

Aus der Klinik für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ-Prof. Dr. med. Jörg Distler

Frequenz und Schwere von degenerativen Wirbelsäulenveränderungen in der unteren Brustwirbelsäule sowie der Lendenwirbelsäule bei Patienten mit Kalziumpyrophosphat-Arthropathie.

Dissertation

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

vorgelegt von
Jona Leander Kasfeld
2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Philipp Sewerin

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christian Rubbert

Meiner Familie

Zusammenfassung (Deutsch)

Die Kalziumpyrophosphat-Arthropathie (*Calcium pyrophosphate deposition disease*, [CPPD]) ist neben der Gicht eine der häufigsten Kristallarthropathien und kann sowohl periphere Gelenke als auch die Wirbelsäule betreffen, wobei das *Crowned Dens Syndrome* als hochakute Manifestation in der oberen HWS die prominenteste Beteiligung des Achsenenskeletts darstellt. Auch chronische Beteiligungen der gesamten Wirbelsäule wurden als häufig vorliegend vermutet, sind jedoch unzureichend untersucht. In dieser Arbeit wurden bildgebende Untersuchungen von Patienten mit bekannter CPPD bei begleitenden Degenerationen der Wirbelsäule untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Ziel war zu klären, ob CPPD das Auftreten von Degenerationen in Häufigkeit und Schwere begünstigt.

Retrospektiv wurden 140 Patienten mit CPPD sowie 99 Kontrollen mit degenerativer Wirbelsäulenerkrankung eingeschlossen. Analysiert wurden Röntgen-sowie MRT-Untersuchungen der unteren BWS sowie der gesamten LWS (Th7/8-L5/S1). Die Auswertung erfolgt auf Basis der Wirbelkörpereinheiten und wurde von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Wann immer mehrere Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten verfügbar waren, wurden diese für longitudinale Analysen herangezogen. Auftretende Diskrepanzen wurden im Konsensusverfahren gelöst.

Vakuumphänomene (VP) der Bandscheibe, Erosionen, Kalzifizierungen der Bandscheiben, Osteophyten und Abnahme der Bandscheibenhöhe in der Röntgenuntersuchung waren bei Patienten mit CPPD signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (13,3% vs. 5,5%, 13,6% vs. 3,2%, 16,5% vs. 5,2%, 73,5% vs. 59,8%, 67,9% vs. 61,1% betroffene WE). Progressionen zeigten sich in beiden Gruppen, wobei Erosionen der BWS und Kalzifizierungen der Bandscheibe der LWS in der Gruppe der CPPD bei kürzerer follow-up Zeit (Median (IQR) 1,9 (2,4) vs. 3,0 (3,1) Jahre) stärker progredient waren. In der Auswertung der MRTs zeigten sich signifikant mehr VP sowie Erosionen bei Patienten mit CPPD. In der MRT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Progression zwischen den beiden Gruppen

Diese Arbeit bestätigt, dass Degenerationen der BWS und LWS bei Patienten mit CPPD häufiger und schneller progredient sind als bei einer Kontrollgruppe mit degenerativer Wirbelsäulenerkrankung. Zukünftige Studien könnten prospektiv den Verlauf in der Bildgebung mit klinischen Parametern korrelieren.

Zusammenfassung (Englisch)

Calcium Pyrophosphate Deposition Disease (CPPD) is one of the most common crystalline arthropathies, along with gout, and can affect peripheral joints as well as the spine. Involvement of the odontoid region is known as Crowned Dens Syndrome, which may present with acute inflammatory pain and neck stiffness. Other spinal involvement including degenerative changes in the lower spine have been reported but very few systematic studies have been published. The objective of this study was to analyse the frequency of degenerative lesions in patients with CPPD in the thoracic and lumbar spine and to compare them with a control. The aim was to clarify, if CPPD leads to more frequent and more severe degeneration of the spine.

140 patients with CPPD and 99 controls with degenerative disease of the spine were retrospectively included. Radiographs and MRI of the lower thoracic and of the lumbar spine were reviewed by two independent readers. Discovertebral units Th7/8-L5/S1 were analysed for degenerative lesions and follow-up studies were assessed whenever available. Discrepancies were discussed and solved by consensus.

Intradiscal vacuum phenomenon (VP), erosions, disc calcification, osteophytes and disc height narrowing or loss were more frequent in patients with CPPD (13,3% vs. 5,5%, 13,6% vs. 3,2%, 16,5% vs. 5,2%, 73,5% vs. 59,8%, 67,9% vs. 61,1% affected discovertebral units). There was significant progression in both groups, however radiographic progression of erosions in the thoracic spine and disc calcification in the lumbar spine was present more frequently even though follow-up time was shorter for patients with CPPD (Median (IQR) 1,9 (2,4) vs. 3,0 (3,1) years). Assessment of MRI showed significantly more VP and Erosions for patients with CPPD. MRI showed no statistically significant difference in progression between the groups.

Degenerative changes of the lower spine are more frequent and more progressive in patients with CPPD than in patients with degenerative disease of the spine. Future research could link radiographic progression to clinical parameters.

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ALP	Alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass index
BS	Bandscheibe
BWS	Brustwirbelsäule
CDS	Crowned Dens Syndrome
CI	Konfidenzintervall
CPP	Calcium pyrophosphate crystals
CPPD	Calcium Pyrophosphate Deposition
CRF	Case report form
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DECT	Dual-Energy-Computertomographie
DIE	Dual energy index
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	European League against Rheumatism
HE	Hounsfield-Einheiten
HWS	Halswirbelsäule
IQR	Interquartilsbereich
LWS	Lendenwirbelsäule
MQC	Mitochondrial quality control
MRT	Magnetresonanztomographie
NPP1	Nucleosidpyrophosphatase 1
NRS	Numerische Ratingskala
NSAID	Non-steroid anti-inflammatory drug
OA	Osteoarthritis
OR	Odds-Ratio
PPi	Pyrophosphat
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RUB	Ruhruniversität Bochum

SD	Standartabweichung
SE	Spine-echo
SF	Synovialflüssigkeit
TE	Echo time
TLR4	Toll-like-receptor 4
TR	Repetition time
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VP	Vakuumphänomen
WE	Wirbelkörpereinheit

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die Wirbelkörpereinheit.....	13
Abb. 2: Erosionen der Wirbelkörperecken in der MRT	14
Abb. 3: Endplattendegeneration nach Modic	15
Abb. 4 Degenerationen der Bandscheibe nach Pfirrmann	16
Abb. 5 Skoliose	17
Abb. 6 Vakuumphänomen der Bandscheibe	18
Abb. 7 Kalzifizierungen der Bandscheibe.....	18
Abb. 8 Erosion der Wirbelkörperecke.....	19
Abb. 9: Bandscheibenhöhe	20
Abb. 10: Ventrale Spondylophyten.....	21
Abb. 11: Spondylolisthese.....	21
Abb. 12: Das Vorkommen von Vakuumphänomenen	27
Abb. 13: Das Vorkommen von Kalzifizierungen der Bandscheibe	29
Abb. 14: Das Vorkommen von Erosionen der Wirbelkörperecken	31
Abb. 15: Das Vorkommen von Osteophyten	33
Abb. 16: Das Vorkommen von Spondylolisthesen	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographie sowie verfügbare Bildgebung beider Gruppen	23
Tabelle 2: Verfügbarkeit klinischer Angaben und Parameter	24
Tabelle 3: Verfügbarkeit laborchemischer Parameter	24
Tabelle 4: Auswertung der klinischen Parameter	25
Tabelle 5: Auswertung der laborchemischen Parameter.....	25
Tabelle 6: Verfügbare Wirbelkörpereinheiten	26
Tabelle 7: Wirbelkörpereinheiten mit einem signifikanten Unterschied in der Anzahl der VP	28
Tabelle 8: Gesamtsumme der VP sowie die Summe in BWS und LWS	28
Tabelle 9: Wirbelkörpereinheiten mit einem signifikanten Unterschied in der Anzahl der Kalzifizierungen der Bandscheibe	29
Tabelle 10: Die Gesamtsumme der Kalzifizierung der Bandscheibe sowie die Summe in BWS und LWS	30
Tabelle 11: Wirbelkörpereinheiten mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Anzahl der Erosionen.....	31
Tabelle 12: Gesamtsumme der Erosionen sowie die Summe in BWS und LWS ..	32
Tabelle 13: Gesamtsumme der verengten/kollabierten Bandscheibenfächer sowie die Summe in BWS und LWS	33
Tabelle 14: Wirbelkörpereinheiten mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Anzahl der Osteophyten	34
Tabelle 15: Verfügbarkeit der Röntgenuntersuchungen für longitudinale Analysen	35
Tabelle 16: Progression der Läsionen in der Gruppe der <i>CPPD</i> in Summe.....	36
Tabelle 17: Wirbelkörpereinheiten mit statistisch signifikanten Progressionen einzelner Läsionen in der Gruppe der <i>CPPD</i>	36
Tabelle 18: Progression der Läsionen in der Kontrollgruppe in Summe	37
Tabelle 19: Wirbelkörpereinheiten mit statistisch signifikanten Progressionen einzelner Läsionen in der Kontrollgruppe.....	38
Tabelle 20 Verfügbare Wirbelkörpereinheiten in der ersten MRT-Untersuchung ..	38
Tabelle 21: Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung alle Wirbelkörpereinheiten	41
Tabelle 22: Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung nur BWS ...	41
Tabelle 23: Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung nur LWS ...	42

