

Aus dem Institut für diagnostische
und interventionelle Radiologie der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf Direktor:
Univ.-Prof. Dr. Gerald Antoch

**Molekulare MRT-Bildgebung der Bandscheibe bei Patienten
mit Lumbago und Radikulopathie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Tenamol Pulickal-Gucia

2024

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD. Dr. med. Christoph Schleich

Zweitgutachter/in: PD. Dr. med. Bernd Bittersohl

Für meine Eltern. Ihr seid die Sonne und der Mond. Ohne Euch ist es finster.

Teile der Originalarbeit sind veröffentlicht worden:

MRI identifies biochemical alterations of intervertebral discs in patients with low back pain and radiculopathy.

Pulickal T, Boos J, Konieczny M, Sawicki LM, Müller-Lutz A, Bittersohl B, Gerß J, Eichner M, Wittsack HJ, Antoch G, Schleich C.

Eur Radiol. 2019 Jul 5. doi: 10.1007/s00330-019-06305-6. [Epub ahead of print]

PMID:

31278582

I. Zusammenfassung (Deutsch)

Das Ziel dieser Studie bestand darin, den Glykosaminoglykangehalt (GAG) in den Bandscheiben der Lendenwirbelsäule (LWS) bei Patienten, die an Lumbago mit oder ohne radikuläre Schmerzsymptomatik erkrankt waren, zu bestimmen. Zur Kontrolle wurden die GAG-Werte der beiden Patientengruppen mit denen gesunder Probanden verglichen. Zusätzlich wurde der mögliche Einfluss der Faktoren „Schmerz“, „Schmerz am Untersuchungstag“, „Geschlecht“, „BMI“ und „Arbeitsbelastung“ auf die Bandscheibe untersucht. Die Durchführung erfolgte mithilfe einer multiparametrischen Magnetresonanztomografie (MRT) durch morphologische und biochemische Sequenzen. Auf die Gabe von intravenösem Kontrastmittel (Gadolinium) wurde verzichtet. Die klinisch prospektive Studie wurde an einem MRT mit einer Feldstärke von 3 Tesla durchgeführt. Ein multiparametrisches MRT der LWS wurde an insgesamt 56 Teilnehmern (mittleres Alter: 45,1 ±16,3 Jahre, min: 23 Jahre, max: 83 Jahre) akquiriert. Die endgültige Auswertung und Analyse konnte letztlich bei 41 Teilnehmern erfolgen. Die Kohorte bestand aus 13 Patienten mit Lumbago, 10 Patienten mit Radikulopathie und 18 gesunden Probanden. Die Untersuchung erfolgte mittels morphologischer (T2- Sequenzen), biochemischer (gagCEST) und Magnetfeld-homogenisierenden (WASABI) MRT-Sequenzen ohne Gabe von intravenösem Kontrastmittel.

Zur morphologischen Einordnung diente die Pfirrmann- Klassifikation, für die biochemische Analyse wurde eine Region- of- Interest (ROI) gelegt, um das Ausmaß des Glykosaminoglykanverlustes, der auf einen molekularen Bandscheibenschaden hinweisen kann, zu bestimmen, bevor die Daten statistisch auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen untersucht worden sind. Die Ergebnisse zeigten einen signifikant erhöhten GAG-Gehalt im Nucleus pulposus (NP) und im Anulus fibrosus (AF) in gesunden Bandscheiben (Pfirrmann- Klassifikation 1 und 2) ($p < 0,0001$). Es zeigte sich ein signifikant höherer GAG-Verlust im NP von symptomatischen Patienten im Gegensatz zum NP gesunder Probanden ($p < 0,0001$). Beim Vergleich des GAG-Gehalts auf Höhe des Segmentes LWK 5/SWK 1 zwischen den symptomatischen

Patientengruppen und den gesunden Probanden hatten Gesunde einen signifikant höheren GAG- Gehalt im NP im Vergleich zum AF ($p = 0,0002$). Die GAG- Werte im NP verglichen mit den Werten im AF haben sich bei Patienten mit degenerierten Bandscheiben (Pfarrmann 3 und höher) angeglichen und wiesen keinen signifikanten Unterschied mehr auf ($p > 0,05$). Es zeigte sich ein signifikanter Verlust von GAG im NP bei Patienten mit Radikulopathie und Lumbago verglichen mit gesunden Teilnehmern ($p=0,0001$ und $p=0,0056$). Bei der Analyse der möglichen Einflussfaktoren handelte es sich nicht um unabhängige Faktoren, sodass sie nicht weiter in unsere statistische Analyse miteinbezogen werden konnten.

Zusammenfassend konnte mittels multiparametrischer MRT ein biochemischer Verlust von GAG in den Bandscheiben der Lendenwirbelsäule bei Patienten mit Lumbago und Radikulopathie verglichen mit dem GAG- Gehalt von Bandscheiben gesunder Probanden, unter Kombination morphologischer und biochemischer Sequenzen des lumbalen Bandscheibenknorpels ohne Kontrastmittelgabe dargestellt werden. Die native multiparametrische MRT inklusive der gagCEST-Sequenz kann demnach ein möglicher Prädiktor sein, um einen Bandscheibenschaden möglichst früh auf molekularer Ebene darzustellen und zu erkennen, noch bevor morphologische Veränderungen sichtbar werden.

II. Zusammenfassung (Englisch)

The aim of this study was to identify the GAG- content of intervertebral discs in the lumbar column of Patients with lumbago and Patients with Radiculopathy. These results were compared with the GAG- content in intervertebral discs of healthy volunteers. Additionally, other factors with a possible impact (like BMI, Sex, Painlevel, Pain on the „day of examination“ and workload) were evaluated. This Study was implemented in a multiparametric 3 -T-MRI by the use of biochemical and morphological sequences (T2-Sequences, WASABI- and CEST-Sequences) and was realized without a contrast agent. We examined the lumbar column of 56 volunteers on MRI (middle age $45,1 \pm 16,3$, minimum age of 23 and a maximum age of 83 years). Thirteen patients had low back pain, ten patients suffered from radiculopathy and eighteen of them were assigned to the group with healthy subjects. The data analysis of 41 patients was successful while 15 subjects had to be excluded from our study. The morphological classification of the grade of degeneration was done with the help of the Pfirrmann-Classification (a classification system which is used in MRI to categorize the degeneration of intervertebral discs).

The biochemical analysis of the loss of glycosaminoglycans was done by placing a Regio-of-Interest (ROI) in the lumbar disc segment of interest to be able to show a molecular damage to the disc before having done statistic analysis of the differences between the two groups. The findings show a higher content of GAG in the Anulus fibrosus and Nucleus pulposus of healthy volunteers (Pfirrmann Grade 1 and 2 ; $p < 0,0001$). Another result was that we were able to show a lower GAG- content in the intervertebral discs of symptomatic patients as compared to healthy volunteers ($p < 0,0001$). The GAG- content in the NP in the lower Part of the lumbar column (LWK5/SWK1) in healthy volunteers was higher in comparison to symptomatic patients ($p = 0,0002$). The GAG- content in the AF and NP in degenerated intervertebral discs shows no more significant differences ($p > 0,05$). We were also able to show a difference between symptomatic patients (lumbago and radiculopathy) and healthy volunteers ($p=0,0001$ and $p=0,0056$). The co- factors were not independent so that we had to exclude them. We were

able to show a higher loss of GAG in the lumbar intervertebral discs of patients with lumbago and radiculopathy as compared to healthy subjects without the use of a contrast agent. The multiparametric MRI (with GAG- sequences) without contrast agent could be a tool to show the early damage of intervertebral discs on a molecular pattern, before morphological damage can be found.

III. Abkürzungsverzeichnis

AF	Anulus fibrosus
A.	Arterie
Aa.	Arteriae (deutsch Arterien)
BS	Bandscheibe
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Brustwirbelsäule
Bzw	Beziehungsweise
gagCEST	Chemical exchange saturation transfer imaging of GAG
GAG	Glycosaminoglykane
HWS	Halswirbelsäule
HWK	Halswirbelkörper
ICD	International Statistical Classification of Diseases
LWS	Lendenwirbelsäule
LWK	Lendenwirbelkörper
MRT	Magnetresonanztomografie
MSK	Muskuloskelettal
NP	Nucleus pulposus
PNS	Peripheres Nervensystem
PRT	Periradikuläre Therapie
ROI	Region-of-Interest

RS	Rückenschmerzen
SWK	Sakralwirbelkörper
WK	Wirbelkörper
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.B.	zum Beispiel

IV. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie	1
1.2 Anatomie	
1.2.1 Entstehung	4
1.2.2 Wirbelsäule	5
1.2.3 Bandscheibe	8
1.2.4 Dermatome, Myotome	13
1.3 Pathophysiologie Rückenschmerz	14
1.3.1 Lumbago, Radikulopathie	15
1.4 Diagnostik und Therapie	16
1.5 Magnetresonanztomografie (MRT)	19
1.6 Ziele der Arbeit	21

2. Publikation (Originalfassung)

3. Diskussion

3.1 Studiendesign	23
3.2 Einordnung und Interpretation	25
3.3 Limitationen	28
3.4 Schlussfolgerung	30

4. Literaturverzeichnis

5. Anhang

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Rückenschmerzen sind weit verbreitet und vielschichtig (1). Die Problematik hat einen globalen Stellenwert (2), da sowohl die westlichen wirtschaftsstarken (2) als auch die wirtschaftlich schwächeren Länder betroffen sind (3). Bekanntermaßen können Rückenschmerzen weitere Komorbiditäten bedingen, welche durch mögliche Arbeitsunfähigkeit (2) und Invalidität nicht nur einen hohen persönlichen Stellenwert für die Person selbst (1) hat, sondern auch wirtschaftliche (2) und finanzielle (32) Belastungen für den Sozialstaat darstellen. Rückenschmerzen können viele Gründe haben (12). Sie können die Folge von Degenerationen der Bandscheibe sein (57) und gehören zum Gebiet der Wirbelsäulenerkrankungen, welche wiederum dem Formenkreis der muskuloskelettalen Erkrankungen untergeordnet sind (6). Degenerationen der Bandscheibe betreffen Menschen in allen Ländern, jede Einkommensschicht und alle Altersklassen, unabhängig vom Geschlecht (2,6). Es ist zu erwarten, dass Jeder im Verlauf seines Lebens mindestens einmal Rückenschmerzen erleiden wird (12). Aufgrund der zunehmenden Prävalenz und einem Auftreten in nahezu allen Altersgruppen wird den Bandscheibenpathologien weiterhin eine große Bedeutung beigemessen (17). Ein mögliches Einsatzgebiet der frühzeitigen Detektion von Bandscheibenschäden ist in der hohen Prävalenz der Rückenschmerzen begründet (7), die überwiegend degenerativ bedingt sind. Die Ergebnisse aus früheren Arbeiten bezüglich der genauen Verteilungshäufigkeit von Rückenschmerzen in den jeweiligen Regionen variieren (4,5). Dieses Beschwerdebild lässt sich nach unterschiedlichen Punkten, wie z.B. nach dem Schmerzverlauf (akute und chronische Schmerzen) (4), oder in spezifische oder nichtspezifische Rückenschmerzen (5) unterteilen. Beschwerden im Rücken und die damit möglichen verbundenen Erkrankungen sind laut der ICD in die Gruppe der Muskuloskelettalen Erkrankungen einzuordnen und sind in Kapitel 13 unter

der Gruppe M40-54 eingeordnet (6). Desweiteren existiert eine nationale Versorgungsleitlinie bei Kreuzschmerzen (115).

Die Lebenszeitprävalenz von Rückenschmerzen ist hoch und als sehr variabel von 4,7 - 74,4 % angegeben (7), die Prävalenz von Kreuzschmerzen beträgt 7 - 72 % (7,8,9). In Deutschland zeigen sich ähnliche Werte der Lebenszeitprävalenz (10,11). Es ist davon auszugehen, dass nahezu jeder Mensch im Verlauf seines Lebens an solchen Schmerzen leiden wird (2,12); in Deutschland leiden ca. 70% der Bevölkerung einmal jährlich an Rückenschmerzen (5,11). Rückenbeschwerden sind eine der häufigsten Ursachen von Schmerzen in der Bevölkerung (13,14). Bandscheibenerkrankungen als spezifisches Rückenleiden bedingen ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schmerzen (15,16). Es sind zwei Häufigkeitsgipfel für das Auftreten von etwaigen Schmerzen (5) zu erkennen: Bei jungen Erwachsenen zeigt sich ein Maximum um das 30. Lebensjahr und bei älteren bei ca. 55 Jahren (17).

Aus Ergebnissen des statistischen Bundesamtes geht hervor (18), dass im Jahr 2016 fast 2 Millionen Patienten aufgrund von muskuloskelettalen (MSK)-Erkrankungen im Krankenhaus behandelt worden sind (10). Laut der nationalen Versorgungsleitlinie leiden ca. 85% der Bevölkerung an Schmerzen im Lenden- und Kreuzbeinbereich (115). Die Zahl derer, die aufgrund einer muskuloskelettalen Erkrankung schwerstbehindert sind, liegt bei ungefähr 900.000 Patienten. Die dabei entstehenden Gesamtkosten belaufen sich bei erwachsenen Menschen auf mehrere Millionen Euro jährlich und steigen weiter an (10,19).

Gründe für Rückenschmerzen sind vielfältig (12) und können unterschiedlichen Gruppen zugeordnet werden. Nach dem Programm für Nationale Versorgungsleitlinien erfolgt eine mögliche Einteilung von Rückenschmerzen anhand von Zeit, Grund, Schweregrad und Verstetigung (20). Zum Vergleich hierzu werden in den Vereinigten Staaten von Amerika für diese Art von Schmerzen allgemeine Symptome, spezifische Symptome für Radikulopathie

und Lumbago, neurologische Ausfälle und psychosoziale Faktoren miteinbezogen (116). In der Literatur werden Rückenschmerzen oft in Verbindung mit Veränderungen an der Bandscheibe genannt (21,22,23). Ferner finden sich auch andere Ursachen für etwaige Schmerzen wie unter anderem Stenosen, Infektionen, Unfälle (Traumata), Fehlbildungen (heterogen) sowie selten auch Tumoren (5,24).

Obwohl dieses Gebiet seit vielen Jahren einen Teil der evidenzbasierten Forschung (25) darstellt, sind einige Aspekte zu diesem Thema immer noch unvollständig geklärt und stehen im Fokus mehrerer wissenschaftlicher Arbeitsgruppen (9,26). Die Entstehung von Rückenschmerzen ist multifaktoriell (27). Fest steht ein Zusammenhang zwischen Rückenschmerzen und einzelnen Faktoren wie dem Alter (28,29), dem BMI (1,29) und dem Geschlecht (1). Frauen sind häufiger von Veränderungen an der Bandscheibe betroffen (1,9,12). Ein Einfluss aufgrund von Vererbung (21), dem Beruf (22) oder der Arbeitsbelastung wird ebenfalls diskutiert (1). Rückenschmerzen stellen einen der Hauptgründe für Arbeitsunfähigkeit (2), frühzeitige Berentung (20) und Einschränkungen im Alter (25) dar. Sie sind ein wirtschaftlicher (2,30,31), ökonomischer (25) und persönlicher Limitationsfaktor (1) mit hohen Gesamtkosten für das Gesundheitssystem (1,32). Von den muskuloskelettalen Erkrankungen haben Rückenschmerzen den größten Anteil an erhöhter Morbidität im fortgeschrittenen Lebensalter (7,33).

