkräfte generiert, die den gesamten Diskus stabilisieren [41].

Im *Anulus* angelegte Blutgefäße bilden sich ab dem zweiten Lebensjahr zurück [45], sodass die BS des Adulten als bradytrophes Gewebe beschrieben wird [43]. Die Innervation der BS erfolgt durch nozizeptive Fasern, die auf die äußersten 1 bis 3mm begrenzt sind und betont im dorsalen *Anulus* und im hinteren Längsband liegen. Diese sind Äste der sinuvertebralen Nerven, die plexusartig und polysegmental an den Längsbändern verlaufen und mit dem Grenzstrang kommunizieren [46, 47]. Insbesondere nukleusnahe Anteile der Endplatten sind ebenfalls nozizeptiv innerviert [48, 49].



**Abb. 3: Lage und Histologie der Bandscheibe**

- a Ansicht von kranioventral auf die Deckplatte des WK bei Entfernung der Hälfte von BS und Deckplatte.
- b Ansicht von sagittal auf ein spinale Bewegungssegment. Die Bandscheibe liegt innerhalb des Bandscheibenfaches.
- c Ausschnitt von b, Ansicht von sagittal. Der subchondrale, knöcherne Anteil der Endplatte ist mit Poren versehen, sodass subchondrale Gefäße des WK die BS ernähren können. Hauptsächlich geschieht dies bei Entlastung [43].

## **1.3 Lumbaler Bandscheibenvorfall**

### **1.3.1 Definition und Nomenklatur**

Der lumbale Bandscheibenvorfall (LBV) wird definiert als Protrusion oder Extrusion von Material der BS in den lumbalen SK. Er resultiert meist auf Basis einer Bandscheibendegeneration (BD) [50, 51]. Die Protrusion der BS wird als Vorwölbung des *Nucleus* in den noch intakten *Anulus* beschrieben. Die Extrusion der BS, auch Prolaps, Vorfall oder Diskushernie genannt, wird hingegen als vollständige Perforation von *Anulus* und ventraler epiduraler Membran durch den austretenden *Nucleus* beschrieben [30, 52]. Die Nomenklatur des LBV erfolgt in dieser Arbeit gemäß der CTF-Klassifikation nach Fardon et al. (2014), welche diesen in Protrusion, Extrusion und sequestrierte Extrusion einteilt [53], was in 2.3.2.2.1 dargestellt wird. Des Weiteren wird in dieser Arbeit das Adjektiv „disloziert“ benutzt, wenn bei einem LBV nicht zwischen vorgewölbt, prolapiert oder sequestriert differenziert wird. Die BS, die Ursprung des LBV ist, wird gemäß Krämer et al. (2006) [30] als DBS bezeichnet.

### **1.3.2 Pathophysiologie**

Die Ätiologie des BV ist nicht vollständig verstanden. Man vermutet eine multifaktorielle Genese, in der mechanische, nutritionale, metabolische und genetische Einflüsse eine Rolle spielen [54, 55]. Dieses Kapitel stellt die zentralen Zusammenhänge vom Risikofaktor bis zur Schmerzentstehung dar.

#### **1.3.2.1 Risikofaktoren und genetische Einflüsse**

Die höchste Prävalenz des LBV zeigen Männer im Alter von 30 bis 50 Jahren mit einem Verhältnis von 2:1 gegenüber dem weiblichen Geschlecht [56]. Während die Jahresprävalenz in den westlichen Industrienationen im Mittel mit 1 bis 2,5% angegeben wird, wird die Lebenszeitprävalenz bei 45- bis 55-jährigen Personen mit über 20% beschrieben [51]. Das Auftreten degenerativer Erkrankungen der BS wurde bis in die 1990er Jahre vorwiegend auf Alter, Geschlecht, Beruf, Zigarettenrauchen und Vibrationen in Kraftfahrzeugen zurückgeführt [57] und das Heben schwerer Lasten, Torsionsbelastungen sowie wiederum das Fahren von Kraftfahrzeugen als exogene Risikofaktoren von LBV identifiziert [58]. Seitdem gab es einen Wandel in der Bedeutung genetischer und äußerer Faktoren. Zwillingsstudien deuten darauf hin, dass körperliche Belastung eine relativ geringe Rolle bei der BD spielt [59]. Familien- und Zwillingsstudien legen sogar nahe, dass genetische Einflüsse bei der Genese von BD und BV eine überwiegende Rolle spielen könnten [58]. Dennoch erscheint die Studienlage unbefriedigend: Zwar wurde ein genetischer Einfluss auf die BD durch die Identifizierung der Kollagen-IX-Allele COL9A2 und COL9A3 im Zusammenhang mit Ischialgien und LBV beobachtet

[60, 61], aber zunächst angenommene Korrelationen der BD mit einem Genpolymorphismus des Vitamin-D-Rezeptors [62, 63] und einem Genpolymorphismus der Matrixmetalloproteinase-3 [64] erwiesen sich als nicht-signifikant, wie eine Metaanalyse von Nong et al. (2016) zeigte [65]. So kam ein *Review* von Eskola et al. (2012) zu dem Schluss, dass aufgrund der meist schwachen Aussagekraft genetischer Korrelationen ein internationales Konsortium nötig ist, um genetische Assoziationsstudien zur BD zu standardisieren [66]. Dessen Notwendigkeit bestätigten auch später durchgeführte Metaanalysen von Wu et al. (2018) [67], Jiang et al. (2017) [68] und Zhang et al. (2014) [69], die die bereits genannten Genpolymorphismen untersuchten.

### 1.3.2.2 Degenerative Einflüsse

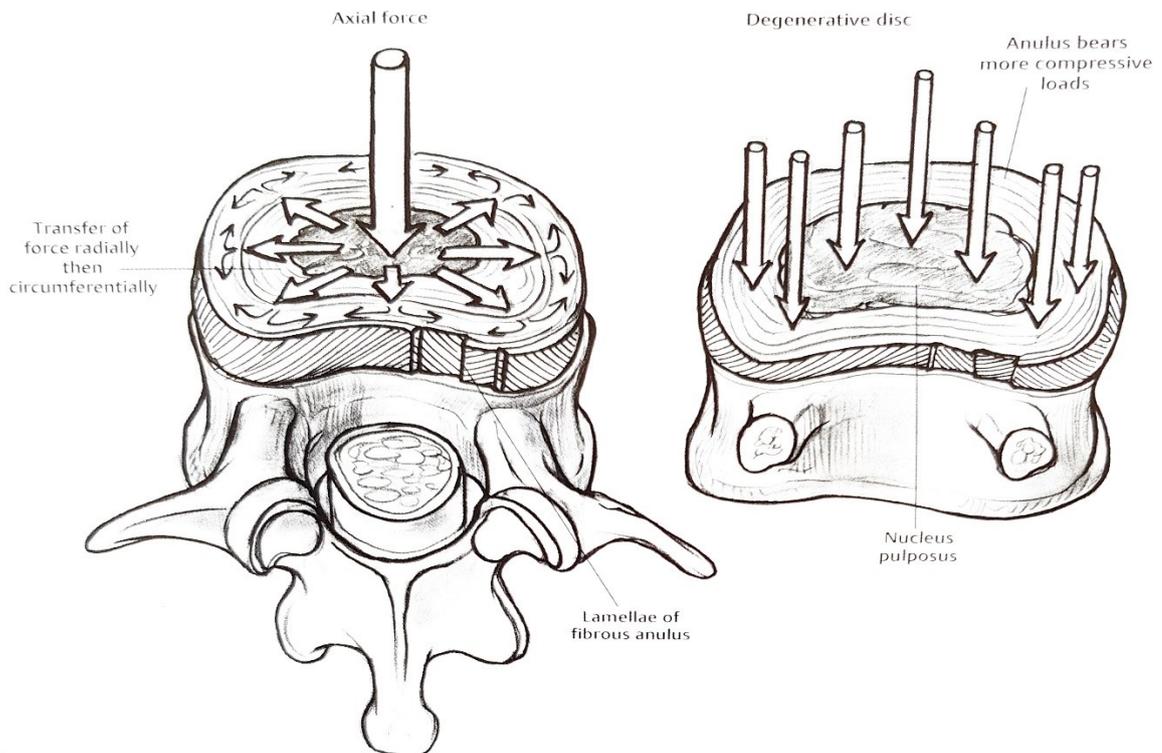
Die BS unterliegt zeitlebens dynamischen Veränderungen von Gefäßen, Nutrition sowie zellulären und molekularen Strukturen. Diese Reifungs- und Alterungsprozesse beginnen in der frühen Jugend [70]. Die BD kann primär sowohl vom *Nucleus* als auch vom *Anulus* ausgehen [54, 71] und wird meist durch funktionelle und strukturelle Veränderungen im Gewebe definiert – einschließlich eines übermäßigen Zerfalls der extrazellulären Matrix durch Proteasen – sowie durch erhöhte Raten von Zellalterung und Zelltod [72, 73]. Die kernspintomographisch sichtbaren Stadien der BD, die durch Pfirrmann et al. (2001) [74] beschrieben wurden, sind in 2.3.2.2.1 dargestellt.

Proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ) gelten als Schlüsselfaktoren im Prozess der BD. Sie werden von *Anulus* und *Nucleus* bei mechanischem Schaden, Überbeanspruchung, Infektion und genetischer Prädisposition sezerniert [75, 76]. Dabei fördern TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  die BD über Abbau der extrazellulären Matrix und regen Zellen des *Nucleus* zur Synthese von weiteren Zytokinen an, wodurch entzündliche Geschehen in der BS über Immunzellen verstärkt werden [75]. Die Ausschüttung von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  nimmt mit Alter und Schweregrad der Degeneration sowohl beim Menschen als auch bei Tieren zu [77-81].

Histologisch betrachtet nimmt im *Nucleus* mit dem Alter der Anteil an Glykosaminoglykanen ab und der Anteil an Kollagenen zu, wodurch es bei abnehmendem Wassergehalt zur zellarmen Fibrose des *Nucleus* kommt [44, 54]. Damit schwindet seine Fähigkeit, axiale Kräfte zu absorbieren und radiär auf *Anulus* und Endplatte zu verteilen, woraus einerseits eine Abnahme der Diskushöhe und andererseits eine stärkere Kompression des *Anulus* durch axiale Belastung resultiert (Abb. 4). Als Ergebnis dieses Prozesses wird die Struktur des *Nucleus* zunehmend inhomogener und die Kraftverteilung in der BS unregelmäßiger [54, 82]. Bezüglich dieser Umverteilung intradiskal herrschender Kräfte wurde von Adams et al. (1996) experimentell gezeigt, dass altersabhängige degenerative Veränderungen zu einer Mehrbelastung innerer und mittlerer Fasern insbesondere des dorsalen *Anulus* führen. Zwar zeigten Alter und Degeneration hierbei einen engen Zusammenhang,

aber der Degenerationsgrad der BS hatte größeren Einfluss auf die Druckverteilung als das Alter der Patienten [82]. Auf diese Weise nimmt mit fortschreitender BD das Risiko für die Fasern des dorsalen *Anulus* zu, unter progredienter Belastung zu reißen, sodass der *Nucleus* dem Weg des geringsten Widerstandes folgend in geschädigte Bezirke des *Anulus* vordringt [45, 54].

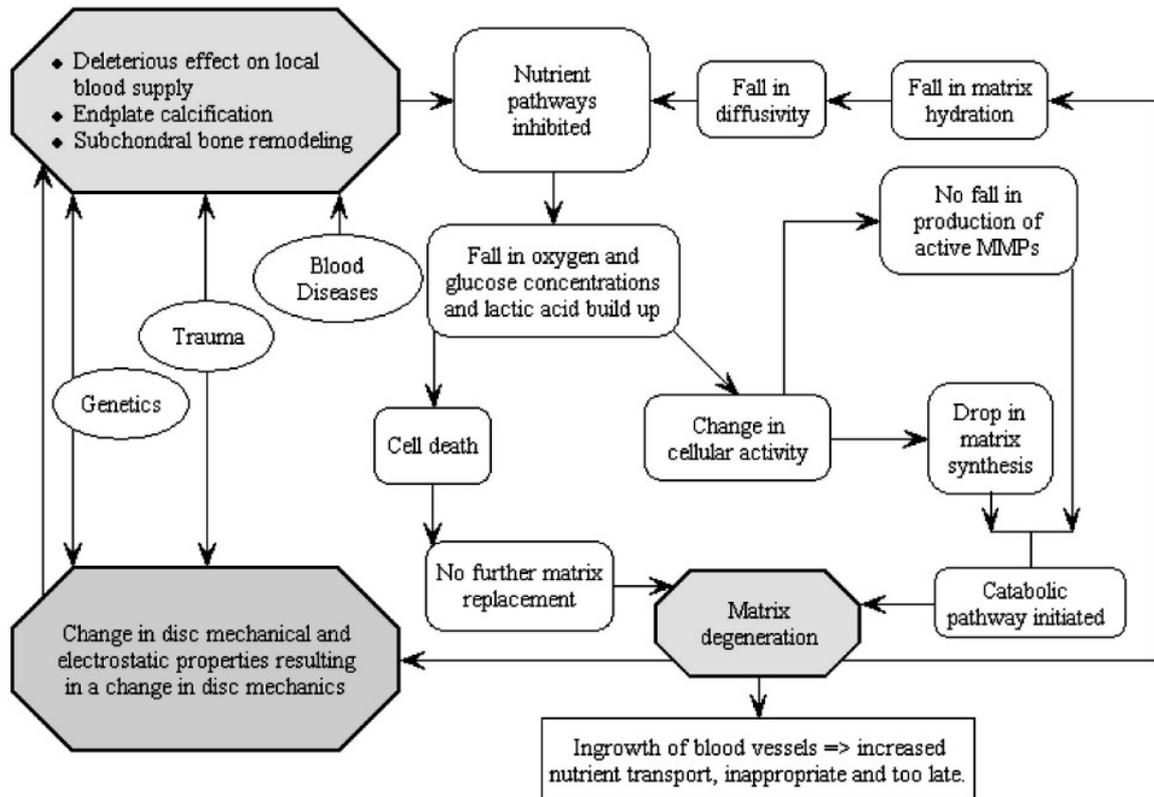
#### Axiale Kraftwirkung und Fortleitung in der Bandscheibe nach Templin et al. (2010)



**Abb. 4: Axiale Kraftwirkung und Fortleitung in der Bandscheibe nach Templin et al. (2010).** Ansicht von kraniodorsal. **Linkes Bild:** Bildet den physiologischen Kraftfluss bei axialer Belastung ab: Radiär vom *Nucleus* auf den *Anulus*, in dem die Kraft senkrecht zum axialen Vektor zentrifugal den *Anulus* spannt. Man beachte die *Lamellae anuli fibrosi*, die scherringitterartig angeordnet Widerstand gegen multidirektionale Zugkräfte bieten. **Rechtes Bild:** Mit fortschreitender Degeneration nimmt die Wasserbindekazität des *Nucleus* gemeinsam mit der Höhe des Bandscheibenfaches ab. Wegen des reduzierten nukleären Quelldrucks wird weniger Kraft zum *Anulus* weitergeleitet, dieser verliert seine straffe Textur und muss mehr axiale Belastung kompensieren [54].

Zum einen stellen Risse im *Anulus* verglichen zur übrigen BS einen Niedrigdruckbereich dar [83] und zum anderen zeigen Proteoglykane *in vitro* Eigenschaften zur Hemmung des Nervenwachstums [84] und der endothelialen Zellmigration [85]. Daher fördert die Kombination anulärer Risse und verminderten Proteoglykangehaltes bei degenerierten und dislozierten BS den Einwuchs von Blutgefäßen und nozizeptiven Nervenfasern in nukleäre Anteile der BS [46, 47, 86]. Hierbei kommt es ebenfalls zu einer Zunahme der Dichte nozizeptiver Nervenfasern innerhalb der Endplatte [87], was erklärt, dass die BD stark mit diskogenem Rückenschmerz assoziiert ist [75, 83]. Zwar erhöht sich mit einwachsenden Gefäßen das nutritionale Angebot der BS, jedoch hält dies den *Circulus vitiosus* der Degeneration nicht mehr auf, wie Urban et al. (2004) darlegten (Abb. 5). Der Gefäßeinwuchs treibt die Verknöcherung der BS sogar voran, wodurch die BS spröder und verletzungsanfälliger wird [45].

## Zusammenhang von Nährstoffversorgung und Bandscheibendegeneration nach Urban et al. (2004)



**Abb. 5: Zusammenhang von Nährstoffversorgung und Bandscheibendegeneration nach Urban et al. (2004).** Flussdiagramm in englischer Sprache: Strukturelle Veränderungen durch Trauma, Krankheit oder Degeneration supprimieren die diskale Nährstoffversorgung über *Remodeling* subchondralen Knochens und Verknöcherung der Endplatten. Es kommt zu sinkenden Sauerstoff- und Glucosekonzentrationen mit Laktatanstieg, was Zelltod sowie veränderte Zellsyntheseaktivität induziert. Die Stoffwechselsituation der extrazellulären Matrix wird bei reduziertem pH-Wert zunehmend katabol. Zum einen ist die Synthese neuer Matrixbestandteile vermindert und zum anderen ist der Abbau von Makromolekülen durch Matrixmetalloproteinasen gesteigert. Die derart herbeigeführte Matrixdegeneration induziert sich schließlich selbst über weitere strukturelle Veränderung sowie Dehydratation und fördert den Gefäßeinwuchs [88].

### 1.3.2.3 Mechanische Einflüsse

Neben degenerativen Einflüssen können BV ebenfalls mechanisch verursacht werden: Traumatisch bedingte BS-Schäden und daher auch mechanisch-induzierte BV fördern die bereits genannten degenerativen Prozesse der BS [75, 76, 88, 89]. Mechanisch-induzierte BV treten häufig bei Patienten im Alter zwischen 30 und 40 Jahren auf. In dieser Altersgruppe haben BS meist einen hohen Wasseranteil, der einen ungeminderten Expansionsdruck des *Nucleus* bedingt. BS von älteren Patienten zeigen hingegen typischerweise eher eine erhärtete und starre Beschaffenheit, die weniger zum BV neigt [54]. So zeigten Simunic et al. (2001) experimentell an lumbalen BS von Rindern, dass sowohl der Dehydrationsgrad der BS als auch der Flexionsgrad des Bewegungssegmentes signifikanten Einfluss auf die Entstehung von LBV haben. Dieser Effekt war am stärksten bei denjenigen BS, deren *Anulus* bereits stark vorgeschädigt war [71].

Weiterhin analysierten Wade et al. (2015) in einer Studie, in der lumbale Bewegungssegmente gesunder Schafe in 10° Flexion komprimiert wurden, die Morphologie eingetretener Schäden: Bei 58%

wurde ein Riss des Anulus-Endplatten-Übergangs, bei 25% ein Riss mittlerer anulärer Fasern und bei 17% eine Endplattenfraktur beobachtet. Eine Mikrostrukturanalyse machte als Schwachstelle mittlere und äußere anuläre Fasern am Endplattenübergang ausfindig, von wo bei extremer Belastung Rupturen der Endplatte und des mittleren *Anulus* ihren Ausgang nahmen. Demnach fördert akute Überlastung der flektierten LWS das Risiko von LBV vor allem über Ruptur des Anulus-Endplatten-Übergangs [90]. Ferner zeigten Wade et al. (2016) in einer weiteren mikroanatomischen Studie an Schafs-BS, dass Vibrationen – ein klassischer Risikofaktor von BV [57, 91] – zu Delamination und Zerreißung innerer und mittlerer Schichten des *Anulus* führen können [89] und damit ein anderes Schadensmuster erzeugen als die akute Belastungssituation, bei der das Versagen aus der anulären Peripherie herrührte [89, 90]. Außerdem schlussfolgerten [89], Vibrationen könnten eine signifikante Rolle beim Auslösen degenerativer Kaskaden im Sinne von Urban et al. (2006) [88] spielen.

#### **1.3.2.4 Hydration und Resorption von sequestriertem Bandscheibengewebe**

Sobald Bandscheibengewebe frei im Epiduralraum liegt, also den Kontakt zur DBS verloren hat, passt es sich neuen Stoffwechselbedingungen an und wird allgemein als Sequester bezeichnet [12, 92]. Da Gewebe des *Nucleus* Quellkraft besitzt und der komprimierende Druck der DBS aufgehoben wurde, nimmt prolabierte Gewebe gemäß den osmotischen Gesetzen Flüssigkeit unter deutlicher Schwellung auf [30] und zeigt auf T2w-MRT-Bildern eine höhere Signalintensität als die DBS [29, 30]. Da vor allem der Proteoglykangehalt des Sequesters das Vermögen zur Hydratation und Dehydratation bedingt, kann der *Nucleus* mehr Flüssigkeit als *Anulus* oder Endplatte aufnehmen. Nach einer gewissen Zeit im Epiduralraum setzt ein enzymatischer Abbau mit Depolymerisierung der Proteoglykane ein, wobei die Quellkraft abnimmt, der Sequester dehydriert und die damit verbundene Volumenabnahme den Druck auf ggf. komprimierte Nerven reduziert. Dabei werden Anteile von *Anulus* und Endplatte langsamer resorbiert als nukleäres Gewebe [30]. Größere Sequester werden vom epiduralen Fett ausgehend durch eine Neovaskularisation und bindegewebige Organisation abgebaut. Der Abbau kleinerer Sequester erfolgt per Phagozytose durch Makrophagen [30, 93]. Weiterhin wird der Sequesterabbau durch eine Fremdkörperreaktion auf den BV beschleunigt. Da BS und Nervenwurzel Gewebeformen sind, die sich aus verschiedenen Keimblättern entwickeln, führen mechanischer Druck des Sequesters auf neurale Strukturen sowie biochemische Interaktionen im Epiduralraum zu einer Entzündung [30, 94-96]. Neben vollständiger Resorption mit Besserung des klinischen Ergebnisses gibt es Verläufe mit teilweiser oder völliger Beschwerderückbildung, obwohl bildgebende Befunde unverändert sind [4, 30]. Eine alleinige Kompression der Nervenwurzel ist somit keine zwingende Ursache für Schmerz bei BV [96-98].

### 1.3.2.5 Schmerz infolge von Bandscheibendegeneration und Bandscheibenvorfällen

Schmerz, der auf Höhe der BS entspringt, wird in zwei Formen eingeteilt: Radikulärer Schmerz, der von der Nervenwurzel stammt und sich typischerweise als Beinschmerz präsentiert, sowie diskogener Schmerz, der durch mechanische Affektion einer degenerierten BS entsteht und sich typischerweise als axialer Rückenschmerz manifestiert. Es werden zwei Signalwege beschrieben, über die die Signale afferenter Nozizeptoren der BS zum Spinalganglion fortgeleitet werden können: Segmental über den sinuvertebralen Nerven und nicht-segmental über den sympathischen Grenzstrang [87].

#### 1.3.2.5.1 Radikulärer Schmerz

Der radikuläre Schmerz beruht wesentlich auf einer biochemisch und immunologisch vermittelten Entzündungsreaktion [95]. Nachdem man zunächst annahm, dass Beschwerden bei BV nur auf mechanische Deformation der affektierten *Radix* zurückzuführen sind [99], wurde dargelegt, dass eine Kompression der *Radix* nicht zwingend Schmerz hervorrufen muss [94] und sogar gezeigt, dass Schmerz ohne Kompression der *Radix* ausgelöst werden kann [96]: So wurden in Tierversuchen mit *Nucleus*-Material neuropathologisch fassbare Befunde ohne radikuläre Kompression beobachtet [87]: Es wurde gezeigt, dass TNF- $\alpha$  vom nukleären Anteil des BV exprimiert wird und über Schädigung und Entzündung der *Radix* an der Entstehung neurogenen Schmerzes mit mechanischer Allodynie beteiligt ist. Hierbei wurde eine Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit und die Schädigung myelinisierter Fasern erfasst [97, 98]. Mit diesem Ergebnis einer mechanischen Allodynie geht eine intraoperative Schmerzprovokationsstudie von Kuslich et al. (1991) einher, bei der 193 Patienten eine Mikrodiskektomie unter Lokalanästhesie erhielten: Da zwar 99% der Patienten mit komprimierter *Radix*, aber auch 9% der Patienten ohne komprimierte *Radix* bei Sondierung ihrer *Radix* Schmerz angaben, wurde abgeleitet, dass zur mechanischen Erzeugung von radikulärem Schmerz eine vorentzündete *Radix* erforderlich ist [100]. Inzwischen sind zahlreiche Zusammenhänge zwischen dem Schmerz infolge von BV und proinflammatorischen Zytokinen beschrieben, in deren Zentrum sich parallel zur BD unter anderem TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  befinden, welche eine fundamentale Rolle in der Entwicklung mechanischer sowie thermischer Hyperalgesie spielen. Die Aufrechterhaltung dieser Entzündung könnte der wichtigste Punkt für die Chronifizierung des Schmerzes bei BV sein [101-103].

### 1.3.2.5.2 Diskogener Schmerz

Es besteht Konsens darüber, dass diskogener Schmerz durch axiale Kompression degenerierter BS exazerbiert werden kann. Betroffene Patienten spüren den Schmerz typischerweise in Flexion der LWS. Denn in Flexion wird die Last fast vollständig durch die BS getragen, während die Last in Extension zunehmend von der BS auf die Facettengelenke verlagert wird [104]. Weiterhin ist bekannt, dass diskogener Rückenschmerz mit Rissen im *Anulus*, begleitet von Gefäß- und Nerveinwuchs bis in den *Nucleus*, assoziiert ist [83], dass äußerer *Anulus* und Endplatte nozizeptiv innerviert sind [100] sowie dass diese Innervation mit der BD dichter wird [49]. Somit entstand die Annahme, dass Flexion der LWS zur Protrusion des *Nucleus* in anuläre Risse nach dorsal führt [105] und bei eingewachsenen Nerven diskogenen Schmerz auslöst [83, 86, 106]. Dennoch kann analog zum BV [2-4] bei degenerierten BS allein aufgrund des MRT-Befundes nicht eindeutig beurteilt werden, ob bestehender Rückenschmerz einen diskogenen Ursprung oder einen anderen Ursprung hat [87].