Tabelle 24: Univariate logistische Regression MRT-Untersuchung alle Wirbelkörpereinheiten	43
Tabelle 25: Univariate logistische Regression MRT-Untersuchung nur BWS	44
Tabelle 26: Univariate logistische Regression MRT-Untersuchung nur LWS	44
Tabelle 27: Multivariate logistische Regression mit signifikanten Variablen der univariaten Analyse.....	45
Tabelle 28: Multivariate logistische Regression mit Faktoren und Kovariablen $p \leq 0,25$	46

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Grundlagen und Nomenklatur-Was ist Chondrokalzinose?.....	1
1.2	Historischer Hintergrund	2
1.3	Epidemiologie	3
1.3.1	Allgemeine Daten	3
1.3.2	Axiale Manifestationen	4
1.4	Pathogenese und Ätiologie	4
1.4.1	Molekulare Pathogenese.....	4
1.4.2	Risikofaktoren und Komorbiditäten.....	5
1.5	Klinik und Manifestationen	6
1.6	Diagnostik	6
1.7	Therapie.....	7
1.8	<i>CPPD</i> der Wirbelsäule -Stand der Forschung.....	8
1.8.1	Akut progrediente Manifestationen	8
1.8.2	Chronische Manifestationen	9
1.9	Fragestellung und Zielsetzung	9
2	Methoden.....	11
2.1	Patientenkohorte und Vergleichsgruppe	11
2.2	Untersucher	12
2.3	Bildgebende Technik.....	12
2.4	Wirbelkörpereinheit als Referenzstandart	12
2.5	Auswahl der Scores	13
2.6	Beurteilung der Magnetresonanztomographie	13
2.6.1	Erosionen in Wirbelkörperecken.....	14
2.6.2	Degenerative Endplattenveränderungen nach Modic.....	14
2.6.3	Dehydratation der Bandscheiben nach Pfirrmann	16
2.7	Beurteilung der Röntgenaufnahmen	16

2.7.1	Skoliose	17
2.7.2	Das Vakuumphänomen (VP) der Bandscheibe	17
2.7.3	Kalzifizierungen der Bandscheibe	18
2.7.4	Erosionen der Wirbelkörpererecken	19
2.7.5	Bestimmung der Höhe der Bandscheibe	19
2.7.6	Osteophyten	20
2.7.7	Spondylolisthese	21
2.8	Ethikvotum	22
2.9	Statistik	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Demographie der Gruppen	23
3.2	Klinische und laborchemische Daten	24
3.2.1	Verfügbarkeit klinischer und laborchemischer Daten.....	24
3.2.2	Auswertung der klinischen und laborchemischen Daten	24
3.3	Auswertungen der ersten Röntgenuntersuchung.....	26
3.3.1	Verfügbarkeit der Wirbelkörpereinheiten	26
3.3.2	Vakuumphänomen	27
3.3.3	Kalzifizierungen der Bandscheibe	28
3.3.4	Erosionen der Wirbelkörpererecken	30
3.3.5	Höhe der Bandscheibe	32
3.3.6	Osteophyten	33
3.3.7	Spondylolisthese	34
3.3.8	Skoliose.....	35
3.4	Progression erste auf letzte Röntgenuntersuchung	35
3.4.1	Verfügbare Röntgenuntersuchungen.....	35
3.4.2	Progression in der Gruppe der <i>CPPD</i>	36
3.4.3	Progression in der Kontrollgruppe	37
3.4.4	Vergleich der Progressionsraten	38

3.5	Auswertungen MRT-Untersuchung	38
3.5.1	Zur Verfügung stehende MRT-Untersuchungen.....	38
3.5.2	Auswertung der ersten MRT-Untersuchung	39
3.5.3	Progression erste auf letzte MRT-Untersuchung.....	39
3.6	Diskrepanzen der Datensätze	40
3.7	Assoziation zu klinischen Parametern	40
3.7.1	Univariate logistische Regression.....	40
3.7.2	Multivariate logistische Regression	45
4	Diskussion	47
4.1	Bewertung und Einordnung der Ergebnisse.....	47
4.1.1	Einführung	47
4.1.2	Vakuumphänomene	47
4.1.3	Kalzifizierungen der Bandscheibe	47
4.1.4	Erosionen	48
4.1.5	Höhenminderungen der Bandscheibe	49
4.1.6	Osteophyten	49
4.1.7	Spondylolisthesen	50
4.1.8	Skoliose und Degenerationen nach Modic	50
4.1.9	Verteilungsmuster in der Wirbelsäule	50
4.1.10	Assoziation zu klinischen Charakteristika.....	50
4.2	Hypothesen zur Pathogenese	51
4.2.1	Einführung	51
4.2.2	Mechanische Schädigung	52
4.2.3	Die Rolle von Zytokinen in Chondrozytensubpopulationen	52
4.2.4	Seneszenz von Chondrozyten.....	53
4.2.5	Das NALP3 Inflammasom	53
4.2.6	Die Rolle von Immunzellen der angeborenen Immunität	53
4.2.7	Osteoklastenaktivität	54

4.3	Klinische Relevanz und Limitationen	54
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	56
6	Literaturverzeichnis	57

1 Einleitung

1.1 Grundlagen und Nomenklatur-Was ist Chondrokalzinose?

Unter dem Begriff Chondrokalzinose versteht man heute eine Hauptausprägung und bildgebenden Leitbefund der Kalziumpyrophosphat-Arthropathie [(engl.: *Calcium Pyrophosphate Deposition Disease (CPPD)*], einer Gruppe von Arthritiden, die akut oder chronisch verlaufen und durch die Ablagerung von Mikrokristallen in Gelenken oder der Wirbelsäule verursacht werden. Bis heute umgeben die Nomenklatur dieser Erkrankung mit ihren unterschiedlichen Subgruppen und Phänotypen Diskussionen [1]. Im Folgenden soll ein Überblick über die derzeit geltenden Begriffe und Definitionen gegeben werden. Der Begriff *CPPD* fungiert als Oberbegriff für alle Erkrankungen, die durch *calcium pyrophosphate crystals (CPP)* ausgelöst werden. Die prominenteste Manifestation dieser Erkrankung stellt die *acute CPP crystal arthritis* dar. Dieser früher als Pseudogicht bezeichnete Phänotyp der Erkrankung ist durch eine hochakute Synovitis eines oder mehrerer Gelenke gekennzeichnet. Chronisch verlaufende Arthritiden bei präsenten *CPPD* werden hingegen unter dem Begriff der *chronic CPP crystal inflammatory arthritis* zusammengefasst.

Liegen histologisch oder bildgebend sowohl Charakteristika der Osteoarthritis (OA) als auch *CPPD* vor, so wird dieser Phänotyp als *osteoarthritis (OA) with CPPD* bezeichnet. Asymptomatische Verläufe, etwa das Vorliegen von *CPPD* ohne Klinik als Zufallsbefund werden unter dem Begriff der *asymptomatic CPPD* zusammengefasst [2].