1.2 Anatomie

1.2.1 Entstehung (Embryologie)

Die Entwicklung der Wirbelsäule durchläuft einige Stufen. Am Anfang der Schwangerschaft, zwischen der 3. und 4. Schwangerschaftswoche, beginnt die Entwicklung der Wirbelsäule mit der sogenannten Gastrulation. Es entstehen die drei Keimblätter Ektoderm, Mesoderm und Entoderm (34,35). Gleichzeitig entwickelt sich die Chorda dorsalis aus dem Chordafortsatz (Mesoderm). Im Verlauf differenziert sich aus ihr das Nervensystem, wobei sich aus den Überresten hiervon der Nucleus pulposus (NP) der Bandscheibe bildet. Durch die darauffolgende Neurulationsphase entstehen das Neuralrohr und die Neuralplatte (Ektoderm), die Vorläufer des PNS und des ZNS. Durch Veränderungen im zentralen Bereich der Neuralplatte entsteht die Neuralrinne, die sich durch Fusionierungsprozesse letztlich zum Neuralrohr entwickelt. Weitere Teile des Mesoderms differenzieren sich zu Dermatomen, Myotomen, Wirbelkörpern, Wirbelbögen und zum Anulus fibrosus (AF) der Bandscheiben. Die Ausbildung der Wirbelkörper beginnt ca. in der 8. Schwangerschaftswoche (35,36,37).

Das Nervengewebe entwickelt sich also aus dem Ektoderm, die Wirbelsäule mit ihren Komponenten entwickelt sich aus Teilen des Mesoderms. Das Wissen über die Herkunft unterschiedlicher Gewebe und Strukturen ermöglicht ein besseres Verständnis für heterogene Veränderungen, wie beispielsweise von Fehlbildungen und deren Einfluss auf die Wirbelsäule (34,38).

1.2.2 Wirbelsäule (Columna vertebralis)

Der allgemeine anatomische Aufbau der Wirbelsäule ist aus der Literatur bekannt. Die menschliche Wirbelsäule (Columna vertebralis) setzt sich hauptsächlich aus einem knöchernen Anteil, den sogenannten Wirbelkörpern (Corpus vertebrae) und einem knorpeligen Anteil, den Bandscheiben (Discus intervertebralis), zusammen. Gemeinsam bilden sie eine funktionelle Einheit (35,39,40). Der knöcherne Abschnitt ist nach oben hin (kranial) mit dem Schädel und peripher bzw. nach unten hin (kaudal) mit den Extremitätenknochen verbunden. Die Bandscheiben liegen wie Kissen zwischen den einzelnen Wirbelkörpern (35,40).

Zudem wirken zahlreiche Bänder (Ligamenta) (40,41) und Muskeln, welche die Wirbelsäule umgeben, stabilisierend. Gelenkige Verbindungen (Synarthrosen, Diarthrosen) befinden sich an und in direkter Umgebung zur Wirbelsäule. Die Ligamente dienen, ebenso wie die Muskeln, der Stabilisierung und der Verbindung von Knochen und Knorpel mit- und untereinander (41). Zusätzlich haben die Bänder eine schützende Funktion, indem sie den Bewegungsumfang limitieren (40). Die Bandscheiben liegen, wie schon erwähnt, zwischen den einzelnen Wirbelkörpern und haben eine puffernde Funktion.

Um die Wirbelsäule mobiler zu gestalten und vor Scherkräften zu schützen, bildet sie zusammen mit dem Schädel (Cranium), dem Rumpf (Truncus), dem Kreuzbein (Os sacrum) und dem Brustbein (Os sternale) das sogenannte Achsenskelett (35,40). Dieser Aufbau bringt vor allem den Vorteil mit sich, dass das Gewicht des kranialen Teils gleichmäßig nach kaudal zu den Füßen umverteilt werden kann (40).

Der knöcherne Anteil der Wirbelsäule ist doppelt konvex gekrümmt (Kyphose, Lordose), hat beim adulten Menschen eine Doppel-S-Form (34) und besteht aus insgesamt 33 Wirbelkörpern (Corpus vertebralis). Diese lassen sich weiterhin in fünf Regionen unterteilen. Dazu zählen die HWS, die BWS, die LWS, das Kreuzbein (Os sacrum) und das Steißbein (Os coccygis). Zum Abschnitt der HWS zählen sieben Wirbelkörper, zwölf gehören zur BWS und fünf Wirbelkörper sind der LWS zugehörig. Das Kreuzbein besitzt regulär 5 Wirbelkörper, welche jedoch im Laufe der Evolution verschmolzen sind und somit einen großen Wirbelkörper, das Os sacrum, bilden. Das Steißbein findet lediglich eine nur noch rudimentäre Anlage (40,41). Es existieren zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten zu Wirbelkörpern (42). Obwohl jede Gruppe der Wirbelsäule spezifische Besonderheiten in ihrer Architektur aufweist, so besitzen sie alle einen gemeinsamen Grundbauplan (mit Ausnahme des 1. HWK, dem sogenannten Atlas), bestehend aus einem Wirbelkörper (Corpus vertebrae), einem Wirbelbogen (Arcus vertebrae) und den Wirbelfortsätzen. Die größte Einheit nimmt hierbei der Wirbelkörper ein, seine oberen (kranialen) und unteren (kaudalen) Flächen, die sogenannten Endplatten, sind in den Randbereichen verstärkt (Epiphysis anularis). Die Größe der Wirbelkörper nimmt von kranial nach kaudal zu (36). Der Wirbelbogen befindet sich hinter dem Wirbelkörper und hat eine Hufeisenform, zentral im Wirbelbogen befindet sich das Wirbelloch. Die Summe aller Wirbellöcher wird in der Literatur als Wirbelkanal (Canalis vertebralis) bezeichnet, in dem sich das Rückenmark (Medulla spinalis) befindet, das im Liquor cerebrospinalis schwimmt (41). Die Wirbelkörperfortsätze befinden sich am Wirbelbogen, dorsomedial davon findet sich ein Dornfortsatz (Processus spinosus), lateral je ein Querfortsatz (Processus transversi), die auch als Ansätze für Sehnen und Muskeln dienen. Je zwei Fortsätze kranial und kaudal (Processus articulares superiores und inferiores), dienen als Gelenkflächen für die benachbarten Wirbelkörper und bilden die Facettengelenke (35,40).

Die Lendenwirbelsäule (LWS) befindet sich zwischen Brustwirbelsäule (BWS) und Kreuzbein (Os sacrum). Die Wirbelkörper der LWS haben eine große Form, die Wirbellöcher sind im Verhältnis dazu jedoch klein. Diese Konstruktion hat

einen entscheidenden Vorteil, nämlich den einer optimalen Gewichtsverteilung (34,41). Die Processus spinosi verlaufen eher gerade in der Medianebene, wogegen sich als Querfortsätze zwei Typen finden. Zum einen die Processus costales, als Rudiment der Rippen und der Processus accessorius, der den eigentlichen Querfortsatz darstellt und direkt dorsal des Processus costalis auffindbar ist (35,40).

Durch diesen Aufbau wird der Wirbelsäule ein gewisses Bewegungsausmaß ermöglicht. Neben Flexion, Extension und Rotation, hat die Wirbelsäule noch im Bereich der LWS die Möglichkeit zur Reklination und Inklination (40). Bei Pathologien der WK und/ oder der BS lassen sich begleitende Bewegungslimitationen feststellen (34). Dabei sind der thorakolumbale und der lumbosakrale Übergang besonders belastet und gefährdet (40). Bei Einengungen des Wirbelkanals kann es bei einer möglichen Kompression von Spinalnerven zur Ausbildung von klinischen Symptomen kommen, wie z.B. einer Radikulopathie (43). Auffälligkeiten der Wirbelsäule nehmen mit steigendem Alter zu, was durch einen steigenden Abbau der Knochensubstanz bedingt sein kann. Die Wahrscheinlichkeit für Veränderungen an der Wirbelsäule oder den umliegenden Strukturen ist somit erhöht, außerdem scheinen sich die Wirbelkörper und Bandscheiben gegenseitig zu beeinflussen (44). Wie bereits erwähnt trägt die LWS die höchste Belastung, wodurch sich hier die häufigsten Hinweise auf Bandscheibendegenerationen, insbesondere auf Höhe der unteren Segmente LWK 4/LWK 5 und LWK 5/SWK 1 erkennen lassen (53).

Da das Rückenmark als Conus medullaris auf Höhe von LWK 1- LWK 2 ausläuft, finden sich in der LWS lediglich noch Ausläufer der Nervenfasern, auch Cauda equina genannt (36). Damit das Rückenmark unverletzt bleibt, wird infolge der anatomisch günstigen Ausrichtung der Dornfortsätze meist Liquor cerebrospinalis kaudal von LWK2/LWK3 im Rahmen einer Liquorpunktion entnommen (45).

Die arterielle Blutversorgung der WK erfolgt üblicherweise über subkostale und lumbale Arterien, zusätzlich sind noch kleinere Verästelungen mitbeteiligt. Der venöse Abfluss erfolgt über Venengeflechte (Venenplexus), welche entlang des WK und durch die jeweiligen Wirbelkanälchen ziehen (36). Die Gefäßversorgung des Rückenmarks erfolgt arteriell im vorderen Abschnitt über die A. spinalis anterior, der hintere Teil wird über die paarig angelegten Aa. spinales posteriores versorgt, die über Segmentarterien (Rami spinales) miteinander anastomosieren. Der venöse Abfluss erfolgt auch hier über ein Geflecht aus Venen (35,40).

1.2.3 Bandscheibe (Discus intervertebralis)

Entwicklungsgeschichtlich differenziert sich die Bandscheibe (BS) zunächst aus unterschiedlichen Keimblättern. Der Anulus fibrosus (AF) entsteht aus dem Ektoderm und der Nucleus pulposus (NP) aus dem Mesoderm (33).

Die BS liegen zwischen den Wirbelkörpern und sind Teil der Wirbelsäule. Im Gegensatz zu den 24 Wirbelkörpern besitzt der Mensch lediglich 23 BS. Ursache hierfür ist zum einen die gelenkige Verbindung zwischen dem 1. HWK (Atlas) und dem 2. HWK (Axis) sowie zum anderen die Fusion der Sakralwirbelkörper zu einem Knochen (35,40). Funktionell dienen sie als Puffer zwischen den einzelnen Deckplatten der Wirbelkörper. Außerdem sind sie entscheidend am Bewegungsumfang der Wirbelsäule beteiligt (32,37). In ihrem Aussehen passen sich Bandscheiben dem Wirbelsäulenverlauf an (45) und zeigen im Bereich der HWS und LWS ein eher ovales Aussehen, auf Höhe der BWS nehmen sie eine rundliche Form an (46). Die Höhe und Breite der BS nimmt nach kaudal parallel zu der Wirbelkörperform zu (33).

Eine Besonderheit der BS ist, dass sie nahezu keine eigenen Gefäße besitzt und daher passiv über Diffusion ernährt werden muss. Die Nutrition erfolgt über ihre Verbindungen mit der Endplatte des WKs durch die knorpelige Endplatte (40).

Der Discus intervertebralis besteht aus drei Komponenten, einem äußeren Fasserring (Anulus fibrosus), aus einem inneren Kern (Nucleus pulposus) und aus einer Endplatte, die ebenfalls aus Knorpel besteht (46). Die Bandscheiben bestehen aus diversen Knorpeltypen (45). Alle Teile setzen sich aus Wasser, Proteoglykanen und Kollagen zusammen; sie unterscheiden sich jeweils nur durch ein spezifisches Verhältnis der Zusammensetzung der einzelnen Bestandteile (15). Zusammen mit Glykoproteinen, Elastin und wasserregulierenden Enzymen (Metalloproteasen) bilden sie eine geordnete Struktur in ihrer Extrazellulärmatrix (47).

Eine Schlüsselrolle im Aufbau der Bandscheibe nimmt das Proteoglykan ein, es bezeichnet die Kombination aus einem (Core-) Protein und einem Glykosaminoglykan (48). Mehrere Proteoglykane bilden ein sogenanntes Aggrecan (48). Die große Vielfalt an Proteoglykanen wie z.B. das Aggrecan machen die Vielfalt der Zusammensetzung der Bandscheiben bzw. des Knorpelgewebes aus (48). Das Aggrecan hat die Fähigkeit, an seinem N-Terminus Hyaluronsäure und Linkproteine zu binden (124). Dieser Komplex ist für die Beschaffenheit der BS essenziell (48). Proteoglykane und Glykosaminoglykane bilden den Hauptbestandteil der Extrazellulärmatrix des NP (120). Physiologisch besteht ein Verhältnis von 1:27 zwischen Hydroxyprolin und GAG (128). Die Extrazellulärmatrix bildet das Grundgerüst der BS und befindet sich in einem Gleichgewicht aus Auf- und Abbau (124). Die Aufgabe des NP besteht unter anderem darin, Druckkräfte in Zugkräfte umzuwandeln (35). Er enthält einen gallertartigen Kern, findet sich eher dorsal liegend im Discus und besteht hauptsächlich aus Wasser (70%) und Proteoglykanen (14%). Der Anteil an Kollagenfasern ist eher gering (4%), wobei es sich überwiegend um TYP II Kollagen handelt (15). Es finden sich hier nur wenige Zellen, die unterschiedliche Funktionen aufweisen (49).

Der AF besteht zum größeren Teil aus straffem Faserknorpel, dessen Faserzüge streng parallel organisiert sind, wodurch er die vom NP umgewandelten Zugkräfte abfedern kann (35). Darüberhinaus gliedert er sich in eine Innenzone

und in eine Außenzone. Die Außenzone gliedert sich wiederum in einen inneren und äußeren Teil. Im Faserknorpel finden sich Chondrozyten vor allem in der Außenzone (40,49). Die Chondrozyten entstehen aus den Chondroblasten und bilden zusammen mit den Komponenten der Extrazellulärmatrix den Knorpel (125). Dabei entsteht eine Verbindung der äußeren Fasern mit der knöchernen Randleiste der benachbarten WK, die inneren Fasern strahlen in den NP ein (40). Innerhalb dieser Konstruktion finden sich auch elastische Fasern, die an der Verformbarkeit der BS beteiligt sind (15). Die nervale Versorgung der Bandscheibe befindet sich im dorsalen Anteil des AF und erfolgt durch die Rami meningei, die aus dem jeweiligen Ramus ventralis nervi spinalis entspringen. Die Rami meningei bilden ein Geflecht, welches sich polysegmental ausbreitet und eine Verbindung mit dem Truncus sympathicus besitzt (50). Abschließend kann gesagt werden, dass der größte Unterschied zwischen AF und NP in ihrer unterschiedlichen Struktur und Funktion besteht (122).

Die knorpelige Endplatte besteht aus hyalinem Knorpel und stellt eine Verbindung zwischen BS und WK her. Auch hier finden sich im Verhältnis für dieses zellärmere Gewebe viele Chondrozyten (49). Sie ist am Bewegungsprozess beteiligt und stellt zudem die Nährstoffversorgung des Bandscheibengewebes sicher (46).