Als potenziell wesentliche Eigenschaft diskogener Schmerzen wird beschrieben, dass diese insbesondere bei degenerierten BS auftreten und sensibilisierter nozizeptiver Nervenfasern bedürfen. Diese Sensibilisierung nozizeptiver Fasern, die dorsalen *Anulus* und Endplatte innervieren, kann durch nukleär ausgeschüttete, entzündliche Substanzen analog zur Sensibilisierung der *Radix* erfolgen. Es werden zwei Typen nozizeptiver Nervenfasern des Diskus beschrieben [87]: Fasern im Rahmen von entzündlichem Schmerz, die primär als Nozizeptoren bei gesenkter Erregungsschwelle auf Reize wie mechanischen Stress entladen, und Fasern im Rahmen von neuropathischem Schmerz, die primär bei Nervenfaserschädigung feuern. Gemäß dieser Einteilung wurde eine überwiegend neuropathische Nozizeption des ventralen *Anulus* und eine überwiegend entzündliche Nozizeption des dorsalen *Anulus* ermittelt [107, 108], während die Endplatten ebenfalls vor allem entzündlich innerviert sind [48].

Sowohl radikuläre als auch diskogene Schmerzen werden also wahrscheinlich überwiegend durch die entzündliche Nozizeption vermittelt. Zwei Merkmale scheinen dabei zentrale Bedeutung zu haben: Die Sensibilisierung nozizeptiver Nervenfasern und die mechanische Stimulation derselben im Rahmen degenerierter BS. Somit besteht eine grundlegende Ähnlichkeit in der Nozizeption beider Schmerzarten, auch wenn diese durch unterschiedliche Beschwerdebilder präsentiert werden [87].

### 1.3.3 Klinische Symptomatik

BV können sich klinisch auffällig, aber auch vollkommen unauffällig präsentieren. Die Klinik des LBV ist charakterisiert durch akute oder chronische Rückenschmerzen, die meist unabhängig von körperlicher Belastung konstant anhalten. Der Schmerz kann radikulär im Sinne einer Ischialgie oder Femoralgie den Dermatomen folgend ausstrahlen, ggf. mit Begleitung einer Parese der

korrespondierenden Kennmuskeln. Oft kommt ein sensorisches Defizit wie eine Hypästhesie oder eine Parästhesie hinzu. Ein Ausfall der Muskeleigenreflexe, eine reduzierte LWS-Beweglichkeit und ein paravertebraler Muskelhartspann sind ebenfalls möglich. Weiterhin kann es im Rahmen von Massenvorfällen zu Funktionsstörungen von Blase und Mastdarm mit Reithosenanästhesie und Paresen der Beine bis hin zur Plegie kommen, was als *Conus-Cauda-Syndrom* bezeichnet wird [52].

Sensomotorische Defizite, Blasen-/Mastdarmfunktionsschwächen sowie radikulärer Schmerz werden den *Red flags* zugeordnet und bedürften besonderer Beachtung. Bei *Red flags* handelt es sich um anamnestiche und klinische Hinweise für Erkrankungen mit gefährlichem Verlauf wie Frakturen, Tumoren, Entzündungen und Neuro-/Radikulopathien, was weitere Diagnostik erfordert. Darüber hinaus werden bestimmte psychosoziale Risikofaktoren für eine Chronifizierung des Rückenschmerzes als *Yellow flags* beschrieben. Dazu werden insbesondere Depressivität, arbeitsbezogener Disstress, ein passives Schmerzverhalten und schmerzbezogene Kognitionen wie Katastrophisieren, Hilfs-/Hoffnungslosigkeit sowie *Fear-avoidance-beliefs* gezählt [50].

#### **1.3.4 Diagnostik mit bildgebenden Verfahren**

Eine Bildgebung bei Kreuzschmerz ohne *Red flags* ist nicht erforderlich, da fast immer ein selbstlimitierender Verlauf eintritt [109]. Liegen *Red flags* oder unklare, über sechs Wochen therapieresistente Befunde vor, besteht die Indikation zum Nativröntgen der LWS im sagittalen und a.p.-Strahlengang, sodass insbesondere Knochenfehlbildungen, Osteodestruktionen, Stufenbildungen und Sinterungsfrakturen abgeklärt werden können. Zusätzlich ist bei den meisten *Red flags* die Durchführung einer MRT angezeigt [11].

Die MRT (Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie) ist ein nicht-invasives, röntgenstrahlenfreies Verfahren. Sie nutzt den *Spin* (Eigendrehimpuls) von Atomkernen zur Messung der kernspinnmagnetischen Resonanz. Da Wasserstoff das häufigste im menschlichen Körper vorkommende Atom ist, können vor allem wasserhaltige Gewebe präzise dargestellt werden. Zur Anregung der Kerne wird ein starkes Magnetfeld angelegt und energiearme Radiowellen im Meterbereich genutzt, wodurch Bereiche bis zur Größenordnung eines Millimeters auflösbar sind [30].

Zur Diagnostik von BV stellt die MRT das bildgebende Verfahren der Wahl dar. Die Vorteile der MRT liegen im Fehlen ionisierender Strahlung sowie im exzellenten Weichteilkontrast. Somit können bei der Diagnostik bandscheibenbedingter Erkrankungen Diskus, Duralsack, hinteres Längsband und BV gut voneinander abgegrenzt und das dislozierte Gewebe in sich selbst differenziert werden. Bei MRT-Inkompatibilität, wie z.B. bei einem Herzschrittmacher, kann alternativ die CT angewandt werden. Diese beruht zwar auf dem Einsatz von Röntgenstrahlen [30], ist jedoch bei der Beurteilung von Knochenveränderungen sowie bei foraminale und extraforaminale BV mitunter der

MRT überlegen [11]. Ein wiederholtes CT sollte nur bei neuen oder progressiven neurologischen Defiziten sowie bei schweren Komorbiditäten angefertigt werden [110]. Als Nachteil der MRT wird eine lange Untersuchungsdauer angeführt. Zum Nachweis von Nervenwurzelkompressionen wird die Sensitivität der MRT als hoch, die Spezifität jedoch als gering beschrieben. Entscheidend für die Diagnosestellung eines symptomatischen BV ist somit eine Korrelation von Anamnese und Klinik mit dem MRT-Befund [11], denn mehr als die Hälfte der vorgefundenen BV sind asymptomatisch [1].

### **1.3.5 Therapie**

#### **1.3.5.1 Konservative Verfahren**

Wenn relevante motorische Defizite oder ein *Conus-cauda*-Syndrom fehlen, wird für mindestens sechs bis zwölf Wochen [11, 111] eine konservative Therapie durchgeführt und anschließend evaluiert, ob diese beibehalten oder eine operative Therapie eingeleitet wird [111]. Die konservative Therapie beruht einerseits auf Schmerzmitteln nach WHO-Stufenschema (Anlage 2) und andererseits auf einem multimodalen Konzept aus Krankengymnastik, Ergotherapie, medizinischer Trainingstherapie, sensomotorischem *Training*, Arbeitsplatztraining, balneophysikalischen Maßnahmen, Psychotherapie sowie Entspannungsverfahren. Adjuvant kann bei Schmerzspitzen eine periradikuläre Infiltration bzw. eine epidurale Umflutung mit Lokalanästhetika und/oder Glukokortikoiden erfolgen [50, 52]. Eine Übersicht über den konservativen, leitliniengerechten Therapiealgorithmus gibt Anlage 1.

#### **1.3.5.2 Operative Verfahren**

Relative OP-Indikationen beim LBV sind zunehmende, therapierefraktäre Schmerzen, sofern klinische und radiologische Befunde korrelieren und *Yellow flags* analysiert worden sind. Absolute Indikationen zur OP hingegen bestehen bei progredienten motorischen Defiziten und dem *Conus-cauda*-Syndrom [11, 52]. Bei sequestriertem BV besteht die Indikation zur reinen Sequesterektomie, bei Protrusion zur Exploration des Intradiskalraums mit ggf. Kürettage [52]. Als operative Verfahren des BV werden die offene und die mikrochirurgische Nukleotomie (mikrochirurgische Diskektomie, Mikrodiskektomie) [52] sowie auch ventrale und dorsale Fusionen, künstliche BS und interspinöse Interponate [50] beschrieben. Die Mikrodiskektomie stellt bei BV das OP-Verfahren der Wahl zur Dekompression der Nervenwurzel dar und zeichnet sich durch eine Erfolgsquote von 90% aus [112]. Patienten, die in diese retrospektive Arbeit inkludiert worden sind, erhielten bei Entschluss zu einer operativen Versorgung ihres symptomatischen LBV eine Mikrodiskektomie.

## 1.4 Ziele dieser Arbeit

Diese Arbeit beruht auf der Betrachtung von T2w-MRT-Bildserien der LWS von PONI, die sich im stationären Aufenthalt der Uniklinik Düsseldorf befanden. Im Rahmen der Bildbetrachtung wurden klinische und radiologische Parameter erhoben, um folgende Ziele zu verfolgen:

1. Durch Bestimmung ausgewählter klinischer Kriterien in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, sensomotorische Defizite, Quantifizierung des Schmerzes und die zeitliche Entwicklung der Schmerzintensität während des stationären Aufenthaltes wird ermittelt, ob klinische Parameter bei PONI eine prognostische Aussagekraft zur Wahl zwischen konservativer und verzögerter operativer Therapie haben.
2. Durch Ermittlung definierter morphologischer Kriterien von LBV und SK soll beschrieben werden, welche Bedingungen eine Aussage dazu erlauben, ob bei PONI das konservative Verfahren beibehalten oder ein operatives Verfahren gewählt wird:
  - a. Hierbei soll geprüft werden, ob ein *Grading* der durch LBV entstandenen SKS, die Wahrscheinlichkeit für eine Operation bei PONI vorhersagen kann. Die SKS wird dazu in Prozent der Fläche des SK gemessen und in Stenosegrade eingeteilt.
  - b. Außerdem soll bei PONI geprüft werden, ob Patienten mit verzögerter operativer Behandlung im Mittel einen stärkeren Pfirrmann-Kompressionsgrad [26] der durch den LBV betroffenen Nervenwurzel zeigen als konservativ behandelte Patienten.
3. Es soll ein Rohdatensatz der SI von LBV erhoben werden. Es wird dabei festgelegt, dass die SI-Messung der LBV und definierter anatomischer Strukturen per ROI erfolgt und aus jeweils zwei ermittelten SI verschiedene SIQ gebildet werden.
  - a. Die SIQ sollen in ein zeitliches Graduierungssystem, das sich auf den anamnestisch berichteten Zeitpunkt ab Schmerzeintritt im unteren Rücken bzw. Bein bis zu MRT-Anfertigung in Tagen bezieht, überführt werden. Zu diesem Zeitpunkt beginnt die ZaS, welche als Alter des LBV interpretiert wird.
  - b. Hierbei sollen diejenigen SIQ ermittelt werden, die aufgrund ihrer Korrelation mit der ZaS am besten für eine retrospektive Alterseingrenzung von LBV genutzt werden könnten.
4. Die verwendeten Methoden und gewonnenen Ergebnisse sollen im wissenschaftlichen Kontext der Gegenwart diskutiert werden: Welche Vor- und Nachteile haben die Methoden dieser Arbeit verglichen mit Methoden anderer Studien? Inwieweit sind die Ergebnisse schlüssig? Inwiefern ergeben sich somit prognostische bzw. diagnostische Vorteile bei LBV?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studientyp

Im Rahmen einer retrospektiven *Single-center*-Studie wurden die Daten aus dem vorhandenen Akten- und Bildmaterial des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) erhoben. Zusätzlich wurde die Studie durch Versenden von Fragebögen an eine Subgruppe (2.2.1) prospektiv erweitert.

### 2.2 Studienpopulation

#### 2.2.1 Patientenkollektiv

Für die Durchführung dieser Studie stand eine Stichprobe von 1053 Patienten, die im UKD behandelt wurden, zur Verfügung. Nach Anwendung von Inklusions- und Exklusionskriterien wurden 151 Patienten in die Studie aufgenommen. Diese 87 Männer und 64 Frauen wurden aufgrund eines schmerzhaften Bandscheibenvorfalles der LWS (LBV) zwischen 07/2006 und 12/2017 stationär in der orthopädischen Klinik des UKD behandelt und waren Patienten ohne notfallmäßige OP-Indikation (PONI). Der Altersmedian der Studienteilnehmer beträgt 46 Jahre, das geschlechtsunabhängige arithmetische Mittel des Alters beträgt 44.56 Jahre. Die Verteilung der Geschlechter auf die Altersgruppen zeigt Abbildung 6. Zum sorgfältigen Einhalt der ärztlichen Schweigepflicht wurde eine Anonymisierung angewendet: Jeder Studienteilnehmer erhielt einen zufällig generierten Code, der ausschließlich durch die Studienleitung entschlüsselt werden konnte.

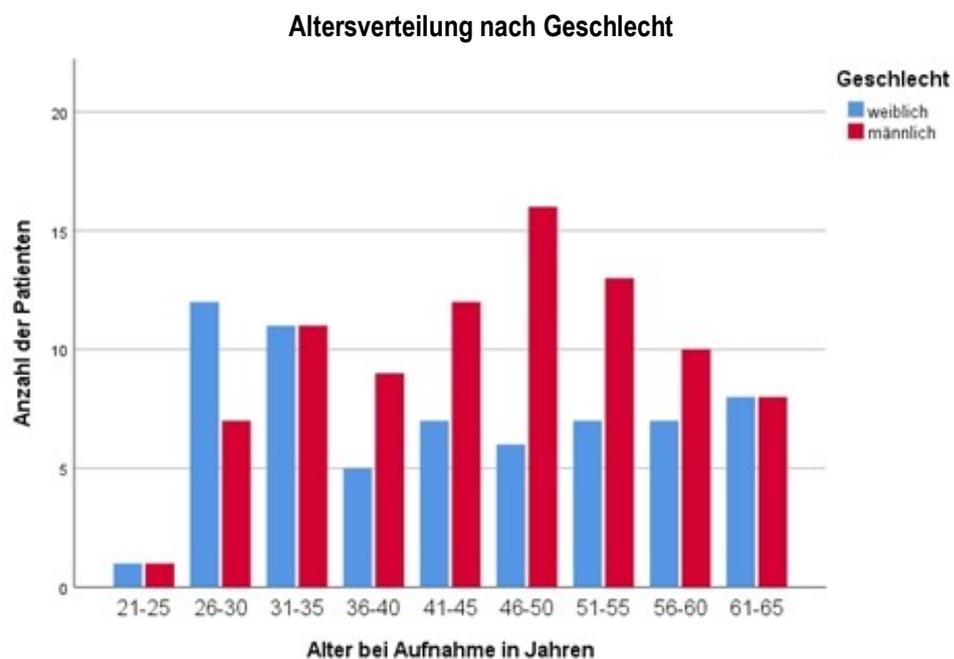


Abb. 6: Altersverteilung nach Geschlecht.

## 2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Inklusion in die Studie war die Diagnose eines LBV als bestätigte Ursache von Schmerzen obligat. Radikulärer Schmerz und/oder neurologisches Defizit mussten zum Wirbelsäulensegment und zur Seite des LBV im Nativ-MRT passen. Des Weiteren musste jeder LBV als Schmerzquelle durch eines der folgenden Verfahren validiert werden: Per elektrophysiologischem Test zur Bestätigung der Affektion der entsprechenden Nervenwurzel, per diagnostischer Injektion der betroffenen Nervenwurzel mit folgender Schmerzreduktion um mindestens 50% auf der Numerischen Ratingskala (NRS) oder bei operierten Patienten per postoperativer Schmerzreduktion um mindestens 50% auf der NRS – weitere Einschlussbedingungen waren der stationäre Aufenthalt in der orthopädischen Abteilung des UKD sowie ein Alter bei Aufnahme von mindestens 18 und höchstens 65 Jahren. Alle Patienten wurden erst ab einem hohen Schmerzniveau (NRS  $\geq 8$ ), welches eine Analgesie nach WHO-Stufenschema von mindestens Stufe III (Anlage 2) erforderte, inkludiert. Neben der Analgesie mit Metamizol und Tramadol erhielten alle Patienten eine physiotherapeutische Behandlung von 45min pro Einheit. Die Entlassung erfolgte erst, sobald sich der Schmerz auf der NRS um 50% reduzierte hatte.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, wenn mindestens ein Inklusionskriterium verletzt war oder mindestens eines der Exklusionskriterien im Folgendem erfüllt wurde (Tabelle 1). Die ersten Ausschlusskriterien wurden definiert als Diagnosen mit dem Potenzial, das Schmerzerleben und den Symptomverlauf sowie die Therapiewahl und damit die Messergebnisse zu beeinflussen: Exkludiert wurden Patienten mit Fehlbildungen der Wirbelsäule, voroperierter LWS, Malignität, chronischem Schmerzsyndrom, Beteiligung der Berufsgenossenschaft (*Workers' compensation involvement*), notfallmäßiger OP-Indikation, d.h. *Conus-cauda*-Syndrom oder progrediente sowie hochgradige motorische Defizite gemäß MRC  $< 3/5$  (Anlage 3), und medizinischen Bedingungen, die eine Operation kontraindizierten, wie z.B. Antikoagulation. Die übrigen Ausschlusskriterien stellten unzureichende Datenbestände oder MRT-Bedingungen dar: Mangelhafte Dokumentation im Arztbrief oder in anderen Akten, MRT-Geräte mit magnetischer Feldstärke kleiner als 1,5T, nicht vorliegende MRT-Bilder vor oder während des stationären Aufenthalts und bei Operation kein vorliegendes präoperatives MRT.

### Übersicht der exkludierten Patienten

Alter bei Aufnahme unter 18 Jahren	Malignität	Fehlender Aufenthalt in der Klinik für Orthopädie	Fehlbildung der Wirbelsäule	Voroperiert an der LWS	Unzureichende Dokumentation oder fehlende Akten	LBV als Ursache von Schmerz nicht bestätigt	Notfallmäßige OP-Indikation lag vor	Fehlendes MRT der LWS oder zu geringe Feldstärke	Alter bei Aufnahme über 65 Jahren
2	3	8	32	78	84	95	114	237	249

**Tabelle 1: Übersicht der exkludierten Patienten.** In der oberen Zeile ist jeweils das Exklusionskriterium und in der unteren Zeile ist jeweils die Anzahl der auf diese Weise exkludierten Patienten genannt. Die Spalten wurden nach der Anzahl der exkludierten Patienten von links beginnend aufsteigend sortiert.

## 2.3 Untersuchungsmaterialien und -methoden

Die Datenerhebung inklusive Klassifikation der Kriterien erfolgte nach umfänglichem *Training* unter oberärztlicher Supervision durch den Doktoranden.

### 2.3.1 Klinische Parameter

Alle Patienten, die von 01/2015 bis 12/2017 stationär behandelt wurden, wurden retrospektiv und zusätzlich prospektiv untersucht. Die prospektive Befragung bot sich bei diesen 58 Patienten an, um die kurz- und mittelfristige Entwicklung des therapeutischen Ergebnisses detailliert zu erfassen, da anzunehmen war, dass die Beschwerden hierbei besser erinnerlich waren als bei den Patienten mit Behandlung vor 2015. Die Patienten erhielten einen Brief mit Informationen über die Studie und Einverständniserklärung (Anlage 4) sowie zwei Fragebögen: Der *Oswestry Disability Questionnaire* in deutscher Sprache (ODQ-D) zur Erfassung des Ausmaßes der Behinderung im Alltag (Anlage 5) und eine Numerische Rating-Skala (NRS) zur Quantifizierung des aktuellen Gesamtschmerzes (Anlage 6). Die übrigen 93 Patienten mit stationärem Aufenthalt von 07/2006 bis 12/2014 wurden rein retrospektiv untersucht. Um die klinischen Daten der Studienpopulation im UKD retrospektiv zu erfassen, wurde das Programm Medico WMC WINOP MED Version 24.0 der Firma Cerner Health Services, Inc., North Kansas City, Missouri, USA benutzt. Analysiert wurden Arztbriefe, Anamnese- und Aufnahmebögen der Notaufnahme sowie Pflegescores und OP-Berichte. Folgende Kriterien mit potenziellem Einfluss auf den Erfolg der konservativen Therapie wurden dokumentiert (Abb. 7):

#### Erste Liste dokumentierter Parameter

- Geschlecht und Alter bei stationärer Aufnahme
- Größe in cm, Gewicht in kg sowie BMI in kg/m<sup>2</sup>
- Anfangs- und Enddatum des stationären Aufenthalts
- Operiert oder nicht-operiert
- Wenn operiert: Datum der Operation
- Wenn operiert: Dauer bis zur OP nach stationärer Aufnahme in Tagen
- Datum des Beschwerdebeginns
- Zeit nach Schmerzeintritt bis zur MRT-Anfertigung in Tagen (ZaS)
- Zeit in Tagen nach Schmerzeintritt bis zur stationären Aufnahme
- Von der Symptomatik betroffene Seite
- Ausstrahlung in die Beine
- Vom Schmerz betroffenes Dermatom
- Neurologisches Defizit
- Wenn Neurologisches Defizit vorhanden: Sensibel, motorisch oder beide
- Wenn Neurologisches Defizit sensibel: Hypästhesie, Hypersensibilität, Kribbelparästhesie oder Fremdkörpergefühl
- Wenn Neurologisches Defizit motorisch: Kraftgradminderung nach MRC (Anlage 3)
- Infiltrationstherapie durchgeführt
- Einnahme blutverdünnender Pharmaka, die eine Operation kontraindizierten
- Schmerz quantifiziert mit NRS bei Aufnahme von Rücken, Beinen und gesamt
- Schmerz quantifiziert mit NRS bei Entlassung von Rücken, Beinen und gesamt
- Schmerz quantifiziert mit NRS bei ambulanter Wiedervorstellung von Rücken, Beinen und gesamt
- Datum der ambulanten Wiedervorstellung nach dem stationären Aufenthalt in Tagen

**Abb. 7: Erste Liste dokumentierter Parameter.**

## 2.3.2 Radiologische Parameter

### 2.3.2.1 Verwendete MRT-Geräte und Software

Für die Erfassung der radiologischen Daten der Studienpopulation wurde das Programm IDS7 PACS Version 19.3.6 der Firma Sectra AB, Linköping, Schweden benutzt. Hierbei wurde für jeden Patienten das konventionelle Röntgenbild der LWS sagittal und im a.p.-Strahlengang bei stationärer Aufnahme betrachtet. Anschließend wurde für jeden Patienten ein T2-gewichtetes MRT (T2w-MRT) der LWS, das ohne Kontrastmittelapplikation angefertigt wurde, sagittal und axial betrachtet: Bei operierten Patienten war dies das MRT vor der OP und bei nicht-operierten Patienten das MRT vor oder während des stationären Aufenthaltes. Wurden während des stationären Aufenthaltes mehrere MRT angefertigt, wurde das jüngste von diesen betrachtet.

Es wurden 121 *in domo* durchgeführte T2w-MRT-Bildserien und 30 *ex domo* durchgeführte T2w-MRT-Bildserien betrachtet. Alle Magnetresonanztomographen verfügten über eine magnetische Feldstärke von 1.5T oder 3T. Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen im UKD wurden an 5 Scannern (Tabelle 1) in dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchgeführt. Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen außerhalb des UKD erfolgten an 13 Scannern (Tabelle 2):

#### *In domo* verwendete Magnetresonanztomographen

Gerätename	Magnetische Feldstärke in T	Hersteller	Ort	Staat	Anzahl der MRT <i>in domo</i>
MAGNETOM Avanto	1.5	Siemens	Erlangen	Deutschland	53
MAGNETOM Skyra	3				31
MAGNETOM Sonata	1.5				23
MAGNETOM Trio	3				13
Intera 1.5T	1.5	Philips	Best	Niederlande	1

**Tabelle 2: *In domo* verwendete Magnetresonanztomographen.** Absteigend sortiert nach der Anzahl der verwendeten MRT.

### Ex domo verwendete Magnetresonanztomographen

Gerätename	Magnetische Feldstärke in T	Hersteller	Ort	Staat	Anzahl der MRT ex domo
MAGNETOM Aera	1.5	Siemens	Erlangen	Deutschland	7
MAGNETOM Espree	1.5				4
MAGNETOM Avanto	1.5				3
MAGNETOM Symphony	1,5				3
MAGNETOM Essenza	1,5				2
MAGNETOM Trio	3				2
Achieva 1.5T	1.5	Philips	Best	Niederlande	2
Vantage Titan	1.5	Toshiba	Tokio	Japan	2
MAGNETOM Skyra	3	Siemens	Erlangen	Deutschland	1
GE Optima MR360	1.5	General Electric	Fairfield	USA	1
GE Signa Excite HD	1.5				1
Ingenia 1.5T	1.5	Philips	Best	Niederlande	1
Intera 1.5T	1.5				1

**Tabelle 3: Ex domo verwendete Magnetresonanztomographen.** Absteigend sortiert nach der Anzahl der verwendeten MRT.

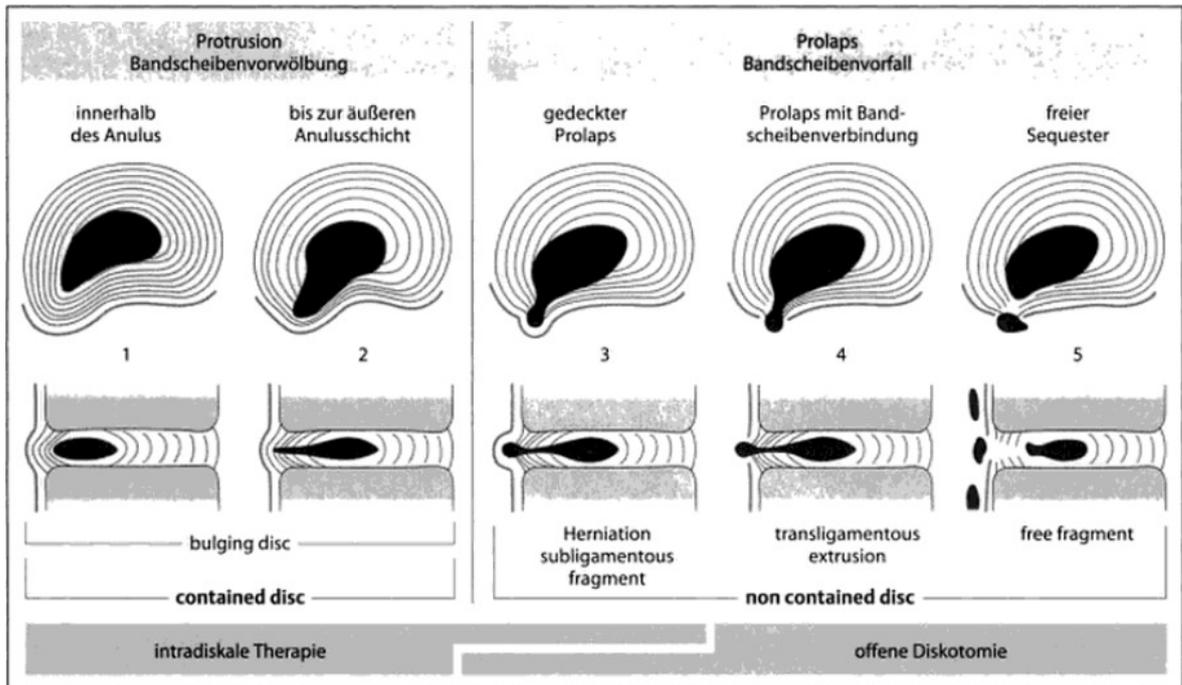
### 2.3.2.2 Radiologische Parameter

Im MRT wurde für alle Patienten eine Donorbandscheibe (DBS) als Ursprung des LBV und eine repräsentative Kontrollbandscheibe der LWS (KBS), die nicht erkrankt war, ausgewählt, um definierte morphologische Parameter zu erheben und Signalintensitäten definierter anatomischer Strukturen zu messen. Die morphologischen Parameter wurden zwischen operierten und nicht-operierten Patienten verglichen, während die Signalintensitäten unabhängig vom Therapieverfahren einer zeitlichen Korrelation unterzogen wurden.