Der Begriff Chondrokalzinose, welcher irrtümlicherweise häufig zur Bezeichnung des akuten Krankheitsstadiums (= *acute CPP arthritis*/Pseudogicht) verwendet wird, bezeichnet lediglich die radiographisch sichtbaren *CPPD*, nicht aber eine klinische Manifestation [3]. Zwar können auch andere Kristallablagerungen Ursache einer Chondrokalzinose sein. Da jedoch in bis zu 95% der Fälle bei einer radiographischen sichtbaren Chondrokalzinose *CPPD* nachgewiesen werden können [4, 5], wird die Chondrokalzinose häufig als Surrogatparameter für *CPPD* verwendet. Wie sich solche *CPPD* radiographisch darstellen, soll an anderer Stelle beschrieben werden. Da diese Arbeit sich mit möglichen Manifestationen der *CPPD* an der Wirbelsäule beschäftigt, werden in den folgenden einleitenden Kapiteln diesbezügliche

Aspekte vertieft. Ein Überblick über das Krankheitsbild als Ganzes soll dennoch gegeben werden.

1.2 Historischer Hintergrund

Anders als bei der *CPPD* bzw. der Chondrokalzinose reichen Beschreibungen der Gicht, den prominentesten Vertreter der Kristallarthropathien, als eine der historisch am frühesten beschriebenen Erkrankungen tausende Jahre zurück [6]. Für die *CPPD* spezifische Beschreibungen finden sich erstmals im 19. sowie im frühen 20. Jahrhundert. So beschrieb etwa der Chirurg Robert Adams 1854 in einem Werk für die Chondrokalzinose typische Gelenkbefunde [7]. Erste Beschreibungen von Kalzifizierungen der Gelenkknorpel und Bandscheiben anhand von Röntgenaufnahmen gehen auf die 1920er und 1930er Jahre zurück [6]. Der Grundstein für unser heutiges Verständnis der Erkrankung wurde in den 1950er und 1960er Jahren gelegt. McCarty et al beschrieben 1962 erstmals den Nachweis von CPP Kristallen in Synovialflüssigkeit und prägten den Begriff der Pseudogicht [8]. Bereits einige Jahre zuvor hatten Žitnan et al familiäre Häufungen von Kalzifizierungen der Gelenke in Röntgenaufnahmen beschrieben und diese als Chondrokalzinose bezeichnet [6]. McCarty et al. führten in den Folgejahren umfangreiche Untersuchungen zu dem neuen Krankheitsbild durch und prägten die Nomenklatur und die Klassifikation für die folgenden Jahrzehnte. So unterschieden sie entsprechend der klinischen Präsentation zwischen Typ A-F der Erkrankung. Typ A bezeichnet dabei den „klassischen“ Phänotyp der Pseudogicht mit akuter Arthritis eines oder weniger Gelenke über wenige Tage bis Wochen. Typ B, als „*Pseudorheumatoid Arthritis*“ bezeichnet, beschreibt eine Arthritis in mehreren Gelenken wechselnder Lokalisation über Wochen bis Monate. Typ C, auch „Pseudoosteoarthritis“ genannt, bezeichnet einen langsam fortschreitenden degenerativen Verlauf der Erkrankung. Beim Typ C kommen dabei immer wieder auch akute Arthritiden vor, während der Typ D vor allem durch eine inflammatorische Komponente charakterisiert ist. Als Typ E bezeichneten McCarty et al. asymptomatische *CPPD*, die als Zufallsbefund in Röntgenaufnahmen entdeckt wurden. Als Typ F schließlich wurden Fälle mit begleitender Neuropathie ähnlich der Charcot-Arthropathie bezeichnet [9]. Obwohl diese Einteilung heute nicht mehr verwendet wird, ist sie ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zum heutigen Verständnis der Erkrankung und deren unterschiedlicher Phänotypen sowie Subgruppen.

1.3 Epidemiologie

1.3.1 Allgemeine Daten

Differenzierte Analysen über die Prävalenz der *CPPD* sowie den einzelnen Phänotypen existieren nicht. Die Prävalenzen, die im Folgenden diskutiert werden, ergeben sich aus dem Nachweis von Chondrokalzinose in Gelenken. Wie oben bereits beschrieben, bedeutet dies nicht, dass diese Patienten auch an einer klinisch symptomatischen *CPPD* erkrankt sind. Das Vorliegen von Chondrokalzinose wird dennoch häufig als Surrogatparameter verwendet. Umgekehrt kann nur bei einem Teil der Patienten mit klinisch relevanter *CPPD* auch eine Chondrokalzinose entdeckt werden [3]. Zudem ist zu bemerken, dass Schätzungen der Prävalenz sich unterscheiden, je nach Anzahl der untersuchten Gelenke, Durchschnittsalter der Kohorten und eingesetzter Bildgebungsmodalität. Neame und Kollegen beschäftigten sich mit der Prävalenz der Chondrokalzinose anhand von Röntgenbildern des Knies nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Schmerzen im Knie. Diese wurde demnach auf 4,5% geschätzt. In den einzelnen Altersgruppen variierte die Prävalenz mit 3,7% bei den Patienten zwischen 55 und 59 Jahren und über 17% in der Gruppe der 80-84-Jährigen stark [10]. Wilkins und Kollegen beschrieben bei älteren Patienten eine Prävalenz der Chondrokalzinose von 44% in der Gruppe der über 84-Jährigen [11]. Neben dem Alter scheinen auch weitere Faktoren wie etwa ein verminderter Body-Mass-Index (BMI) oder das Vorliegen von Osteoarthritis mit dem Auftreten von Chondrokalzinose assoziiert zu sein [12].

Weitere Komorbiditäten sowie Risikofaktoren und deren Zusammenhang mit der *CPPD* werden weiter unten behandelt. Ramonda und Kollegen analysierten zusätzlich zu Röntgenaufnahmen des Knies auch solche des Beckens und bestimmten eine Prävalenz der Chondrokalzinose von 10% [13]. Unter Hinzunahme von Röntgenaufnahmen der Handgelenke sowie der Metacarpophalangealgelenke stieg die Prävalenz sogar auf 13,7% [14]. Es ist zu erwarten, dass solche Schätzungen der Prävalenz unter zusätzlicher Verwendung weiterer Bildgebungsmodalitäten wie der Computertomographie (CT) oder der Sonographie noch höher ausfallen [15]. Cho und Kollegen untersuchten im Jahre 2018 erstmals prospektiv die Inzidenz der Chondrokalzinose des Knies an einer Population der Allgemeinbevölkerung. Die kumulative Inzidenz lag in dieser Kohorte aus 4543 Probanden mit einem mittleren *Follow-up* von 8,4 Jahren bei 2,7%. Hierfür wurden Röntgenaufnahmen des Knies analysiert [16]. Die Inzidenz der *acute CPP crystal arthritis* ist unbekannt, Daten aus

Frankreich, welche die Anzahl der jeweils behandelten Patienten analysieren, suggerieren jedoch, dass sie ähnlich häufig ist wie die Gicht [15, 17].

1.3.2 Axiale Manifestationen

Manifestationen der Chondrokalzinose im bzw. am axialen Skelett sind bisher nicht systematisch untersucht, sie scheinen jedoch ebenfalls häufig zu sein. Chang und Kollegen sowie Shirazian und Kollegen beschäftigten sich in den Jahren 2013 sowie 2014 [18, 19] mit der Prävalenz der Chondrokalzinose am axialen Skelett. Demnach fand sich bei 12,5% der Patienten, die eine CT der Halswirbelsäule aufgrund eines Traumas bekamen, Chondrokalzinose in der atlantoaxialen Region [18]. Im Sternoclaviculargelenk wurde bei 17,2% der Patienten Chondrokalzinose beschrieben [19].