Diese Komponenten sind enorm wichtig für die BS, da sie, wie bereits dargelegt, keine eigene Gefäßversorgung besitzt und aufgrunddessen durch Diffusion ernährt werden muss (51,121). Es finden sich lediglich einzelne Blutgefäße am äußeren Rand des AF und innerhalb der Wirbelkörperfuge (49). Bandscheibenknorpel unterscheidet sich durch diese Versorgungssituation von anderen Knorpelgeweben, wie beispielsweise dem Gelenknorpel (49). Eine gesunde BS ist meistens gut hydriert und prallelastisch, nimmt im Laufe des Tages oder nach schwerer Belastung jedoch physiologischerweise temporär an Volumen ab (52) um ihre ursprüngliche Konfiguration nach einer Erholungsphase, meist nachts im Sinne einer Entlastung, wiederherzustellen (53).

Liegen nun Degenerationsprozesse an der BS vor, z.B. infolge von mechanischer Arbeit (54) oder aufgrund eines Substanzabbaus im Laufe des Lebens (55), so kommt es zu einer Vielzahl von Veränderungen im BS- Gewebe, wie dem Abbau von Proteoglykanen (56). Es kommt zu einem Volumenverlust, insbesondere im NP, welcher nach einiger Zeit nicht mehr kompensiert werden kann. Die BS verliert Wasser (131). Desweiteren finden sich ebenfalls Fissuren im Anulus fibrosus welche zirkulär, randständig oder radiär angeordnet sein können (132). Der Abbau der Extrazellulärmatrix ist multifaktoriell. Zum einen werden durch entzündliche Vorgänge (u.a. induziert durch TNF- α und Interleukin 1- β) Enzyme aktiviert, die die Extrazellulärmatrix abbauen. Zum anderen wird eine Hemmung der Enzyme induziert, die die Extrazellulärmatrix aufbauen, was üblicherweise über eine denovo- Synthese von GAG und Kollagen oder über einen Austausch von Ketten in den GAG erfolgt (127). Im weiteren Verlauf sind auch ossäre Strukturen, wie die Wirbelkörper betroffen (57). Primär beginnen die Veränderungen an der Endplatte (58), die zu einem fortschreitenden Verschleiß an den übrigen knöchernen Strukturen führen können. Interessanterweise ist die Bandscheibendegeneration kein ausschließliches Erscheinungsbild des höheren Lebensalters (59). Es wird davon ausgegangen, dass degenerative Prozesse bereits während der Wachstumsphase auftreten (60).

Der Mechanismus der Degeneration ist multifaktoriell (61). Dabei kommt es zu einer Umstrukturierung der Extrazellulärmatrix, einer verringerten oder veränderten Zellpopulation (15,57) und insgesamt einem erhöhten Zelluntergang (62,63) mit einem Ungleichgewicht von Enzymen zugunsten derer, die einen Abbau der Knorpelmatrix begünstigen (64). Es kommt zu einer vermehrten Biosynthese von Metalloproteasen, die durch Zytokine, also über eine Triggerung durch entzündliche Prozesse, induziert werden (126). Zusätzlich treten Veränderungen der Kollagenbeschaffenheit ein (54). Die Diffusion innerhalb der BS verschlechtert sich (65) vermutlich durch den verringerten Wassergehalt (65,66,67), dessen Ursache im Abbau von Proteoglykanen liegt (15,56). Ein Ungleichgewicht von Transkriptionsfaktoren (wie z.B. dem Tonicity- Responsive

Enhancer Binding Protein (TonEBP)) (68), hereditäre Faktoren sowie Veränderungen an der Endplatte werden ebenfalls diskutiert (69,70). In vorangegangenen Studien gab es eine Korrelation zwischen dem GAG- Verlust und dem Ausmaß der Degeneration der BS (56). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen der Interaktion des NP mit der Extrazellulärmatrix und degenerativen Prozessen festgestellt (71). Eine Bandscheibendegeneration kann klinisch Schmerzen verursachen (22,72,73). Folgen einer Bandscheibendegeneration können sich auch in Form von anderen Erkrankungen manifestieren, wie etwa einer Chronifizierung der Schmerzsymptomatik, oder Folgeerkrankungen einer etwaigen Chronifizierung sein, wie zum Beispiel einer Depression (127). Manchmal korreliert jedoch der Faktor Schmerz nicht mit dem objektiven BS-Schaden, was bereits dadurch gezeigt werden konnte, dass keine Symptomatik trotz degenerativer Bandscheibenveränderungen vorlag (5).

Ursache für die Schmerzentstehung und Ausbreitung bei einer Degeneration der Bandscheibe können nervale Ausläufer sein. Es wurden nervale Einsprossungen in den NP, kommend vom AF, entdeckt (50,74). Durch die anatomischen Verschaltungen der Nervenwahrnehmung und Weiterleitung kann sich der Schmerz zwischen den Segmenten ausbreiten. Dabei betrifft es nicht nur die BS, sondern auch umliegende Strukturen wie z.B. die Muskulatur (50). Zu den bekanntesten Erkrankungen infolge der Bandscheibendegeneration gehört der sogenannte Discusprolaps bzw. Bandscheibenvorfall (75). In der LWS sind diese auf den Höhen mit der jeweils höchsten Belastung zu finden, also auf Höhe LWK 4/LWK 5 und auf Höhe des lumbosakralen Übergangs LWK 5/SWK 1. Hier finden sich 3/4 aller Bandscheibenpathologien, wohingegen am zervikothorakalen Übergang ca. 1/3 der Bandscheibendegenerationen zu finden sind (76). Bei Bandscheibenvorfällen wird der Überbegriff Herniation verwendet, welcher jegliche Form des Austritts von Bandscheibengewebe bezeichnet (46). Der Bandscheibenprolaps entsteht durch zuvor entstandene Risse im AF (17). Dies entsteht oft auch durch Fehlbelastungen, wodurch sich der NP durch den Riss verlagern kann (39) um nervale Strukturen oder das Rückenmark zu komprimieren (17). Die häufigste Verlagerung findet sich in eine mediolaterale

oder in eine mediane Richtung durch das hintere Längsband (Ligamentum longitudinale posterius) (40).

1.2.4 Dermatome, Myotome

Die Kenntnisse über das Dermatome reichen viele Jahre zurück. Schon Anfang der 1930`er Jahre sind sie entdeckt worden. Im weiteren Verlauf stellten Keegan et al. fest, dass bei einem Austritt des NP und Kompression einer einzelnen intraspinal gelegenen Nervenwurzel ein definiertes Hautareal der Symptomatik zugeordnet werden konnte. Diese Zuordnung konnte durch eine Besserung der Klinik nach erfolgter Operation untermauert werden. Sie waren an der Ausarbeitung einer erneuerten Sicht von Dermatomen beteiligt (77), die in den folgenden Jahren von anderen Wissenschaftlern weiter ausgearbeitet und aktualisiert worden ist (78).

Als Dermatome bezeichnet man fest definierte Areale der Haut, die von demselben Spinalnerv sensibel innerviert werden (78), wohingegen analog Myotome muskuläre Areale darstellen, die motorisch von selbigen innerviert werden (79).

Spinalnerven sind dem peripheren Nervensystem zugehörig und haben ihren Ursprung in dem im Wirbelkanal liegenden Rückenmark. Dort treten sie paarig aus und bestehen aus der sogenannten efferenten, motorischen Vorderwurzel (Radix spinalis anterior) und aus der Hinterwurzel (Radix spinalis posterior). Die hintere, afferente, sensorische Wurzel enthält zusätzlich noch ein Ganglion. Durch die sogenannte „segmentale Gliederung“ werden bestimmte Gebiete sensorisch (Dermatome) und motorisch (Myotome) vom selben Nerv innerviert (80). Es finden sich insgesamt 31 Spinalnervenpaare, wovon 5 Paare in der LWS zu finden sind. Die Kenntnisse über Dermatome sind von enormer Wichtigkeit bei Rückenschmerzen. Durch die Ausprägung von Symptomen lassen sich

Rückschlüsse auf den Ursprung schließen. Wichtige Dermatome im Körper sind: Die Brustwarzen (Übergang Th4/Th5), der Thenar (C6) sowie der Bauchnabel (Th10). Im Lendenwirbelsäulenbereich befinden sich wichtige Dermatome auf Höhe L3 (mittleres Knie), auf Höhe L4 (vorderes Knie und Malleolus medialis), Höhe L5 (Fußsohle und die ersten 3 Zehen) und auf Höhe S1 (Malleolus lateralis) (78,80).

1.3 Pathophysiologie Rückenschmerz

Das Thema Rückenschmerz (RS) ist keine eigene Krankheit, sondern ein Symptom, dessen Ursachen vielfältig sein können (5,14). Wenn man den lumbalen Schmerz beschreiben soll, dann wird die Region zwischen der 12. Rippe und dem Gesäß (Mm. glutei) definiert, unabhängig davon, ob zusätzlich noch ein radikuläres Symptombild besteht (4,5).

Mixter et al. (80) fanden bereits im letzten Jahrhundert Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Bandscheibenvorfällen und Schmerzen. Es gibt nur wenige Arbeiten, die eine Begründung für die Pathogenese von akut auftretenden und unspezifisch chronifizierten Schmerzen aufzeigen. Dabei gibt es unterschiedliche Modellansätze über die Schmerzentstehung in der Literatur (81,82). So ist die Schmerzentstehung in Veränderungen am Wirbelsäulenapparat, vor allem in den stärkenden Strukturen, begründet (82). Im weiteren Verlauf entwickelte sich die Aussage, dass vor allem die BS, der Bandapparat und die Wirbelbogengelenke (Facettengelenke) an der Schmerzentstehung ebenfalls beteiligt sind (81). Durch Reizung der jeweiligen Sinneszellen (Mechanorezeptoren) wird eine Kaskade ausgelöst, welche eine Änderung im Verhalten der Muskeln bewirkt, was eine Fehlhaltung zur Folge haben kann. Eine durch diese Fehlhaltung ausgelöste Belastung auf die umliegenden Teile der Wirbelsäule, kann zu Entzündungen in den minderdurchbluteten Anteilen führen und letztlich Schmerzen verursachen (81).

Weitere Modelle basieren beispielsweise auf der Schmerzentstehung im Muskel durch eine Unterversorgung (das sogenannte „Pain- spasm- Model“) oder Schmerzen infolge der Interaktion verschiedener Sinneszellen, welche eine Schonhaltung erzeugen („Pain- adaption- Model“) (83). Wird ein Schmerzgeschehen chronisch, so sind die Verschaltungen zwischen PNS und Spinalnerven komplexer (83). Eine Chronifizierung ist eher selten (<10%) (14,84). Psychosoziale Faktoren haben ebenfalls einen Einfluss auf eine Chronifizierung (76). Das Auftreten aufgrund einer diagnostizierbaren Erkrankung (spezifischer Rückenschmerz), stellt ebenfalls eine Seltenheit dar (15%) (14).

1.3.1 Lumbago, Radikulopathie

Bei Schäden an der BS ist eine Variation von klinischen Symptomen und morphologischen Veränderungen zu beobachten, wie beispielsweise eine Arthrose der Facettengelenke, Lumbago, Ischialgien, radikuläre Schmerzen und lokale Schmerzen ohne eine radikuläre Symptomatik (76). Bei Lumbago und Radikulopathie handelt es sich um zwei Beschwerdebilder, die sich entweder selbst oder in Kombination infolge einer Bandscheibendegeneration manifestieren können (76). Bei Bandscheibenvorfällen kann es sich um einen einfachen Schmerz oder aber eine Radikulopathie handeln, ausgehend von der komprimierten Spinalwurzel mit Schmerzprojektion in das entsprechende Dermatom (wie z.B. in das Bein) verursachen können (17).

Das Symptom Lumbago beschreibt laut ICD- Klassifikation entweder den einfachen Kreuzschmerz, welcher akut auftreten und nach kurzer Zeit selbstlimitierend sein (Hexenschuss) oder aber länger bestehen kann. Die Lumbalgie beschreibt längere Schmerzepisoden der LWS. Lumboischialgien (ICD-10 M54.3) sind Schmerzen in Kombination mit einer Ausstrahlung in das ipsilaterale Bein aufgrund einer Beteiligung des Nervus ischiadicus (6). Ein

radikuläres Beschwerdebild (Radikulopathie) entsteht oft aufgrund eines lumbalen Diskusprolaps und stellt ein Leitsymptom dar. Durch andere, den Spinalkanal einengende Erkrankungen wie etwa Spinalkanalstenosen kann dieselbige Symptomatik entstehen (85). Wird der Spinalkanal eingeengt mit konsekutiver Kompression von Nervengewebe, kann es zu Paresen oder Plegien in den jeweiligen Strukturen kommen, die die Spinalwurzel versorgt (86).

1.4 Diagnostik & Therapie

1.4.1 Diagnostik

Zur Diagnostik von degenerativen Bandscheibenveränderungen gibt es zahlreiche Untersuchungen und Metaanalysen aus unterschiedlichen Ländern (4,20,87). Die europäischen Leitlinien zur Behandlung von akutem Rückenschmerz (87) sehen in der Evaluation von RS und deren Ursache vor allem die Instrumente Anamnese und eine körperliche Untersuchung vor. Sie bilden die Grundlage für eine weiterführende Diagnostik und sind der Wegweiser für die anschließende Therapie (88,89,90).

Neben einer detaillierten Anamnese ist eine genaue Eruierung des Schmerzes (Charakter, Lokalisation, Dauer, neurologische Ausfallserscheinungen) von großer Bedeutung (88,89,91).

Für eine schnelle und effiziente Einordnung werden die gewonnenen Informationen in unterschiedliche Cluster aufgeteilt (4,20,87). Eine Aufteilung des Schmerzes in akuten Schmerz (erstmalig auftretend, erneute RS nach einem 6-monatigen Intervall oder eine Schmerzdauer von weniger als 6 Wochen), subakuten Schmerz (intermittierende Phase) und chronischen Schmerz (länger als 12 Wochen persistierend) dient zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs. Weiterhin erfolgt eine Einteilung nach der Schmerzhäufigkeit (erstmalig oder

intermittierend wiederkehrend) (20,87) und eine Einteilung nach Ursachen. Dabei lassen sich spezifische Rückenschmerzen einer somatischen Erkrankung zuordnen; alle weiteren Formen der RS ohne erkennbare körperliche Ursache werden dem unspezifischen Formenkreis zugeordnet (20,87). Zur Gruppe der spezifischen RS gehören Erkrankungen, die den gesamten Wirbelsäulenapparat betreffen, wie z.B. Stenosen, Infektionen, maligne und rheumatische Erkrankungen und solche, die RS als Begleitsymptom haben können (z.B. ein Aneurysma). Bei der Beurteilung der erhaltenen Informationen wird auf Warnhinweise geachtet mit einer Unterscheidung zwischen akut gefährdenden Hinweisen (sogenannten "red flags") sowie zwischen subakuten Hinweisen („yellow flags“) (88,89). Zu den red flags zählen Faktoren wie unter anderem das Lebensalter und maligne Vorerkrankungen. Deckt sich ein Symptom mit den red flags, so besteht sofortiger Handlungsbedarf mit einer zeitnahen Notwendigkeit für eine weiterführende Diagnostik (z.B. MRT) oder therapeutische Maßnahmen (z.B. eine Operation) (88). Als Hilfsmittel zur Eruierung der Schmerzintensität dienen Hilfsmittel wie die visuelle Analogskala (VAS) und der Oswestry Disability Index (ODI) (5,88).