#### 2.3.2.2.1 Morphologische Parameter

Zunächst wurden alle LBV nach Krämer et al. (2005) [113] in fünf Dislokationsgrade klassifiziert (Abb. 8). Anschließend erfolgte eine Überführung in die CTF-Klassifikation nach Fardon et al. (2001) [12]. Die Morphologie von LBV wird in dieser Dissertation konsequent gemäß CTF-Klassifikation als Protrusion, Extrusion und Sequester bezeichnet (Abb. 10-12) [12, 53]. Zu beachten ist, dass die sogenannte *Bulging disk* nach Krämer et al. als Protrusion zulässig ist [113], nach Fardon et al. jedoch expliziert keine Form des BV darstellt: Letztere definieren die *Bulging disk* als eine Vorwölbung des Diskus von >50% seines Umfangs [12] bis zu gewöhnlicherweise 3mm über die Wirbelkörperkante hinaus [53]. In dieser Arbeit wurden *Bulging disks* gemäß dieser Definition nicht als LBV erachtet. Außerdem wurde der Degenerationsgrad jeder DBS und KBS nach Pfirrmann et al. (2001) [74] bestimmt (Abb. 13, Tabelle 4). Abbildung 9 zeigte die in diesem Zusammenhang erhobenen Daten:

## Klassifikation des lumbalen Bandscheibenvorfalls nach Krämer et al. (2005)



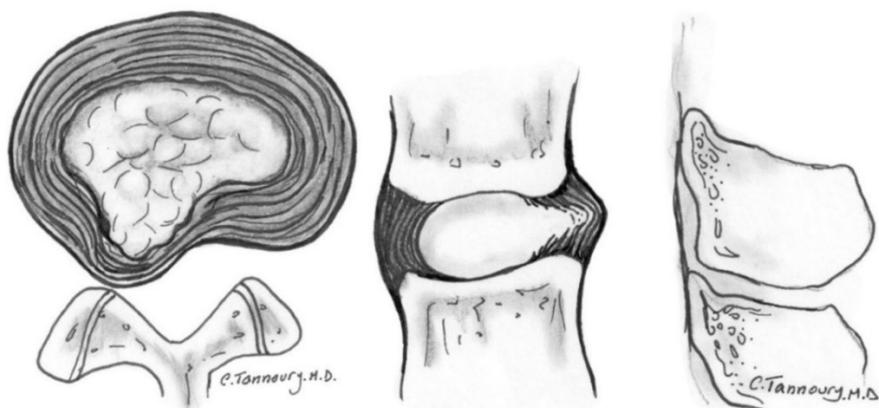
**Abb. 8: Klassifikation des lumbalen Bandscheibenvorfalls nach Krämer et al. (2005)** Ansicht: Oben axial und unten sagittal. Eine Protrusion ist eine Vorwölbung des *Nucleus* bei erhaltenem *Anulus* und kann nach Krämer et al. als *Bulging disc* vorkommen (je nach Stärke Krämer 1 oder 2). Bei einer Extrusion wurde der *Anulus* penetriert. Das austretende Material kann dabei durch das sich nach lateral verdünnende *Lig. longitudinale posterius* gehalten werden (Krämer 3) oder nicht mehr gehalten werden im Sinne einer transligamentären Extrusion bzw. transligamentären Sequestrierung (Krämer 4). Hat das sequestrierte Bandscheibenmaterial den Kontakt zum mütterlichen *Nucleus* verloren (Krämer 5), nennt man es freien Sequester, da es nun frei im Epiduralraum liegt [113].

### Zweite Liste dokumentierter Parameter

- Datum des MRT
- Nummer der betrachteten MRT-Bilder
- Segmenthöhe der DBS bzw. des LBV sowie der KBS
- Lokalisation des LBV: Median, mediolateral, neuroforaminal
- Lokalisation des freien Sequesters: Median, mediolateral, neuroforaminal
- Seite des LBV: Links, rechts, beidseits
- Falls beidseits oder median, Betonung: Links, rechts, keine Betonung
- Morphe der LBV: Breitbasig, hernienartig, oval, deformiert
- Einordnung des LBV gemäß der Krämer-Klassifikation
- Überführung der Krämer Klassifikation in die CTF-Klassifikation nach Fardon:
  - Krämer 1 und 2 entsprechen einer Protrusion
  - Krämer 3 und 4 entsprechen einer Extrusion
  - Krämer 5 entspricht einer sequestrierten Extrusion
- Anzahl der degenerierten Bandscheiben im Sinne Pfirrmann >II von Th12/L1 bis L5/S1 bzw. L6/S1
- Degeneration der Bandscheibe gemäß der Pfirrmann-Klassifikation

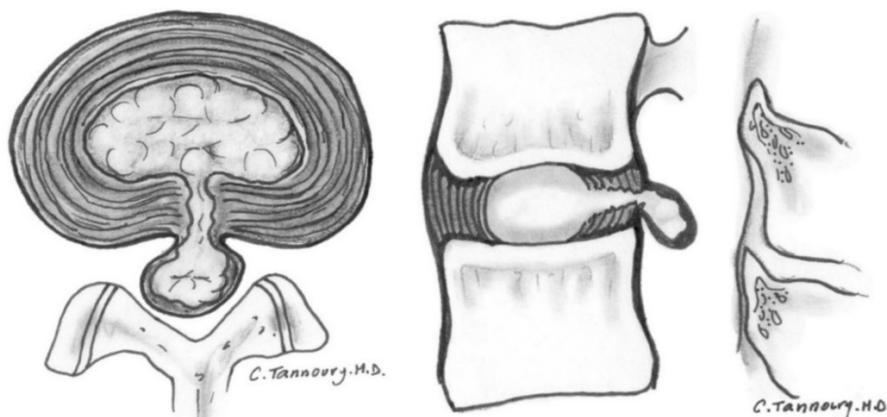
**Abb. 9: Zweite Liste dokumentierter Parameter.**

### Protrusion einer Bandscheibe nach Fardon et al. (2014)



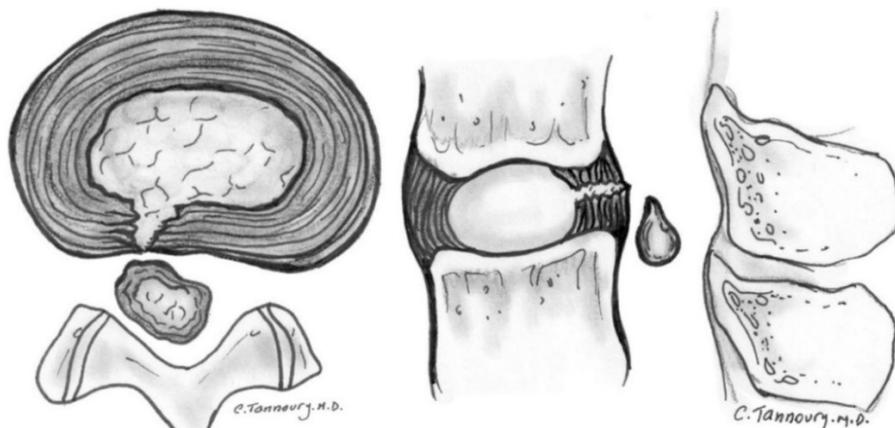
**Abb. 10: Protrusion einer Bandscheibe nach Fardon et al. (2014).** Ansicht: Links axial und rechts sagittal. Die Bilder stellen eine Protrusion der BS dar. Bei dieser ist die maximale Breite dislozierten Gewebes in jeder Schnittebene kleiner als die Breite der Basis des BV. Abgebildet ist eine fokale Protrusion, da  $<25\%$  des Umfangs der BS vorgewölbt sind. Eine breitbasige Protrusion liegt bei 25 bis 50% vorgewölbten Umfangs vor [53]. Die Protrusion entspricht Krämer 1 und 2.

### Extrusion einer Bandscheibe nach Fardon et al. (2014)



**Abb. 11: Extrusion einer Bandscheibe nach Fardon et al. (2014).** Ansicht: Links axial und rechts sagittal. Die Bilder stellen eine Extrusion der BS dar. Eine Extrusion liegt vor, wenn in mindestens einer Schnittebene die maximale Breite des BV größer ist als die Breite der Basis desselben [53]. Die Extrusion entspricht Krämer 3 und 4.

### Sequestrierte Extrusion einer Bandscheibe nach Fardon et al. (2014)



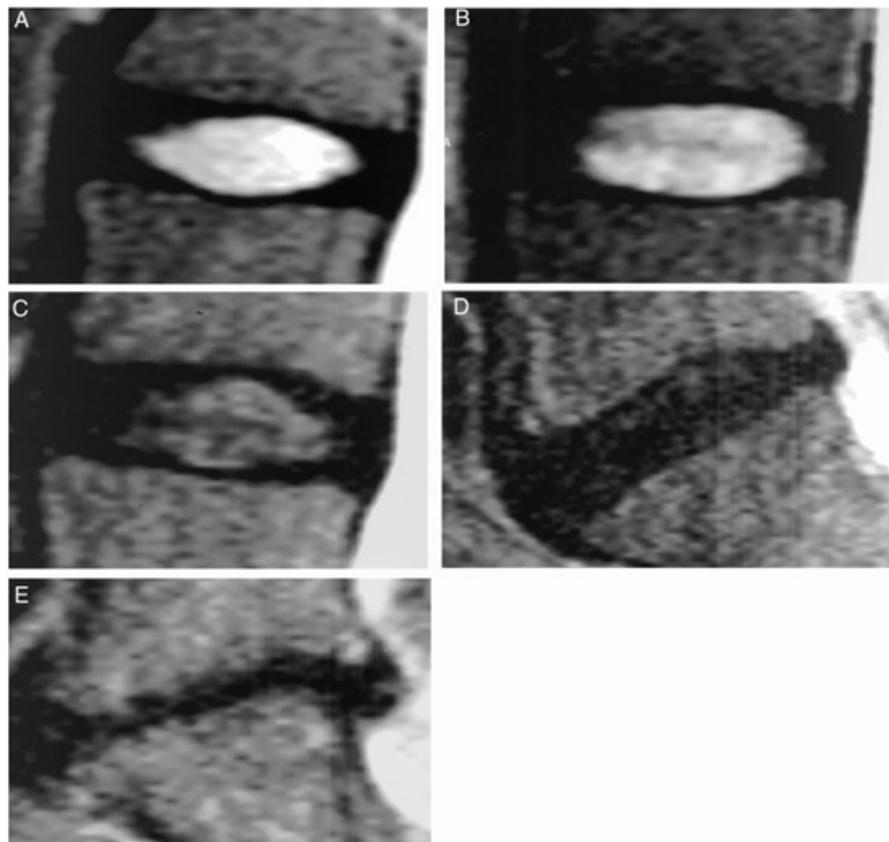
**Abb. 12: Sequestrierte Extrusion einer Bandscheibe nach Fardon et al. (2014).** Ansicht: Links axial und rechts sagittal. Die Bilder stellen einen Sequester der BS dar. Dieser ist eine Form der Extrusion, bei der das extrudierte Gewebe jede ersichtliche Verbindung zur DBS verloren hat [53]. Der Sequester entspricht Krämer 5.

### Klassifikation der lumbalen Bandscheibendegeneration nach Pfirrmann et al. (2001)

Schweregrad	Struktur	Abgrenzbarkeit von <i>Nucleus und Anulus</i>	Signalintensität	Höhe der Bandscheibe
I	Homogen, hellweiß	Deutlich	Hyperintens, isointens zum <i>Liquor</i>	Normal
II	Inhomogen mit oder ohne horizontalen Streifen	Deutlich	Hyperintens, isointens zum <i>Liquor</i>	Normal
III	Inhomogen, grau	Undeutlich	Intermediär	Normal bis leicht reduziert
IV	Inhomogen, grau bis schwarz	Fehlend	Intermediär bis hypointens	Normal bis moderat reduziert
V	Inhomogen, schwarz	Fehlend	Hypointens	Kollabiert

**Tabelle 4: Klassifikation der lumbalen Bandscheibendegeneration nach Pfirrmann et al. (2001).** In Abhängigkeit der MRT-Morphologie erhält eine Bandscheibe einen Grad von I-V, um den Fortschritt der Degeneration zu beschreiben. Während Grad I die geringste Degeneration darstellt, beschreibt Grad V die stärkste Degeneration [74].

### Beispiel-T2w-MRT-Bilder für die Bandscheibendegeneration nach Pfirrmann et al. (2001)



**Abb. 13: Beispiel-T2w-MRT-Bilder für die Bandscheibendegeneration nach Pfirrmann et al. (2001).** Ansicht: Sagittal. Die Bilder A-E dieser Abbildung zeigen die charakteristischen MRT-morphologischen Veränderungen im Rahmen der Degeneration von Bandscheiben, deren Schweregrade I-V nach Pfirrmann et al. durch Tabelle 4 beschrieben wurden und wie folgt auf diese Abbildung zu übertragen sind, wobei eine höhere römische Zahl einen höheren Degenerationsgrad impliziert: I = A, II = B, III = C, IV = D, V = E [74].

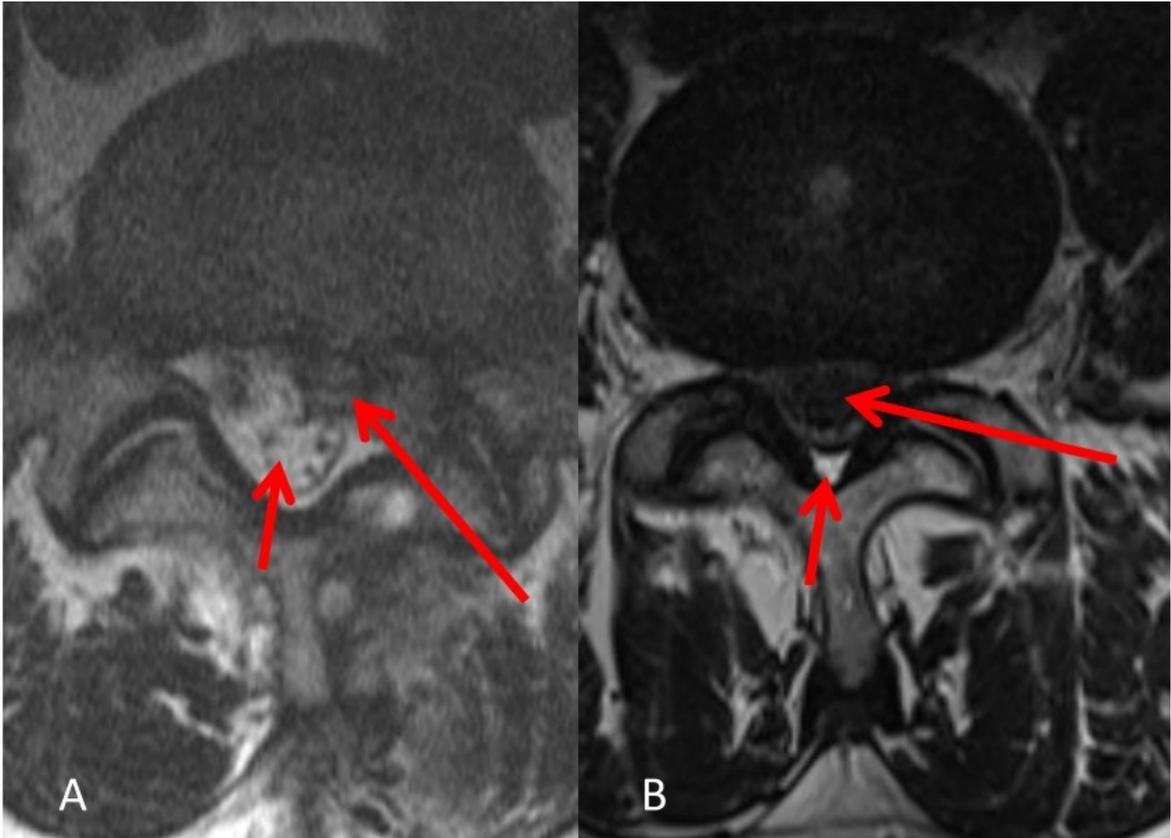
Weiterhin wurden anhand der MRT-Bildserien die Größe des LBV, des Spinalkanals (SK) und des Subarachnoidalraums erfasst. Dazu wurden im axialen Bild jeweils die maximale Ausdehnung koronar als Breite sowie sagittal als Tiefe gemessen und die Spinalkanalstenose durch den LBV (SKS) in Prozent des SK errechnet. Dieser Rechnung lag eine vereinfachte Modellierung von LBV und SK als jeweils dreieckige Flächen zu Grunde (Abb. 14). Anschließend erfolgte ein quantitatives *Grading* der SKS in drei Stenosegrade: Stenose 1° bei 0 bis 10%, Stenose 2° bei >10 bis 50% und Stenose 3° bei >50% (Abb. 15). Außerdem wurde die Nervenwurzelkompression durch den LBV in vier Schweregrade nach Pfirrmann et al. (2004) [26] klassifiziert (Abb. 14 und 16). Die dokumentierten Kriterien im Rahmen dieser Ausführungen werden durch Abbildung 14 gezeigt:

#### Dritte Liste dokumentierter Parameter

- Tiefe und Breite des SK in mm auf jeweiliger Höhe des LBV
- Tiefe und Breite des Subarachnoidalraums in mm auf jeweiliger Höhe des LBV
- Tiefe und Breite des LBV in mm
- Höhe des LBV im sagittalen MRT senkrecht zur kaudalen Wirbelkörperdeckplatte in mm
- Tiefe und Breite des freien Sequesters in mm
- Höhe des freien Sequesters im sagittalen MRT senkrecht zur kaudalen Wirbelkörperdeckplatte in mm
- SKS in % des SK errechnet aus  $100 * (0.5 * \text{Breite}_{\text{LBV}} * \text{Tiefe}_{\text{LBV}}) / (0.5 * \text{Breite}_{\text{SK}} * \text{Tiefe}_{\text{SK}})$
- Für SK, Subarachnoidalraum und Neuroforamen analog Stenosegrade:
  - Weitgehend frei (0-10% Stenose, 1°)
  - Teilweise verlegt (>10-50% Stenose, 2°)
  - Weitgehend bis ganz verlegt (>50% Stenose, 3°)
- Rezessale Enge: Keine, geringgradige, mittelgradige, hochgradige
- Nervenwurzelaffektion bzw. -kompression: *Radix* nicht berührt (0°), berührt (1°), verschoben (2°), komprimiert (3°) [25]

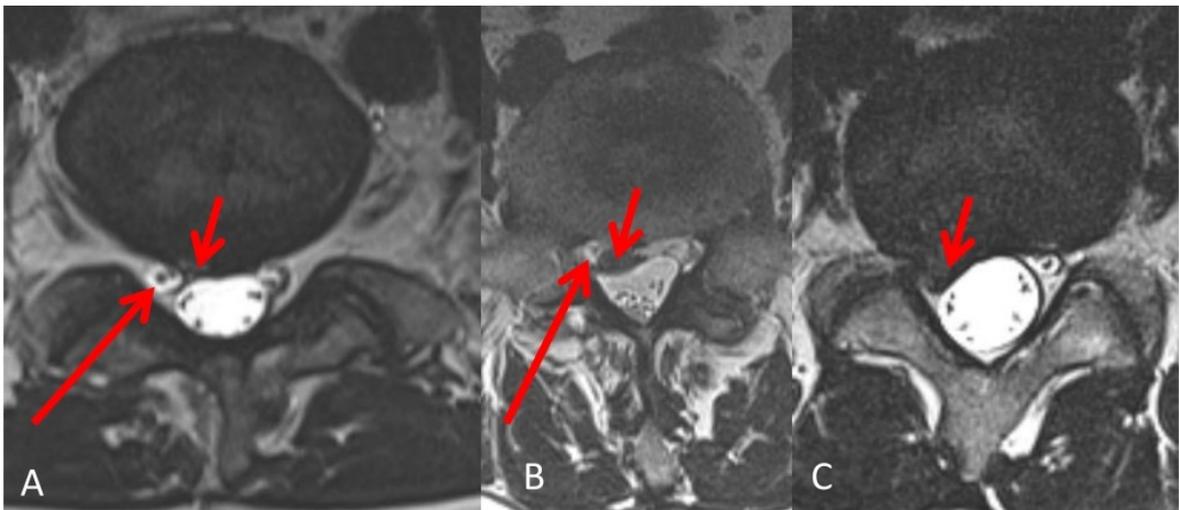
**Abb. 14: Dritte Liste dokumentierter Parameter.**

### Grading der Spinalkanalstenose nach Konieczny et al. (2020)



**Abb. 15: Grading der Spinalkanalstenose nach Konieczny et al. (2020).** Illustration aus Konieczny et al. (2020), T2w-MRT-Bilder in axialer Ansicht. Die kurzen roten Pfeile zeigen auf den freien SK, die langen roten Pfeile auf die LBV, die den SK verlegen. Bild A stellt eine Stenose 2° dar, Bild B zeigt eine Stenose 3° [21].

### Grading der Nervenwurzelkompression nach Pfirrmann et al. (2004)



**Abb. 16: Grading der Nervenwurzelkompression nach Pfirrmann et al. (2004) [26].** Illustration aus Konieczny et al. (2020), T2w-MRT-Bilder in axialer Ansicht. Der kurze rote Pfeil zeigt jeweils auf den LBV, der lange rote Pfeil zeigt jeweils auf die *Radix*. Bei Bild A ist die *Radix* durch den LBV berührt (1°), bei Bild B durch diesen verschoben (2°) und bei Bild C ist die *Radix* nicht mehr vom LBV zu differenzieren (3°) [21].

### 2.3.2.2 Signalintensitäten und Signalintensitätsquotienten

Für alle DBS und KBS wurden analog Signalintensitäten (SI) und deren Standardabweichungen (SD) innerhalb definierter anatomischer Bereiche gemessen. Dazu wurde für jede Messung manuell eine kreisförmige *Region of interest* (ROI) erzeugt. Die Pixelzahl pro ROI-Fläche wurde standardmäßig voreingestellt. Alle Messungen erfolgten median nach Möglichkeit im axialen Schnittbild. In dieser Arbeit ist mit der SI des *Nucleus pulposus* immer das arithmetische Mittel der SI der drei *Nucleus*-Messpunkte ventral, mittig und dorsal gemeint (Abb. 17, 18). War eine BS auf einem axialen Schnittbild nicht ausreichend getroffen, wurde ein sagittales Bild für die medianen Messungen benutzt (Abb. 18).

#### Vierte Liste dokumentierter Parameter

- SI des *Anulus fibrosus* ventral mit SD (AFv)
- SI des *Anulus fibrosus* dorsal mit SD (AFd)
- SI des *Nucleus pulposus* ventral mit SD (NPv)
- SI des *Nucleus pulposus* mittig mit SD (NPM)
- SI des *Nucleus pulposus* dorsal mit SD (NPd)
- SI des *Nucleus pulposus* mit SD als arithmetisches Mittel aus den 3 SI von NPv, NPM und NPd
- SI des *Liquor cerebrospinalis* mit SD (L), gemessen mittig im SK: Bei der KBS auf Bandscheibenhöhe und beim LBV auf mittlerer Höhe des nächsthöheren Wirbelkörpers, zumindest in jedem Fall kranial des LBV distinkt zu diesem
- SI vom vorgefallenen, subligamentären Bandscheibenmaterial im Sinne Krämer <4 mit SD (Sub)
- SI vom transligamentären Bandscheibenmaterial mit Kontakt zur Donorbandscheibe im Sinne Krämer 4 mit SD (Tra)
- SI vom freien Sequester im Sinne Krämer 5 mit SD (Seq)

Abb. 17: Vierte Liste dokumentierter Parameter.