1.4 Pathogenese und Ätiologie

1.4.1 Molekulare Pathogenese

Obwohl noch kein Gesamtbild der molekularen Mechanismen, die bei der Entwicklung der *CPPD* eine Rolle spielen gezeichnet werden konnte, gibt es umfangreiche Erkenntnisse über beteiligte Moleküle und die chemischen Vorgänge. Anders als bei der Gicht hängt die Bildung von Kristallen bei *CPPD* nicht mit dem Löslichkeitsprodukt, sondern mit einem speziellen Milieu, welches die Chondrozyten im Gelenknorpel umgibt, zusammen. Teil dieses Milieus sind etwa spezielle extrazellulär gelegene Vesikel, die in besonderem Maße an der Entstehung der *CPP* Kristalle beteiligt sind [3, 20]. Zentral für die Bildung von *CPP* Kristallen ist die extrazelluläre Konzentration von anorganischem Pyrophosphat (PPi) [3, 21]. Von Bedeutung sind also solche Faktoren, die an der Synthese sowie am Abbau von extrazellulärem PPi beteiligt sind. Extrazelluläres PPi wird durch die *nucleosidepyrophosphatase* (NPP1) aus *Adenosintriphosphat* (ATP) produziert [22]. Ein großer Teil dieses ATPs stammt aus den Chondrozyten und gelangt über das Transportprotein ANKH in den Extrazellulärraum [23]. Der Abbau des PPi hingegen erfolgt durch alkalische Phosphatasen [3]. Dass die oben genannten Stoffwechselwege zentrale Rollen in der molekularen Genese der *CPPD* spielen, wird durch Erkrankungen mit deren Fehlfunktion unterstrichen. So führen *gain of function* Mutationen im Gen des ANKH Proteins mit konsekutiv erhöhtem extrazellulärem ATP sowie PPi-Spiegel zur seltenen familiären Form der *CPPD* [24]. Die Hypophosphatasie, die mit einer verminderten Funktion der alkalischen Phosphatase und demnach verringertem Abbau

von PPI einhergeht, scheint ebenfalls mit der Ausbildung von *CPPD* assoziiert zu sein [25]. Die aus Calcium und PPI gebildeten CPP Kristalle führen dann über verschiedene Mechanismen wie etwa eine Aktivierung des NALP3-Inflammasoms und der konsekutiven Bildung von proinflammatorischem Interleukin-1 β [26] zu einer Entzündung des Gelenks. Hinzu kommt die mechanische Wirkung der Kristalle auf die Gelenkoberflächen, die zu Läsionen des Knorpels führt [27].

1.4.2 Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die oben beschriebene familiäre Form der *CPPD* macht nur einen kleinen Teil der Erkrankungen aus. Deutlich häufiger tritt die *CPPD* sporadisch auf und hat eine klare Assoziation mit dem Alter [3]. Neben dem Alter gibt es zahlreiche weitere Faktoren, die mit der Erkrankung assoziiert sind. Kleiber Balderrama und Kollegen analysierten 2017 über 25.000 Patienten mit *CPPD*. Dabei wurden systematisch Komorbiditäten und Risikofaktoren untersucht [28]. Zu den Charakteristika mit den stärksten Assoziationen zur *CPPD* zählten dabei vor allem metabolische Erkrankungen. Der Hyperparathyreoidismus hat darunter die stärkste Assoziation zur *CPPD*, was sich durch die Beeinflussung des Calciumhaushaltes gut erklären lässt. Weitere metabolische Erkrankungen, die eine Assoziation zur *CPPD* aufweisen sind die Hämochromatose sowie die Hypomagnesiämie [28]. Beide Konstitutionen scheinen einen Einfluss auf den Pyrophosphatstoffwechsel zu haben [3]. Osteoarthritis ist ebenfalls stark mit der *CPPD* assoziiert. Hier gibt es jedoch deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Gelenken. So gibt es klare Assoziationen zwischen Chondrokalzinose und Osteoarthritis an den Hand- und Kniegelenken. Für die Hüftgelenke konnte ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt werden [29]. Trauma bzw. Operationen erhöhen ebenfalls das Risiko für die Entwicklung einer Chondrokalzinose. So beschrieben Doherty und Kollegen an 100 Patienten, die eine unilaterale Menishektomie des Knies erhielten, dass 20% nach Jahren eine Chondrokalzinose des operierten Knies entwickelten. Bei den nicht operierten Knien wurde nur in 4% der Fälle eine Chondrokalzinose nachgewiesen [30]. Eine Arbeit von Abhishek et al konnte außerdem eine Assoziation von niedriger kortikaler Knochenmineraldichte, Kalzifikationen der Gefäße und des Weichgewebes mit dem Vorliegen von Chondrokalzinose des Knies nachweisen [12]. Diskutiert wird darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen der Gabe bestimmter Medikamente wie etwa Schleifendiuretika [31] und dem Auftreten von *acute CPP crystal arthritis*.

1.5 Klinik und Manifestationen

Insgesamt manifestieren sich der größte Teil der *CPPD* als akute oder chronische Arthritis. Die prominenteste Manifestation der *CPPD* ist die *acute CPP crystal arthritis*, die sich typischerweise durch eine akut beginnende Arthritis eines oder mehrerer Gelenke mit Überwärmung, Schwellung und Rötung des betroffenen Gelenkes präsentiert [3]. Am häufigsten betroffen sind in absteigender Reihenfolge das Kniegelenk, das Handgelenk und das Sprunggelenk. Bei etwa 60% der Patienten ist ein Gelenk betroffen, mehr als drei betroffene Gelenke sind bei der *acute CPP crystal arthritis* selten [32]. Die häufigste Begleitsymptomatik ist Fieber, welches bei etwa der Hälfte der Patienten auftritt. Kopfschmerzen und Schwindel treten ebenfalls auf. Während der akute Gichtanfall in der Regel wenige Tage bis eine Woche andauert, kann eine *acute CPP crystal arthritis* Wochen bis Monate persistieren [3, 32]. Die chronische Verlaufsform der *CPPD* ähnelt stark der Osteoarthritis, unterscheidet sich jedoch durch die Häufigkeit akuter entzündlicher Schübe sowie durch das Ausmaß der Gelenkzerstörung. Letztere fällt bei der chronischen *CPPD* stärker aus [3]. Die *CPPD* kann darüber hinaus eine Manifestation annehmen, welcher der rheumatoiden Arthritis stark ähnelt. Betroffen sind dabei dann die Carpometacarpalgelenke sowie die proximalen Interphalangealgelenke II und III [33]. Weitere, seltenere Manifestationen der *CPPD* betreffen die Wirbelsäule. Solche Manifestationen werden weiter unten in einem eigenen Kapitel beschrieben.

Untersuchungen an großen Kohorten zeigten zudem kürzlich, dass Patienten mit *acute CPP crystal arthritis* ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben. So erhöhte sich das Risiko für ein nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis bereits nach einer Episode von *acute CPP crystal arthritis* um den Faktor zwei [34].

1.6 Diagnostik

Obwohl gegenwärtig intensiv an der Identifizierung von Klassifikationskriterien der *CPPD* geforscht wird [35], existieren aktuell keine einheitlichen Algorithmen für die Diagnostik der *CPPD*. Die im Folgenden beschriebenen diagnostischen Mittel werden kombiniert und im Kontext der klinischen Symptomatik interpretiert. Insbesondere bei jüngeren Patienten mit Verdacht auf *CPPD* wird außerdem ein Screening nach metabolischen Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus empfohlen [2]. Der von der *European League against Rheumatism* (EULAR) empfohlene Goldstandard

der Diagnostik der *CPPD* ist der direkte mikroskopische Nachweis von CPP Kristallen in der Synovialflüssigkeit (SF) [2]. Diese stellen sich als rhomboide doppelbrechende Kristalle dar, welche unter Licht in der Polarisationsmikroskopie durch ihr charakteristisches Verhalten identifiziert werden können [3].

Der Nachweis von *CPPD* kann ebenfalls bildgebend erfolgen. Mögliche Modalitäten stellen dabei die Computertomographie (CT), die *Dual-Energy-Computertomographie* (DECT), die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie das konventionelle Röntgen dar [36]. Tedeschi et al. publizierten im Juni 2022 Definitionen für den Nachweis von *CPPD* in den o.g. Bildgebungsmodalitäten, welche in Zukunft der Entwicklung von diagnostischen Kriterien und Klassifikationskriterien dienen sollen [36].