Körperlich werden die Patienten nach Störungen und Ausfällen in der Motorik oder Sensibilität geprüft, wofür zahlreiche Tests existieren (88). Beispielsweise eignet sich bei Patienten mit einer radikulären Symptomatik der „Straight leg Test“. Zusätzlich sollte bei Entzündungsverdacht eine laborchemische Probe entnommen werden (88,89,90,91).

Bei den meisten Patienten ist keine sofortige bildgebende Diagnostik notwendig, da die RS meist selbstlimitierend verlaufen (88,91,92,93). Liegen red flags, eine radikuläre Symptomatik, oder persistierende Schmerzen auch noch nach Wochen nach einer durchgeführten konservativen Therapie vor, so ist eine Bildgebung indiziert (87,88).

Dabei besitzt die MRT die höchste Sensitivität zur Detektion von Erkrankungen an der Wirbelsäule (17,87), besonders bei der Beurteilung der Bandscheiben oder bei Entzündungen der Wirbelsäule (z.B. Spondylodiszitis) (87).

Konventionell angefertigte Röntgenbilder bieten sich bei knöchernen Fragestellungen wie Frakturen an, das gleiche gilt für das CT. Im CT ist die

Auflösung besser, die Aufnahme schnell verfügbar und der Informationsgehalt einer CT-Untersuchung höher, da sich dreidimensionale Bilder in allen Schnittebenen nachberechnen (rekonstruieren) lassen.

1.4.2 Therapie

Das therapeutische Konzept orientiert sich an den erhobenen Befunden und der Klinik (17). Ein akuter, unspezifischer RS verläuft meist selbstlimitierend. Bei chronisch erkrankten Patienten besteht eine schwierigere Situation. Als Ziel der Behandlung steht vor allem der Mobilitätserhalt im Vordergrund (76,89,91).

Prinzipiell unterscheidet man dabei zwischen konservativer und nicht konservativer Therapie (17). Bei der konservativen Therapie wird auf die Selbstlimitation der Schmerzen gesetzt („Waitful watching“) und eine weitestgehende Schmerzfreiheit bzw. Reduktion angestrebt (Schmerzanalgesie) mit gleichzeitiger Förderung der Mobilität (Bewegung, Physiotherapie, alternative Maßnahmen wie Akupunktur) (91). Bei der nicht konservativen Therapie stehen invasive Maßnahmen zur Verfügung, die entlastend (Operation bei Spinalkanalstenosen) oder lindernd wirken sollen (Injektionen bei radikulären Symptomen). Entscheidender Wegweiser sind Warnhinweise, die sogenannten Red flags (88). Zusätzlich sollten Patienten in gewissen Fällen ärztlich betreut werden, um psychosoziale Konflikte zu vermeiden (89). Bei lange aus dem Arbeitsalltag ausgeschiedenen Menschen sollte versucht werden, einen Wiedereinstieg in das Berufsleben zu ebnet (76).

1.5. Magnetresonanztomografie (MRT)

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches Strukturen aus Weichteilgewebe gut darstellt. Hierzu zählen parenchymale Organe wie beispielsweise das Gehirn, Knorpelgewebe (z.B. die Menisci) und die Bandscheiben. Die Bildentstehung basiert auf einem hochfrequenten Magnetfeld, welches sich dem Körper angleicht und den Wassergehalt und dessen Verteilung im Körper misst. Der menschliche Körper besitzt viele Wasserstoffatome, die in ihrer Ausrichtung in Ruhe zufällig angeordnet sind. Durch das externe Magnetfeld richten sie sich entlang der Körperlängsachse aus. Je nach Gewebe und Gehalt senden die Wasserstoffprotonen unterschiedliche Signalstärken aus, anhand derer diese differenziert werden können. Dieses Signal wird empfangen und schließlich nach einem komplexen Algorithmus zu einem Bild verarbeitet (93).

Schon in früheren Studien konnte der Nutzen in der Darstellung der Wirbelsäule gezeigt werden. Dieses Schnittbildverfahren eignet sich besonders gut zur Darstellung der BS, bei einem vermuteten Prolaps, bei radikulären Symptomaten und zur Beantwortung der Fragestellung nach inflammatorischen Prozessen oder Tumoren (87,94).

Moderne MRT- Techniken erlauben es, Bandscheibenschäden auf molekularer Ebene zu detektieren, bevor sie makroskopisch sichtbar werden, indem man den GAG- Gehalt misst (56). Die hierfür verwendete Sequenz (gagCEST) ist eine native Messung, die die chemische Verschiebung zwischen gesättigten Protonen an der Hydroxylgruppe der GAG zum Wasser quantifiziert (119). Hiermit lässt sich eine Bandscheibendegeneration früh darstellen (95,120). Die Darstellung der BS ist somit auch ohne Kontrastmittel möglich (56). Mit der sogenannten CEST- Bildgebung sind kleine (Peptide, GAG) und größere (Glukose) Moleküle darstellbar. In vorausgegangenen Studien wurden sie auf verschiedenen

Gebieten eingesetzt (95). Dabei konnte gezeigt werden, dass der GAG- Gehalt sich antiproportional zum Degenerationsstadium verhält (119). Die gagCEST-Sequenz ist nicht nur auf die Bandscheibe beschränkt, sondern kann auch auf andere Knorpelarten angewandt werden, wie sie etwa in Gelenken vorkommen (118).



Abb. 1: MRT der LWS in T2- Wichtung mit dem Zufallsbefund eines Bandscheibensequesters auf Höhe LWK 5/ SWK 1 (mit freundlicher Genehmigung des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf; Klinikdirektor: Prof. Dr. med. G. Antoch)

Die Sequenz „WASABI“ dient zur Homogenisierung des Magnetfeldes, indem sie Ungleichheiten in der Feldstärke korrigiert. WASABI dient der verbesserten Qualität und führt somit auch zu einem größeren Nutzen der gagCEST- Sequenz (96).

Die MRT ist zur Beantwortung unserer wissenschaftlichen Fragestellung essenziell (117), da sie Weichteilprozesse, vor allem die Bandscheibe, deutlich detaillierter als die CT darstellt (97).

Die Magnetresonanztomographie hat auch Nachteile. Die lange Aquisitionszeit erschwert die Untersuchung von multimorbiden und schmerzgeplagten Patienten. Zusätzlich gibt es Kontraindikationen für eine MRT- Untersuchung, etwa einliegendes Fremdmaterial (z.B. Herzschrittmacher oder Hirnschrittmacher), die zum einen beschädigt werden können und zum anderen Artefakte verursachen (98). Weiterhin können sie Gewebe schädigen. Durch die Ausrichtung des Magneten entsteht eine Lärmentwicklung, die zu Hörstörungen führen kann. Bei der Applikation von Kontrastmittel kann es auch im MRT zu allergischen Reaktionen kommen, auch wenn dies selten der Fall ist (99). In jüngster Vergangenheit wurden Ablagerungen im Hirnparenchym durch Gadolinium diskutiert (100).

1.6. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, eine nicht invasive MRT-Bildgebungstechnik zu etablieren, um molekulare Veränderungen der BS frühzeitig detektieren zu können, bevor diese morphologisch, mittels der aktuellen MRT-Standardbildgebung, sichtbar werden.

Zudem soll erforscht werden, ob Patienten mit oder ohne Radikulopathie einen negativen Einfluss auf die molekulare Integrität der BS, messbar durch den Verlust von GAG, aufweisen. Zusätzlich werden mögliche Einflussfaktoren wie BMI, dauerhafte Schmerzen, Schmerzen am Untersuchungstag und Arbeitsbelastung miteinbezogen. Bislang wurde ein solches Studienkonzept noch nicht durchgeführt.

Ein Ethikvotum mit der Studiennummer 5087R (Registrierungs-ID: 2015033435) liegt vor.



MRI identifies biochemical alterations of intervertebral discs in patients with low back pain and radiculopathy

Tina Pulickal¹ · Johannes Boos¹ · Markus Konieczny² · Lino Morris Sawicki¹ · Anja Müller-Lutz¹ · Bernd Bittersohl² · Joachim Gerß³ · Markus Eichner¹ · Hans-Jörg Wittsack¹ · Gerald Antoch¹ · Christoph Schleich¹

Received: 2 May 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 5 June 2019 / Published online: 5 July 2019
© European Society of Radiology 2019

Key Points

- Molecular intervertebral disc damage was associated with LBP and radiculopathy.
- Patients with radiculopathy and LBP demonstrated a depletion of gagCEST values compared with healthy controls.
- GagCEST imaging may be a non-invasive tool for investigation of degeneration processes of lumbar intervertebral discs (IVDs). GagCEST imaging may be an imaging biomarker for biochemical IVD alterations.

Abbreviations

AP	Annulus fibrosus
BMI	Body mass index
CEST	Chemical exchange saturation transfer
GAG	Glycosaminoglycan
GagCEST	Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer
IVD	Intervertebral disc
LBP	Lower back pain
MRI	Magnetic resonance imaging
NP	Nucleus pulposus
RF	Radiofrequency
ROI	Region of interest
SLR _{asym}	Asymmetric spin-lock ratio
VAS	Visual analogue scale
WASABI	Water Saturation and B1
WHO	World Health Organization

Introduction

Low back pain (LBP) is the leading cause of years lived with disability in developed and developing countries [1] and can be caused by intervertebral disc (IVD) degeneration [2]. IVD degeneration includes loss of fluid in the nucleus pulposus (NP), loss of disc height, and fissures in the annulus fibrosus (AF) which may cause pain [3]. Glycosaminoglycans (GAGs) are a main component of IVDs, in particular of the NP. They maintain tissue fluid and therefore play a central role in degenerative disc processes prior to the appearance of morphological MR findings [4]. The feasibility of GAG chemical exchange saturation transfer (gagCEST) imaging of the IVDs has been demonstrated and lower GAG values were found in morphologically degenerated discs of healthy volunteers and in patients with LBP.

The aim of our study was to assess the GAG content of lumbar IVDs using gagCEST MRI in patients with chronic LBP and radiculopathy compared with healthy individuals, to figure out a difference between patients with radiculopathy and LBP.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06305-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Johannes Boos
johannes.boos@med.uni-duesseldorf.de

Materials and methods

Study population

This prospective study was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from all participants prior to the MRI examination. Exclusion criteria were prior spine surgery and age < 18 years, in addition to whether participants suffer from a systemic disease or

¹ Medical Faculty, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Dusseldorf, 40225 Dusseldorf, Germany

² Medical Faculty, Department of Orthopedics, University Dusseldorf, 40225 Dusseldorf, Germany

³ Institute of Biostatistics and Clinical Research, University of Muenster, Muenster, Germany

received a systemic therapy. A spine surgeon with 10 years of experience performed the screening and classification of patients. The healthy individuals neither had LBP at the time of the study nor a history of LBP.

MR hardware and sequence protocol

The lumbar spine of all participants was examined in supine position using a clinical whole-body 3-T MR system (Magnetom Trio, A Tim System, Siemens Healthineers). MR protocol included a T2w sequence in sagittal and transversal orientation. Biochemical imaging was performed with a novel gagCEST sequence (using the Spin-Lock technique; CESL) and WASABI (Water Saturation and B1) method for B0 and B1 field inhomogeneity correction [5]. Detailed sequence parameters are given in [supplement material](#).

Data analysis

One board-certified radiologist (6 years of experience in musculoskeletal radiology, C.S.) blinded to the gagCEST values scored all lumbar intervertebral discs according to the Pfirrmann scoring system for morphological IVD classification according to sagittal T2 images. A region-of-interest (ROI) analysis was performed for SLR_{avgym} evaluation of the NP and AF to identify the gagCEST effect. SLR_{avgym} values

were given in percent and were excluded from further analysis.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using MATLAB (MathWorks) and SAS version 9.4 (SAS Institute Inc.). Mean gagCEST values, median, 95% confidence intervals, and standard deviations were calculated for patients with radiculopathy, LBP and healthy controls and for NP and AF, respectively (Fig. 1). In order to investigate mean differences in gagCEST values between patients with radiculopathy versus LBP versus healthy controls and between NP and AF, multivariable statistical analyses were performed using a linear mixed model. *p* values were significant in cases of $p \leq 0.05$.

Results

Patient population

The study collective consisted of 41 patients: 18 healthy, 13 with LBP, 10 with radiculopathy; 20 females, 21 males; age 41.6 ± 15.2 years; median 34 years; range 23–83 years. Of the 205 lumbar IVDs (L1–S1), all NPs and AFs were successfully imaged with biochemical imaging.

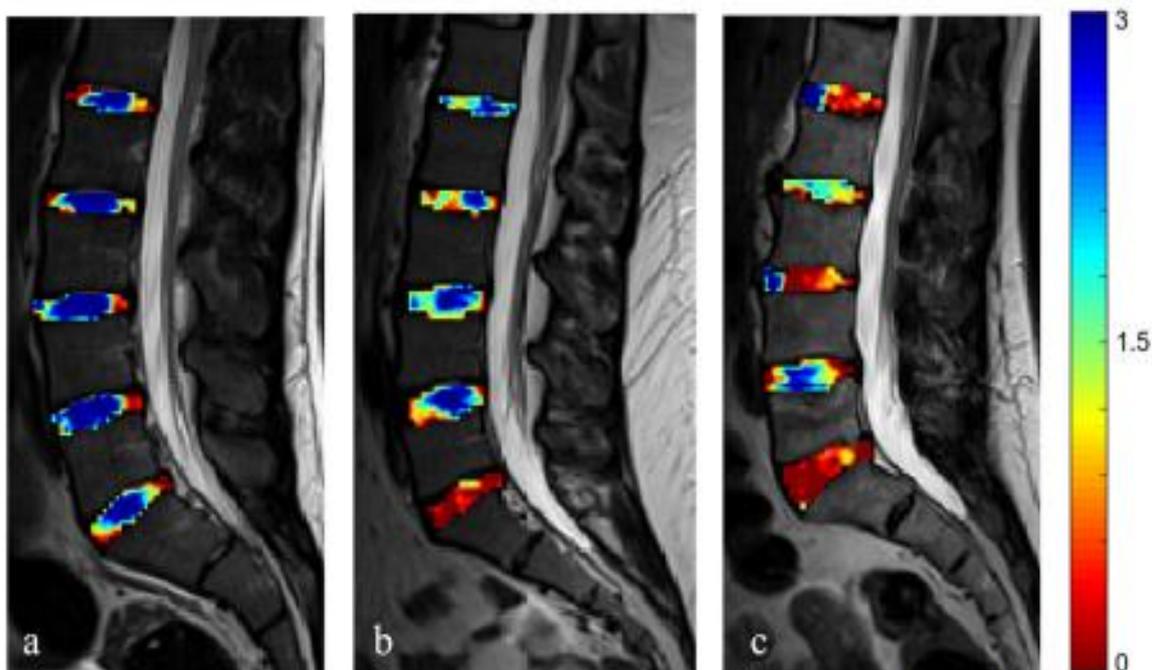


Fig. 1 Color-coded gagCEST map with high GAG content in blue and low GAG content in red of the lumbar spine (L1–S1). Three different participants of our study collective: picture (a) showed gagCEST values of a healthy control, picture (b) revealed gagCEST effects of a patient with chronic LBP, and picture (c) displayed a patient suffering from

radiculopathy. Patients with LBP and radiculopathy presented significantly lower GAG content compared with controls, especially in localization of the affected segment L5/S1 of the patient with radiculopathy showed the lowest GAG values that were not significantly lower compared with patients suffering from LBP

Morphological analysis

No significant differences of morphological grading were found between healthy controls and the two patient groups (lumbago/radiculopathy).

gagCEST analysis of patients with radiculopathy or LBP and healthy controls

All ten patients with radiculopathy symptoms corresponded to the L5/S1 level. At level L5/S1, gagCEST values of the NP were significantly lower in patients with radiculopathy and LBP compared with healthy individuals ($0.03\% \pm 0.88\%$ vs. $2.40\% \pm 1.80\%$, $p = 0.0001$; and $0.88\% \pm 1.22\%$ vs. $2.40\% \pm 1.80\%$, $p = 0.0056$).