#### Beispiel-T2w-MRT-Bilder für die Messpunkte der Signalintensitäten

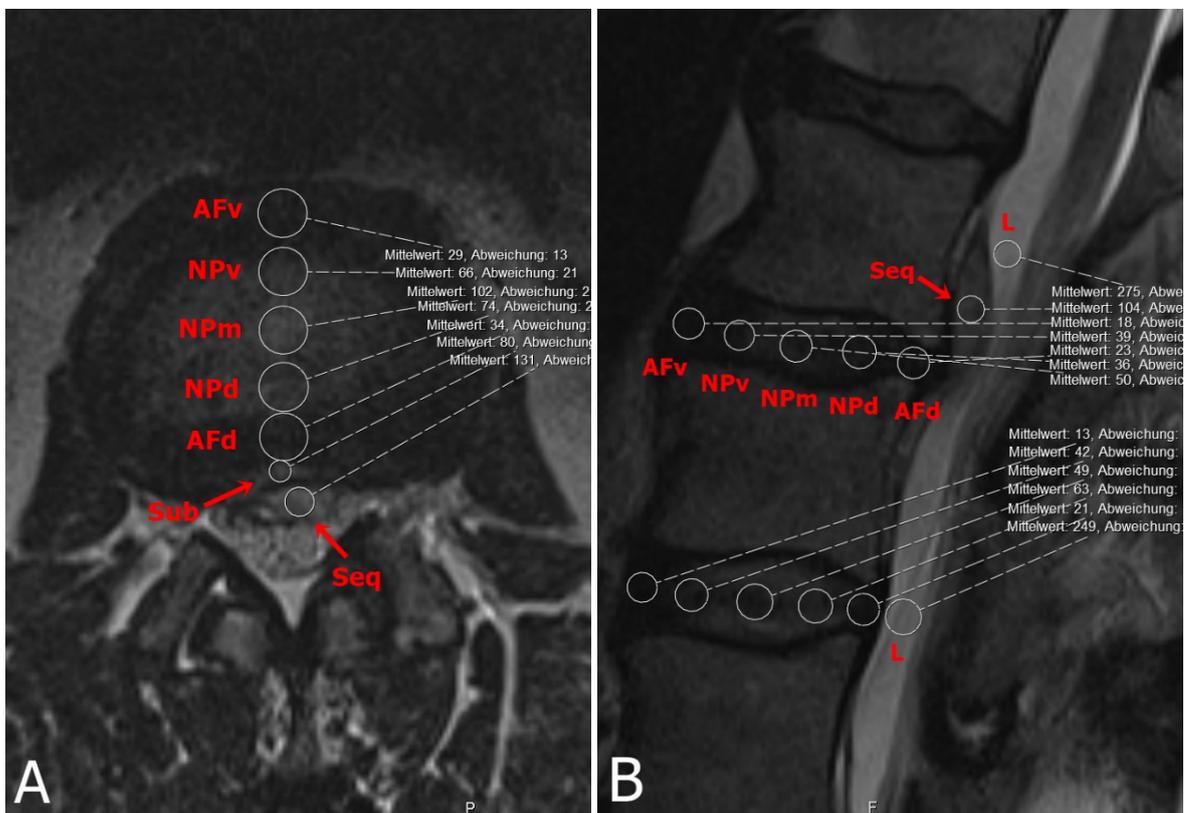


Abb. 18: Beispiel-T2w-MRT-Bilder für die Messpunkte der Signalintensitäten. Ansicht: Bild A axial auf DBS und Bild B sagittal auf DBS mittig (L1/2) und KBS (L2/3) unten. In Weiß eingezeichnet sind die charakteristischen Messpunkte der

SI als kreisförmige, manuell erzeugte *Regions of interest* (ROI). In Rot beschriftet sind folgende Strukturen: AF<sub>v</sub> = *Anulus ventral*, NP<sub>v</sub> = *Nucleus ventral*, NP<sub>m</sub> = *Nucleus mittig*, NP<sub>d</sub> = *Nucleus dorsal*, AF<sub>d</sub> = *Anulus dorsal*, L = *Liquor*, Sub = disloziertes, subligamentäres Bandscheibenmaterial, Seq = freier Sequester.

Nach der Messung der SI wurden Signalintensitätsquotienten (SIQ, *Signal intensity ratio*, SIR) per Division aus jeweils zwei SI gebildet. Anschließend wurde die Entwicklung verschiedener SIQ mit der Zeit, die ab Schmerzeintritt im unteren Rücken bzw. Bein bis zur Anfertigung des MRT in Tagen verstrichen war, (ZaS) untersucht. Dabei wurde ermittelt, welcher SIQ die stärkste Korrelation mit der ZaS zeigte und wie sich die SIQ verschiedener CTF-Typen des LBV über die ZaS entwickelten. Auf diese Weise wurden die SIQ mit den im Zähler befindlichen SI von Protrusionen, Extrusionen und Sequestern miteinander verglichen. Dazu wurden im Nenner die SI aus *Liquor*, *Nucleus* der DBS, ventralem *Anulus* der DBS und *Nucleus* der KBS variiert. Folgende zwölf SIQ wurden errechnet und dokumentiert (Abb. 19):

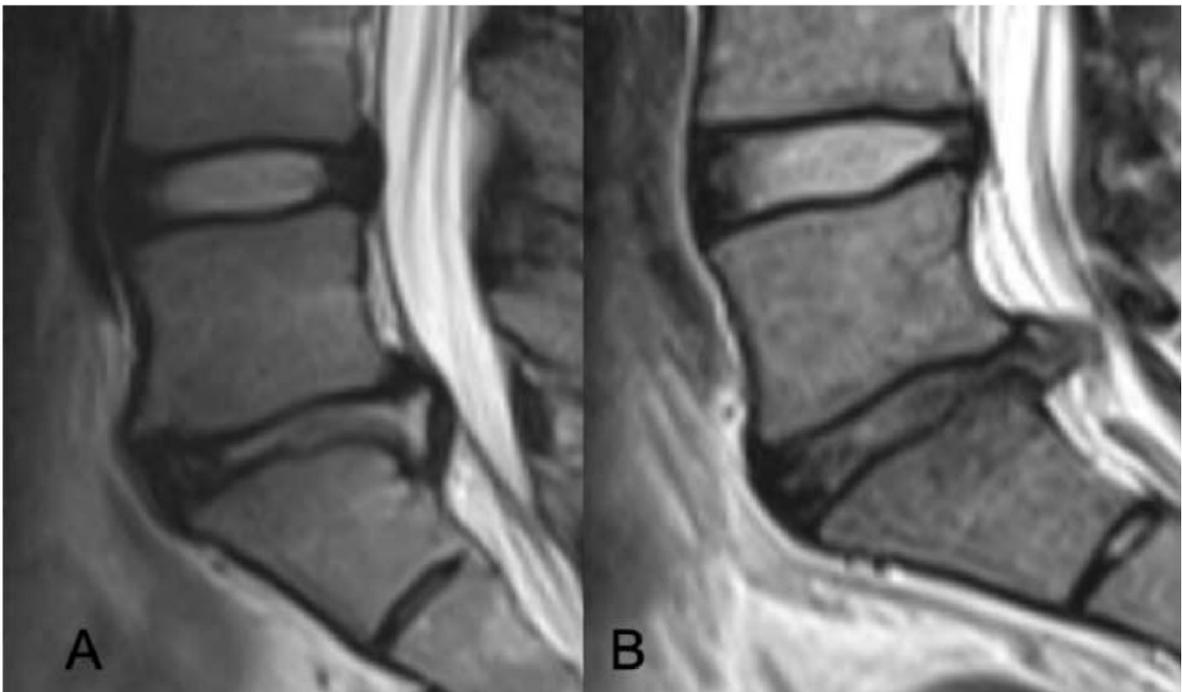
#### Fünfte Liste dokumentierter Parameter

- SIQ Protrusion / *Liquor*
- SIQ Extrusion / *Liquor*
- SIQ Sequester / *Liquor*
- SIQ Protrusion / *Nucleus* DBS
- SIQ Extrusion / *Nucleus* DBS
- SIQ Sequester / *Nucleus* DBS
- SIQ Protrusion / *Anulus ventral* DBS
- SIQ Extrusion / *Anulus ventral* DBS
- SIQ Sequester / *Anulus ventral* DBS
- SIQ Protrusion / *Nucleus* KBS
- SIQ Extrusion / *Nucleus* KBS
- SIQ Sequester / *Nucleus* KBS

**Abb. 19: Fünfte Liste dokumentierter Parameter.**

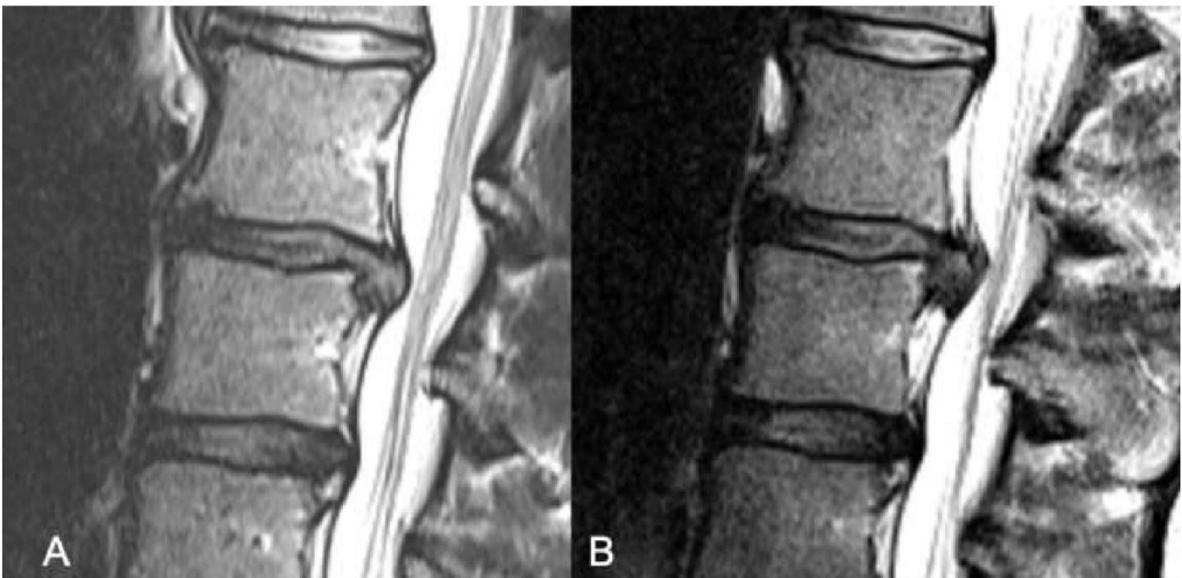
Nachfolgend sind aus dieser Arbeit akquirierte, repräsentative MRT-Bilder aufgeführt, um beispielhaft die typische Erscheinung der Signalintensität von LBV in Abhängigkeit der ZaS zu illustrieren:

#### **Extrudierter LBV des Segmentes L5/S1 nach zwölf Tagen und vier Wochen**



**Abb. 20: LBV des Segmentes L5/S1 nach zwölf Tagen und vier Wochen.** Gegeben sind T2w-MRT-Bilder. Bild A zeigt eine Extrusion zwölf Tage nach Schmerzeintritt, Bild B zeigt eine Extrusion vier Wochen nach Schmerzeintritt [28].

#### **Extrudierter LBV des Segmentes L2/3 nach zwölf Tagen und drei Monaten**



**Abb. 21: LBV des Segmentes L2/3 nach zwölf Tagen und drei Monaten.** Gegeben sind T2w-MRT-Bilder. Bild A zeigt eine Extrusion zwölf Tage nach Schmerzeintritt, Bild B zeigt eine Extrusion drei Monate nach Schmerzeintritt [28].

### Sequestrierter LBV des Segmentes L4/5 nach einer Woche



**Abb. 22: Sequestrierter LBV des Segmentes L4/5 nach einer Woche.** Das T2w-MRT-Bild zeigt einen Sequester, der nach infradiskal disloziert ist, eine Woche nach Schmerzeintritt [28].

### Extrudierter LBV des Segmentes L5/S1 nach einem Jahr



**Abb. 23: Extrudierter LBV des Segmentes L5/S1 nach einem Jahr.** Das T2w-MRT-Bild zeigt eine Extrusion ca. ein Jahr nach Schmerzeintritt [28].

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte durch Dr. Markus Konieczny und den Doktoranden. Teile der Ergebnisse wurden in den Arbeiten [21] und [28] veröffentlicht.

Alle Daten wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 25.0 der Firma IBM, Armonk, New York, USA für Windows 10 analysiert. Ergebnisse mit  $p < .05$  wurden als signifikant erachtet. Im Rahmen des *Multiple testing* wurden zur Neutralisierung der Alpha-Fehler-Kumulierung Bonferroni-Korrekturen angewendet. Der p-Wert ist stets angegeben.

Bei der Ausarbeitung und Darlegung der Ergebnisse wurden sowohl deskriptive als auch vergleichende Statistik angewendet. Deskriptive Daten wurden, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert und dahinter in Klammern stehend als Standardfehler des Mittelwertes ausgegeben.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden durch Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden non-parametrische Testverfahren durchgeführt: Die Spearman-Rangkorrelation für die Korrelation zweier Variablen, der Mann-Whitney-U-Test für den Mittelwertvergleich zwischen zwei unabhängigen Gruppen und der Chi-Quadrat-Test für den Zusammenhang zwischen zwei nominalskalierten Variablen.

Die Analyse der Teststärke, auch *Power* genannt, erfolgte mit G-Power [114].

## 2.5 Ethikvotum

Die Studie „Prognosefaktoren zur Effektivität der konservativen Therapie von Bandscheibenvorfällen“ hat von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung das Aktenzeichen 5503 erhalten. Ein positives Ethikvotum lag zu Beginn der Studie vor. Die Studie wurde im Einklang mit der revidierten Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine Finanzierung durch Dritte ist zu keiner Zeit erfolgt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Parameter

Eine Auswertung der prospektiv erhobenen klinischen Parameter per ODQ-D (Anlage 5) und NRS-Fragebogen zum Schmerz während des Befragungszeitpunktes (Anlage 6) war nicht sinnvoll: Die Stichprobe (N=17) war aufgrund mangelnder Patiententeilnahme klein. Ihre Größe wurde durch zahlreiche ungültig markierte Elemente der Fragebögen weiter reduziert. Die retrospektiv erhobenen klinischen Parameter wurden gemeinsam mit den radiologischen Parametern, wie folgt, ausgewertet.

#### 3.2 Morphologische Parameter

Für die Auswertung der morphologischen Parameter wurden alle in die Studienpopulation inkludierten Patienten, deren Schmerz am Tage der stationären Aufnahme  $\geq 6$  Wochen alt war, von der Statistik ausgeschlossen. Auf diese Weise wurden die Daten von 108 der 151 inkludierten Patienten für die morphologische Untersuchung herangezogen. Davon wurden 39 Patienten nicht operiert (Gruppe 1) und 69 Patienten operiert (Gruppe 2). Untersucht wurden insbesondere die Spinalkanalstenose durch LBV (SKS) in Prozent des Spinalkanals (SK), das *Grading* der SKS nach Stenosegraden [21] und der Pfirrmann-Kompressionsgrad der Nervenwurzeln [26]. Alle kontinuierlichen Variablen wurden durch Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Deskriptive Daten sind durch die Tabellen 5-11 gegeben [21]:

**Einige deskriptive Eckdaten**

	Beide Gruppen	Gruppe 1	Gruppe 2
Alter in Jahren	43.9 (1.1)	43.4 (1.9)	44.1 (1.3)
Stationärer Aufenthalt in Tagen	9.8 (0.5)	7.4 (0.6)	11.1 (0.6)
BMI in kg/m <sup>2</sup>	26.5 (0.5)	25.5 (0.6)	26.8 (0.6)
Kraftgrad nach MRC (Anlage 3)	3.5 (0.1)	3.7 (0.1)	3.4 (0.1)
Präoperativer Stationsaufenthalt in Tagen	5.8 (0.5)		

**Tabelle 5: Einige deskriptive Eckdaten.** Gruppe 1: Nicht-operiert; Gruppe 2: Operiert [21].

**Geschlecht**

	N (% von beiden Gruppen)	N (% von Gruppe 1)	N (% von Gruppe 2)
Frauen	50 (46.3)	14 (35.9)	36 (52.2)
Männer	58 (53.7)	25 (64.1)	33 (47.8)

**Tabelle 6: Geschlecht.** N: Anzahl der Patienten; Gruppe 1: Nicht-operiert; Gruppe 2: Operiert [21].

### Wirbelsäulensegment der LBV

	N (% von beiden Gruppen)	N (% von Gruppe 1)	N (% von Gruppe 2)
L2/3	3 (2.8)	0	3 (4.3)
L3/4	12 (11.1)	7 (17.9)	5 (7.2)
L4/5	47 (43.5)	20 (51.3)	27 (39.1)
L5/S1	44 (40.7)	11 (28.2)	33 (47.8)
L5/L6	2 (1.9)	1 (2.6)	1 (1.4)

**Tabelle 7: Wirbelsäulensegment der LBV.** N: Anzahl der Patienten; Gruppe 1: Nicht-operiert; Gruppe 2: Operiert [21].

### CTF-Typ des LBV nach Fardon et al. (2001)

	N (% von beiden Gruppen)	N (% von Gruppe 1)	N (% von Gruppe 2)
Protrusion	10 (9.3)	8 (20.5)	2 (2.9)
Extrusion	42 (38.9)	17 (43.6)	25 (36.2)
Sequestrierte Extrusion	56 (51.9)	14 (35.9)	42 (60.9)

**Tabelle 8: CTF-Typ des LBV nach Fardon et al. (2001)** [12]. N: Anzahl der Patienten; Gruppe 1: Nicht-operiert; Gruppe 2: Operiert [21].

### Spinalkanalstenose in Prozent des SK

	beide Gruppen	Gruppe 1	Gruppe 2
Mittelwerte in %	30.9 (1.5)	26.3 (2.1)	33.7 (2.0)

**Tabelle 9: Spinalkanalstenose in Prozent des SK.** Gruppe 1: Nicht-operiert; Gruppe 2: Operiert [21].

### Grading der Spinalkanalstenose in Prozent des SK nach Konieczny et al. (2020)

		N (% von beiden Gruppen)	N (% von Gruppe 1)	N (% von Gruppe 2)
Stenose 1°	0 - 10 %	27 (25.0)	16 (41.0)	11 (15.9)
Stenose 2°	>10 - 50 %	64 (59.3)	20 (51.3)	44 (63.8)
Stenose 3°	>50 %	17 (15.7)	3 (7.7)	14 (20.3)

**Tabelle 10: Grading der Spinalkanalstenose in Prozent des SK nach Konieczny et al. (2020).** N: Anzahl der Patienten; Gruppe 1: Nicht-operiert; Gruppe 2: Operiert [21].

### Grading der Nervenwurzelkompression nach Pfirrmann et al. (2004)

		N (% von beiden Gruppen)	N (% von Gruppe 1)	N (% von Gruppe 2)
Kompression 0°	Radix nicht berührt	3 (2.8)	3 (7.7)	0
Kompression 1°	Radix berührt	47 (43.5)	18 (46.2)	29 (42.0)
Kompression 2°	Radix verschoben	35 (32.4)	12 (30.8)	23 (33.3)
Kompression 3°	Radix komprimiert	23 (21.3)	6 (15.4)	17 (24.6)

**Tabelle 11: Grading der Nervenwurzelkompression nach Pfirrmann et al. (2004)** [26]. N: Anzahl der Patienten; Gruppe 1: Nicht-operiert; Gruppe 2: Operiert [21].

### 3.2.1 Spinalkanalstenose durch LBV in Prozent und Schweregraden

Die SKS in Prozent des SK (Tabelle 10) war nach Kolmogorov-Smirnov-Tests nicht normalverteilt ( $p < .05$ ). Zum Vergleich der Mittelwerte zwischen operierten und nicht-operierten Patienten wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Tabelle 12). Anschließend wurde das Graduierungssystem für die SKS nach Konieczny et al. (Tabelle 10) durch einen Chi-Quadrat-Test geprüft (Tabelle 13).

Um bei diesen multiplen Tests die Alpha-Fehler-Kumulierung zu neutralisieren, wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet, sodass die adjustierte Signifikanz für den genannten Mann-Whitney-U-Test sowie für den genannten Chi-Quadrat-Test  $p < .025$  beträgt [21]: Somit ergab der Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Mittelwertunterschied der SKS in Prozent des SK zwischen operierten und nicht-operierten Patienten ( $p < .025$ ). Hierbei lag eine hohe Teststärke ( $>80\%$ ) zu Grunde. Auch der Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Mittelwertunterschied der SKS nach Stenosegraden zwischen operierten und nicht-operierten Patienten ( $p < .025$ ). Hierbei lag eine mittlere Effektstärke (30%) zu Grunde [21].

#### Mann-Whitney-U-Test zur SKS in Prozent des SK

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Flächenverteilung von LBV zu SK ist über die Kategorien von Behandlung identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	.017	Nullhypothese ablehnen

Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test zur SKS in Prozent des SK. Die asymptotische Signifikanz wird angezeigt [21].

#### Chi-Quadrat-Test zum Grading der SKS in Prozent des SK

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9.439 <sup>a</sup>	2	.009
Likelihood-Quotient	9.434	2	.009
Zusammenhang linear-mit-linear	8.788	1	.003
Anzahl der gültigen Fälle	108		

Tabelle 13: Chi-Quadrat-Test zum Grading der SKS in Prozent des SK. a = 0 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 6.14 [21].

### 3.2.2 Nervenwurzelkompression durch LBV in Schweregraden

Die Kompressionsgrade der Nervenwurzeln durch den LBV (Tabelle 11) wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Dieser ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p > .05$ ) zwischen operierten und nicht-operierten Patienten im Pfirrmann-Kompressionsgrad der Nervenwurzeln. Dem lag eine kleine Effektstärke (10%) zu Grunde [21].

### 3.3 Signalintensitäten und Signalintensitätsquotienten

Zur Untersuchung der Signalintensitäten (SI) und der Signalintensitätsquotienten (SIQ) wurden die Daten der gesamten Studienpopulation verwendet. Deskriptive Daten sind durch die Tabellen 14 bis 19 gegeben:

**Zeitliche Parameter und BMI**

	Stationärer Aufenthalt in Tagen	Alter in Jahren	Zeit ab Schmerzeintritt bis zur MRT-Anfertigung in Tagen (ZaS)	BMI in kg/m <sup>2</sup>
Mittelwert	9.26 (.40)	44.61 (.91)	76.34 (29.93)	26.90 (.45)

**Tabelle 14: Zeitliche Parameter und BMI [28].**

**Wirbelsäulensegment der LBV**

	Häufigkeit	Prozent
L1/2	2	1.3
L2/3	4	2.6
L3/4	20	13.2
L4/5	65	43.0
L5/S1	55	36.4
L5/L6	5	3.3
Gesamt	151	100.0

**Tabelle 15: Wirbelsäulensegment der LBV [28].**

**Degeneration der DBS nach Pfirrmann et al. (2001)**

	Häufigkeit	Prozent
II	23	15.2
III	85	56.3
IV	38	25.2
V	5	3.3
Gesamt	151	100.0

**Tabelle 16: Degeneration der DBS nach Pfirrmann et al. (2001) [74]. Zahlen von [28].**

**CTF-Typ des LBV nach Fardon et al. (2001)**

	Häufigkeit	Prozent
Protrusion	18	11.9
Extrusion	62	41.1
Sequestrierte Extrusion	71	47.0
Gesamt	151	100.0

**Tabelle 17: CTF-Typ des LBV nach Fardon et al. (2001) [12]. Zahlen von [28].**

### Signalintensitäten der errechneten SIQ

	Häufigkeit	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
SI <i>Anulus ventral</i> der DBS	151	43.18	31.95	13	247
SI <i>Nucleus</i> der DBS	151	75.38	65.21	23	687.67
SI <i>Nucleus</i> der KBS	151	136.00	28.91	16	787
SI <i>Liquor</i>	150	612.01	342.25	22	3289
SI <i>Protrusion</i>	148	103.08	71.61	23	539
SI <i>Extrusion</i>	30	111.38	62.19	26	283
SI <i>Sequestrierte Extrusion</i>	67	162.87	122.03	26	626

**Tabelle 18: Signalintensitäten der errechneten SIQ** [28]. Aus diesen SI wurden SIQ errechnet (Abb. 19, Tabelle 20). Die Häufigkeiten sind zum Teil im Rahmen einiger nicht-messbarer SI gegenüber den Anzahlen der LBV in Tabelle 17 reduziert. Weiterhin ist zu beachten, dass zur „SI *Protrusion*“ neben LBV Krämer 1-2, die eine *Protrusion* darstellen, auch die SI dislozierten Bandscheibenmaterials von LBV Krämer 3-5 gezählt wurden, sofern dieses Material distinkt im MRT zu erkennen war, wodurch die Anzahl von „SI *Protrusion*“ deutlich höher ist als die Anzahl der *Protrusionen* in Tabelle 17.

Um alle kontinuierlichen Daten auf Normalverteilung zu prüfen, wurden Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Im Folgenden sind in Tabelle 19 sowohl die Testergebnisse als auch deskriptive Daten angegeben: Mit Ausnahme des SIQ aus *Extrusion* und *Nucleus* der DBS sind alle übrigen kontinuierlichen Daten – SI, SIQ, Alter bei Aufnahme, Zeit ab Schmerzeintritt im unteren Rücken bzw. Bein bis zum MRT in Tagen (ZaS) und NRS-Werte für Schmerz – nicht normalverteilt, wie Tabelle 19 für die SIQ zeigt. Da die SIQ somit insgesamt keine normalverteilte Größe darstellen, wurden für diese nach Spearman Rangkorrelationsquotienten mit der ZaS errechnet [28]. Diese zeigt Tabelle 20:

### Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest der SIQ

	SIQ Prot./ Liquor	SIQ Extr./ Liquor	SIQ Seq./ Liquor	SIQ Prot./ Ncl. DBS	SIQ Extr./ Ncl. DBS	SIQ Seq./ Ncl. DBS	SIQ Prot./ AFv DBS	SIQ Extr./ AFv DBS	SIQ Seq./ AFv DBS	SIQ Prot./ Ncl. KBS	SIQ Extr./ Ncl. KBS	SIQ Seq./ Ncl. KBS	
N	147	30	66	148	30	67	148	30	67	148	30	67	
Parameter der Normalverteilung <sup>a,b</sup>	Mittelwert	.199	.203	.263	1.534	1.532	2.212	2.655	3.162	3.972	.919	1.153	1.388
	Std.-Abweichung	.197	.100	.204	.907	.601	1.352	1.495	1.589	2.367	.622	.610	.888
Extremste Differenzen	Absolut	.225	.145	.221	.149	.121	.114	.120	.162	.110	.157	.188	.155
	Positiv	.225	.145	.221	.149	.121	.114	.115	.162	.110	.157	.188	.155
	Negativ	-.216	-.096	-.156	-.127	-.094	-.113	-.120	-.117	-.098	-.129	-.099	-.122
Statistik für Test		.225	.145	.221	.149	.121	.114	.120	.162	.110	.157	.188	.155
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		.000	.106	.000	.000	.200 <sup>d</sup>	.030	.000	.044	.041	.000	.008	.000

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b. Aus den Daten berechnet.

d. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

**Tabelle 19: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest der SIQ.** Eine Normalverteilung der Daten nach Kolmogorov-Smirnov-Test liegt vor, wenn die asymptotische Signifikanz (2-seitig)  $>.05$  ist [28].