In der konventionellen Röntgenuntersuchung stellen sich *CPPD* demnach als lineare oder gepunktete Verschattungen dar. In der CT stellen sich *CPPD* als lineare oder gepunktete Kalzifizierungen mit einer Dichte unter 300 Hounsfield-Einheiten (HE) dar. In der DECT sind die *CPPD* zusätzlich durch einen *dual energy index* (DEI) zwischen 0.016 und 0.044 sowie einem Z von 8.5-10 charakterisiert. Die oben genannten Charakteristika können sich im Bereich des hyalinen Knorpels, des Faserknorpels, der Synovialmembran, der Gelenkkapsel, sowie innerhalb von Sehnen oder Entesen finden [36]. Darüber hinaus ist auch die Sonographie eine reliable Bildgebungsmodalität [37]. In der Sonographie stellen sich die *CPPD* streifig echo-reich im Bereich der Knorpel dar [3]. Untersuchungen einer internationalen Forschungsgruppe in den letzten Jahren konnten zeigen, dass die Sonographie eine hohe Genauigkeit im Nachweis von *CPPD* besitzt [37, 38]. Von Filipou und Kollegen wurde 2016 die Sonographie sowie der Nachweis von CPP Kristallen aus SF gegen den histologischen Nachweis aus Operationspräparaten als Referenzstandard getestet. Die Sonographie war hier dem Nachweis aus SF nicht unterlegen [39].

1.7 Therapie

Bis heute existieren keine kausalen Therapien für die verschiedenen Manifestationsformen der *CPPD*. In der klinischen Praxis liegt der Fokus daher auf der Kontrolle der Symptome und der Eindämmung der entzündlichen Aktivität [3]. Zu den etablierten Therapien zählen *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), Glucocorticoide in intravenöser, intraartikulärer, intramuskulärer oder oraler Applikationsform, Colchicin sowie die klassischen Immunsuppressiva Methotrexat und

Hydroxychloroquin [40]. Ferner finden in den letzten 10 Jahren zunehmend auch Biologicals wie der Interleukin-1 Antagonist Anakinra experimentell Verwendung im Management der therapierefraktären *CPPD* [41].

1.8 *CPPD* der Wirbelsäule -Stand der Forschung

Es gibt zahlreiche unterschiedliche Ausprägungen der *CPPD* der Wirbelsäule. Das Spektrum der Manifestationen reicht dabei von hochakuten bis zu chronischen oder asymptomatischen Verläufen [42]. Dabei können alle Bereiche der Wirbelsäule von der Halswirbelsäule (HWS) über die Brustwirbelsäule (BWS) bis zur Lendenwirbelsäule (LWS) betroffen sein [5, 42]. Manifestationen der *CPPD* der Wirbelsäule sind bisher vor allem aus Case-Reports, Fallserien und kleinen retrospektiven Studien ohne Kontrollgruppen bekannt. Umfassende Untersuchungen mit großen Patientenkollektiven und Kontrollgruppen existieren nicht.

1.8.1 Akut progrediente Manifestationen

Ein Großteil dieser Beschreibungen schildert akute Verläufe der *CPPD*, welche sich vor allem in der Halswirbelsäule manifestieren. Der prominenteste Vertreter darunter ist das *Crowned Dens Syndrome* (CDS), welches sich unter anderem mit Nackenschmerzen [43], Nackensteifigkeit und Fieber [44], erhöhten Entzündungsparametern [45] und neurologischen Ausfällen [46] präsentieren kann. Dieses erstmals 1985 [47] beschriebene Krankheitsbild hat seine Ursache in Kalzifikationen, welche den Dens axis kronenförmig umgeben und sich in der Schnittbildgebung auf das Ligamentum transversum des Atlas projizieren [36]. Aufgrund der klinischen Präsentation des CDS, stellt es eine wichtige Differentialdiagnose der Meningitis oder auch der Polymyalgia rheumatica bei alten Patienten dar [48]. *CPPD* kommen in der Halswirbelsäule darüber hinaus im zervikokraniellen Übergang [49] sowie im Atlantoaxialgelenk [50] vor und treten dort vor allem als raumfordernde Massen mit klinischen Symptomen in Erscheinung. Ein weiterer typischer Ort für die Ablagerung von *CPPD* in der Wirbelsäule ist das Ligamentum flavum. Solche Ablagerungen manifestieren sich häufig mit neurologischen Ausfällen und können je nach Höhe der Läsion zu akuten zervikalen [51, 52], thorakalen [53] oder lumbalen [42] Myelopathien führen. Auch *CPPD* der Bandscheiben kommen vor und können sich akut als sterile Spondylodiscitis manifestieren [54]. Darüber hinaus können *CPPD* sich in vielen weiteren Strukturen des axialen Skeletts wie den Facettengelenken [55]

oder sogar als intradurale Massen mit direkter Rückenmarksaffektion [56] manifestieren.

1.8.2 Chronische Manifestationen

Die Rolle von CPP Kristallen bei Entstehung und Fortschreiten von chronischen Erkrankungen der Wirbelsäule wie der degenerativen Bandscheibenerkrankung ist noch weitgehend unklar. Bekannt ist jedoch aus bildgebenden Studien, dass die *CPPD* in der Wirbelsäule multisegmentale Degenerationen der Bandscheiben verursachen kann [5]. Diese stellen sich unter anderem mit Läsionen der Wirbelkörper, Sklerose der Wirbelkörperendplatten, Abnahme der Höhe des Bandscheibenfaches und der Bildung von Osteophyten dar [5, 42]. Kalzifizierungen der Bandscheibe sind ebenfalls ein Merkmal von *CPPD* der Wirbelsäule. Richards und Kollegen beschrieben bei 21 von 67 Patienten mit Chondrokalzinose Kalzifizierungen des *Anulus fibrosus* in lateralen Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule. Das Segment L2/3 war dabei am häufigsten betroffen [57]. Darüber hinaus wurde beschrieben, dass Destruktionen durch *CPPD* zu Erosionen, Spondylolisthese sowie zu Bandscheibenvorfällen führen können [42]. Auch histologische Untersuchungen an Operationspräparaten der Wirbelsäule bestätigten, dass sich CPP Kristalle chronisch in der Wirbelsäule einlagern können. Demnach zeigten 3,1% bis 12,6% der Bandscheiben, die chirurgisch aufgrund von Bandscheibenvorfällen oder im Rahmen von Wirbelfusionen reseziert wurden, *CPPD* [58-60].

Aus Untersuchungen an peripheren Gelenken bekannt, dass sich Patienten mit degenerativen Erkrankungen der Gelenke plus *CPPD* von Patienten, die nur an degenerativen Gelenkerkrankungen leiden, unterscheiden. Demnach scheinen bei Patienten mit zusätzlichen *CPPD* andere Gelenke betroffen, mehr Osteophyten vorhanden und mehr Zeichen der Inflammation zu finden zu sein [2].

1.9 Fragestellung und Zielsetzung

Unter 1.8 wurde dargestellt, dass sich *CPPD* in der Wirbelsäule bilden können und dort akut entzündliche sowie chronische Beschwerden verursachen. Darüber hinaus wurde dargestellt, dass sich CPP Kristalle ebenso chronisch in Strukturen der Wirbelsäule einlagern können und dort wahrscheinlich für Degenerationen mitverantwortlich sind. In anderen Lokalisationen, vor allem peripher, scheinen solche Einlagerungen die Ausprägung und den Verlauf von degenerativen Gelenkerkrankungen zu beeinflussen. Ob sich Patienten mit *CPPD* von solchen Patienten

unterscheiden, die an degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen leiden aber keine *CPPD* haben, ist bisher unklar. Es existieren keine Studien, die diese Fragestellung anhand einer Kontrollgruppe systematisch untersuchen. In dieser Arbeit wurde eine Kohorte von Patienten mit *CPPD* mit einer Kohorte mit Patienten ohne *CPPD* verglichen. Dabei sollten

(1) Unterschiede in der Häufigkeit und

(2) Unterschiede in der Schwere von degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule bestimmt werden.