GagCEST values of the NP were $0.03\% \pm 0.88\%$ in patients with radiculopathy compared with $0.88\% \pm 1.22\%$ in patients with LBP which did not reach the level of statistical significance ($p = 0.1652$).

Discussion

In this study, we have found significantly lower gagCEST values in patients with radiculopathy and LBP compared with healthy controls, while morphological disc analysis revealed no significant difference. Although not statistically significant, a trend toward lower gagCEST values in patients with radiculopathy compared with LBP patients was found.

Although the etiology of LBP is still not completely understood and is a matter of ongoing research, intervertebral disc degeneration is regarded as one of the multifactorial causes of LBP [6, 7]. Molecular GAG loss has been suspected to be a precursor to early IVD degeneration, especially in the NP [8]. With gagCEST MRI imaging, it is possible to non-invasively analyze the GAG content of IVDs without the application of an intravenous contrast agent [9]. With recent reports about gadolinium deposits in the brain after contrast material-enhanced MRI scans, development and implementation of non-contrast sequences are of great interest [10].

Our study has limitations. Only a small number of patients and healthy individuals were analyzed in our study and 15 patients had to be excluded due to incomplete MRI examinations or motion artifacts. For gagCEST and Pfirrmann classification no intra- and inter-observer agreement was performed.

In conclusion, gagCEST values were significantly lower in patients with radiculopathy and chronic LBP compared with healthy individuals. Thus, gagCEST imaging may be a non-invasive tool for investigation of degeneration processes of IVD. Biochemical imaging

with gagCEST may provide an early biomarker for IVD degeneration in patients with low back pain. We found a trend toward lower gagCEST values in patients suffering from radiculopathy compared with patients suffering from LBP, which, however, was not statistically significant in our study but justifies larger studies.

Acknowledgments We would like to thank Erika Rädtsch for the assistance in receiving the MRI scans.

Funding The authors state that this work has not received any funding.

Compliance with ethical standards

Guarantor The scientific guarantor of this publication is C. Schleich.

Conflict of interest The authors of this manuscript declare no relationships with any companies, whose products or services may be related to the subject matter of the article.

Statistics and biometry Joachim Gerß (Institute of Biostatistics and Clinical Research, University of Muenster, Muenster, Germany) kindly provided statistical advice for this manuscript.

Informed consent Written informed consent was obtained from all subjects (patients) in this study.

Ethical approval Institutional Review Board approval was obtained.

Methodology

- prospective
- diagnostic or prognostic study
- performed at one institution

References

1. Hoy D, March L, Brooks P et al (2014) The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 73:968–974
2. Bendix T, Kjaer P, Korsholm L (2008) Burned-out discs stop hurting: fact or fiction? *Spine (Phila Pa 1976)* 33:E962–E967
3. Videman T, Battie MC, Gibbons LE, Maravilla K, Manninen H, Kaprio J (2003) Associations between back pain history and lumbar MRI findings. *Spine (Phila Pa 1976)* 28:582–588
4. An HS, Anderson PA, Houghton VM et al (2004) Introduction: disc degeneration: summary. *Spine (Phila Pa 1976)* 29:2677–2678
5. Müller-Lutz A, Ljimini A, Stabinska J et al (2018) Comparison of B0 versus B0 and B1 field inhomogeneity correction for glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer imaging. *MAGMA*. <https://doi.org/10.1007/s10334-018-0689-5>
6. Millecamps M, Stone LS (2018) Delayed onset of persistent discogenic axial and radiating pain following a single level lumbar intervertebral disc injury in mice. *Pain* 159:1843–1855
7. Munir S, Freidin MB, Rade M, Määttä J, Livshits G, Williams FMK (2018) Endplate defect is heritable, associated with low back pain and triggers intervertebral disc degeneration: a longitudinal study from twins UK. *Spine (Phila Pa 1976)*. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002721>

8. Urban JP, Winlove CP (2007) Pathophysiology of the intervertebral disc and the challenges for MRI. *J Magn Reson Imaging* 25:419–432
9. Schleich C, Müller-Lutz A, Eichner M et al (2016) Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer of lumbar intervertebral discs in healthy volunteers. *Spine (Phila Pa 1976)* 41:146–152
10. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF et al (2017) Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161595>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3 Diskussion

3.1 Studiendesign

Die Detektion des genauen Zeitpunktes einer Degeneration des Bandscheibengewebes bei symptomatischen Patienten (Beispiel Lumbago oder Radikulopathie) erwies sich bislang als schwierig.

In dieser Studie wurde die BS mittels gagCEST im MRT untersucht. Damit ist es möglich, den GAG- Gehalt auf molekularer Ebene zu messen. Der GAG- Verlust ist eine der frühesten molekularen Veränderungen einer Bandscheibendegeneration, die deutlich früher als morphologische Veränderungen detektierbar sind (18,147).

Insgesamt liegen nur wenige wissenschaftliche Studienergebnisse zu diesem Forschungsgebiet vor. Eine der wesentlichen Ursachen der Bandscheibendegeneration besteht in dem Verlust der Proteoglykane (139). Proteoglykane finden sich vermehrt im NP (151).

Weiterhin konnte bereits nachgewiesen werden, dass eine Korrelation zwischen dem Grad der Degeneration anhand der Pfirrmann- Klassifikation und dem Nachweis eines Verlustes von Glykosaminoglykanen, gemessen mit der gagCEST- Sequenz, besteht (133). Desweiteren gibt es Untersuchungen, die diese Sequenz nutzen, um frühe degenerative Prozesse im Rahmen von morphologisch nachweisbaren Pathologien bzw. Anomalien aufzuzeigen (133,138). So konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen dem Verlust von GAG im höheren Lebensalter in vorangegangenen Arbeiten gezeigt werden (137). Weitere Studien konnten zudem die Reproduzierbarkeit dieses Auftretens untermauern, wobei eine bessere Anwendbarkeit auf den Nucleus pulposus in Anwendung auf die T2- Relaxivität besteht (135,150). Haneder et al. konnten schon die Überlegenheit der gagCEST-Sequenz verglichen mit der T2- Sequenz zur Beurteilung von frühen Bandscheibenschäden zeigen (138). Im Vergleich hierzu reagieren T2-Sequenzen in erster Linie sensitiver auf den Wassergehalt

der Bandscheibe als auf den Nachweis des Gehalts von Proteoglykanen (136,147). Hierbei konnte ebenfalls dargestellt werden, dass wir unter anderem anhand des GAG- Gehalts oder der Hydratation zwischen dem äußeren Teil der BS (AF) und dem inneren Teil (NP) unterscheiden können (147). In Anlehnung daran konnten schon frühere Arbeiten einen zusätzlichen Verlust von GAG in den BS bei symptomatischen Patienten im Gegensatz zu Gesunden nachweisen (148) und zeigen, dass bereits Veränderungen in der BS abzugrenzen sind, bevor diese morphologisch sichtbar werden (149).

Durch die MRT wurde mithilfe bereits etablierter Sequenzen (wie der T2-Sequenz (67)) und sensitiven Sequenzen (gagCEST, WASABI (101)) eine Gruppe bestehend aus gesunden Probanden und einer Kohorte aus symptomatischen Patienten (Radikulopathie, Lumbago) auf Veränderungen innerhalb der BS untersucht. Diese speziellen Sequenzen wurden gewählt, um die BS auf molekularer Ebene zu untersuchen und mögliche degenerative Prozesse zu detektieren, die vor dem Auftreten eines bildmorphologischen Korrelats zu sehen sind. Bildmorphologisch erfolgte die Bewertung jeder einzelnen BS anhand der Pfirrmann- Klassifikation (146). In unserer Studienkohorte bestand kein morphologischer Unterschied im Bandscheibengrading nach dem Pfirrmann- Scoring. Auf molekularer Ebene konnten wir zeigen, dass mit Hilfe der gagCEST- Bildgebung ein signifikant niedriger GAG- Gehalt bei Patienten mit Lumbago mit oder ohne Radikulopathie nachweisbar waren im Vergleich zum gesunden Probandenkollektiv. Zwischen den Patienten mit Lumbago und Radikulopathie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im GAG- Gehalt mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten bei Patienten mit Rückenschmerz und einer Radikulopathie. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass man mithilfe der MRT bereits auf molekularer Ebene eine Veränderung der Bandscheibe abgrenzen konnte, obwohl morphologisch noch keine Pathologie auszumachen war.

Die Wahl der MRT als Untersuchungsmodalität basiert auf der technisch und Patientenrisiken betreffenden deutlichen Überlegenheit in der Darstellung von Weichgeweben (67) und auf bereits durchgeführten Studien (102), die sich mit dem Abbau von GAG oder mit der Verwendung der gagCEST- Sequenz selbst auseinandergesetzt haben (56,103).

Die MRT stellt in der heutigen Zeit das wichtigste Instrument in der Darstellung der BS dar (53). Einige Untersuchungen haben bereits in der Vergangenheit weniger GAG in der BS und dadurch bedingte morphologische Veränderungen gezeigt (56,103). Auf weitere, knorpelsensitive Sequenzen (104) wurde verzichtet, da die Untersuchungsdauer von 30 Minuten bereits eine Belastung für den Patienten darstellt und die Durchführung weiterer Sequenzen eine reduzierte Compliance bedeutet hätte.

Die Untersuchungsregion (die LWS) wurde zum einen gewählt, da Schäden auf Höhe der LWS eine hohe Prävalenz zeigen (105) und Schmerzen im Rücken meist lumbal lokalisiert sind; eine radikuläre Schmerzausstrahlung betrifft ebenfalls oft den unteren Teil der WS (43). Die BS auf dieser Höhe sind einer besonderen Belastung ausgesetzt, was sich im Wassergehalt der BS widerspiegelt (147). Weitere, sich negativ auf die BS auswirkende Faktoren sind beispielsweise das Körpergewicht oder die Muskelaktivität. Die BS durchlaufen einen täglichen Zyklus aus Dehydratation und Rehydratation (21).

Da durch die Bandscheibendegeneration potenziell Schmerzen entstehen und es sich bei den Beschwerden um einen teilweise noch unklaren Pathomechanismus handelt, der eine Reihe von Folgen haben kann, wie etwa eine körperliche Beeinträchtigung, daraus resultierender (auch längerer) Arbeitsausfall und psychologische Begleiterkrankungen wie etwa eine Depression (31,129,130), ist dieses Thema von großem sozioökonomischem und individuellem Interesse.

3.2 Interpretation und Einordnung

Obwohl unsere Studiengruppe nicht groß war konnten wir zum einen zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied im GAG- Gehalt der BS von symptomatischen Patienten (Radikulopathie und/oder Lumbago) im Vergleich zu den BS in der Kontrollgruppe gab und, auch wenn nicht signifikant, konnte ein Trend bezüglich eines geringeren GAG- Gehalts innerhalb der symptomatischen

Gruppe zugunsten der Patienten mit einer Radikulopathie festgestellt werden. Insbesondere durch die Tatsache, dass ein GAG- Verlust einen Faktor für die Bandscheibendegeneration darstellt (141) und dieser ein Ko- Faktor für die Verursachung von RS sein kann (140), wird der Stellenwert unserer Studie weiter untermauert. Trotz der nicht vorliegenden Signifikanz unserer Ergebnisse könnten mit unseren Erkenntnissen weitere Studien mit größerer Fallzahl folgen, um diese Ergebnisse noch einmal zu untermauern. Die gagCEST- Bildgebung kann als nicht invasive Methode genutzt werden, um möglichst früh degenerative Bandscheibenveränderungen zu detektieren und hierdurch bedingte Folgeerscheinungen möglichst zu vermeiden oder zu vermindern.

Die LWS als wichtiger Teil des Bewegungsapparates kann im Falle einer Degeneration nicht nur Schmerzen auslösen, sondern auch Prädiktor von anderen Erkrankungen sein. Die erhobenen Daten decken unsere These, dass man mithilfe der MRT mit der gagCEST auf molekularer Ebene einen Verlust von GAG in den BS bei symptomatischen Patienten findet, was für eine bereits vorliegende frühe molekulare Veränderung der BS spricht. Die gagCEST- Bildgebung zeigte einen signifikanten Unterschied im GAG- Gehalt der BS (insbesondere im NP) bei symptomatischen Patienten gegenüber gesunden Probanden. Obwohl es keinen signifikanten Unterschied innerhalb der symptomatischen Gruppe gab (Lumbago versus Radikulopathie), so war ein Trend in Richtung geringeren GAG- Gehalts bei Patienten mit Radikulopathie zu finden und festzustellen. Hierdurch wird unsere These untermauert, dass der Verlust von Glykosaminoglykanen einen wichtigen Stellenwert bei degenerativen Bandscheibenveränderungen darstellt, obwohl hierfür zu dem Zeitpunkt noch kein morphologisches Korrelat auszumachen war.

Zwischenzeitlich erschienen ebenfalls wissenschaftliche Arbeiten, welche MRT- gestützt mittels CEST einen Zusammenhang zwischen symptomatischen Patienten mit RS und niedrigerem Wassergehalt aufgezeigt haben (107).

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass weitere Mechanismen in BS symptomatischer Patienten präserter sind, welche eine Bandscheibendegeneration fördern. Beispielsweise korrelieren unter anderem ein niedriger PH- Wert in den BS, die Bandscheibenhöhe, morphologische

Veränderungen im AF/NP und Veränderungen der Proteoglykanverteilung mit der Degeneration der BS (150). Zusätzlich bestärkt unsere Studie das Ergebnis, dass GAG- Verluste nachzuweisen sind (56,66,106) und sich proportional zum Grad der Degeneration verhalten (147).

Schon in früheren Studien wurde gezeigt, dass auch bei asymptomatischen Patienten degenerative Bandscheibenveränderungen vorhanden sein können (133). Aufgründessen bedarf es weiterer Studien, die das Potential der gagCEST- Bildgebung in der Detektion früher Bandscheibenschäden weiter aufzeigen.

Zusätzlich konnten wir feststellen, dass es sich bei den von uns mit einbezogenen Kofaktoren (BMI, Schmerz, Schmerz am Untersuchungstag und Arbeitsbelastung) um nicht unabhängige (nicht objektivierbare) Faktoren in unserer Studie handelt und diese somit nicht weiter in die statistische Auswertung einfließen konnten.

Ein weiterer Vorteil unserer Arbeit ist das prospektive Design der Studie. Hierbei wurden alle Werte selbst erhoben. Zudem wurde diese Studie durch die Betrachtung von neutralen, auch interdisziplinären Gutachtern, die keine Kenntnisse über die zuvor erhobenen Daten hatten, zu einer verblindeten Studie.