## Spearman-Rangkorrelation der SIQ mit der ZaS innerhalb definierter ZaS-Intervalle

			ZaS = 0-2w	ZaS > 2w	Subgruppen- analyse: ZaS > 2w
Spearman-Rho	SIQ Protrusion / Liquor	R	.063	.105	
		N	93	54	
	SIQ Extrusion / Liquor	R	.028	.022	
		N	17	13	
	SIQ Sequester / Liquor	R	-.216	.115	
		N	45	21	
	SIQ Protrusion / Nucleus DBS	R	-.011	-.154	-.209
		N	94	54	33
	SIQ Extrusion / Nucleus DBS	R	-.260	-.500	-.893
		N	17	13	7
	SIQ Sequester / Nucleus DBS	R	-.232	-.064	-.356
		N	46	21	11
	SIQ Protrusion / Anulus ventral DBS	R	.074	-.078	
		N	94	54	
	SIQ Extrusion / Anulus ventral DBS	R	.181	-.286	
		N	17	13	
	SIQ Sequester / Anulus ventral DBS	R	-.112	-.007	
		N	46	21	
	SIQ Protrusion / Nucleus KBS	R	-.100	-.109	
		N	94	54	
	SIQ Extrusion / Nucleus KBS	R	.023	-.357	
		N	17	13	
	SIQ Sequester / Nucleus KBS	R	-.126	.029	
		N	46	21	

**Tabelle 20: Spearman-Rangkorrelation der SIQ mit der ZaS.** Dargestellt sind die Korrelationen R der Signalintensitätsquotienten (SIQ) bei Stichproben der Größe N mit der Zeit ab Schmerzeintritt im unteren Rücken bzw. Bein bis zur MRT-Anfertigung in Tagen (ZaS). Für die vierte Spalte wurden nur SIQ von Patienten mit einer ZaS von 0 bis 2 Wochen und für die fünfte Spalte nur SIQ von Patienten mit einer ZaS >2 Wochen in die Rangkorrelation aufgenommen. Für die letzte Spalte wurden nur SIQ von Patienten mit einer ZaS >2 Wochen und einer Bandscheibendegeneration Pfirrmann I bis III in die Rangkorrelation aufgenommen. Die SIQ mit den stärksten Korrelationen sind fett gedruckt [28].

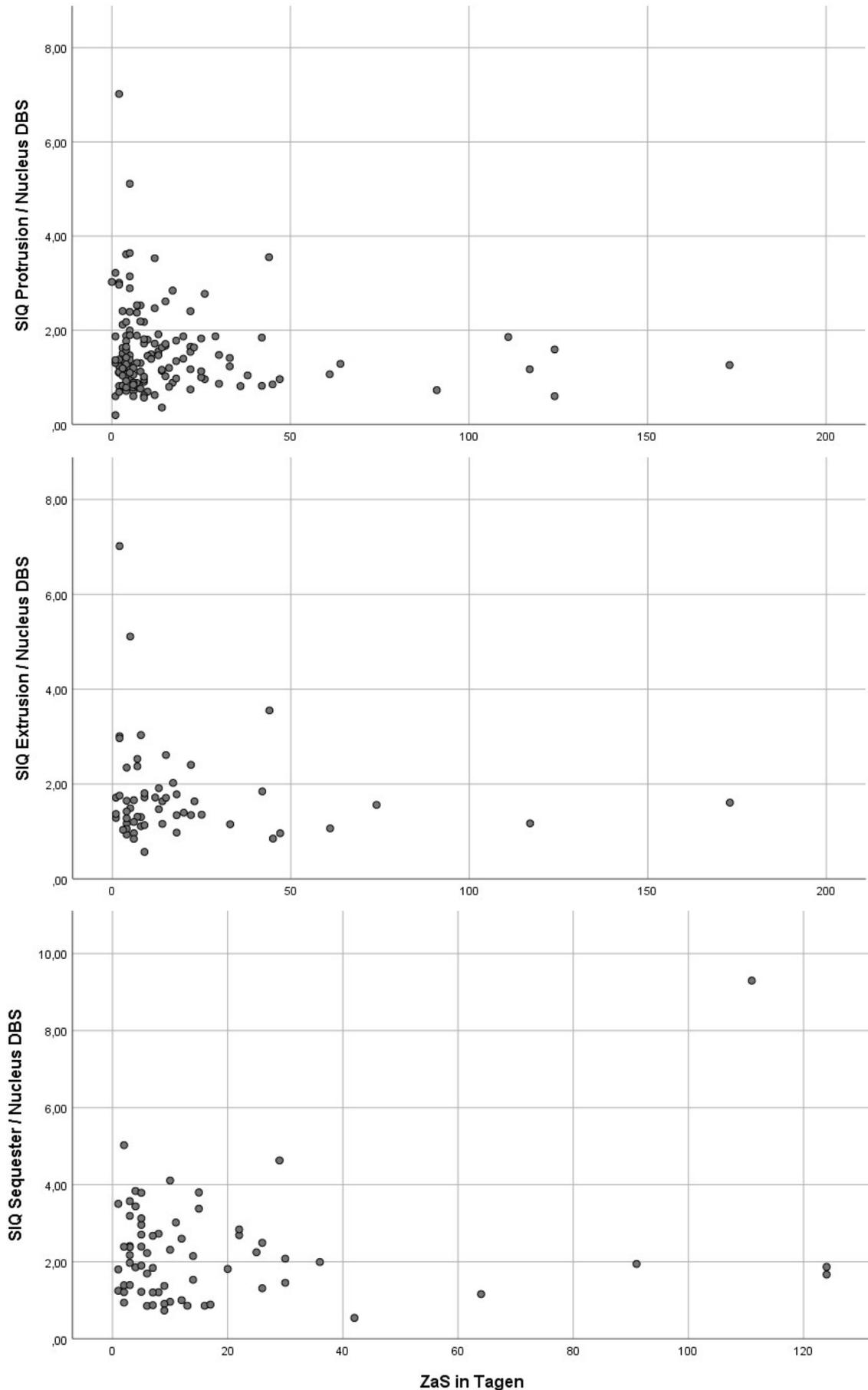
Die stärksten Korrelationen mit der ZaS zeigten diejenigen SIQ, bei denen die SI des LBV in Relation zur SI des Nucleus der DBS gesetzt wurde (Tabelle 20). Die Mittelwerte dieser SIQ sind in Tabelle 21 dargestellt. Die Entwicklung derselben SIQ mit der ZaS für ein ZaS-Intervall von 0 bis 200 Tagen ist durch Abb. 24 dargestellt. Um zu prüfen, ob die Entwicklung der SIQ aus Protrusion, Extrusionen oder Sequester in Relation zum Nucleus der DBS mit der ZaS innerhalb dieses Intervalls per Kurve modelliert werden kann, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt (Tabellen 22-24).

### Mittelwerte der SIQ mit den stärksten Korrelationen mit der ZaS

	SIQ Protrusion / Nucleus DBS	SIQ Extrusion / Nucleus DBS	SIQ Sequester / Nucleus DBS
Mittelwerte	1.53 (.075)	1.53 (.110)	2.21 (.165)

**Tabelle 21: Mittelwerte der SIQ mit den stärksten Korrelationen mit der ZaS [28].**

**Streuung der SIQ aus CTF-Typ des LBV und *Nucleus* der DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage**



**Abb. 24: Streuung der SIQ aus CTF-Typ des LBV und *Nucleus* der DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage.** Da bei Sequestern keine Werte im letzten Drittel des Intervalls vorlagen, variiert die Querachsenbeschriftung und -skalierung.

### Kurvenmodellierung des SIQ Protrusion / Nucleus DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage

Abhängige Variable: SIQ Protrusion / Nucleus DBS

Gleichung	R-Quadrat	Modellzusammenfassung				Parameterschätzer			
		F	Freiheitsgrad e 1	Freiheitsgrad e 2	Sig.	Konstante	b1	b2	b3
Linear	,013	1,800	1	137	,182	1,618	-,004		
Logarithmisch <sup>a</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Invers <sup>b</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Quadratisch	,017	1,207	2	136	,302	1,674	-,010	4,812E-5	
Kubisch	,018	,836	3	135	,476	1,698	-,014	,000	-3,892E-7
Zusammengesetzt	,008	1,077	1	137	,301	1,395	,998		
Potenzfunktion <sup>a</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.
S-förmig <sup>b</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Aufbaufunktion	,008	1,077	1	137	,301	,333	-,002		
Exponentiell	,008	1,077	1	137	,301	1,395	-,002		
Logistisch	,008	1,077	1	137	,301	,717	1,002		

Die unabhängige Variable ist ZaS in Tagen.

- a. Die unabhängige Variable (ZaS in Tagen) enthält nicht-positive Werte. Der Minimalwert ist 0. Das logarithmische Modell bzw. Potenzmodell kann nicht berechnet werden.
- b. Die unabhängige Variable (ZaS in Tagen) enthält Nullwerte. Das Invers-Modell bzw. Holt-Modell kann nicht berechnet werden.

**Tabelle 22: Kurvenmodellierung des SIQ Protrusion / Nucleus DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage.** Die Analyse der Regression zeigte für jegliche Verfahren, dass der Datensatz per Kurve nicht signifikant ( $p > .05$ ) darstellbar war.

### Kurvenmodellierung des SIQ Extrusion / Nucleus DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage

Abhängige Variable: SIQ Extrusion / Nucleus DBS

Gleichung	R-Quadrat	Modellzusammenfassung				Parameterschätzer			
		F	Freiheitsgrad e 1	Freiheitsgrad e 2	Sig.	Konstante	b1	b2	b3
Linear	,014	,778	1	54	,382	1,839	-,004		
Logarithmisch	,040	2,276	1	54	,137	2,174	-,184		
Invers	,026	1,426	1	54	,238	1,621	,726		
Quadratisch	,027	,745	2	53	,479	1,948	-,015	7,487E-5	
Kubisch	,030	,528	3	52	,665	2,001	-,023	,000	-7,579E-7
Zusammengesetzt	,010	,569	1	54	,454	1,616	,998		
Potenzfunktion	,029	1,590	1	54	,213	1,820	-,065		
S-förmig	,020	1,110	1	54	,297	,399	,272		
Aufbaufunktion	,010	,569	1	54	,454	,480	-,002		
Exponentiell	,010	,569	1	54	,454	1,616	-,002		
Logistisch	,010	,569	1	54	,454	,619	1,002		

Die unabhängige Variable ist ZaS.

**Tabelle 23: Kurvenmodellierung des SIQ Extrusion / Nucleus DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage.** Die Analyse der Regression zeigte für jegliche Verfahren, dass der Datensatz per Kurve nicht signifikant ( $p > .05$ ) darstellbar war.

### Kurvenmodellierung des SIQ Sequester / Nucleus DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage

Abhängige Variable: SIQ Sequester / Nucleus DBS

Gleichung	R-Quadrat	Modellzusammenfassung				Parameterschätzer			
		F	Freiheitsgrad e 1	Freiheitsgrad e 2	Sig.	Konstante	b1	b2	b3
Linear	,038	2,538	1	64	,116	2,064	,010		
Logarithmisch	,005	,326	1	64	,570	2,053	,084		
Invers	,000	,002	1	64	,961	2,228	,037		
Quadratisch	,057	1,896	2	63	,159	2,261	-,013	,000	
Kubisch	,086	1,949	3	62	,131	2,515	-,062	,002	-8,811E-6
Zusammengesetzt	,005	,345	1	64	,559	1,881	1,001		
Potenzfunktion	,001	,063	1	64	,803	1,994	-,015		
S-förmig	,003	,220	1	64	,641	,629	,143		
Aufbaufunktion	,005	,345	1	64	,559	,632	,001		
Exponentiell	,005	,345	1	64	,559	1,881	,001		
Logistisch	,005	,345	1	64	,559	,532	,999		

Die unabhängige Variable ist ZaS.

**Tabelle 24: Kurvenmodellierung des SIQ Sequester / Nucleus DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage.** Die Analyse der Regression zeigte für jegliche Verfahren, dass der Datensatz per Kurve nicht signifikant ( $p > .05$ ) darstellbar war.

Je nach CTF-Typ des LBV ergaben sich verschiedene Entwicklungen der SIQ. Im Folgenden werden die SIQ-Entwicklungen von LBV immer mit Referenz zum *Nucleus* der DBS beschrieben, dabei sind mit R die Korrelation und mit CC der Korrelationskoeffizient ausgegeben (Tabelle 20) [28]:

Bei MRT, die innerhalb von 0 bis 2 Wochen nach Schmerzeintritt angefertigt wurden, zeigte der SIQ von Protrusionen keine Korrelation mit der ZaS (R -.011, CC 0). Sequester (R -.232, CC 5.4) und Extrusionen (R -.260, CC 6.8) korrelierten moderat mit der ZaS.

Bei MRT, die mehr als 2 Wochen nach Schmerzeintritt angefertigt wurden, zeigte der SIQ von Sequestern keine Korrelation mehr mit der ZaS (R -.064, CC .4). Protrusionen hingegen korrelierten schwach (R -.154, CC 2.4) und Extrusionen stark (R -.500, CC 25.0) mit der ZaS.

In der Subgruppenanalyse derjenigen Patienten, die das MRT mehr als 2 Wochen nach Schmerzeintritt erhielten, wurden zusätzlich Patienten mit einer Degeneration der DBS vom Grad Pfirrmann IV und V von der Rangkorrelation ausgeschlossen – denn es wird beschrieben, dass hochgradig degenerierte Bandscheiben zur signifikanten Veränderung der SI ihres *Nucleus* führen, wodurch ein *Bias* in den Untersuchungen dieser Arbeit drohte, während neu aufgetretene LBV aus DBS geringerer Degeneration einen initialen SI-Anstieg mit anschließendem Abfall erwarten lassen. Durch die Subgruppenanalyse stiegen alle Korrelationen an. So zeigte sich eine sehr starke Korrelation des SIQ von Extrusionen mit der ZaS (R -.893, CC 79.7), während der SIQ von Protrusionen schwach (R -.209, CC 12.7) und der SIQ von Sequestern moderat (R -.356, CC 12.7) mit der ZaS korrelierte [28].

Somit zeigte der SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS innerhalb von beiden ZaS-Intervallen sowie unter Ausschluss von degenerierten DBS Pfirrmann IV und V zu einer ZaS >2 Wochen die stärkste Korrelation mit der ZaS [28].

Die Regressionsanalyse zeigte keinerlei Kurvenmodellierbarkeit der SIQ aller CTF-Typen des LBV in Relation zum *Nucleus* der DBS im ZaS-Intervall 0 bis 200 Tage (Abb. 24, Tabellen 22-24).

## 4 Diskussion

### 4.1 Morphologische Parameter

Um *Confounding* bei der Untersuchung MRT-morphologischer Parameter in Hinblick auf das gewählte Therapieverfahren von Patienten mit symptomatischen lumbalen Bandscheibenvorfällen (LBV) zu reduzieren, wurden für diese Arbeit ausschließlich Patienten ohne bestehende notfallmäßige OP-Indikation (PONI) inkludiert. Neben dem *Conus-cauda*-Syndrom und progressiven bzw. hochgradigen motorischen Defiziten gemäß MRC  $<3/5$  (Anlage 3) als Notfall-OP-Indikationen waren weitere Ausschlusskriterien (2.2.2) notwendig, um Effekte durch MRT-unabhängige Faktoren zu minimieren.

Psychosozialen Faktoren wird ein signifikanter Einfluss auf die Form und das Ergebnis der Therapie beigemessen [5]. Um diesen *Bias* zu minimieren, sind chronische Schmerzsyndrome und berufsgenossenschaftliche Fälle von der Studie ausgeschlossen worden. Bei letzteren besteht das Risiko eines adaptierten Krankheitsverlaufs bei sekundärem Krankheitsvorteil [115] bzw. eines schlechteren *Outcome* bei längerer Erholungsdauer [5]. Dennoch ist der Ausschluss von allen, insbesondere subtilen, psychosozialen Faktoren im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich gewesen, was zu einem *Bias* in der Untersuchung geführt haben könnte. Unter diesem Aspekt sollte bedacht werden, dass die Behandlungsform immer vom Patienten, jedoch nie vom Arzt, gewählt worden ist. Ebenso sollte beachtet werden, dass die Therapiewahl des Patienten durch nicht-ärztliches medizinisches Personal wie Krankenpfleger und Physiotherapeuten beeinflusst worden sein könnte. Dennoch wurden alle Patienten durch dieselbe Klinik auf derselben Station behandelt, sodass ein hoher Grad an Routine gewährleistet war [21]. Da das Risiko weiterer oder rezidivierender LBV nach erstmaligem LBV bis zu 25% beträgt und die Symptome dieser Komplikationen oftmals nicht vom ersten LBV zu unterscheiden sind [116-118], wurde das Langzeitergebnis der Studienteilnehmer nicht untersucht. Damit einhergehend wurden Patienten mit einer Schmerzdauer von mindestens sechs Wochen aufgrund der Gefahr eines nicht-detektierten zusätzlichen LBV oder eventuell chronifizierter Symptome ausgeschlossen, da beides die Plausibilität der Ergebnisse beeinträchtigen könnte [21].

Schließlich mussten insgesamt 43 Patienten der Studienpopulation exkludiert werden, sodass nur 108 Patienten untersucht wurden (3.2). Die Größe der Stichprobe war für aussagekräftige Ergebnisse als geeignet anzusehen, da die durchgeführte *Power*-Analyse mindestens 35 Patienten pro Gruppe für eine hohe Teststärke ( $>80\%$ ) benötigte. Dass mit einer Anzahl von 69 operativ und 39 konservativ behandelten Patienten deutlich öfter die Operation als Therapie gewählt wurde (3.2), ist möglicherweise auf die bereits erläuterte Präselektion zurückzuführen. Denn es wurden ausschließlich Patienten mit schwerem Schmerz ( $NRS \geq 8$ ) inkludiert, wenn eine orale Analgesie nach WHO-Stufenschema der Stufe III den Schmerz nicht auf ein akzeptables Niveau reduzieren konnte [21].

#### 4.1.1 Spinalkanalstenose durch LBV in Prozent des Spinalkanals

Für PONI wurde ein signifikanter Mittelwertunterschied ( $p < .025$ ) der Spinalkanalstenose (SKS) in Prozent des Spinalkanals (SK) zwischen operierten und nicht-operierten Patienten mittels Mann-Whitney-U-Test (Tabelle 12) errechnet. Hierbei lag eine hohe Teststärke ( $>80\%$ ) zu Grunde [21]. Die axiale Fläche des LBV sowie die axiale Fläche des SK wurden als dreieckige Flächen modelliert und die SKS in Prozent des SK als Quotient dieser beiden Flächen unter Multiplikation mit 100 errechnet (2.3.2.2.1).

Da die Anatomie den lumbalen SK als nahezu dreieckige Fläche beschreibt, war das genannte Vorgehen als vertretbar anzusehen, auch wenn die Form des lumbalen SK interindividuell ausgeprägt sein mag. Jedoch ist die Validität dieses Messverfahrens verglichen zu den Methoden anderer Autoren, die zwar primär andere Fragestellungen als diese Arbeit hatten, aber ebenfalls die Morphologie von LBV untersuchten, unterlegen: Auch Carlisle et al. (2005) [7] haben bei Patienten mit LBV die Fläche von BV und SK im axialen MRT gemessen, indem sie die Grenzen der Strukturen direkt nachgezeichnet und die so erzeugten Flächen über Multiplikation der Pixelzahl mit einem Scankorrekturfaktor errechnet haben. Auf ebenso direkte Weise wurden die Flächen von LBV und SK durch Carragee et al. (1997) [5] im axialen MRT sowie durch Thelander et al. (1994) [6] im axialen CT gemessen. Bei den genannten Untersuchungen wurde ebenfalls die SKS als Quotient beider Flächen errechnet. Jedoch besteht neben der höheren Präzision der errechneten SKS aufgrund bedeutender Unterschiede in den In- und Exklusionskriterien vornehmlich in Bezug auf Beschwerdeart und -dauer sowie Notfall-OP-Indikation keine oder lediglich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Dennoch werden durch den signifikanten Mittelwertunterschied der SKS in Prozent des SK auch bei eingeschränkter Vergleichbarkeit die Beobachtungen von [7], dass operierte Patienten im Mittel größere LBV und kleinere SK-Querschnitte als nicht-operierte Patienten besitzen, grundsätzlich bestätigt. Außerdem könnte das Ergebnis mit der Beobachtung von [5], dass die Größe von LBV und SK mit dem Nachweis radikulären Schmerzes korreliert, bedingt einhergehen – sofern man bedenkt, dass bei der verglichenen Studie nur Patienten inkludiert wurden, die seit  $>3$  Monaten über Schmerz klagten, und erwägt, dass daher bei diesen Patienten mit chronifizierten radikulären Beschwerden die konservative Therapie bereits als gescheitert angesehen werden könnte. Dies hieße im *Setting* der vorliegenden Arbeit, eine Empfehlung zur OP wäre denkbar gewesen, wodurch beide Arbeiten indirekt auf einen gemeinsamen Nenner kommen. Analog zu dieser Ausführung wird beschrieben, dass die OP-Indikation bei BV insbesondere auf der klinischen Symptomatik beruht [7, 17]. Weiterhin berichteten auch [6], dass eine Korrelation der Größe des LBV mit radikulärem Schmerz besteht. Somit könnte wiederum vorsichtig geschlussfolgert werden, dass größere LBV größere SKS bedingen, die Stärke der Radikulopathien somit zunimmt, die Wahrscheinlichkeit frustraner konservativer Behandlungen dadurch steigt und somit im Verlauf eher zur Operation gewechselt wird.

Trotz abweichender Fragestellung und somit abweichenden Methoden sowie unpräziserer Erfassung der tatsächlichen Größe der SKS im Vergleich zu den genannten Studien [5-7], erscheint das Ergebnis eines signifikanten Mittelwertunterschied der SKS in Prozent des SK zwischen operierten und nicht-operierten PONI ( $p < .025$ ) bei der hohen Teststärke ( $>80\%$ ) plausibel: Der Vorteil dieser Untersuchung gegenüber den anderen Studien beruht auf den strengen In- und Exklusionskriterien (4.1). Schließlich bleibt festzuhalten, dass das Ergebnis dieser Untersuchung das bekannte Wissen zur BV-Morphologie abrundet, denn es wurde zuvor bereits gezeigt, dass operierte Patienten zu größeren LBV neigen [5, 7] und dass größere LBV mit stärkeren Radikulopathien auftreten können [5, 6]. Nun ergibt sich darüber hinaus für PONI ein grundlegend ähnliches Bild mit prognostischer Information: Nach anfänglich konservativer Therapie eines LBV wird bei größeren SKS signifikant häufiger operiert. Daher könnte die SKS in Prozent des SK als potenziell valider Prognosefaktor für die Wahrscheinlichkeit von PONI für eine Operation dienen.

#### **4.1.2 Spinalkanalstenose durch LBV in Schweregraden**

Das *Grading* nach Konieczny et al. (2020), im Folgenden kurz *Konieczny-Grading* genannt, wurde durch folgende Einteilung der errechneten SKS in Prozent des SK definiert: SKS 1° bei 0 bis 10% Stenose, SKS 2° bei  $>10$  bis 50% Stenose und SKS 3° bei  $>50\%$  Stenose. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Mittelwertunterschied ( $p < .025$ ) der SKS in Stenosegraden zwischen operierten und nicht-operierten Patienten (Tabelle 13). Hierbei lag eine mittlere Teststärke (30%) zu Grunde [21].

Während das Graduierungssystem nach Fardon et al. eine SKS 2° (1/3 bis 2/3 Stenose) und eine SKS 3° ( $>2/3$  Stenose) [12] erst bei größeren Stenosen feststellt, sind in dieser Arbeit die SKS 2° und die SKS 3° [21] bereits ab weniger verlegtem Querschnitt des SK festzustellen. Zwar zeichnet sich das *Fardon-Grading* durch eine kontinuierliche Intervallbreite von je einem Drittel pro Schweregrad aus und besitzt daher quasi Intervallskalenniveau, was gegenüber dem *Konieczny-Grading* eine höhere Vergleichbarkeit der Schweregrade untereinander ermöglicht. Da die erhobenen Daten der SKS in Prozent des SK in dieser Arbeit jedoch nicht normalverteilt waren (3.2.1) und 82.4% aller Patienten mit einer SKS 3° operiert worden sind (Tabelle 10), erscheinen die nicht-kontinuierlichen Intervallbreiten des *Konieczny-Grading* nicht zwingend nachteilig in Hinblick auf die prognostizierte Therapiewahl zu sein, sondern implizieren wohlmöglich sogar ein hohen positiv-prädiktiven Wert für die Wahl des Therapieverfahren bei hospitalisierten PONI. Inwieweit das *Konieczny-Grading* jedoch über diese Patientengruppe hinaus zur Prognose der Therapiewahl geeignet ist, hängt auch davon ab, ob in weiteren Stichproben eine Normalverteilung der SKS in Prozent des SK vorliegt. Zu beachten ist nämlich, dass die Patienten in dieser Studie präselektiert

worden sind, was wie bereits erwähnt zu einem *Selection bias* geführt haben könnte. Im Angesicht der durch [13] beobachteten und möglicherweise für das Fardon-*Grading* repräsentativen moderaten Interbeobachterübereinstimmung von  $\kappa = 0.54$ , erscheint die Interbeobachterübereinstimmung des Konieczny-*Grading* tendenziell ein kleineres  $\kappa$  zu besitzen. Dieser Annahme liegt der Gedanke zu Grunde, dass die anteilige Vorstellung von Flächen wie dem SK, der durch einfache geometrische Modelle nur begrenzt beschreibbar ist, bei nicht-kontinuierlichen Intervallbreiten der Schweregrade wahrscheinlicher zwischen den Beobachtern abweichen könnte, als wenn die Schweregrade kontinuierliche Intervallbreiten besäßen. Da in dieser Arbeit immer derselbe Untersucher klassifizierte, wurde die Interbeobachterübereinstimmung der Messungen nicht untersucht, sodass eine eingeschränkte Objektivität der Ergebnisse nicht auszuschließen ist.