2 Methoden

2.1 Patientenkohorte und Vergleichsgruppe

Bei allen in dieser Promotionsarbeit eingeschlossenen Fällen handelt es sich um Patienten, welche sich zwischen 2014 und 2020 im Rheumazentrum Ruhrgebiet in Herne in Behandlung befanden. Insgesamt wurden 239 Fälle, darunter 140 Patientenfälle mit der Diagnose Chondrokalzinose, sowie 99 Fälle als Kontrollgruppe retrospektiv eingeschlossen und analysiert. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit Osteoarthritis der Wirbelsäule eingeschlossen.

Einschlusskriterien der 140 Patientenfälle waren:

1. Die Diagnose *CPPD* bzw. Chondrokalzinose nach ICD10.
2. Das Vorhandensein von Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule in anterior-posteriorem Strahlengang sowie im lateralen Strahlengang, welche nach der Diagnosestellung angefertigt wurden.

Einschlusskriterien der 99 Kontrollfälle waren:

1. Die Diagnose Osteoarthritis der Wirbelsäule nach ICD10.
2. Das Vorhandensein von Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule in anterior-posteriorem Strahlengang sowie im lateralen Strahlengang, welche nach der Diagnosestellung angefertigt wurden.

Das Vorhandensein von MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule war optional.

Ausschlusskriterien beider Gruppen waren:

1. Das Vorhandensein anderer entzündlicher Wirbelsäulenerkrankungen.

Die Gruppe der 140 Patientenfälle werden im Folgenden als „*CPPD*“ bezeichnet, die Gruppe der 99 Kontrollfälle wird als „Kontrolle“ bezeichnet. Von allen Patienten wurden Röntgenaufnahmen analysiert. MRT-Aufnahmen wurden, wann immer vorhanden, analysiert. Lagen *follow-up* Aufnahmen sowohl der Röntgenaufnahmen als auch der MRT-Aufnahmen vor, wurden diese ebenfalls analysiert. Die Kohorten wurden unabhängig bereits vorher zusammengestellt. Dazu wurden Krankheitsanamnese, laborchemische Befunde sowie die bildgebenden Befunde erhoben und gelistet. Die Erfassung der Patienten erfolgte anonymisiert in einem *Case Report*

Form (CRF). Dazu bekam jeder Patient eine laufende Patientenummer. Für die retrospektive Verfolgung der Daten wurde die Zuordnung der Nummern zu dem Patientennamen in einer Passwort-geschützten Datei gespeichert. Die Aufnahmen der Bildgebung wurden verblindet an J. Kasfeld und K. Klavdianou, im Folgenden als Untersucher bezeichnet, übergeben. Die Analyse der Bildgebung wurde von den zwei Untersuchern unabhängig durchgeführt, sodass zwei Datensätze entstanden. Auftretende Diskrepanzen wurden im Konsensusverfahren gelöst.

2.2 Untersucher

Beide Untersucher verfügen über Erfahrung in der Analyse sowohl von Röntgenaufnahmen als auch von MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule. Vor Beginn der Analyse der Studiendaten wurden beide Reader an unabhängigen Röntgen und MRT-Aufnahmen trainiert. Supervidiert wurde das Training durch Univ.-Prof. Xenofon Baraliakos, welcher über jahrelange Erfahrung in der Durchführung bildgebender Studien verfügt.

2.3 Bildgebende Technik

Konventionelle Röntgenbilder der LWS wurden mit lateralem sowie antero-posteriom Strahlengang angefertigt mit Fokus der Segmente Th7-S1. Die Bilder wurden in stehender Position angefertigt.

Die MRT-Aufnahmen wurden mit einem 1,5T Gerät der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) angefertigt. Für alle Aufnahmen wurden standardisierte Aufnahmetechniken verwendet. Es wurden sagittale Aufnahmen mit folgenden Sequenzen verwendet:

T1-gewichtete *spine-echo* (SE) Sequenz (*repetition time* (TR)/*echo time* (TE) 500/14-20 ms, Schichtdicke 3-4mm).

T2-gewichtete SE Sequenz (TR/TE 3590-6430/62-103 ms, Schichtdicke 3 mm).

2.4 Wirbelkörperereinheit als Referenzstandart

Um die Vergleichbarkeit und Wiederauffindbarkeit der Läsionen zu gewährleisten, wurden alle im folgenden beschriebenen Auswertungen standardisiert pro Wirbelkörperereinheit (WE) vorgenommen. Als Wirbelkörperereinheit definiert sich die Region zwischen zwei virtuellen Linien durch die Mitte zweier benachbarter Wirbelkörper. Zu einer WE gehört folglich die kaudale Hälfte des zur Bandscheibe kranial

gelegenen Wirbelkörpers, die Bandscheibe selbst sowie die kraniale Hälfte des kaudal zur Bandscheibe gelegenen Wirbelkörpers, siehe Abb. 1.

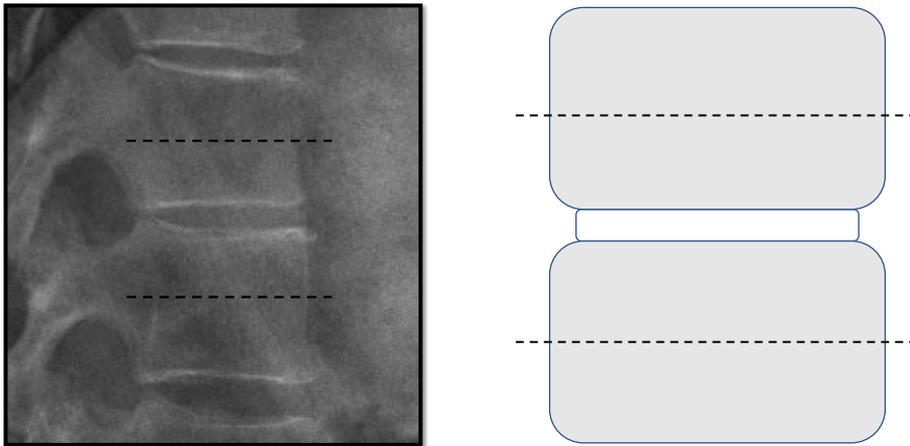


Abb. 1: Die Wirbelkörpereinheit

Links: WE zwischen den schwarzen gestrichelten Linien. Rechts: Schematische Darstellung, WE zwischen den schwarzen gestrichelten Linien.

Diese Definition wurde sowohl für die Bewertung der MRT-Aufnahmen als auch für die Bewertung der Röntgenaufnahmen gewählt. Analysiert wurden die WE Th7/8 bis L5/S1. Wirbelkörpereinheiten, welche durch Fremdmaterial oder starke Überlagerungen oder Artefakte nicht beurteilbar waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Segmente welche abgeschnitten oder nur teilweise abgebildet waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Solche Segmente wurden mit der Variable *N* kodiert.

2.5 Auswahl der Scores

Über die genauen Manifestationen chronischer *CPPD* Einlagerungen in der Wirbelsäule ist wenig bekannt. Unter 1.8 wurden bekannte bildgebende Korrelate der *CPPD* der Wirbelsäule dargestellt. Die Ergebnisse dieser Recherche wurden in der Arbeitsgruppe diskutiert. Anschließend wurden die in dieser Arbeit verwendeten Scores im Konsens ausgewählt. Ziel war es, sowohl spezifische Korrelate der *CPPD* als auch bildgebende Charakteristika von degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen generell zu untersuchen. Die Scores werden unter 2.6 und 2.7 dargestellt.

2.6 Beurteilung der Magnetresonanztomographie

Zur Beurteilung der degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule in der MRT wurden etablierte Scores der bildgebenden Forschung verwendet. Beurteilt wurden sagittale Aufnahmen in der T1-Wichtung sowie in der T2-Wichtung. Die Aufnahmen

der Magnetresonanztomographie wurden auf das Vorliegen folgender Parameter untersucht:

2.6.1 Erosionen in Wirbelkörpererecken

Erosionen in Wirbelkörpererecken wurden mithilfe der T1-Sequenzen in sagittalen Aufnahmen in der MRT untersucht. Als Erosionen wurden Diskontinuitäten der Knochenkortikalis der Wirbelkörpererecken in Kombination mit einer Signalabsenkung der umgebenden Spongiosa im Sinne eines Ödems gewertet, siehe Abb. 2.