Vorteilhaft war zudem die nicht invasive Untersuchung ohne Gabe von intravenösem Kontrastmittel, wodurch die Gefahr einer allergischen Reaktion vermieden werden konnte (99). Zudem sind die Probanden anderweitigen möglichen Nebenwirkungen/langfristigen Auswirkungen einer Kontrastmittelgabe, (wie etwa die noch nicht vollständig erforschten Ablagerungen von Gadolinium in Geweben) nicht ausgesetzt worden (100).

3.3 Limitationen

Die aus dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind an Einschränkungen gebunden.

Zum einen muss die Studienpopulation erwähnt werden, welche nicht gleichmäßig auf alle Altersgruppen verteilt war, wodurch wir diese Gruppe zur Homogenisierung in weitere Subgruppen (Kontrollgruppe, Lumbago, Radikulopathie) unterteilt haben. Trotz einer hohen Gesamtzahl der Probanden waren die jeweiligen Subgruppen zu klein, u.a. weil die Untersuchungsergebnisse von 15 Personen durch entstandene Bewegungsartefakte nicht in die Studie mit einfließen konnten. Diese Faktoren sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden und unsere Ergebnisse dafür als gute vorläufige Grundlage dienen.

Ein weiterer Punkt ist der, dass aufgrund von ethischen Gründen keine histologische Sicherung der mithilfe von gagCEST erhobenen Daten möglich ist, welche entweder direkt über eine zeitnahe Gewebe- Probe bei Verstorbenen, oder indirekt über eine Bandscheibenbiopsie (beispielsweise während einer Operation) erfolgen müsste.

Desweiteren wurden die Messungen mit lediglich einer speziellen Sequenz durchgeführt (gagCEST). Andere, bereits bekannte Sequenzen zur Detektion von prämorphologischen Veränderungen wie etwa das noch nicht vollständig ausgereifte, sensitivere T2*- Mapping (142/143) oder die MR-Spektroskopie wurden nicht berücksichtigt und sind für zukünftige Studien zu diskutieren (108). Außerdem stellt das CEST- Imaging eine T2- gewichtete Sequenz dar, welche in nachgegangenen Studien zeigte, dass es nicht immer einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen in den T2- gewichteten Sequenzen und der Klinik gibt (108). Zudem kann eine Kombination mehrerer Sequenzen zum Einsatz kommen (114).

Außerdem sollen technisch bessere Voraussetzungen (144) für die gagCEST-Bildgebung bei 7T gegeben sein als bei 3T. Weiterhin ist die CEST- Bildgebung abhängig von Pulsstärke und Dauer (121).

Bis heute ist die gagCEST- Bildgebung nicht normiert und folgt keinen einheitlichen Standards.

Darüberhinaus wurde kein anderes bildgebendes Verfahren zur Ergänzung oder Untermuerung (Röntgen oder CT) zum Vergleich durchgeführt. Aus unserer Sicht ist Strahlenschutz ein wichtiges Thema und so konnte mithilfe der Verwendung des MRT eine Strahlenbelastung umgangen werden.

Dazu wissen wir nicht, ob die symptomatischen Patienten, die vorher eine PRT erhalten haben, dadurch veränderte Ergebnisse aufgezeigt haben. Die Literatur besagt jedoch, dass eine PRT keine Auswirkungen auf das BS- Gewebe hat.

Obwohl der Verlust der Glykosaminoglykane in Korrelation mit der Bandscheibendegeneration steht, so ist die Einordnung bis heute nicht ganz eindeutig (110).

Letztendlich lässt unsere Technik eine Differenzierung zwischen dem GAG-Gehalt im NP und im AF zu (137), jedoch nicht zwischen den Knochen/Bandscheibengrenzen (wie den knorpeligen Endplatten welche für die Ernährung der BS von Bedeutung sind) (111,152) zu, um mögliche Verschleißerscheinungen die von dort ausgehen, noch genauer zu klassifizieren (152).

Neuere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen gewissen Medikamenten und einem GAG- Abbau (113), am ehesten jedoch als ein zufälliges Auftreten. Eine Medikamentenanamnese wurde im Rahmen der Studie nicht durchgeführt.

3.4 Schlussfolgerung

Die MRT dient heutzutage überwiegend zur Analyse von Bandscheibenpathologien (109). Mithilfe unserer Studie konnten wir zeigen, dass auf molekularer Ebene der GAG- Gehalt bei symptomatischen Patienten (Lumbago/Radikulopathie) niedriger war als in der gesunden Kontrollgruppe, obwohl bildmorphologisch anhand der Pfirrmann- Klassifikation noch kein Unterschied zu finden war bzw. ein morphologischer Bandscheibenschaden detektiert werden konnte.

Desweiteren konnten wir einen signifikanten Unterschied im GAG- Gehalt der BS zwischen gesunden Probanden und symptomatischen Patienten finden. Obwohl wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den symptomatischen Patientengruppen (Lumbago versus Radikulopathie) gemessen haben, so ist jedoch eine Tendenz in Richtung eines geringeren GAG- Anteils bei Patienten mit Radikulopathie erkennbar. Die von uns miteinbezogenen Kofaktoren Schmerz, Schmerz am Untersuchungstag, BMI und Arbeitsbelastung konnten nicht miteinbezogen werden, da sie eine zu geringe Aussagekraft hatten.

Letztendlich kann festgestellt werden, dass man trotz ähnlicher Klassifikation mithilfe des Pfirrmann- Scores bei Patienten mit klinischen Beschwerden (Lumbago/Radikulopathie) einen größeren Verlust an GAG verzeichnen konnte als in der Kontrollgruppe, was die Korrelation zwischen klinischer Präsentation und bildmorphologischem Ergebnis widerspiegelt. Somit ist sie ein Werkzeug zur Detektion von frühen Bandscheibenschäden bei unterschiedlicher klinischer Ausprägung, insbesondere wenn bildmorphologisch anhand des Pfirrmann- Scores kein Unterschied aufgezeigt werden konnte (145)

In Folgestudien sollten insbesondere die Einflussfaktoren auf eine molekulare Bandscheibendegeneration in größeren Fallkohorten überprüft werden. Außerdem sollte in weiteren Studien überprüft werden, in welchem Zeitraum nach initialen molekularen Bandscheibenveränderungen morphologische Bandscheibenschäden auftreten. Ein weitere Frage, die in zukünftigen Studien

beantwortet werden sollte, ist, ob die molekularen Bandscheibenveränderungen unter Therapie reversibel sind.

Literaturverzeichnis

1. Hoy, D., Brooks, P., Blyth, F., Buchbinder, R.: The Epidemiology of low back pain. Best practice & research. Clinical rheumatology (2010). <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
2. Jöud, A., Petersson, I.F., Englund, M.: Low back pain. Epidemiology of consultations. Arthritis care & research (2012). <https://doi.org/10.1002/acr.21642>
3. Jackson, T., Thomas, S., Stabile, V., Shotwell, M., Han, X. et al.: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Burden of Chronic Pain Without Clear Etiology in Low- and Middle-Income Countries. Trends in Heterogeneous Data and a Proposal for New Assessment Methods. Anesthesia and analgesia (2016). <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001389>
4. Heiner Raspe: Robert Koch-Institut (Hrsg) (2012) Rückenschmerzen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 53. RKI, Berlin. (Internetadresse abgerufen und Download am 20.06.2019)
5. Casser, H.-R., Seddigh, S., Rauschmann, M.: Acute Lumbar Back Pain. Deutsches Arzteblatt international (2016). <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0223>
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG): ICD-10-GM. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/chapter-xiii.htm> (2018). Accessed aufgerufen am 22 June 2019 um 18.40 uhr
7. Jeffries, L.J., Milanese, S.F., Grimmer-Somers, K.A.: Epidemiology of adolescent spinal pain. A systematic overview of the research literature. Spine (2007). <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318158d70b>
8. Olsen, T.L., Anderson, R.L., Dearwater, S.R., Kriska, A.M., Cauley, J.A., et al.: The epidemiology of low back pain in an adolescent population. American journal of public health (1992). <https://doi.org/10.2105/ajph.82.4.606>
9. Harkness, E.F., Macfarlane, G.J., Silman, A.J., McBeth, J.: Is musculoskeletal pain more common now than 40 years ago? Two population-based cross-sectional studies. Rheumatology (Oxford, England) (2005). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh599>

10. Statistisches Bundesamt (Destatis): Statistisches Jahrbuch 2018 - Kapitel 4 Gesundheit. (aufgerufen am 21.06.2019 um 21.40 uhr). <https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.html> ((2018))
11. Schmidt, C.O., Raspe, H., Pfingsten, M., Hasenbring, M., Basler, H.D., et al.: Back pain in the German adult population. Prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine* (2007). <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318133fad8>
12. Deyo, R.A., Weinstein, J.N.: Low back pain. *The New England journal of medicine* (2001). <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440508>
13. Mokdad, A.H., Jaber, S., Aziz, M.I.A., AlBuhairan, F., AlGhaithi, A., et al.: The state of health in the Arab world, 1990-2010. An analysis of the burden of diseases, injuries, and risk factors. *Lancet* (London, England) (2014). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62189-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62189-3)
14. Balagué, F., Mannion, A.F., Pellisé, F., Cedraschi, C.: Clinical update. Low back pain. *The Lancet* (2007). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60340-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60340-7)
15. Raj, P.P.: Intervertebral disc. Anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* (2008). <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00171.x>
16. Urban, J.P.G., Roberts, S.: Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis research & therapy* **5**(3), 120–130 (2003)
17. Mayer, H.M., Heider, F.C.: Der lumbale Bandscheibenvorfall. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* (2016). <https://doi.org/10.1055/s-0042-105603>
18. Statistisches Bundesamt (Destatis): Statistisches Jahrbuch 2018. (aufgerufen am 21.06.2019 um 21.40 uhr). https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (2018)
19. Wenig, C.M., Schmidt, C.O., Kohlmann, T., Schweikert, B.: Costs of back pain in Germany. *European journal of pain* (London, England) (2009). <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.04.005>
20. BÄK: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). PatientenLeitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz- Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 1. (2017); (zitiert: 23.06.2019 , download um 11.20 uhr) DOI:10.6101/AZQ/000397. www.kreuzschmerz.versorgungsleitlinien.de

21. Kalichman, L., Hunter, D.J.: The genetics of intervertebral disc degeneration. Familial predisposition and heritability estimation. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.11.003>
22. Luoma, K., Riihimäki, H., Luukkonen, R., Raininko, R., Viikari-Juntura, et al.: Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine* **25**(4), 487–492 (2000)
23. Ravindra, V.M., Senglaub, S.S., Rattani, A., Dewan, M.C., Härtl, R., et al.: Degenerative Lumbar Spine Disease. Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global spine journal* (2018). <https://doi.org/10.1177/2192568218770769>
24. Deyo, R.A.: Early diagnostic evaluation of low back pain. *Journal of general internal medicine*, Heftnummer 5, Seite 328-338 (1986). Accessed abgerufen und download am 23 June 2019 um 10.30 uhr
25. Vos, T., Abajobir, A.A., Abate, K.H., Abbafati, C., Abbas, K.M., et al.: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* (2017). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
26. Battié, M.C., Joshi, A.B., Gibbons, L.E.: Degenerative Disc Disease. What's in a Name? *Spine* (2019). <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003103>
27. Kuntz, B., Hoebel, J., Fuchs, J., Neuhauser, H., Lampert, T.: Soziale Ungleichheit und chronische Rückenschmerzen bei Erwachsenen in Deutschland (Social inequalities in the prevalence of chronic back pain among adults in Germany). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* (2017). <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2568-z>
28. Dionne, C.E., Dunn, K.M., Croft, P.R.: Does back pain prevalence really decrease with increasing age? A systematic review. *Age and ageing* (2006). <https://doi.org/10.1093/ageing/afj055>
29. Gübitz, R., Lange, T., Gosheger, G., Heindel, W., Allkemper, T., et al.: Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI und lumbalem Level auf T1p-MRT-Bildgebung lumbaler Bandscheiben gesunder asymptomatischer Erwachsener (Influence of Age, BMI, Gender and Lumbar Level on T1p Magnetic Resonance Imaging of Lumbar Discs in Healthy Asymptomatic Adults). *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* (2018). <https://doi.org/10.1055/s-0043-115898>
30. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *The Spine Journal* (2008). <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.10.005>

31. Manchikanti, L., Singh, V., Falco, F.J.E., Benyamin, R.M., Hirsch, J.A.: Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* (2014). <https://doi.org/10.1111/ner.12018>
32. Freburger, J.K., Holmes, G.M., Agans, R.P., Jackman, A.M., Darter, J.D., et al.: The rising prevalence of chronic low back pain. *Archives of internal medicine* (2009). <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.543>
33. Clark, P., Denova-Gutiérrez, E., Razo, C., Rios-Blancas, M.J., Lozano, R.: The burden of musculoskeletal disorders in Mexico at national and state level, 1990-2016. Estimates from the global burden of disease study 2016. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4698-z>
34. DeSai, C., Agarwal, A.: *StatPearls. Anatomy, Back, Vertebral Column*, Treasure Island (FL) (2019)
35. Schiebler, T.H., Arnold, G.: *Anatomie. Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs ; mit 119 Tabellen*, 8th edn. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin ((1999), (Seite 222-234))
36. Waxenbaum, J.A., Futterman, B.: *StatPearls. Anatomy, Back, Lumbar Vertebrae*, Treasure Island (FL) (2019)
37. O'Rahilly, R.: Early human development and the chief sources of information on staged human embryos. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **9**(4), 273–280 (1979)
38. Kaplan, K.M., Spivak, J.M., Bendo, J.A.: Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *The Spine Journal* (2005). <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.10.044>
39. Prescher, A.: Anatomy and pathology of the aging spine. *European journal of radiology* **27**(3), 181–195 (1998)
40. Aumüller G (Hrsg): *Duale Reihe Anatomie (2. Auflage)*; Thieme (2010); Seite 208-228, [doi:10.1055/b-002-46981](https://doi.org/10.1055/b-002-46981)
41. Yeager, V.L.: Anatomy of the lumbar vertebral column. *Seminars in neurology* (1986). <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041479>
42. Gilad, I., Nissan, M.: A study of vertebra and disc geometric relations of the human cervical and lumbar spine. *Spine* **11**(2), 154–157 (1986)
43. Kelsey, J.L.: Epidemiology of radiculopathies. *Advances in neurology* **19**, 385–398 (1978)