Weiterhin ist ein direkter Vergleich des quantitativen Konieczny-*Grading* zum qualitativen *Grading* der degenerativen Spinalkanalstenose (SKS) nach Schizas et al. (2010) nur bedingt zulässig. Auch wenn passend zu dem Ergebnis dieser Arbeit belegt wurde, dass der Schweregrad der degenerativen SKS Auswirkung auf die Therapiewahl haben kann [22, 23], muss die unterschiedliche Pathophysiologie zum BV bedacht werden. Dennoch scheint die Beobachtung, dass Patienten mit degenerativen SKS der Grade Schizas C und D (Abb. 1) höhere Dekompressionsraten aufweisen als Patienten mit Schizas A und B [22, 24] mit dem signifikanten Mittelwertunterschied der graduierten SKS zwischen operierten und nicht-operierten Patienten durch das Konieczny-*Grading* [21] gut vereinbar zu sein. Es sollte berücksichtigt werden, dass der Stenosegrad bei quantitativen *Gratings* der SKS den Affektionszustand von Nervenwurzeln und anderen potenziell relevanten Strukturen *per se* nicht berücksichtigt [12, 22], wodurch somit *Gratings* wie nach Fardon oder Konieczny unzureichend sein könnten, um die Geschehen im SK in Hinblick auf Klinik und Prognose adäquat abzubilden [22]. Zwar bedient das Schizas-*Grading* diese qualitativen Punkte theoretisch besser, aber eine Korrelation von Klinik und Schweregrad wurde dennoch nicht gezeigt [22], während das Konieczny-*Grading* hingegen den genannten Endpunkt durch den signifikanten Zusammenhang zwischen SKS-Schweregrad und OP-Wahrscheinlichkeit sogar besser erreichen konnte. Unter Berücksichtigung der mittleren Teststärke (30%) könnte dies im Rahmen der vorliegenden Arbeit dafürsprechen, dass das quantitative Konieczny-*Grading* der SKS in Bezug auf LBV nicht nur präzise sondern auch klinisch relevant sein könnte und damit wichtige Kriterien, die durch Fardon et al. [12] für ein solches *Grading* gefordert wurden, zu erfüllen scheint. Damit könnte das Konieczny-*Grading* der SKS für PONI ein nützlicher Parameter sein, um die Wahl der Therapie zu erleichtern. Dennoch ist es zu diesem Zeitpunkt allein nicht ausreichend für eine Therapieempfehlung [21].

#### 4.1.3 Nervenwurzelkompression durch LBV in Schweregraden

Der Chi-Quadrat-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p < .05$ ) zwischen operierten und nicht-operierten Patienten im Kompressionsgrad der Nervenwurzeln. Dem lag eine geringe Effektstärke (10%) zu Grunde (Tabelle 14) [21]. Klassifiziert wurde gemäß Pfirrmann et al. (2004) [26] in vier Schweregrade: *Radix* nicht berührt ( $0^\circ$ ), berührt ( $1^\circ$ ), verschoben ( $2^\circ$ ) und komprimiert bzw. nicht differenzierbar vom Gewebe des BV ( $3^\circ$ ).

Trotz der schlechteren Interbeobachterübereinstimmung gegenüber der Klassifikation nach van Rijn et al. (2005) [25] wurde für diese Arbeit das Verfahren nach Pfirrmann et al. (2004) [26] gewählt: Dieses erschien in Hinblick auf die Fragestellung aufgrund der potenziell besseren Eignung für klinisch relevante Läsionen bei Korrelation mit dem intraoperativen Befund sowie der hohen Intraobserverübereinstimmung [14] sinnvoll. Weil außerdem ausschließlich durch den Doktoranden klassifiziert wurde, war die schlechtere Interbeobachterübereinstimmung gegenüber [25] für diese Arbeit weniger relevant. Da Nervenwurzelkompressionen selten asymptomatisch auftreten [119], signifikant häufiger im MRT symptomatischer Patienten beobachtet werden [120], dabei eine starke Assoziation distalen Beinschmerzes mit schweren Nervenwurzelkompressionen besteht [121] und die Indikation zur OP bei BV vorwiegend auf der klinischen Symptomatik beruht [7, 17], erscheint das Ergebnis eines nicht-signifikanten Unterschiedes ( $p > .05$ ) zwischen operierten und nicht-operierten PONI im Kompressionsgrad der Nervenwurzeln eine nicht-befriedigende Plausibilität zu haben. So besteht eine geringe Effektstärke von 10% (3.2.2). Dennoch muss aufgrund der fehlenden Signifikanz festgehalten werden, dass der Schweregrad der Nervenwurzelkompression durch LBV bei PONI keinen distinkten Effekt auf die Wahl des Therapieverfahrens in dieser Studie besitzt. Hierbei sollte bedacht werden, dass sehr viele Variablen wie Geschlecht, Alter, betroffenes Segment, Pfirrmann-Kompressionsgrad der Nervenwurzel, Pfirrmann-Degenerationsgrad der Donorbandscheibe, CTF-Typ des LBV, zeitlicher Verlauf etc. vorliegen, die ein *Confounding* nicht ausschließen lassen.

#### 4.1.4 Bedeutung der morphologischen Parameter für die gewählte Therapie

Aus den zuvor genannten Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich ableiten, dass PONI mit hochgradiger SKS eine schlechte Prognose für den Erfolg der konservativen Therapie besitzen und somit von einer frühen Operation innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Schmerzeintritt profitieren könnten – und zwar durch eine kürzere Schmerzmitteleinnahme, eine schnellere Erholung sowie einen schnelleren Wiedereintritt in den Beruf [21]. Diese Schlussfolgerung stimmt mit den Ausführungen von Carragee et al. (1997) überein, nach denen die Größe von LBV signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg hat: Wenn große LBV im Gegensatz zu kleinen LBV ein besseres Ergebnis nach operativer

Behandlung und ein schlechteres Ergebnis nach konservativer Behandlung zeigen [5], würde dies tendenziell auch eine frühe Operation von PONI mit hochgradiger SKS befürworten. Zwar liegen Langzeitergebnisse zum Vergleich von operativer und nicht-operativer Behandlung des BV durch andere Studien vor, diese Ergebnisse sind aber noch immer nicht aussagekräftig genug, vor allem weil erhebliches *Crossover* der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen vorlag [15, 17]. Im Angesicht eines systemischen *Review* mit Metaanalyse von Arts et al. (2019) erscheint zwar die chirurgische Therapie des LBV in Hinblick auf Bein- und Rückenschmerz sowie Behinderung der konservativen Therapie insgesamt überlegen zu sein [122], aber neben dem *Crossover* sollte auch bedacht werden, dass morphologische Parameter hierbei nicht berücksichtigt worden sind.

Da diese Studie trotz strenger In- und Exklusionskriterien Schwächen aufweist, lassen die Ergebnisse dieser Arbeit keine generelle Empfehlung für eine Operation in Fällen hochgradig verlegter SK zu: Neben subtilen psychosozialen Faktoren, die sich generell der Exklusion des Patienten entziehen, bestehen Schwächen in der starken Überzahl der operierten Patienten gegenüber den nicht-operierten Patienten (69 vs. 39) und in der fehlenden Beobachtung des Langzeitergebnisses, auch wenn ein Verzicht auf die langfristige Beobachtung der Patienten trotzdem, wie in 4.1 diskutiert, methodisch sinnvoll war. Zwar war in Hinblick auf die erfolgte Therapie die Teststärke hoch, mit der der signifikante Unterschied der SKS durch LBV in Prozent des SK zwischen beiden Gruppen ermittelt wurde, aber die Teststärke, auf der der nicht-signifikante Unterschied im Kompressionsgrad der Nervenwurzeln beruht, war gering. Deshalb sind Schlussfolgerungen aus dem Ergebnis nur vorsichtig abzuleiten. Nichtsdestotrotz könnten die Ergebnisse dieser Studie für PONI, die zwischen operativer oder konservativer Therapie wählen müssen, nützlich sein [21]: Es wurde bereits gezeigt, dass sorgfältig selektierte Patienten mit LBV von einer Operation gegenüber nicht-operierten Patienten profitieren können [15]. So muss letztlich jeder Fall eines LBV individuell evaluiert und jeder Patient damit individuell beraten werden [21]. Der Symptombdauer sowie den persönlichen Wünschen des Patienten sollte dabei eine zentrale Rolle zukommen [111].

## 4.2 Signalintensitäten und Signalintensitätsquotienten

### 4.2.1 Korrelation der SIQ mit der ZaS

Hypothetisch wurde eine initiale Zunahme der Signalintensitäten (SI) von Extrusionen mit darauf folgender Abnahme [28, 29] und eine unterschiedliche Entwicklung der Signalintensitätsquotienten (SIQ) in Bezug zur Zeit ab Schmerzeintritt bis zur MRT-Anfertigung in Tagen (ZaS) in Abhängigkeit vom CTF-Typ des LBV [12, 28] erwartet (Tabelle 20): Wie angenommen zeigten Protrusionen, Extrusionen und Sequester verschiedene Korrelationsmuster der SIQ mit der ZaS. Dabei wurde als Referenzstruktur, die sich in dieser Arbeit aufgrund ihrer SI am besten zur Altersschätzung von LBV im Nenner der SIQ eignete, der *Nucleus* der DBS identifiziert. Denn dieser lieferte für alle CTF-Typen des LBV den SIQ mit der jeweils stärksten Korrelation [28]. Weil alle ermittelten Korrelationswerte der SIQ mit Bezug auf den *Nucleus* der DBS ein negatives Vorzeichen besitzen, erfolgte nach initialer Zunahme eine Abnahme der SIQ mit der ZaS. Somit wurde auch die erste Hypothese bestätigt.

#### 4.2.1.1 Evaluation des SIQ-Messverfahrens

Ein reproduzierbares Verfahren für die Altersmessung von LBV erfordert ein klares prospektives Studiendesign: Einen SIQ, auch *Signal intensity ratio* (SIR) genannt, zu errechnen, anstatt lediglich eine SI zu messen, ist sinnvoll, um Ergebnisse von verschiedenen MRT zu vergleichen und somit eine Methode zu etablieren, die von jedem Untersucher geräteunabhängig im klinischen Alltag genutzt werden kann [28]. Da die gemessene SI eine qualitative Größe darstellt, die von zahlreichen Eigenschaften des jeweiligen MRT, wie *Coil load*, FFT-Faktor, Vorverstärker-Einstellung etc. abhängt, sind SI verschiedener Geräte für einen Vergleich anatomischer Strukturen nicht nützlich. Durch Division der SI zweier anatomischer Strukturen zu einem dimensionslosen SIQ ergibt sich jedoch die Möglichkeit, die SI verschiedener MRT geräteunabhängig zu vergleichen: Der *Nucleus* der Donorbandscheibe (DBS) ist Ursprung des BV und bot sich daher als Referenzstruktur an, um SI-Veränderungen von disloziertem Gewebe zu beschreiben. Auch der *Nucleus* einer nicht-dislozierten Kontrollbandscheibe (KBS) erschien als Referenz für den BV dienlich [28]. Hierbei sollte aber beachtet werden, dass DBS häufig Zeichen der Degeneration zeigen [2, 123] und somit ein *Bias* durch die Relation des BV zur KBS, die meist eine geringere Degeneration als die DBS zeigt, verursacht worden sein könnte. Des Weiteren ist *Liquor* aufgrund seiner leichten Identifikation im MRT als Referenz genutzt worden. Ebenfalls wurde der ventrale *Anulus* von DBS und KBS verwendet [28]. Da die Struktur dorsaler Anteil des *Anulus* durch BV geschädigt wird und somit SI-Veränderungen zeigt [123], wurden keine SIQ mit der SI des dorsalen *Anulus* der DBS oder der KBS errechnet [28].

Gegenwärtig liegt nur eine Publikation zur Verwendung von SIQ in MRT-Bildserien der LWS von Patienten mit LBV vor: Henmi et al. (2002) [29] errechneten bei 49 Patienten mit extrudierten LBV einen SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS. Die Autoren zeigten eine signifikante, logarithmische Abnahme ( $p < .05$ ) dieses SIQ über eine ZaS von 0 bis 200 Tagen (Abb. 2) und werteten einen SIQ  $\geq 1.2$  im MRT nach Symptomeintritt als guten Prognosefaktor zur Spontanresorption von LBV. Obwohl die magnetische Flussdichte der von Henmi et al. verwendeten MRT-Geräte mit 0.5T deutlich geringer ist als die Flussdichte der 1.5- und 3T-Scanner dieser Arbeit und damit tendenziell eine schlechtere Bildqualität vorliegt, ist ein Vergleich zulässig. Denn dadurch, dass die SI, wie bereits erwähnt, eine qualitative Größe darstellt, können die SIQ sowohl jeweils innerhalb dieser Arbeiten als auch zwischen diesen Arbeiten sowie darüber hinaus unabhängig von den MRT-Geräten verglichen werden.

Zwar wird die in dieser Arbeit festgestellte negative Korrelation des SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS mit der ZaS (Abb. 24) durch direkten Blickvergleich mit Henmi et al. (Abb. 2) in guter Näherung bestätigt. Jedoch zeigten die Regressionsanalysen dieser Arbeit in Gegensatz zu Henmi et al. keine signifikante Kurvenmodellierbarkeit ( $p > .05$ ) im gleichen ZaS-Intervall (Tabellen 22-24), was einen kurvenmodellierbaren Zusammenhang von SIQ mit der ZaS generell in Frage stellt. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass man bei anamnestisch berichtetem Schmerzbeginn und Verdacht auf einen potenziell symptomatischen LBV den kernspintomographisch ermittelten SIQ per Formel durch Nachrechnen überprüfen und den LBV somit als symptomatisch oder als asymptomatisch beurteilen könnte.

Während in dieser retrospektiven Arbeit auf die Betrachtung ggf. erfolgter *Follow-up*-MRT verzichtet wurde, betrachteten Henmi et al. [29] *Follow-Up*-MRT konservativ behandelter Patienten sechs bis zwölf Monate nach Schmerzeintritt, versäumten aber, über die Entwicklung der SIQ im Vergleich zum ersten MRT nach Symptomeintritt zu berichten. Dadurch stehen potenzielle Informationen über intraindividuelle SIQ-Entwicklungen zur weiteren Evaluation nicht zur Verfügung. In dieser Arbeit jedoch ist der Verzicht auf die Betrachtung ggf. erfolgter *Follow-up*-MRT als methodisch sinnvoll anzusehen, da ein retrospektives Studiendesign mit zwei zeitlich versetzten MRT ein erhebliches *Confounding* bergen kann, wie z.B. im realistischen Falle eines nicht-dokumentierten operativen Eingriffes im betroffenen Segment bei LBV-Rezidiv zwischen beiden MRT-Anfertigungen oder auch in ähnlichen Fällen, sodass *Follow-Up*-MRT im Rahmen dieses Forschungsgegenstandes bei prospektiven Studien tendenziell sinnvoller erscheinen.

Vorteile in der Methodik dieser Arbeit gegenüber Henmi et al. [29] beruhen auf einer höheren Teststärke durch die ca. dreimal größere Patientenzahl (151 vs. 49) und der Prozedur, dass jeder LBV als symptomatischer LBV bestätigt werden musste (2.2.2). Bei Henmi et al. fand eine solche Sicherung symptomatischer LBV nicht statt. Außerdem exkludierten die Autoren keine Patienten mit voroperierter LWS. Diese Punkte sind aber potenzielle *Confounder* des Ergebnisses von Henmi et al.

und wurden in dieser Arbeit vermieden. Ferner enthielt die Studie von Henmi et al. nur Patienten bis zum 58. Lebensjahr [29], während diese Arbeit Patienten bis zum 66. Lebensjahr inkludierte. Diese unterschiedliche Altersstruktur lässt prinzipiell einen geringeren Degenerationsgrad der DBS im Vergleich zu dieser Arbeit erwarten, denn die Degeneration von Bandscheiben nimmt unter Wasserverlust mit dem Alter zu [44, 54, 82], woraus sich relevant abweichende SI [74] und damit relevant abweichende SIQ ergeben haben könnten, die eine Kurvenmodellierbarkeit bei Henmi et al. ermöglichten, während diese hier nicht gezeigt werden konnte.

#### **4.2.1.2 Biochemische und systematische Einflüsse auf die Korrelation der SIQ**

Alle in diesem Unterkapitel genannten SIQ beziehen sich auf den *Nucleus* der DBS (Tabelle 20): Die Entwicklung des SIQ von Protrusionen ( $R = -0.011$  bei ZaS 0-2 Wochen und  $R = -0.154$  bei ZaS >2 Wochen) stimmt mit den biochemischen Bedingungen von Bandscheibenfach und SK überein: Da Protrusionen eher als die anderen beiden Formen in ihrem Bandscheibenfach verbleiben und damit dessen chemisches und biologisches Milieu wie z.B. pH-Wert und Anzahl der Mastzellen pro  $\text{mm}^3$  weiterhin genießen, ist es wahrscheinlich, dass sie schwächeren Veränderungen unterliegen als Extrusionen oder Sequester, die den chemischen und biologischen Bedingungen des SK unterliegen [12, 95, 103]. Dass in dieser Arbeit der SIQ von Sequestern ( $R = -0.232$  bei ZaS 0-2 Wochen und  $R = -0.064$  bei ZaS >2 Wochen) eine schwächere Korrelation mit der ZaS zeigte als der SIQ von Extrusionen ( $R = -0.260$  bei ZaS 0-2 Wochen und  $R = -0.500$  bei ZaS >2 Wochen), könnte auf einem höheren Gehalt von *Anulus* und Endplatte im Sequester beruhen, da diese Bestandteile langsamer als nukleäres Gewebe resorbiert werden [30]. Weil die im MRT gemessene SI neben *ex vivo* Einflüssen wie den Geräteeigenschaften *in vivo* vornehmlich durch den Wasserstoffgehalt der Gewebe bestimmt wird, ist die Annahme verbreitet, dass die SI von BV primär durch deren Wassergehalt bestimmt wird [29-31, 124]: Da nun die negative Korrelation der SIQ von Sequestern mit der ZaS vom Intervall ZaS 0 bis 2 Wochen zum Intervall ZaS >2 Wochen abgenommen hat, während die negative Korrelation der SIQ von Extrusionen über diese Intervalle hingegen zugenommen hat (Tabelle 20), könnte man ableiten, dass Sequester im Intervall ZaS >2 Wochen langsamer dehydrieren als im Intervall ZaS 0 bis 2 Wochen – sowie, dass Extrusionen im ersten Intervall etwas schneller als Sequester und im zweiten Intervall schneller als zuvor sowie in beiden ZaS-Intervallen schneller als Sequester und Protrusionen abgebaut werden. Dieser Gedankengang allein erscheint jedoch unbefriedigend in Zusammenschau mit dem Ergebnis eines systemischen *Review* von Chiu et al. (2015), das die Spontanresorptionsraten von LBV konservativ behandelter Patienten mit 96% für Sequester, 70% für Extrusionen und 41% für Protrusionen beschreibt [125], denn der dargelegte Erklärungsversuch bedürfte einer geringeren Resorptionsrate von Sequestern. Außerdem steht der Erklärungsversuch in Widerspruch zu Orif et

al. (2012), die Sequestern wegen ihres hohen Wassergehaltes eine hohe Resorptionsrate zuschrieben [32]. Dies würde jedoch einen hohen Proteoglykangehalt von Sequestern mit starker initialer Hydratation und folgender Resorption implizieren und ließe einen stärkeren Korrelationswert des SIQ erwarten.

Aus diesen Gründen müssen mehrere *Bias* in Betracht gezogen werden: Es könnte zu einem *Recall Bias* gekommen sein, indem die Patienten den tatsächlichen Beginn der Symptome infolge des LBV zu spät angegeben haben. Damit könnte die Resorption sequestrierten Materials beim MRT schon länger zurückliegen, als durch die dokumentierte ZaS erfasst wurde, wodurch kaum noch bzw. keine Resorptionsprozesse mehr stattgefunden haben könnten und die negative Korrelation der SIQ mit der ZaS fälschlicherweise zu flach verlaufen sein könnte. Außerdem könnte es dem retrospektiven Studiendesign geschuldet dazu gekommen sein, dass bei der Dokumentation im Arztbrief etc. wichtige Informationen vernachlässigt wurden, wie z.B. ein vorheriger Klinikaufenthalt mit initialer Besserung der Symptomatik und anschließender Exazerbation bei erneuter Aufnahme mit falsch vermerkttem Schmerzbeginn, sodass auch hier eine falsche ZaS zu Grunde gelegen haben könnte. Zumindest kann aber relativ sicher ein *Confounding* der ZaS durch die Operation ausgeschlossen werden, denn alle betrachteten MRT-Bilder in dieser Arbeit waren präoperativ angefertigt worden.

Weiterhin sollte der Einfluss der verwendeten Klassifikationssysteme für BV nach Krämer et al. (2005) [113] sowie nach Fardon et al. (2001) [12] (2.2.2.2.1) auf die Ergebnisse diskutiert werden: Grundsätzlich lässt sich der nach Krämer et al. klassifizierte BV in die CTF-Klassifikation von Fardon et al. überführen – aber nicht andersherum, da die Krämer-Klassifikation Protrusionen und Extrusionen in jeweils zwei Unterformen einteilt, während die CTF-Klassifikation nur drei Kategorien unterscheidet: Protrusion, Extrusion und Sequester. Von großer Bedeutung ist, dass die CTF-Klassifikation ausschließlich in Abhängigkeit der äußeren Form des BV erfolgt und dadurch einfach und sehr weit verbreitet ist, während die Krämer-Klassifikation auf die Affektion bzw. Penetration des *Anulus* sowie des hinteren Längsbandes beschränkt ist [12, 113] – mit der Konsequenz, dass diese die kompartimentabhängig herrschenden biochemischen Bedingungen, denen der BV unterliegt [30], besser abbilden könnte, als die CTF-Klassifikation dies vermag. So wurde bereits gezeigt, dass dislozierte BV einigen biochemischen Veränderungen unterworfen sind [95, 103, 113]. Das bloße Breitenverhältnis des BV und seiner Basis, wonach in der CTF-Klassifikation Protrusion und Extrusion definiert werden, erscheint gegenüber den Einflüssen des biochemischen Milieus unbefriedigend, um Veränderungen von SI und SIQ adäquat abzubilden. Auch wenn sich in den Ergebnissen eine starke Korrelation der SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS zeigte, könnte vorheriger Gedanke insbesondere bei der CTF-Extrusion ein großes *Confounding* implizieren, denn diese entspricht sowohl einer gedeckten Extrusion (Krämer 3) als auch einer Extrusion mit Penetration des hinteren Längsbandes (Krämer 4) und vernachlässigt damit den Unterschied zum Milieu dorsal des hinteren Längsbandes, welches bei unmittelbarer Kompression des Duralsacks auf den BV und somit auf seine

SI wirkt (1.3.2.4). Es bleibt festzuhalten, dass, auch wenn die CTF-Klassifikation durch ihre sehr hohe Intraobserverübereinstimmung von  $\kappa = 0.81$  [13, 14] ein hohes Potenzial zum Vergleich mit weiteren Studien besitzen mag, ihre Eignung zur Erklärung von Messungen der SI anzuzweifeln ist, da sie schlichtweg zu einfach sein könnte. Dies mag eine Schwäche im Studiendesign gewesen sein.

#### 4.2.2 Korrelation der SIQ mit der ZaS unter Ausschluss stark degenerierter DBS

Bezüglich der Korrelation von SIQ und ZaS sollte ebenfalls bedacht werden, dass BV zur progressiven Degeneration der DBS führen können [123]. Wenn Bandscheiben einen Degenerationsgrad Pfirrmann IV oder V erreichen, ändert sich die SI des *Nucleus* signifikant [74], was einen substanziellen *Bias* in den errechneten SIQ bedingen würde. Aus diesem Grund wurde eine Subgruppenanalyse für alle Fälle, bei denen das MRT mehr als zwei Wochen nach Schmerzeintritt angefertigt wurde, durchgeführt. Dazu wurden alle Patienten mit degenerierten DBS Pfirrmann IV oder V von der Untersuchung exkludiert. Wie erwartet stieg die negative Korrelation der SIQ aus dem jeweiligen CTF-Typ des LBV und dem *Nucleus* der DBS mit der ZaS an. Nachfolgend angegeben sind die SIQ in Relation zum *Nucleus* der DBS für alle DBS Pfirrmann I-III im Intervall ZaS >2 Wochen (Tabelle 20): Es zeigte sich eine sehr starke Korrelation des SIQ von Extrusionen ( $R = -.893$ ), während der SIQ von Protrusionen schwach ( $R = -.209$ ) und der SIQ von Sequestern moderat ( $R = -.356$ ) korrelierte [28].