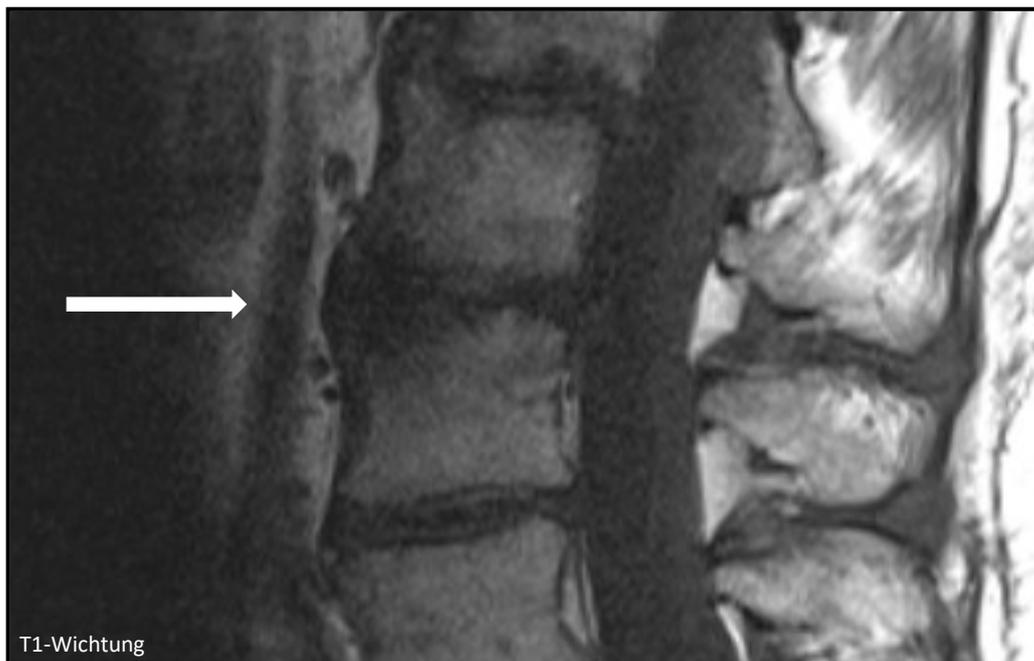


Abb. 2: Erosionen der Wirbelkörpererecken in der MRT

Sagittale Darstellung, T1-Wichtung. Dicker weißer Pfeil: Erosionen der Vorderkanten von LWK 2/3

Die Erfassung erfolgte binär:

0 = keine Erosionen

1 = mindestens eine Erosion

2.6.2 Degenerative Endplattenveränderungen nach Modic

Degenerative Veränderungen der Wirbelkörperendplatten wurden nach Modic bewertet [61]. Hierfür wurden die T1-Sequenzen mit den T2-Sequenzen in sagittalen Aufnahmen verglichen. Gezählt wurden solche Läsionen, welche den Wirbelkörper von ventral nach dorsal durchziehen und nicht lediglich an die Ecken assoziiert sind. Stellte sich eine Läsion hypointens in der T1-Sequenz und hyperintens in der T2-Sequenz dar, so wurde diese Läsion als Modic I bezeichnet. Stellte sich eine Läsion

hyperintens in der T1-Sequenz und iso-bis hyperintens in der T2-Sequenz dar, so wurde sie als Modic II bezeichnet. Stellte sich eine Läsion sowohl in der T1-Sequenz als auch in der T2-Sequenz hypointens dar, so wurde sie als Modic III bezeichnet. Siehe dazu auch Abb. 3.

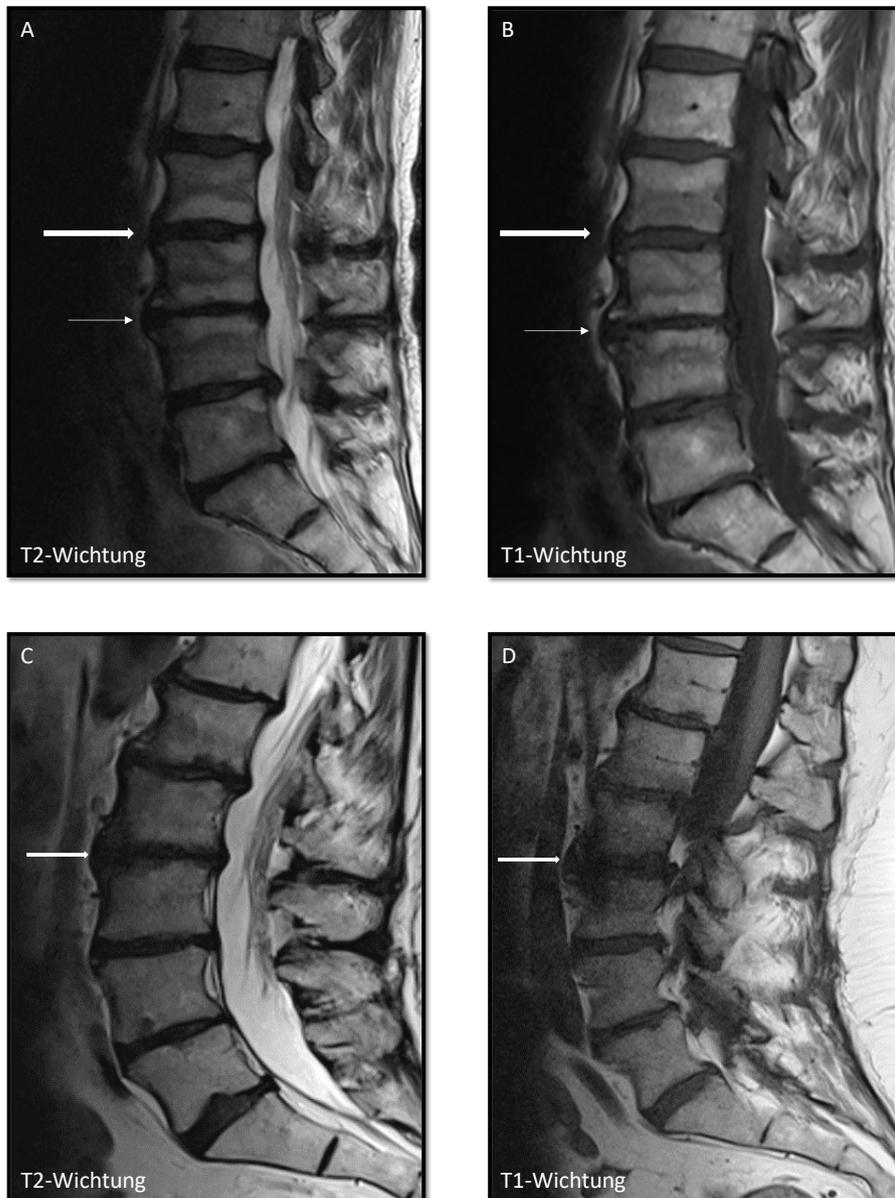


Abb. 3: Endplattendegeneration nach Modic

MRT sagittal: A/B: Modic 1 (Dicker Pfeil), Modic 2 (dünner Pfeil), C/D: Modic 3.

Die Kodierung wurde wie folgend vorgenommen:

0 = keine Läsion im Sinne der Modic-Klassifikation

1 = Modic I Läsion

2 = Modic II Läsion

3 = Modic III Läsion

2.6.3 Dehydratation der Bandscheiben nach Pfirrmann

Degenerative Veränderungen der Bandscheiben im Sinne einer Dehydratation wurden nach der gängigen Klassifikation nach Pfirrmann für die Beschreibung von Degenerationen in den lumbalen Bandscheiben erfasst. Diese nimmt eine Einteilung der Degeneration in die Grade 1-5 vor [62]. Hierfür wurden T2-Sequenzen in sagittalen Aufnahmen analysiert. Grad 1: Die Bandscheibe ist homogen und stark hyperintens. Die Höhe der Bandscheibe ist normal. Grad 2: Die Bandscheibe ist inhomogen, bei weiterhin insgesamt hypertintensem Signal. Nucleus und Anulus sind klar voneinander abgrenzbar. Grad 3: Die Bandscheibe ist inhomogen und hat ein abgeschwächtes graues Signal bei normaler oder leicht verminderter Höhe der Bandscheibe. Grad 4: Die Bandscheibe ist inhomogen bei starkem Signalverlust. Anulus und Nucleus sind nicht mehr abgrenzbar. Die Höhe der Bandscheibe ist vermindert. Grad 5: Der Zwischenwirbelraum ist kollabiert. Die Bandscheibe hat ein schwarzes Signal, Nucleus und Anulus sind nicht mehr abgrenzbar. Siehe dazu auch Abb. 4.