44. The lumbar spine. Structure, function, age changes and physiotherapy. Australian Journal of Physiotherapy (1994). [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60620-6](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60620-6)
45. Deutsche gesellschaft für Neurologie. PD Dr. Dirk Voitalla Neurologische Universitätsklinik im St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum Prof. Dr. Markus Otto, Neurologische Klinik der Universität Ulm (Mitglied des erweiterten Vorstandes der DGL) Dr. Sebastian von Stuckrad-Barre (2012)
46. Alterungsprozess der Bandscheibe. In: Forsting, M., Uhlenbrock, D., Wanke, I. (eds.) MRT der Wirbelsäule und des Spinalkanals. RRR Referenz-Reihe Radiologie, 2nd edn., Seite 99-101. Thieme, Stuttgart (2009)
47. Sivan, S.S., Hayes, A.J., Wachtel, E., Caterson, B., Merkher, Y., et al.: Biochemical composition and turnover of the extracellular matrix of the normal and degenerate intervertebral disc. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society (2014). <https://doi.org/10.1007/s00586-013-2767-8>
48. Jin Y, Mao G, Yang C, et al. Establishment of a New Model of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration With Pathological Characteristics. Global Spine Journal. 2021;0(0). doi:10.1177/21925682211012323
49. Maroudas, A., Stockwell, R.A., Nachemson, A., Urban, J.: Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc. Cellularity and diffusion of glucose in vitro. Journal of anatomy **120**(Pt 1), 113–130 (1975)
50. Faustmann, P.M.: Neuroanatomische Grundlagen des diskogenen Schmerzes. In: Jerosch, J., Heisel, J., Imhoff, A.B. (eds.) Wirbelsäule und Schmerz. Fortbildung Orthopädie · Traumatologie, Die ASG-Kurse der DG00C, vol. 10, pp. 3–5. Steinkopff, Heidelberg (2004)
51. Grunhagen, T., Wilde, G., Soukane, D.M., Shirazi-Adl, S.A., Urban, J.P.G.: Nutrient supply and intervertebral disc metabolism. The Journal of bone and joint surgery. American volume (2006). <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.01290>
52. Yamabe, D., Murakami, H., Chokan, K., Endo, H., Oikawa, R., et al.: Evaluation of Water Content in Lumbar Intervertebral Discs and Facet Joints Before and After Physiological Loading Using T2 Mapping MRI. Spine (2017). <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002204>
53. Kolf, A.-K., Konieczny, M., Hesper, T., Hosalkar, H., Schleich, C., et al.: T2* Mapping of the Adult Intervertebral Lumbar Disc. Normative Data and Analysis of Diurnal Effects. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society (2019). <https://doi.org/10.1002/jor.24327>

54. Ogurkowska, M., Kawałek, K.: Pathological changes in the lumbar intervertebral discs among professional field hockey players. *The Journal of sports medicine and physical fitness* **56**(1-2), 85–91 (2016)
55. Bernick, S., Walker, J.M., Paule, W.J.: Age changes to the anulus fibrosus in human intervertebral discs. *Spine* **16**(5), 520–524 (1991)
56. Schleich, C., Müller-Lutz, A., Eichner, M., Schmitt, B., Matuschke, F., et al.: Glycosaminoglycan Chemical Exchange Saturation Transfer of Lumbar Intervertebral Discs in Healthy Volunteers. *Spine* (2016). <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001144>
57. Zhao, C.-Q., Wang, L.-M., Jiang, L.-S., Dai, L.-Y.: The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration. *Ageing research reviews* (2007). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.08.001>
58. Özcan-Ekşi, E.E., Ekşi, M.Ş., Akçal, M.A.: Severe Lumbar Intervertebral Disc Degeneration Is Associated with Modic Changes and Fatty Infiltration in the Paraspinal Muscles at all Lumbar Levels, Except for L1-L2. A Cross-Sectional Analysis of 50 Symptomatic Women and 50 Age-Matched Symptomatic Men. *World neurosurgery* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.229>
59. Chen, C., Huang, M., Han, Z., Shao, L., Xie, Y., et al.: Quantitative T2 magnetic resonance imaging compared to morphological grading of the early cervical intervertebral disc degeneration. An evaluation approach in asymptomatic young adults. *PloS one* (2014). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087856>
60. Phélip, X.: Why the back of the child? *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* (1999). <https://doi.org/10.1007/s005860050200>
61. Roberts, S., Evans, H., Trivedi, J., Menage, J.: Histology and pathology of the human intervertebral disc. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* (2006). <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00019>
62. Ultrastructure of the human intervertebral disc: II. Cells of the nucleus pulposus - Trout - 1982 - *The Anatomical Record* - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ar.1092040403>. Accessed 24 June 2019
63. Ding, F., Shao, Z.-W., Xiong, L.-m.: Cell death in intervertebral disc degeneration. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death* (2013). <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0839-1>
64. Goupille, P., Jayson, M.I., Valat, J.P., Freemont, A.J.: Matrix metalloproteinases. The clue to intervertebral disc degeneration? *Spine* **23**(14), 1612–1626 (1998)

65. Gu, W.Y., Mao, X.G., Foster, R.J., Weidenbaum, M., Mow, V.C., et al.: The anisotropic hydraulic permeability of human lumbar annulus fibrosus. Influence of age, degeneration, direction, and water content. *Spine* **24**(23), 2449–2455 (1999)
66. Martins, D.E., Medeiros, V.P.d., Wajchenberg, M., Paredes-Gamero, E.J., Lima, M. et al.: Changes in human intervertebral disc biochemical composition and bony end plates between middle and old age. *PloS one* (2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203932>
67. Chiu, E.J., Newitt, D.C., Segal, M.R., Hu, S.S., Lotz, J.C., et al.: Magnetic resonance imaging measurement of relaxation and water diffusion in the human lumbar intervertebral disc under compression in vitro. *Spine* **26**(19), E437-44 (2001)
68. Johnson, Z.I., Shapiro, I.M., Risbud, M.V.: Extracellular osmolarity regulates matrix homeostasis in the intervertebral disc and articular cartilage. Evolving role of TonEBP. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* (2014). <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.08.014>
69. Berg-Johansen, B., Han, M., Fields, A.J., Liebenberg, E.C., Lim, et al.: Cartilage Endplate Thickness Variation Measured by Ultrashort Echo-Time MRI Is Associated With Adjacent Disc Degeneration. *Spine* (2018). <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002432>
70. Wu, Y., Cisewski, S., Sachs, B.L., Yao, H.: Effect of cartilage endplate on cell based disc regeneration. A finite element analysis. *Molecular & cellular biomechanics : MCB* **10**(2), 159–182 (2013)
71. Hwang, P.Y., Chen, J., Jing, L., Hoffman, B.D., Setton, L.A.: The role of extracellular matrix elasticity and composition in regulating the nucleus pulposus cell phenotype in the intervertebral disc. A narrative review. *Journal of biomechanical engineering* (2014). <https://doi.org/10.1115/1.4026360>
72. Erkinntalo, M.O., Salminen, J.J., Alanen, A.M., Pajajnen, H.E., Kormanen, M.J.: Development of degenerative changes in the lumbar intervertebral disk. Results of a prospective MR imaging study in adolescents with and without low-back pain. *Radiology* (1995). <https://doi.org/10.1148/radiology.196.2.7617872>
73. Lotz, J.C., Haughton, V., Boden, S.D., An, H.S., Kang, J.D., et al.: New treatments and imaging strategies in degenerative disease of the intervertebral disks. *Radiology* (2012). <https://doi.org/10.1148/radiol.12110339>
74. Coppes MH, Marani E, Thomeer RT, Groen GJ. Innervation of "Painful" Lumbar Discs. *Spine*. 1997, 22(20):2342–2349.: Innervation of "Painful" Lumbar Discs. 1997;22(20):2342–2349. *Spine*

75. Li, Y., Fredrickson, V., Resnick, D.K.: How should we grade lumbar disc herniation and nerve root compression? A systematic review. *Clinical orthopaedics and related research* (2015). <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3674-y>
76. Greitemann, B., Stein v: S2k-Leitlinie 033/048: Leitlinie zur konservativen und rehabilitativen Versorgung bei Bandscheibenvorfällen mit radikulärer Symptomatik. aktueller Stand: 07/2014. aufgerufen am 28.06.2019 (2014)
77. Keegan, J.J., Garrett, F.D.: The segmental distribution of the cutaneous nerves in the limbs of man. *The Anatomical Record* (1948). <https://doi.org/10.1002/ar.1091020403>
78. Whitman, P.A., Adigun, O.O.: *Anatomy, Skin, Dermatomes*. StatPearls Publishing (2018)
79. Wancura-Kampik, I.: *Segment-Anatomie Der Schlüssel zu Akupunktur, Neuraltherapie und Manualtherapie*; 3. Auflage; Kapitel 4-5; S.141-242. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH (2017)
80. MIXTER, W.J., BARR, J.S.: Rupture of the Intervertebral Disc with Involvement of the Spinal Canal. *New England Journal of Medicine* (1934). <https://doi.org/10.1056/NEJM193408022110506>
81. Panjabi, M.M.: A hypothesis of chronic back pain. Ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* (2006). <https://doi.org/10.1007/s00586-005-0925-3>
82. Panjabi, M.M.: "The stabilizing system of the spine. Part II. Neutral zone and instability hypothesis." ; S.390-390. ((1992)). Accessed aufgerufen am 29 June 2019
83. Scholle, H.-C., Anders, C., Scholle, T.: *Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*. In: Casser, H.-R., Hasenbring, M., Becker, A., Baron, R. (eds.) *Rückenschmerzen und Nackenschmerzen. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie, Versorgungspfade, Patientenedukation, Begutachtung, Langzeitbetreuung*, 13–26; (aufgerufen am 29.06.2019). Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l. (2016)
84. Andersson GB. The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer JW, editor. *The adult spine: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 93-141. - Google-Suche. <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&channel=crow&q=andersson+GB.+The+epidemiology+of+spinal+disorders.+In%3A+Frymoyer+JW%2C+editor.+The+adult+spine%3A+Principles+and+Practice.+Philadelphia%3A+Lippincott-Raven%3B+1997.+p.+93-141>. Accessed 29 June 2019
85. Patel, E.A., Perloff, M.D.: *Radicular Pain Syndromes. Cervical, Lumbar, and Spinal Stenosis*. *Seminars in neurology* (2018). <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673680>

86. Deutsche gesellschaft für Neurologie: Glocker F. et al, Lumbale Radikulopathie, S2k-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 29.06.2019)
87. Airaksinen, O., Brox, J.I., Cedraschi, C., Hildebrandt, J., Klüber-Moffett, J., et al: Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* (2006). <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>
88. Patrick, N., Emanski, E., Knaub, M.A.: Acute and chronic low back pain. *The Medical clinics of North America* (2014). <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.03.005>
89. Chou, R.: In the clinic. Low back pain. *Annals of internal medicine* (2014). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-160-11-201406030-01006>
90. Maher, C., Underwood, M., Buchbinder, R.: Non-specific low back pain. *Lancet (London, England)* (2017). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9)
91. Golob, A.L., Wipf, J.E.: Low back pain. *The Medical clinics of North America* (2014). <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.01.003>
92. Alexander, C.E., Varacallo, M.: StatPearls. Lumbosacral Radiculopathy, Treasure Island (FL) (2019)
93. Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B.: *Wie funktioniert MRI?* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2014)
94. Patel, A., James, S.L., Davies, A.M., Botchu, R.: Spinal imaging update. An introduction to techniques for advanced MRI. *The bone & joint journal* (2015). <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B12.36164>
95. Jones, K.M., Pollard, A.C., Pagel, M.D.: Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* (2018). <https://doi.org/10.1002/jmri.25838>
96. Müller-Lutz, A., Ljimini, A., Stabinska, J., Zaiss, M., Boos, J., et al.: Comparison of B0 versus B0 and B1 field inhomogeneity correction for glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer imaging. *Magma (New York, N.Y.)* (2018). <https://doi.org/10.1007/s10334-018-0689-5>
97. <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-mezizin/diagnostik/alternativ/mrt.html>; (aufgerufen am 10.5.2019 um 19.45 uhr)
98. Oldendorf, W.: *Basics of Magnetic Resonance Imaging. Topics in Neurology, vol. 1.* Springer US, Boston, MA (1988)

99. Heinrich, M., Uder, M.: Nephrogene systemische Fibrose nach Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel--ein Statuspapier zum aktuellen Stand des Wissens (Nephrogenic systemic fibrosis after application of gadolinium-based contrast agents--a status paper). *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* (2007). <https://doi.org/10.1055/s-2007-963166>
100. Gulani, V., Calamante, F., Shellock, F.G., Kanal, E., Reeder, S.B.: Gadolinium deposition in the brain. Summary of evidence and recommendations. *The Lancet Neurology* (2017). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30158-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30158-8)
101. Wada, T., Togao, O., Tokunaga, C., Funatsu, R., Yamashita, Y., et al.: Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in human lumbar intervertebral discs. Effect of saturation pulse and relationship with low back pain. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* (2017). <https://doi.org/10.1002/jmri.25397>
102. Togao, O., Hiwatashi, A., Wada, T., Yamashita, K., Kikuchi, K., et al.: A Qualitative and Quantitative Correlation Study of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration Using Glycosaminoglycan Chemical Exchange Saturation Transfer, Pfirrmann Grade, and T1- ρ . *AJNR. American journal of neuroradiology* (2018). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5657>
103. Deng, M., Yuan, J., Chen, W.T., Chan, Q., Griffith, J.F., et al.: Evaluation of Glycosaminoglycan in the Lumbar Disc Using Chemical Exchange Saturation Transfer MR at 3.0 Tesla. Reproducibility and Correlation with Disc Degeneration. *Biomedical and environmental sciences : BES* (2016). <https://doi.org/10.3967/bes2016.005>
104. Yu, L.-P., Qian, W.-W., Yin, G.-Y., Ren, Y.-X., Hu, Z.-Y.: MRI assessment of lumbar intervertebral disc degeneration with lumbar degenerative disease using the Pfirrmann grading systems. *PloS one* (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048074>
105. Miller, J.A., Schmatz, C., Schultz, A.B.: Lumbar disc degeneration. Correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. *Spine* **13**(2), 173–178 (1988)
106. Haneder, S., Apprich, S.R., Schmitt, B., Michaely, H.J., Schoenberg, S.O., et al.: Assessment of glycosaminoglycan content in intervertebral discs using chemical exchange saturation transfer at 3.0 Tesla. Preliminary results in patients with low-back pain. *European radiology* (2013). <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2660-6>
107. Li L, Zhou Z, Xiong W, Fang J, Scotti A, et al. Characterization of microenvironmental changes in the intervertebral discs of patients with chronic low back pain using multiparametric MRI contrasts extracted from Z-spectrum. *Eur Spine J.* 2021 Apr;30(4):1063-1071. doi: 10.1007/s00586-021-06733-3. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33475842.
108. Tamagawa S, Sakai D, Nojiri H, Sato M, Ishijima M, et al. Imaging Evaluation of Intervertebral Disc Degeneration and Painful Discs--Advances and Challenges in Quantitative MRI.