Vergleichbare Ergebnisse hierzu liegen gegenwärtig nicht vor. Daher wird im Folgenden das mögliche Zustandekommen des Ergebnisses erörtert: Die Exklusion von Patienten mit DBS der Degenerationsgrade Pfirrmann IV und V impliziert eine durchschnittlich höhere SI des *Nucleus* der verbleibenden DBS [74]. Daraus folgt, dass ebenfalls eine durchschnittlich höhere SI von BV dieser DBS Pfirrmann I-III als bei den exkludierten DBS zu erwarten ist. Dadurch fällt die SI stärker ab und die negative Korrelation nimmt zu: Da mit zunehmender Bandscheibendegeneration (BD) der Anteil der Glykosaminoglykane abnimmt [44, 54], ist von einem höheren Anteil dieser Stoffklasse in den DBS mit geringer BD und somit auch in den BV auszugehen. Dies bedingt ein größeres Vermögen zur Hydratation und Dehydratation. Da nukleäres Gewebe im Epiduralraum schneller abgebaut wird als übriges Diskusgewebe [30], könnte die Resorption glykosaminoglykanreicher BV von DBS Pfirrmann I-III schneller erfolgen und somit die Abnahme der SI(Q) mit der ZaS stärker ausfallen – bei stärkerer BD hingegen könnte aufgrund eines geringeren Anteils an Glykosaminoglykanen weniger Hydratation und Dehydratation der BV erfolgen und zusätzlich die Resorption bei höheren Anteilen von *Anulus* und Endplatte langsamer ablaufen [30]: Die SI-Entwicklung mit der ZaS verlief flacher. Diese Erläuterung geht mit der Aussage von Henmi et al. einher, dass Extrusionen, deren SIQ mit Bezug auf den *Nucleus* der DBS  $\geq 1.2$  ist, mit einer guten Aussicht zur Spontanresorption assoziiert sind. Diese Aussage beruhte wiederum auf der Annahme, dass Hydratation und Dehydratation die SI des BV bestimmen [29].

Schließlich lässt sich schlussfolgern, dass LBV aus DBS der Degenerationsgrade Pfirrmann I-III eine höhere Eignung für eine retrospektive Altersbestimmung besitzen könnten als LBV von DBS Pfirrmann IV-V, da durch Subgruppenanalyse eine stärkere Korrelation mit der ZaS erzielt wurde. Aufgrund der ermittelten Korrelationswerte scheint dies stärker für Extrusionen als für Protrusionen oder Sequester zu gelten. Letztlich sollte bedacht werden, dass weitere komplexe, ggf. unbekannte humanbiologische Mechanismen die Entwicklung der SIQ beeinflusst haben könnten.

#### **4.2.3            Ausblick über den klinischen Nutzen von SIQ bei LBV**

Durch das in dieser Arbeit gegebene Studiendesign liegt ein reproduzierbares Verfahren zur Messung von SI und SIQ im Rahmen von LBV für weitere prospektive Studien zur Evaluierung des Ergebnisses vor [28], auch wenn aktuell unklar erscheint, welches Klassifikationsverfahren von BV sinnvoller ist, um für die SIQ verschiedener LBV plausible ZaS-bezogene Normwerte zu erzeugen. Solche noch zu ermittelnden SIQ-Normwerte von LBV könnten zur Abklärung der Differenzialdiagnosen radikulären Schmerzes klinische Bedeutung erlangen: Wenn einem gemessenen SIQ durch etablierte ZaS-bezogene Normwerte ein plausibles Alter zuzuordnen ist, könnte unter Berücksichtigung der Schmerzanamnese ein potenziell symptomatischer LBV, der aufgrund von Segment und Lokalisation im MRT-Bild als Ursache von radikulären Beschwerden in Frage kommt, ausgeschlossen und weitere Diagnostik schneller eingeleitet werden. Zum Beispiel könnte somit eine Radikulopathie im Rahmen einer Infektion frühzeitig entdeckt, deren Therapie rascher initiiert und assoziierte Komplikationen reduziert werden. Analog hierzu könnte die Abklärung der übrigen Differenzialdiagnosen symptomatischer LBV ebenfalls beschleunigt werden und der Patient von der erhöhten diagnostischen Effizienz profitieren. Indem die adäquate Therapie somit rascher eingeleitet würde, wäre prinzipiell eine erhöhte Lebensqualität der Patienten sowie eine reduzierte Morbidität und Mortalität denkbar. Über die Differenzialdiagnostik von LBV hinaus könnte erforscht werden, inwieweit SIQ für die zeitliche Abklärung weiterer kernspintomographisch beschreibbarer Erkrankungen genutzt werden könnten.

Eine groß angelegte prospektive *Follow-Up*-MRT-Studie könnte gewinnbringende Resultate liefern, indem sie bei Patienten gemäß Konieczny et al. (2020) LBV als symptomatisch verifiziert [28], die SIQ-abhängige Spontanresorption in Hinblick auf ZaS und Beschwerdeverlauf wie bei Henmi et al. (2002) beobachtet [29] und die intraindividuelle SIQ-Entwicklung mit der ZaS untersucht. Ein ebenso relevantes Forschungsziel im Rahmen solch einer Studie wäre es, die Einflüsse der Klassifikationssysteme von BV nach Krämer et al. (2005) [113] und Fardon et al. (2001) [12] sowie des Pfirrmann-Degenerationsgrades von DBS (2001) [74] auf die Entwicklung der verschiedenen SIQ mit der ZaS zu analysieren. So könnte das kernspintomographische Verfahren mit der höchsten Validität zur Erzeugung ZaS-bezogener SIQ-Normwerte ermittelt werden.

### 4.3 Limitationen der Studie

Die Datenerhebung und die Klassifikation der Kriterien erfolgte durch einen umfangreich trainierten Untersucher unter oberärztlicher Supervision. Limitiert wird die Objektivität der durchgeführten Methoden dadurch, dass die Reproduzierbarkeit der Messwerte nicht getestet wurde.

Weiterhin sollte bedacht werden, dass die Evidenzklasse retrospektiver Untersuchungen lediglich eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt, da diese Untersuchungen mit einem großen Risiko zur Verzerrung einhergehen. Nicht berücksichtigte Störvariablen könnten erheblichen Einfluss auf die Entstehung der Ergebnisse genommen haben:

Der retrospektive Studientyp impliziert das Risiko, dass nicht alle Parameter, die vor Durchführung der Studie definiert wurden, bei jedem Patienten in Arztbriefen und weiteren Dokumenten aufzufinden sind: An dieser Stelle ist zunächst eine lückenhafte Dokumentation der Krankheitsgeschichte des Patienten durch das medizinische Personal zu nennen. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die aufgrund einer Voroperation im betroffenen Bandscheibenfach hätten exkludiert werden müssen, bei fehlender Angabe einer Voroperation im Arztbrief fälschlicherweise inkludiert worden sind. Dasselbe gilt für chronische Schmerzen, wenn der Patient bei Schmerzexazerbation und nicht bei Schmerzneueintritt vorstellig wurde und dies im Arztbrief und in sonstigen Dokumenten nicht hinreichend dargestellt wurde. Des Weiteren kann ein *Recall Bias* für beide Teile der Arbeit nicht ausgeschlossen werden: Einige Patienten könnten durch falsche Erinnerung an den Zeitpunkt des Schmerzbeginns die Studienergebnisse verfälscht haben – sowohl bei der zeitlichen Korrelation der Signalintensitätsquotienten als auch bei der Entscheidung, ob eine Inklusion in die morphologischen Untersuchungen unter Ausschluss eines chronischen Schmerzsyndroms zulässig war.

Bei der Auswertung des Teils über die morphologischen Parameter erlaubten das retrospektive Studiendesign und der Mangel an vorbestehenden Daten keine weitergehende Analyse aufgrund zu geringer Teststärke: Zahlreiche Variablen und drei Typen des BV mussten durch zweiseitige Verfahren getestet werden [28]. Ein Problem beim Vergleich konservativ und operativ behandelter Patienten könnte die Vielfältigkeit der konservativen Behandlungsoptionen darstellen [15]: So erhielten ein Reihe Patienten in dieser Studie therapeutisch Injektionen von Glukokortikoiden, ein großer Teil jedoch nicht. Diese Entscheidung wurde zwar stets durch den Patienten getroffen, könnte die klinische Symptomatik im Verlauf der Behandlung aber derart beeinflusst haben, dass ein *Confounding* in der Entscheidung für oder gegen die Fortführung der konservativen Therapie herbeigeführt wurde und die Therapiewahl unabhängig von den morphologischen Parametern verfälscht worden sein könnte. Weiterhin ist die Zahl der operierten Patienten annähernd doppelt so hoch wie die der nicht-operierten Patienten, was die Ergebnisse ebenfalls verzerrt haben könnte.

## 5 Schlussfolgerungen

Patienten mit lumbalen Bandscheibenvorfällen ohne notfallmäßige OP-Indikation (PONI) hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, operiert zu werden, wenn sich durch den lumbalen Bandscheibenvorfall (LBV) im MRT eine Spinalkanalstenose (SKS) 3° (mittlere Teststärke) zeigte. Aus diesem Ergebnis lässt sich ableiten, dass PONI mit hochgradiger SKS von einer frühen Operation innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Schmerzeintritt profitieren könnten. Es ergibt sich keine generelle Empfehlung für eine Operation in solchen Fällen, dennoch könnte dieses Ergebnis Wirbelsäulenspezialisten helfen, PONI über die Prognose ihres LBV für oder gegen die Wahl einer Operation zu informieren [21].

Der Signalintensitätsquotient (SIQ) aus Extrusion und *Nucleus* der Donorbandscheibe (DBS) korrelierte stark mit der Zeit, die ab Schmerzeintritt bis zur MRT-Anfertigung (ZaS) verstrichen war. Weiterhin stieg die Korrelation der SIQ mit der ZaS unabhängig vom CTF-Typ des LBV an, wenn DBS vom Degenerationsgrad Pfirrmann I-III unter Exklusion von DBS Pfirrmann IV-V verwendet wurden. Somit zeigte sich der SIQ aus Extrusion und *Nucleus* der DBS in dieser Arbeit als robuster Parameter und könnte genutzt werden, um in MRT-Bildserien Veränderungen der Signalintensität von LBV über die ZaS zu beobachten. Auf diese Weise könnten die Ergebnisse dieser Arbeit dazu beitragen, ein *Staging* zur radiologischen Altersbestimmung von LBV zu erstellen, welches gemessene SIQ einem ZaS-Intervall zuordnet. Solch eine Alterseingrenzung von LBV könnte die differenzialdiagnostische Abklärung radikulären Schmerzes beim Verdacht auf einen symptomatischen LBV beschleunigen [28].

## 6 Literaturverzeichnis

1. Jensen, M.C., et al., *Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain*. N Engl J Med, 1994. **331**(2): p. 69-73.
2. Elfering, A., et al., *Risk factors for lumbar disc degeneration: a 5-year prospective MRI study in asymptomatic individuals*. Spine (Phila Pa 1976), 2002. **27**(2): p. 125-34.
3. Boden, S.D., et al., *Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation*. J Bone Joint Surg Am, 1990. **72**(3): p. 403-8.
4. Iwabuchi, M., et al., *The predictive factors for the resorption of a lumbar disc herniation on plain MRI*. Fukushima J Med Sci, 2010. **56**(2): p. 91-7.
5. Carragee, E.J. and D.H. Kim, *A prospective analysis of magnetic resonance imaging findings in patients with sciatica and lumbar disc herniation. Correlation of outcomes with disc fragment and canal morphology*. Spine (Phila Pa 1976), 1997. **22**(14): p. 1650-60.
6. Thelander, U., et al., *Describing the size of lumbar disc herniations using computed tomography. A comparison of different size index calculations and their relation to sciatica*. Spine (Phila Pa 1976), 1994. **19**(17): p. 1979-84.
7. Carlisle, E., et al., *Percent spinal canal compromise on MRI utilized for predicting the need for surgical treatment in single-level lumbar intervertebral disc herniation*. Spine J, 2005. **5**(6): p. 608-14.
8. Grimm, B.D., et al., *Mimickers of lumbar radiculopathy*. J Am Acad Orthop Surg, 2015. **23**(1): p. 7-17.
9. Park, T., et al., *Posterior epidural disc fragment masquerading as spinal tumor: Review of the literature*. J Back Musculoskelet Rehabil, 2018. **31**(4): p. 685-691.
10. Koda, M., et al., *Herpes zoster sciatica mimicking lumbar canal stenosis: a case report*. BMC Res Notes, 2015. **8**: p. 320.
11. Glockner, F. and e. al. *Lumbale Radikulopathie, S2k-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2018 [cited 2018 31.08.2018]; Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
12. Fardon, D.F., *Nomenclature and classification of lumbar disc pathology*. Spine, 2001. **26**(5): p. 461-462.
13. Lurie, J.D., et al., *Reliability of magnetic resonance imaging readings for lumbar disc herniation in the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT)*. Spine (Phila Pa 1976), 2008. **33**(9): p. 991-8.
14. Li, Y., V. Fredrickson, and D.K. Resnick, *How should we grade lumbar disc herniation and nerve root compression? A systematic review*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(6): p. 1896-902.

15. Lurie, J.D., et al., *Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: eight-year results for the spine patient outcomes research trial*. Spine (Phila Pa 1976), 2014. **39**(1): p. 3-16.
16. Balaji, V.R., et al., *Recovery of severe motor deficit secondary to herniated lumbar disc prolapse: is surgical intervention important? A systematic review*. Eur Spine J, 2014. **23**(9): p. 1968-77.
17. Petr, O., et al., *Immediate versus Delayed Surgical Treatment of Lumbar Disc Herniation for Acute Motor Deficits: The Impact of Surgical Timing on Functional Outcome*. Spine (Phila Pa 1976), 2017.
18. Matsui, H., et al., *Clinical and electrophysiologic characteristics of compressed lumbar nerve roots*. Spine (Phila Pa 1976), 1997. **22**(18): p. 2100-5.
19. Peul, W.C., et al., *Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2245-56.
20. Weinstein, J.N., et al., *Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) observational cohort*. Jama, 2006. **296**(20): p. 2451-9.
21. Konieczny, M.R., et al., *MRI based analysis of grade of spinal canal stenosis and grade of compression of nerve root by lumbar disc herniation as tools to predict probability to need surgical treatment*. J Spine Surg, 2020. **6**(2): p. 356-362.
22. Schizas, C., et al., *Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images*. Spine (Phila Pa 1976), 2010. **35**(21): p. 1919-24.
23. Weber, C., et al., *Inter- and Intraobserver Agreement of Morphological Grading for Central Lumbar Spinal Stenosis on Magnetic Resonance Imaging*. Global Spine J, 2015. **5**(5): p. 406-10.
24. Soman, S.M., et al., *Qualitative Grading as a Tool in the Management of Multilevel Lumbar Spine Stenosis*. Asian Spine J, 2017. **11**(2): p. 278-284.
25. van Rijn, J.C., et al., *Observer variation in MRI evaluation of patients suspected of lumbar disk herniation*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(1): p. 299-303.
26. Pfirrmann, C.W., et al., *MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disk herniation: reliability study with surgical correlation*. Radiology, 2004. **230**(2): p. 583-8.
27. Imaad ur, R., et al., *Observer variation in MRI evaluation of patients with suspected lumbar disc herniation and nerve root compression: comparison of neuroradiologist and neurosurgeon's interpretations*. J Pak Med Assoc, 2012. **62**(8): p. 826-9.
28. Konieczny, M.R., et al., *Signal Intensity of Lumbar Disc Herniations: Correlation With Age of Herniation for Extrusion, Protrusion, and Sequestration*. Int J Spine Surg, 2020. **14**(1): p. 102-107.
29. Henmi, T., et al., *Natural history of extruded lumbar intervertebral disc herniation*. J Med Invest, 2002. **49**(1-2): p. 40-3.

30. Krämer, J., *Bandscheibenbedingte Erkrankungen*. 5 ed. 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 4.
31. Saal, J.A., J.S. Saal, and R.J. Herzog, *The natural history of lumbar intervertebral disc extrusions treated nonoperatively*. Spine, 1990. **15**(7): p. 683-686.
32. Orief, T., et al., *Spontaneous Resorption of Sequestered Intervertebral Disc Herniation*. World Neurosurgery, 2012. **77**(1): p. 146-152.
33. Ryu, S.J. and I.S. Kim, *Spontaneous regression of a large lumbar disc extrusion*. J Korean Neurosurg Soc, 2010. **48**(3): p. 285-7.
34. Buttermann, G.R., *Lumbar Disc Herniation Regression After Successful Epidural Steroid Injection*. Clinical Spine Surgery, 2002. **15**(6): p. 469-476.
35. Bozzao, A., et al., *Lumbar disk herniation: MR imaging assessment of natural history in patients treated without surgery*. Radiology, 1992. **185**(1): p. 135-141.
36. Yang, X., et al., *Spontaneous regression of herniated lumbar discs: Report of one illustrative case and review of the literature*. Clin Neurol Neurosurg, 2016. **143**: p. 86-9.
37. Kim, S.G., et al., *Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation: three cases report*. Korean J Spine, 2013. **10**(2): p. 78-81.
38. Sabuncuoglu, H., S. Ozdogan, and E. Timurkaynak, *Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation: report of two illustrative case and review of the literature*. Turk Neurosurg, 2008. **18**(4): p. 392-6.
39. Takada, E., M. Takahashi, and K. Shimada, *Natural History of Lumbar Disc Hernia with Radicular Leg Pain: Spontaneous MRI Changes of the Herniated Mass and Correlation with Clinical Outcome*. Journal of Orthopaedic Surgery, 2001. **9**(1): p. 1-7.
40. Turk, O., V. Antar, and C. Yaldiz, *Spontaneous regression of herniated nucleus pulposus: The clinical findings of 76 patients*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(8): p. e14667.
41. Aumüller, G., G. Aust, and J. Engele, *Duale Reihe Anatomie*. 3 ed. 2014, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
42. Niethard, F.U., J. Pfeil, and P. Biberthaler, *Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie*. 8 ed. 2017, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
43. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 2 ed. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
44. Boos, N., et al., *Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science*. Spine (Phila Pa 1976), 2002. **27**(23): p. 2631-44.
45. Welsch, U., *Lehrbuch der Histologie*. 4 ed. 2014, München: Elsevier GmbH. 307.
46. Bawa, M., et al., *The Epidemiology and Economics of Intervertebral Disc Disease*, in *The Lumbar Intervertebral Disc*. 2010, Thieme Medical Publishers, Inc.: New York. p. 12-13.
47. Faustmann, P.M., *[Neuroanatomic basis for discogenic pain]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2004. **142**(6): p. 706-8.

48. Ohtori, S., et al., *Tumor Necrosis Factor-Immunoreactive Cells and PGP 9.5-Immunoreactive Nerve Fibers in Vertebral Endplates of Patients With Discogenic Low Back Pain and Modic Type 1 or Type 2 Changes on MRI*. Spine, 2006. **31**(9): p. 1026-1031.
49. Freemont, A.J., et al., *Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain*. The Lancet, 1997. **350**(9072): p. 178-181.
50. Greitemann, B. and V. Stein. *S2k Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)*. 2014.
51. Mayer, H.M. and F.C. Heider, *Der lumbale Bandscheibenvorfall*. Orthopädie und Unfallchirurgie up2date, 2016. **11**(06): p. 427-447.
52. Winker, K.H., *Facharzt Orthopädie Unfallchirurgie*. 1 ed. 2011, München: Elsevier GmbH. 5.
53. Fardon, D.F., et al., *Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology*. Spine J, 2014. **14**(11): p. 2525-45.
54. Templin, C.R., et al., *Pathophysiology and Etiology of Intervertebral Disc Herniation*, in *The Lumbar Intervertebral Disc*. 2010, Thieme Medical Publishers, Inc.: New York. p. 67-75.
55. Anderson, D.G. and C. Tannoury, *Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration*. Spine J, 2005. **5**(6 Suppl): p. 260s-266s.
56. Jordan, J., K. Konstantinou, and J. O'Dowd, *Herniated lumbar disc*. BMJ Clin Evid, 2011. **2011**.
57. Frymoyer, J.W., *Lumbar disk disease: epidemiology*. Instr Course Lect, 1992. **41**: p. 217-23.
58. Ala-Kokko, L., *Genetic risk factors for lumbar disc disease*. Ann Med, 2002. **34**(1): p. 42-7.
59. Battie, M.C., T. Videman, and E. Parent, *Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences*. Spine (Phila Pa 1976), 2004. **29**(23): p. 2679-90.
60. Annunen, S., et al., *An Allele of COL9A2 Associated with Intervertebral Disc Disease*. Science, 1999. **285**(5426): p. 409-412.
61. Paasilta, P., et al., *Identification of a Novel Common Genetic Risk Factor for Lumbar Disk Disease*. JAMA, 2001. **285**(14): p. 1843-1849.
62. Videman, T., et al., *Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration*. Spine (Phila Pa 1976), 1998. **23**(23): p. 2477-85.
63. Jones, G., et al., *Allelic variation in the vitamin D receptor, lifestyle factors and lumbar spinal degenerative disease*. Annals of the Rheumatic Diseases, 1998. **57**(2): p. 94-99.
64. Takahashi, M., et al., *The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(4): p. 491-5.
65. Nong, L., et al., *Vitamin D Receptor Gene, Matrix Metalloproteinase 3 Polymorphisms and the Risk of Intervertebral Disc Degeneration Susceptibility: Meta-Analysis*. Asian Spine J, 2016. **10**(5): p. 964-971.

66. Eskola, P.J., et al., *Genetic association studies in lumbar disc degeneration: a systematic review*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e49995.
67. Wu, H., et al., *Collagen IX gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis*. J Orthop Surg Res, 2018. **13**(1): p. 47.
68. Jiang, H., et al., *Vitamin D receptor gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis*. Eur Spine J, 2017. **26**(1): p. 267-277.
69. Zhang, Z., et al., *Meta-analysis of the association between COL9A2 genetic polymorphisms and lumbar disc disease susceptibility*. Spine (Phila Pa 1976), 2014. **39**(20): p. 1699-706.
70. Hadjipavlou, A.G., et al., *Pathomechanics and clinical relevance of disc degeneration and annular tear: a point-of-view review*. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 1999. **28**(10): p. 561-71.
71. Simunic, D.I., N.D. Broom, and P.A. Robertson, *Biomechanical factors influencing nuclear disruption of the intervertebral disc*. Spine (Phila Pa 1976), 2001. **26**(11): p. 1223-30.
72. Roughley, P.J., *Biology of intervertebral disc aging and degeneration: involvement of the extracellular matrix*. Spine (Phila Pa 1976), 2004. **29**(23): p. 2691-9.
73. Adams, M.A. and P.J. Roughley, *What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?* Spine (Phila Pa 1976), 2006. **31**(18): p. 2151-61.
74. Pfirrmann, C.W., et al., *Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration*. Spine (Phila Pa 1976), 2001. **26**(17): p. 1873-8.
75. Johnson, Z.I., et al., *Disc in flames: Roles of TNF-alpha and IL-1beta in intervertebral disc degeneration*. Eur Cell Mater, 2015. **30**: p. 104-16; discussion 116-7.
76. Zhao, H., et al., *[Relationship between inflammatory cytokines of IL-1beta and TNF-alpha and intervertebral disc degeneration]*. Zhongguo Gu Shang, 2017. **30**(9): p. 866-871.
77. Oda, H., et al., *Degeneration of intervertebral discs due to smoking: experimental assessment in a rat-smoking model*. J Orthop Sci, 2004. **9**(2): p. 135-41.
78. Bachmeier, B.E., et al., *Analysis of tissue distribution of TNF-alpha, TNF-alpha-receptors, and the activating TNF-alpha-converting enzyme suggests activation of the TNF-alpha system in the aging intervertebral disc*. Ann N Y Acad Sci, 2007. **1096**: p. 44-54.
79. Le Maitre, C.L., A.J. Freemont, and J.A. Hoyland, *The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(4): p. R732-45.
80. Le Maitre, C.L., J.A. Hoyland, and A.J. Freemont, *Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(4): p. R77.
81. Wang, J., et al., *Tumor necrosis factor alpha- and interleukin-1beta-dependent induction of CCL3 expression by nucleus pulposus cells promotes macrophage migration through CCR1*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(3): p. 832-42.
82. Adams, M.A., D.S. McNally, and P. Dolan, *'Stress' distributions inside intervertebral discs. The effects of age and degeneration*. J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(6): p. 965-72.

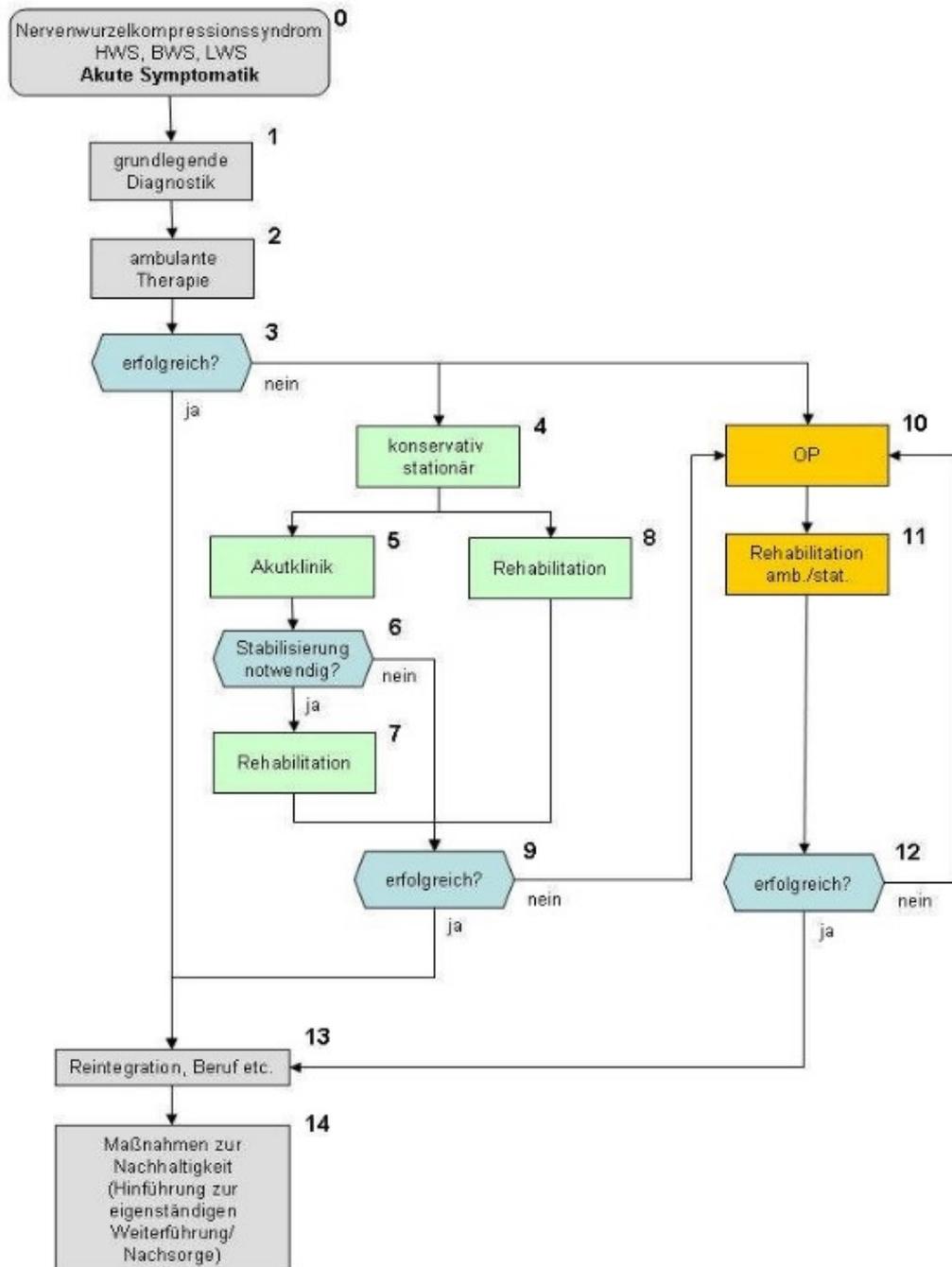
83. Adams, M.A., et al., *Annulus Fissures Encourage Blood Vessel and Nerve Ingrowth into Degenerated Intervertebral Disks*. *Global Spine Journal*, 2017. **2**(1\_suppl): p. s-0032-1319944-s-0032-1319944.
84. Johnson, W.E.B., et al., *Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro*. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(10): p. 2658-2664.
85. Johnson, W.E.B., et al., *Human Intervertebral Disc Aggrecan Inhibits Endothelial Cell Adhesion and Cell Migration In Vitro*. *Spine*, 2005. **30**(10): p. 1139-1147.
86. Lama, P., et al., *Nerves and blood vessels in degenerated intervertebral discs are confined to physically disrupted tissue*. *J Anat*, 2018. **233**(1): p. 86-97.
87. Alamin, T.F., et al., *The Mechanisms of Pain from Intervertebral Discs*, in *The Lumbar Intervertebral Disc*. 2010, Thieme Medical Publishers, Inc.: New York. p. 40-52.
88. Urban, J.P., S. Smith, and J.C. Fairbank, *Nutrition of the intervertebral disc*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004. **29**(23): p. 2700-9.
89. Wade, K.R., et al., *ISSLS Prize Winner: Vibration Really Does Disrupt the Disc: A Microanatomical Investigation*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016. **41**(15): p. 1185-98.
90. Wade, K.R., et al., *"Surprise" Loading in Flexion Increases the Risk of Disc Herniation Due to Annulus-Endplate Junction Failure: A Mechanical and Microstructural Investigation*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015. **40**(12): p. 891-901.
91. Wilder, D.G., M.H. Pope, and J.W. Frymoyer, *The biomechanics of lumbar disc herniation and the effect of overload and instability*. *J Spinal Disord*, 1988. **1**(1): p. 16-32.
92. Gaab, M. *Sequester*. 2019 [cited 2019 26.03.2019]; Available from: <https://www.pschyrembel.de/Sequester/K0KTB/doc/>.
93. Iwabuchi, S., et al., *Role of the tumor necrosis factor- $\alpha$ , cyclooxygenase-2, prostaglandin E2, and effect of low-intensity pulsed ultrasound in an in vitro herniated disc resorption model*. *Journal of Orthopaedic Research*, 2008. **26**(9): p. 1274-1278.
94. Cavanaugh, J.M., *Neural mechanisms of lumbar pain*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995. **20**(16): p. 1804-9.
95. Di Martino, A., L. Merlini, and C. Faldini, *Autoimmunity in intervertebral disc herniation: from bench to bedside*. *Expert Opin Ther Targets*, 2013. **17**(12): p. 1461-70.
96. Olmarker, K., B. Rydevik, and C. Nordborg, *Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1993. **18**(11): p. 1425-32.
97. Igarashi, T., S. Kikuchi, and V. Shubayev, *Exogenous Tumor Necrosis Factor-Alpha Mimics NucleusPulposus-Induced Neuropathology*. *SPINE*, 2002. **25**: p. 2975-2980.
98. Olmarker, K. and K. Larsson, *Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998. **23**(23): p. 2538-44.
99. MIXTER, W.J. and J.S. BARR, *Rupture of the Intervertebral Disc with Involvement of the Spinal Canal*. *New England Journal of Medicine*, 1934. **211**(5): p. 210-215.

100. Kuslich, S.D., C.L. Ulstrom, and C.J. Michael, *The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia*. Orthop Clin North Am, 1991. **22**(2): p. 181-7.
101. Altun, I., *Cytokine profile in degenerated painful intervertebral disc: variability with respect to duration of symptoms and type of disease*. Spine J, 2016. **16**(7): p. 857-61.
102. Andrade, P., et al., *Tumor necrosis factor-alpha levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2*. Pain, 2011. **152**(11): p. 2645-52.
103. de Souza Grava, A.L., L.F. Ferrari, and H.L. Defino, *Cytokine inhibition and time-related influence of inflammatory stimuli on the hyperalgesia induced by the nucleus pulposus*. Eur Spine J, 2012. **21**(3): p. 537-45.
104. Shirazi-Adl, A., *Biomechanics of the lumbar spine in sagittal/lateral moments*. Spine, 1994. **19**(21): p. 2407-2414.
105. Fennell, A.J., A.P. Jones, and D.W.L. Hukins, *Migration of the Nucleus Pulposus Within the Intervertebral Disc During Flexion and Extension of the Spine*. Spine, 1996. **21**(23): p. 2753-2757.
106. Peng, B., et al., *The pathogenesis of discogenic low back pain*. The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume, 2005. **87-B**(1): p. 62-67.
107. Aoki, Y., et al., *Innervation of the Lumbar Intervertebral Disc by Nerve Growth Factor-Dependent Neurons Related to Inflammatory Pain*. Spine, 2004. **29**(10): p. 1077-1081.
108. Ozawa, T., et al., *The Degenerated Lumbar Intervertebral Disc is Innervated Primarily by Peptide-Containing Sensory Nerve Fibers in Humans*. Spine, 2006. **31**(21): p. 2418-2422.
109. Sheehan, N.J., *Magnetic resonance imaging for low back pain: indications and limitations*. Postgrad Med J, 2010. **86**(1016): p. 374-8.
110. Schroeder, J.E., et al., *Value of repeat CT scans in low back pain and radiculopathy*. J Clin Neurosci, 2016. **24**: p. 74-7.
111. Schoenfeld, A.J. and B.K. Weiner, *Treatment of lumbar disc herniation: Evidence-based practice*. International journal of general medicine, 2010. **3**: p. 209-214.
112. Hentsch, S. *Nukleotomie*. 2017 [cited 2019 24.03.2019]; Available from: <https://www.pschyrembel.de/disketomie/K03E8/doc/>.
113. Krämer, R., J. Herdmann, and J. Krämer, *Mikrochirurgie der Wirbelsäule*. 1 ed. 2005: Georg Thieme Verlag.
114. Faul, F., et al., *Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses*. Behavior Research Methods, 2009. **41**: p. 1149-1160.
115. Meyer, B.D., W.K. Viscusi, and D.L. Durbin, *Workers' Compensation and Injury Duration: Evidence from a Natural Experiment*. The American Economic Review, 1995. **85**(3): p. 322-340.

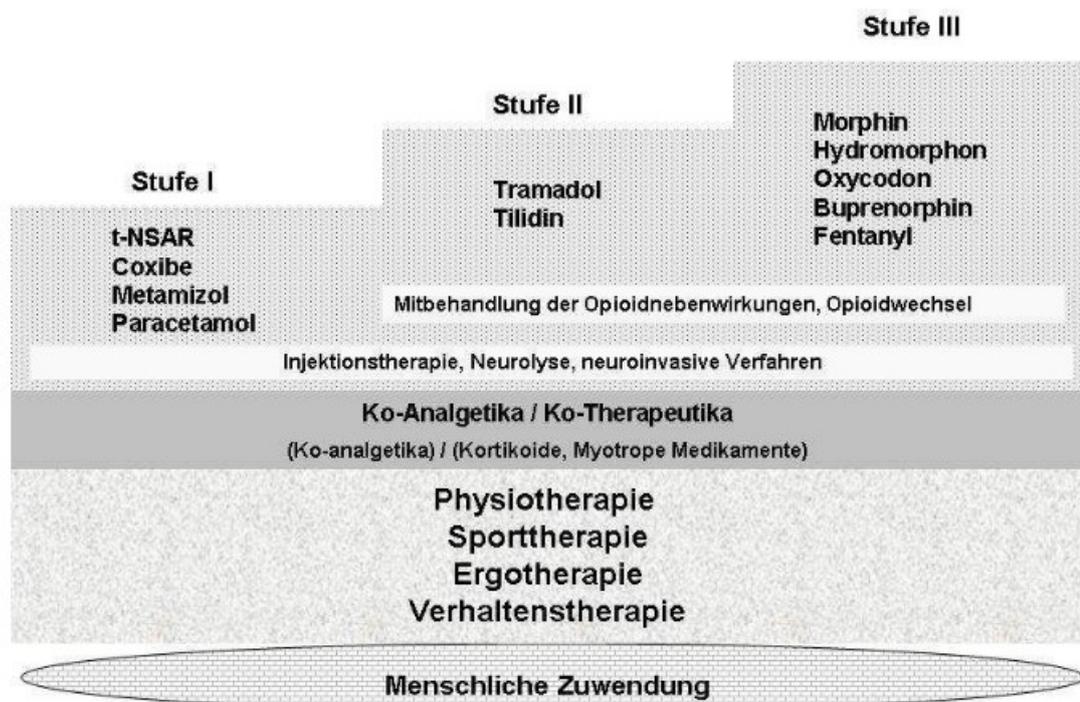
116. Fritzell, P., et al., *Recurrent Versus Primary Lumbar Disc Herniation Surgery: Patient-reported Outcomes in the Swedish Spine Register Swespine*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(6): p. 1978-84.
117. Jansson, K.A., et al., *Surgery for herniation of a lumbar disc in Sweden between 1987 and 1999. An analysis of 27,576 operations*. J Bone Joint Surg Br, 2004. **86**(6): p. 841-7.
118. Keskimaki, I., et al., *Reoperations after lumbar disc surgery: a population-based study of regional and interspecialty variations*. Spine (Phila Pa 1976), 2000. **25**(12): p. 1500-8.
119. Weishaupt, D., et al., *MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers*. Radiology, 1998. **209**(3): p. 661-666.
120. Boos, N., et al., *The Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging, Work Perception, and Psychosocial Factors in Identifying Symptomatic Disc Herniations*. Spine, 1995. **20**(24): p. 2613-2625.
121. Beattie, P.F., et al., *Associations between patient report of symptoms and anatomic impairment visible on lumbar magnetic resonance imaging*. Spine, 2000. **25**(7): p. 819-828.
122. Arts, M.P., et al., *Comparison of treatments for lumbar disc herniation: Systematic review with network meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(7): p. e14410.
123. Lama, P., et al., *Do intervertebral discs degenerate before they herniate, or after?* Bone Joint J, 2013. **95-b**(8): p. 1127-33.
124. Glickstein, M.F., D.L. Burke, Jr., and H.Y. Kressel, *Magnetic resonance demonstration of hyperintense herniated discs and extruded disc fragments*. Skeletal Radiol, 1989. **18**(7): p. 527-30.
125. Chiu, C.-C., et al., *The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review*. Clinical Rehabilitation, 2015. **29**(2): p. 184-195.

# 7 Anhang

Anlage 1: Algorithmus der Behandlung bei bandscheibenbedingten Beschwerden gemäß S2k-Leitlinie der DGOOC zur konservativen und rehabilitativen Versorgung bei Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik, Stand 07/2014



**Anlage 2: Stufenschema zur Therapie bei Bandscheibenvorfall mit radikulärer und postoperativer Symptomatik in Anlehnung an die WHO aus der S2k-Leitlinie der DGOOC zur konservativen und rehabilitativen Versorgung bei Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik, Stand 07/2014**



**Anlage 3: MRC-Skala aus der S2k-Leitlinie der DGOOC zur konservativen und rehabilitativen Versorgung bei Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik, Stand 07/2014**

**Medical Research Council Skala (MRC-Skala) zur Beurteilung der Muskelkraft**

0	keine Muskelkontraktion nachweisbar
1	fühlbare Muskelspannung ohne Bewegung im Gelenk
2	aktive Bewegung ist nur bei Aufhebung der Schwerkraft möglich
3	aktive Bewegung ist gegen Schwerkraft möglich
4	aktive Bewegung ist gegen Schwerkraft und leichten Widerstand möglich
5	normale Muskelkraft

## **Anlage 4: Patienteninformation und -einverständniserklärung**

Patienteninformation zur Studie „Prognosefaktoren zur Effektivität der konservativen Therapie von Bandscheibenvorfällen“ (Studiennummer 5503)  
Dr. med. Konieczny, Herr Reinhardt, Prof. Dr. med. Krauspe

### **Ziel der Studie:**

In unserer Untersuchung wollen wir feststellen, ob die Lage und die Größe Ihres Bandscheibenvorfalles (anhand der Analyse Ihrer MRT der Lendenwirbelsäule) sich auf die Art und den Erfolg Ihrer Behandlung ausgewirkt hat. Durch die Analyse der dadurch erhaltenen Erkenntnisse erhoffen wir uns die Bilder, die in einem MRT entstehen, noch besser interpretieren zu können, um Patienten zu beraten, welche Art von Therapie in ihrem Fall die beste ist.

### **Um was bitten wir Sie?**

Diesem Schreiben liegt ein Fragebogen bei zu verschiedenen Aspekten Ihrer Behandlung. Wir bitten Sie, diesen auszufüllen und mithilfe des frankierten Rückumschlages wieder an uns zurückzusenden. An Ihrer aktuellen Therapie oder Nachsorge ändern wir nichts, wir bitten lediglich um die Beantwortung der Fragen auf dem mitgesandten Bogen.

### **Was passiert, wenn ich die Teilnahme an der Studie ablehne?**

Es erwachsen dadurch keine Nachteile für Sie. Falls Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, werden Sie genauso behandelt wie alle anderen Patienten, ohne jedweden Nachteil für Sie.

### **Wer ist mein Ansprechpartner?**

Ihr Ansprechpartner für Fragen, Bedenken oder wenn Sie aus der Studie ausscheiden möchten, sind die Studienleiter, welche Sie telefonisch unter der 0211/8118314 oder per E-Mail über [jeremia.reinhardt@med.uni-duesseldorf.de](mailto:jeremia.reinhardt@med.uni-duesseldorf.de) erreichen.

### **Wie viele Patienten nehmen an der Studie teil?**

Insgesamt werden ca. 100 – 150 Patienten an der Studie teilnehmen.

### **Was passiert mit den Informationen, die über mich gesammelt werden?**

Ihre Daten werden absolut vertraulich behandelt und nur in pseudonymisierter Form ausgewertet: Für Ihren Fall wird ein spezieller Code generiert, Ihr Name taucht nicht in der Statistik auf. Spätestens nach 10 Jahren werden Ihre Daten vollständig vernichtet, Sie können aber auch innerhalb dieses Zeitraumes jederzeit bestimmen, dass Ihre Daten gelöscht werden.

### **Entstehen mir durch die Teilnahme an der Studie zusätzliche Kosten?**

Nein.

## Einwilligung

Einwilligungserklärung zum  
Datenschutz

Hiermit erkläre ich, dass ich die Informationen dieser Patienteninformation verstanden habe und alle meine Fragen vollständig beantwortet wurden.

Insbesondere habe ich verstanden, dass die Teilnahme an dieser Studie für mich vollkommen freiwillig erfolgt und mir keine Nachteile daraus entstehen, falls ich nicht an dieser Studie teilnehmen möchte.

Meine Unterschrift bestätigt, dass ich an dieser Studie teilnehmen möchte.

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1) Ich willige hiermit ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, auf elektronischen Datenträgern in dem Universitätsklinikum Düsseldorf aufgezeichnet und in pseudonymisierter Form gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) für folgende Zwecke verwendet werden: Auswertung der Studiendaten zu wissenschaftlichen Zwecken und Veröffentlichung der Auswertung in einer medizinischen Fachzeitschrift.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3) Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

\_\_\_\_\_  
Name des Studienteilnehmers in Druckbuchstaben

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Studienteilnehmers

\_\_\_\_\_  
Ort

\_\_\_\_\_  
Datum

## Anlage 5: Oswestry Disability Questionnaire – Deutsche Version (ODQ-D)

### Behinderungsfragebogen bei Rückenbeschwerden: Oswestry Disability Questionnaire – Deutsche Version (ODQ-D)

Zusatzinformation zum Artikel „Assessment: Oswestry Disability Questionnaire“  
von Amir Tal (physiopraxis 7-8/09)

Quelle: Mannion AF, Junge A, Fairbank JC, Dvorak J, Grob D. Development of a German version of the Oswestry Disability Index. Part 1: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. Eur Spine J 2006a; 15:55-65.

### ODQ-D

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen aus. Er soll uns darüber informieren, wie Ihre Rücken- (oder Bein-)probleme Ihre Fähigkeit beeinflussen, den Alltag zu bewältigen. Wir bitten Sie, jeden Abschnitt zu beantworten. Kreuzen Sie in jedem Abschnitt nur die Aussage an, die Sie heute am besten beschreibt.

#### Abschnitt 1: Schmerzstärke

- 0 Ich habe momentan keine Schmerzen.
- 1 Die Schmerzen sind momentan sehr schwach.
- 2 Die Schmerzen sind momentan mäßig.
- 3 Die Schmerzen sind momentan ziemlich stark.
- 4 Die Schmerzen sind momentan sehr stark.
- 5 Die Schmerzen sind momentan so schlimm wie nur vorstellbar.

#### Abschnitt 2: Körperpflege (Waschen, Anziehen etc.)

- 0 Ich kann meine Körperpflege normal durchführen, ohne dass die Schmerzen dadurch stärker werden.
- 1 Ich kann meine Körperpflege normal durchführen, aber es ist schmerzhaft.
- 2 Meine Körperpflege durchzuführen ist schmerzhaft, und ich bin langsam und vorsichtig.
- 3 Ich brauche bei der Körperpflege etwas Hilfe, bewältige das meiste aber selbst.
- 4 Ich brauche täglich Hilfe bei den meisten Aspekten der Körperpflege.
- 5 Ich kann mich nicht selbst anziehen, wasche mich mit Mühe und bleibe im Bett.

#### Abschnitt 3: Heben

- 0 Ich kann schwere Gegenstände heben, ohne dass die Schmerzen dadurch stärker werden.
- 1 Ich kann schwere Gegenstände heben, aber die Schmerzen werden dadurch stärker.
- 2 Schmerzen hindern mich daran, schwere Gegenstände vom Boden zu heben, aber es geht, wenn sie geeignet stehen (z.B. auf einem Tisch).
- 3 Schmerzen hindern mich daran, schwere Gegenstände zu heben, aber ich kann leichte bis mittelschwere Gegenstände heben, wenn sie geeignet stehen.
- 4 Ich kann nur sehr leichte Gegenstände heben.
- 5 Ich kann überhaupt nichts heben oder tragen.

#### **Abschnitt 4: Gehen**

- 0 Schmerzen hindern mich nicht daran, so weit zu gehen, wie ich möchte.
- 1 Schmerzen hindern mich daran, mehr als 1–2 km zu gehen.
- 2 Schmerzen hindern mich daran, mehr als 0,5 km zu gehen.
- 3 Schmerzen hindern mich daran, mehr als 100 m zu gehen.
- 4 Ich kann nur mit einem Stock oder Krücken gehen.
- 5 Ich bin die meiste Zeit im Bett und muss mich zur Toilette schleppen.

#### **Abschnitt 5: Sitzen**

- 0 Ich kann auf jedem Stuhl so lange sitzen, wie ich möchte.
- 1 Ich kann auf meinem Lieblingsstuhl so lange sitzen, wie ich möchte.
- 2 Schmerzen hindern mich daran, länger als 1 Stunde zu sitzen.
- 3 Schmerzen hindern mich daran, länger als eine halbe Stunde zu sitzen.
- 4 Schmerzen hindern mich daran, länger als 10 Minuten zu sitzen.
- 5 Schmerzen hindern mich daran, überhaupt zu sitzen.

#### **Abschnitt 6: Stehen**

- 0 Ich kann so lange stehen, wie ich möchte, ohne dass die Schmerzen dadurch stärker werden.
- 1 Ich kann so lange stehen, wie ich möchte, aber die Schmerzen werden dadurch stärker.
- 2 Schmerzen hindern mich daran, länger als 1 Stunde zu stehen.
- 3 Schmerzen hindern mich daran, länger als eine halbe Stunde zu stehen.
- 4 Schmerzen hindern mich daran, länger als 10 Minuten zu stehen.
- 5 Schmerzen hindern mich daran, überhaupt zu stehen.

#### **Abschnitt 7: Schlafen**

- 0 Mein Schlaf ist nie durch Schmerzen gestört.
- 1 Mein Schlaf ist gelegentlich durch Schmerzen gestört.
- 2 Ich schlafe aufgrund von Schmerzen weniger als 6 Stunden.
- 3 Ich schlafe aufgrund von Schmerzen weniger als 4 Stunden.
- 4 Ich schlafe aufgrund von Schmerzen weniger als 2 Stunden.
- 5 Schmerzen hindern mich daran, überhaupt zu schlafen.

#### **Abschnitt 8: Sexualleben (falls zutreffend)**

- 0 Mein Sexualleben ist normal, und die Schmerzen werden dadurch nicht stärker.
- 1 Mein Sexualleben ist normal, aber die Schmerzen werden dadurch stärker.
- 2 Mein Sexualleben ist nahezu normal, aber sehr schmerzhaft.
- 3 Mein Sexualleben ist durch Schmerzen stark eingeschränkt.
- 4 Ich habe aufgrund von Schmerzen fast kein Sexualleben.
- 5 Schmerzen verhindern jegliches Sexualleben.

#### **Abschnitt 9: Sozialleben**

- 0 Mein Sozialleben ist normal, und die Schmerzen werden dadurch nicht stärker.
- 1 Mein Sozialleben ist normal, aber die Schmerzen werden dadurch stärker.
- 2 Schmerzen haben keinen wesentlichen Einfluss auf mein Sozialleben, außer dass sie meine eher aktiven Interessen, z.B. Sport, einschränken.
- 3 Schmerzen schränken mein Sozialleben ein, und ich gehe nicht mehr so oft aus.
- 4 Schmerzen schränken mein Sozialleben auf mein Zuhause ein.
- 5 Ich habe aufgrund von Schmerzen kein Sozialleben.

#### **Abschnitt 10: Reisen**

- 0 Ich kann überallhin reisen, und die Schmerzen werden dadurch nicht stärker.
- 1 Ich kann überallhin reisen, aber die Schmerzen werden dadurch stärker.
- 2 Trotz starker Schmerzen kann ich länger als 2 Stunden unterwegs sein.
- 3 Ich kann aufgrund von Schmerzen höchstens 1 Stunde unterwegs sein.
- 4 Ich kann aufgrund von Schmerzen nur kurze notwendige Fahrten unter 30 Minuten machen.
- 5 Schmerzen hindern mich daran, Fahrten zu machen, außer zur medizinischen Behandlung.

## Anlage 6: NRS-Fragebogen

### Befragung über den aktuellen Schmerz

Wie stark sind derzeit Ihre Rückenschmerzen, wenn Sie diese auf einer Skala von 0 - 10 beschreiben?  
„0“ würde dabei bedeuten, dass Sie überhaupt keine Rückenschmerzen haben, „10“ würde bedeuten,  
dass Sie derzeit die für Sie am schlimmsten vorstellbaren Schmerzen haben.

Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an!

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

## Anlage 7: Danksagung des Doktoranden

### Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Markus Konieczny für die Überlassung des Forschungsthemas und die beständige, federführende Betreuung meiner Promotion. Ich danke Herrn Professor Rüdiger Krauspe, meinem Doktorvater a.D., für die Bereitstellung der Räume und Gelder zur Durchführung der Studie. Herrn PD Bernd Bittersohl danke ich dafür, dass er sich als neuer Doktorvater bereit erklärte, die Arbeit zu begutachten. Des Weiteren danke ich Herrn PD Christoph Schleich als Ansprechpartner für radiologische Fragen und die Übernahme des zweiten Gutachteramtes. Ich danke Frau Melina Hasenbach für die angenehme Gesellschaft im Büro während der Datenerhebung. Ein weiterer Dank geht an Herrn Dr. Peter Schröder, der mich lehrte, wie man wissenschaftlich arbeitet.

Im Hinblick auf mein absolviertes Praktisches Jahr danke ich Herrn Dr. Wolfgang Cordier für die lehrreiche Betreuung im orthopädischen Tertial und Herrn Willi Kruse für die Schulung im handwerklichen Arbeiten der Unfallchirurgie.

Meinen Eltern und Großeltern danke ich von Herzen dafür, dass Sie mir das Studium der Humanmedizin in Düsseldorf ermöglicht haben. Ohne sie wäre es sehr schwer gewesen.

Ich danke meinen Freunden für die Freundschaft in guten wie in schlechten Zeiten. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Marc Philipps, Lukas Breuling, Matthias Karbenn, Dominik Peters und Dominik Toepper, die stets mit Rat und Tat an meiner Seite standen.

Zuletzt danke ich Gott, meinem Herrn und Erlöser, dafür, dass ich in einem reichen Land im Frieden geboren wurde und es mir jederzeit gut ging, sodass es mir überhaupt möglich war, jemals dahin gekommen zu sein, wo ich heute bin.