- Diagnostics (Basel). 2022 Mar 14;12(3):707. doi: 10.3390/diagnostics12030707. PMID: 35328260; PMCID: PMC8946895.
109. Pathak S, Conermann T. Lumbosacral Discogenic Syndrome. 2022 May 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32809372.
110. Wei Q, Zhang X, Zhou C, Ren Q, Zhang Y. Roles of large aggregating proteoglycans in human intervertebral disc degeneration. *Connect Tissue Res.* 2019 May;60(3):209-218. doi: 10.1080/03008207.2018.1499731. Epub 2018 Aug 9. PMID: 29992840.
111. Lakstins K, Arnold L, Gunsch G, Flanigan D, Khan S, et al. Characterization of the human intervertebral disc cartilage endplate at the molecular, cell, and tissue levels. *J Orthop Res.* 2021 Sep;39(9):1898-1907. doi: 10.1002/jor.24854. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32915471.
112. Belavy DL, Quittner M, Ridgers ND, Ling Y, Connell D, et al. Beneficial Intervertebral Disc and Muscle Adaptations in High-Volume Road Cyclists. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Jan;51(1):211-217. doi: 10.1249/MSS.0000000000001770. PMID: 30157104.
113. Nakai T, Sakai D, Nakamura Y, Horikita N, Matsushita E, et al. Association of NAT2 genetic polymorphism with the efficacy of Neurotropin® for the enhancement of aggrecan gene expression in nucleus pulposus cells: a pilot study. *BMC Med Genomics.* 2021 Mar 11;14(1):79. doi: 10.1186/s12920-021-00926-x. PMID: 33706752; PMCID: PMC7948325.
114. Paul CPL, Smit TH, de Graaf M, Holewijn RM, Bisschop A, et al. Quantitative MRI in early intervertebral disc degeneration: T1rho correlates better than T2 and ADC with biomechanics, histology and matrix content. *PLoS One.* 2018 Jan 30;13(1):e0191442. doi: 10.1371/journal.pone.0191442. PMID: 29381716; PMCID: PMC5790235.
115. [https://www.leitlinien.de/themen/kreuzschmerz;](https://www.leitlinien.de/themen/kreuzschmerz;file:///C:/Users/tinap/Downloads/kreuzschmerz-2aufl-vers1-kurz.pdf)
file:///C:/Users/tinap/Downloads/kreuzschmerz-2aufl-vers1-kurz.pdf; (zitiert:17.5.2019, download um 11.20 uhr).
116. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>; 17.5.2019
117. Suthar P, Patel R, Mehta C, Patel N. MRI evaluation of lumbar disc degenerative disease. *J Clin Diagn Res.* 2015 Apr;9(4):TC04-9. doi: 10.7860/JCDR/2015/11927.5761. Epub 2015 Apr 1. PMID: 26023617; PMCID: PMC4437133.
118. <https://med.stanford.edu/jointgroup/Research/gagcest-sequenc.html>; 10.6.2019
119. Xiong X, Zhou Z, Figini M, Shangguan J, Zhang Z, et al. Multi-parameter evaluation of lumbar intervertebral disc degeneration using quantitative magnetic resonance imaging techniques. *Am J Transl Res.* 2018 Feb 15;10(2):444-454. PMID: 29511438; PMCID: PMC5835809.
120. Fortuniak J, Jaskólski D, Tybor K, Komuński P, Zawirski M. Rola glikozaminoglikanów i proteoglikanów w procesie degeneracji krążków międzykręgowych [Role of proteoglycans

- and glycosaminoglycans in the intervertebral disc degeneration]. *Neurol Neurochir Pol.* 2005 Jul-Aug;39(4):324-7. Polish. PMID: 16096938.
121. Urban JP. The role of the physicochemical environment in determining disc cell behaviour. *Biochem Soc Trans.* 2002 Nov;30(Pt 6):858-64. doi: 10.1042/bst0300858. PMID: 12440933.
 122. Humzah MD, Soames RW. Human intervertebral disc: structure and function. *Anat Rec.* 1988 Apr;220(4):337-56. doi: 10.1002/ar.1092200402. PMID: 3289416.
 123. Hideto Watanabe, Yoshihiko Yamada, Koji Kimata, Roles of Aggrecan, a Large Chondroitin Sulfate Proteoglycan, in Cartilage Structure and Function, *The Journal of Biochemistry*, Volume 124, Issue 4, October 1998, Pages 687–693, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022166>
 124. Silagi ES, Shapiro IM, Risbud MV. Glycosaminoglycan synthesis in the nucleus pulposus: Dysregulation and the pathogenesis of disc degeneration. *Matrix Biol.* 2018 Oct;71-72:368-379. doi: 10.1016/j.matbio.2018.02.025. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29501510; PMCID: PMC6119535.
 125. <https://www.biologie-seite.de/Biologie/Chondrozyt/>; 17.06.2019.
 126. Williams RJ, Tryfonidou MA, Snuggs JW, Le Maitre CL. Cell sources proposed for nucleus pulposus regeneration. *JOR Spine.* 2021 Nov 24;4(4):e1175. doi: 10.1002/jsp2.1175. PMID: 35005441; PMCID: PMC8717099.
 127. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanpää MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep.* 2021 Apr 1;6(1):e919. doi: 10.1097/PR9.0000000000000919. PMID: 33981936; PMCID: PMC8108595.
 128. Mwale F, Roughley P, Antoniou J. Distinction between the extracellular matrix of the nucleus pulposus and hyaline cartilage: a requisite for tissue engineering of intervertebral disc. *Eur Cell Mater.* 2004 Dec 15;8:58-63; discussion 63-4. doi: 10.22203/ecm.v008a06. PMID: 15602703.
 129. Hallman DM, Holtermann A, Björklund M, Gupta N, Nørregaard Rasmussen CD. Sick leave due to musculoskeletal pain: determinants of distinct trajectories over 1 year. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019 Nov;92(8):1099-1108. doi: 10.1007/s00420-019-01447-y. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31165308; PMCID: PMC6814632.
 130. Petersen J, Kirkeskov L, Hansen BB, Begtrup LM, Flachs EM, et al. Physical demand at work and sick leave due to low back pain: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019 May 22;9(5):e026917. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026917. PMID: 31122982; PMCID: PMC6537989.

131. Adams, Michael A. PhD*; Roughley, Peter J. PhD†. What is Intervertebral Disc Degeneration, and What Causes It?. *Spine*: August 15, 2006 - Volume 31 - Issue 18 - p 2151-2161
doi: 10.1097/01.brs.0000231761.73859.2c
132. Osti OL, Vernon-Roberts B, Moore R, Fraser RD. Annular tears and disc degeneration in the lumbar spine. A post-mortem study of 135 discs. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Sep;74(5):678-82. doi: 10.1302/0301-620X.74B5.1388173. PMID: 1388173.
133. Kranenburg HJ, Grinwis GC, Bergknut N, Gahrman N, Voorhout G, et al. Intervertebral disc disease in dogs - part 2: comparison of clinical, magnetic resonance imaging, and histological findings in 74 surgically treated dogs. *Vet J.* 2013 Feb;195(2):164-71. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.06.001. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22795604.
134. Latz D, Frenken M, Schiffner E, Knautz M, Quante WA, et al. Assessment of glycosaminoglycan content in intervertebral discs of patients with leg length discrepancy: A pilot study. *J Orthop.* 2019 Apr 8;16(5):363-367. doi: 10.1016/j.jor.2019.03.014. PMID: 31011249; PMCID: PMC6463742.
135. Zhou Z, Bez M, Tawackoli W, Giaconi J, Sheyn D, et al. Quantitative chemical exchange saturation transfer MRI of intervertebral disc in a porcine model. *Magn Reson Med.* 2016 Dec;76(6):1677-1683. doi: 10.1002/mrm.26457. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27670140; PMCID: PMC5561741.
136. Marinelli NL, Houghton VM, Muñoz A, Anderson PA. T2 relaxation times of intervertebral disc tissue correlated with water content and proteoglycan content. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Mar 1;34(5):520-4. doi: 10.1097/BRS.0b013e318195dd44. PMID: 19247172.
137. Müller-Lutz A, Schleich C, Pentang G, Schmitt B, Lanzman RS, et al. Age-dependency of glycosaminoglycan content in lumbar discs: A 3t gagcEST study. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Dec;42(6):1517-23. doi: 10.1002/jmri.24945. Epub 2015 May 12. PMID: 25970563.
138. Schleich C, Müller-Lutz A, Matuschke F, Sewerin P, Sengewein R, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer of lumbar intervertebral discs in patients with spondyloarthritis. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Oct;42(4):1057-63. doi: 10.1002/jmri.24877. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25758361.
139. Kos N, Gradisnik L, Velnar T. A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease. *Med Arch.* 2019 Dec;73(6):421-424. doi: 10.5455/medarh.2019.73.421-424. PMID: 32082013; PMCID: PMC7007629.
140. Munir, Sabrina BSc*; Freidin, Maxim B. PhD*; Rade, Marinko PhD†,‡; Määttä, Juhani PhD*,§; Livshits, Gregory PhD*,¶; et al. Endplate Defect Is Heritable, Associated With Low

- Back Pain and Triggers Intervertebral Disc Degeneration: A Longitudinal Study From TwinsUK. *SPINE*: November 1, 2018 - Volume 43 - Issue 21 - p 1496-1501
doi: 10.1097/BRS.0000000000002721
141. <https://doi.org/10.1002/jmri.20874>
 142. Guermazi A, Alizai H, Crema MD, Trattnig S, Regatte RR, Roemer FW. Compositional MRI techniques for evaluation of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Oct;23(10):1639-53. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.026. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26050864.
 143. Ogon I, Takebayashi T, Takashima H, Tanimoto K, Ida K, Yoshimoto M, Fujiwara H, Kubo T, Yamashita T. Analysis of chronic low back pain with magnetic resonance imaging T2 mapping of lumbar intervertebral disc. *J Orthop Sci*. 2015 Mar;20(2):295-301. doi: 10.1007/s00776-014-0686-0. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25649736.
 144. Umutlu L, Ladd ME, Forsting M, Lauenstein T. 7 Tesla MR imaging: opportunities and challenges. *Rofo*. 2014 Feb;186(2):121-9. doi: 10.1055/s-0033-1350406. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23996625.
 145. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Sep 1;26(17):1873-8. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011. PMID: 11568697.
 146. Pfirrmann, Christian W. A. MD*; Metzdorf, Alexander MD†; Zanetti, Marco MD*; Hodler, Juerg MD* and; Boos, Norbert MD†. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration. *Spine* 26(17):p 1873-1878, September 1, 2001.
 147. Urban JP, Winlove CP. Pathophysiology of the intervertebral disc and the challenges for MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Feb;25(2):419-32. doi: 10.1002/jmri.20874. PMID: 17260404.
 148. Schleich C, Müller-Lutz A, Zimmermann L, Boos J, Schmitt B, Wittsack HJ, Antoch G, Miese F. Biochemical imaging of cervical intervertebral discs with glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging: feasibility and initial results. *Skeletal Radiol*. 2016 Jan;45(1):79-85. doi: 10.1007/s00256-015-2251-0. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26377579.
 149. Schleich C, Müller-Lutz A, Eichner M, Schmitt B, Matuschke F, Bittersohl B, Zilkens C, Wittsack HJ, Antoch G, Miese F. Glycosaminoglycan Chemical Exchange Sättigungstransfer von lumbalen Bandscheiben bei gesunden Probanden. *Wirbelsäule (Phila Pa 1976)*. 2016 Jan;41(2):146-52. doi: 10.1097/BRS.0000000000001144. PMID: 26583472.
 150. An, Howard S. MD*; Anderson, Paul A. MD†; Haughton, Victor M. MD†; Iatridis, James C. MD‡; Kang, James D. MD§; Lotz, Jeffrey C. PhD||; Natarajan, Raghu N. MD*; Oegema,

Theodore R. Jr MD*; Roughley, Peter MD¶; Setton, Lori A. PhD**; Urban, Jill P. PhD††; Videman, Tapio MD, Dr. M.Sc‡‡; Andersson, Gunnar B.J. MD, PhD*; Weinstein, James N. DO§§. Introduction: Disc Degeneration: Summary. Spine 29(23):p 2677-2678, December 1, 2004. | DOI: 10.1097/01.brs.0000147573.88916.c6

151. Mwale F, Roughley P, Antoniou J. Distinction between the extracellular matrix of the nucleus pulposus and hyaline cartilage: a requisite for tissue engineering of intervertebral disc. Eur Cell Mater. 2004 Dec 15;8:58-63; discussion 63-4. doi: 10.22203/ecm.v008a06. PMID: 15602703.
152. ROBERTS, S BSc, PhD*; MENAGE, J*; URBAN, J P G BSc, PhD†. Biochemical and Structural Properties of the Cartilage End-Plate and its Relation to the Intervertebral Disc. Spine 14(2):p 166-174, February 1989.

Anhang

Patientenfragebogen

1.) Haben Sie Aktuell Schmerzen, wenn ja seit wann? ja nein

2.) Auf einer Skala von 1 bis 10, wie würden Sie Ihre Schmerzen klassifizieren?
(1=fast kein Schmerz ☺, 10=maximaler Schmerz ☹)? ja nein

3.) Haben Sie jemals Schmerzen gehabt, wenn ja wann? ja nein

4.) Welchen Beruf üben Sie aus, bzw. haben Sie ausgeübt? ja nein

5.) Haben/ hatten Sie schon einmal ein Trauma (Verletzung) der Wirbelsäule? ja nein

6.) Sonstige Expositionen der Wirbelsäule?
(Hochleistungssport, schwere körperliche Arbeit, etc.) ja nein

7.) Hatten Sie schon einmal Interventionen an der Wirbelsäule?
(OP, PRT, Spritzen, etc.) Wenn ja, was genau: ja nein

8.) Gibt es in Ihrer Familie Dispositionen der Wirbelsäule?
Wenn ja: Wer?, Was?, Wann? ja nein

9.) Ist bei Ihnen ein Wirbelsäulenschaden bekannt? (Prolaps, Protrusion, etc.)
Wenn ja, was genau und wo? ja nein

10.) Gibt es MRT-Voraufnahmen?
Wenn ja, würden Sie diese dem Institut zur Verfügung stellen? ja nein
ja nein



Patienten- und Probandeneinverständnis zur Teilnahme an der Studie:

MRT des Gelenkknorpels bei Gelenkerkrankungen

Hiermit bestätige ich, dass ich die Patienten- und Probandeninformation gelesen und in einer Aufklärung durch einen Arzt ausführlich und verständlich über die Bedeutung, Risiken und Tragweite der Untersuchung aufgeklärt worden bin. Ich habe darüber hinaus den Text der Probanden- und Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Untersuchung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

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 klinischen Untersuchung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Untersuchung teilnehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Untersuchung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie aufgezeichnet werden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Untersuchung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung an der Studie teilzunehmen werden alle personenbezogenen Daten unverzüglich gelöscht.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Untersuchung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich bin darüber informiert worden und einverstanden, dass meine Daten im Rahmen der Studie sowie in wissenschaftlichen Publikationen anonymisiert verwendet werden.

Name des Teilnehmers: _____, geb. _____

Teilnehmer-Nr.: _____

Düsseldorf, den Unterschrift Patient,-in/Proband,-in Unterschrift Arzt

Danksagung

Mein Dank gilt meinen Betreuern, Prof Dr. med. Gerald Antoch und PD Dr. med. Christoph Schleich, die mich in meinem wissenschaftlichen Streben gefördert, unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. C. Schleich, der mich ausgezeichnet betreut hat und mit dem ich freundschaftliche, konstruktive Gespräche führen konnte und der mir stets ein treuer Wegbegleiter während meines Promotionsvorhabens war.

Desweiteren danke ich allen Mitarbeitern/-innen am Institut für diagnostische und klinische Radiologie in Düsseldorf, die direkt oder indirekt mit an der Verwirklichung beteiligt waren. Insbesondere möchte ich Frau Erika Rädisch, Frau Anja Müller-Lutz, Prof. Jörg Wittsack und Prof. Günter Fürst nennen.

Ich danke meiner Familie und Freunden, insbesondere meinem Bruder, meiner besten Freundin Dr. med Fenna Post und meinem Mann, Tomasz Gucia, die mich stets unterstützt und bestärkt haben und in denen ich auch außerhalb der Klinik gute Gesprächspartner gefunden habe.

Der letzte Dank gilt den Probanden, die sich im Rahmen der Forschung und möglichen Weiterentwicklung dazu bereit erklärt haben, sich an dieser Studie zu beteiligen.