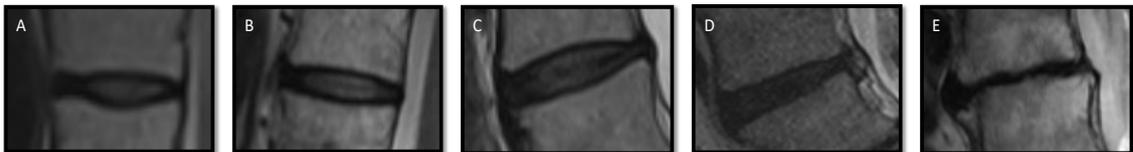


Abb. 4 Degenerationen der Bandscheibe nach Pfirrmann

MRT, sagittal, T2-Wichtung. Degenerationen der Bandscheiben: A-E entsprechen Grad 1-5.

Die Kodierung wurde wie folgend vorgenommen:

1 = Pfirrmann Grad 1

2 = Pfirrmann Grad 2

3 = Pfirrmann Grad 3

4 = Pfirrmann Grad 4

5 = Pfirrmann Grad 5

2.7 Beurteilung der Röntgenaufnahmen

Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule liegen in anterior-posteriorem sowie lateralem Strahlengang vor. Bei der Beurteilung von Läsionen wurden die a.p. sowie die

lateralen Aufnahmen miteinander verglichen, um mögliche Überlagerungen zu identifizieren. Die Röntgenaufnahmen wurden ebenfalls je Wirbelkörpereinheit beurteilt.

2.7.1 Skoliose

Ob eine Skoliose vorliegt oder nicht wurde an den frontalen Röntgenaufnahmen erfasst. Als Skoliose erfasst wurden deutlich sichtbare Rotationen der Wirbelsäule mit konsekutiver Krümmung in der Röntgenaufnahme, siehe Abb. 5.



Abb. 5 Skoliose

Röntgen der Wirbelsäule. Linkskonvexe Skoliose der Lendenwirbelsäule

Die Kodierung erfolgte binär:

0 = keine Skoliose

1 = Skoliose

2.7.2 Das Vakuumphänomen (VP) der Bandscheibe

Als VP wurden Gaseinschlüsse der Bandscheibe gewertet, die als schwarze Hypertransparenzen zur Darstellung kommen [63], siehe Abb. 6.

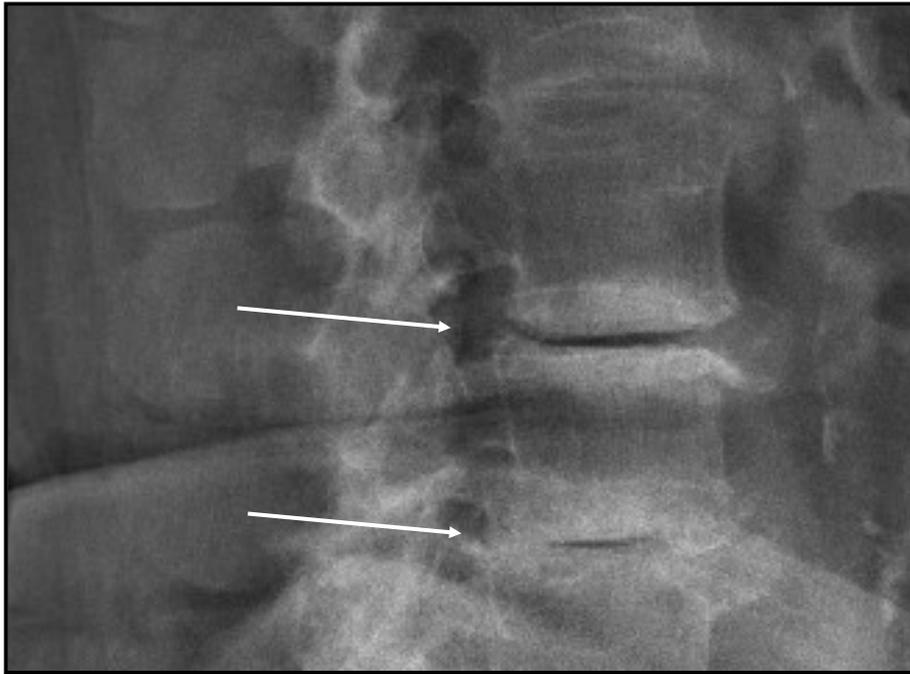


Abb. 6 Vakuumphänomen der Bandscheibe

Seitliches Röntgen der Wirbelsäule. Weiße Pfeile: Vakuumphänomen in Segment L3/4 und L4/5.

Die Erfassung erfolgte binär:

0 = kein VP

1 = VP vorhanden

2.7.3 Kalzifizierungen der Bandscheibe

Kalzifizierungen der Bandscheibe stellen sich röntgendicht im Zwischenwirbelraum dar. Waren diese Röntgendensitäten eindeutig nicht Osteophyten oder Kalkablagerungen der Aorta zuzuordnen, wurden sie als Kalzifizierungen der Bandscheibe gewertet (Abb. 7).



Abb. 7 Kalzifizierungen der Bandscheibe

Seitliche Ansicht einer WE. Weißer Pfeil: Kalzifizierung im ventralen Teil der Bandscheibe.

Die Erfassung der Kalzifizierungen erfolgte binär:

0 = keine Kalzifizierung der Bandscheibe

1 = Kalzifizierung der Bandscheibe

2.7.4 Erosionen der Wirbelkörpererecken

Erosionen der Wirbelkörpererecken wurden an lateralen Röntgenaufnahmen bewertet. Als Erosionen wurden Kortikalisdiskontinuitäten der Wirbelkörpererecken gewertet (Abb. 8).

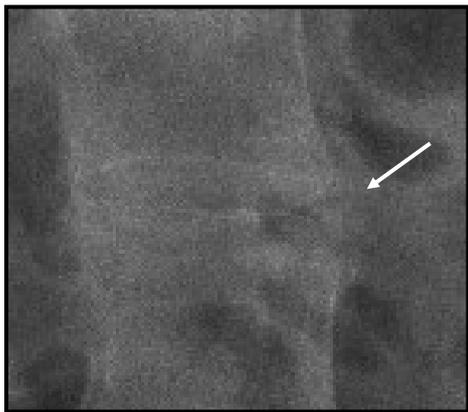


Abb. 8 Erosion der Wirbelkörpererecke

Seitliche Ansicht einer WE. Weißer Pfeil: Erosion der ventral-kranialen Wirbelkörpererecke.

Die Erfassung erfolgte binär:

0 = keine Erosion

1 = mindestens eine Erosion

2.7.5 Bestimmung der Höhe der Bandscheibe

Die Höhe der Bandscheiben wurde an lateralen Röntgenaufnahmen bestimmt. Sie erfolgte semiquantitativ in drei Schritten. Dabei wurde zwischen normal, Verengung und kollabiert unterschieden. Normal bezeichnete eine physiologische Höhe der Bandscheibe, als kollabiert wurde ein kompletter Kollaps des Segmentes im Sinne einer Verschmelzung zweier Wirbelkörper gewertet. Als Verengung wurden alle relativen, nicht im Rahmen physiologischer Höhenunterschiede der Bandscheiben erkläraren, Abnahmen der Bandscheibenhöhe gewertet. Normal, Verengung, kollabiert sind vergleichend Abb. 9 zu entnehmen.

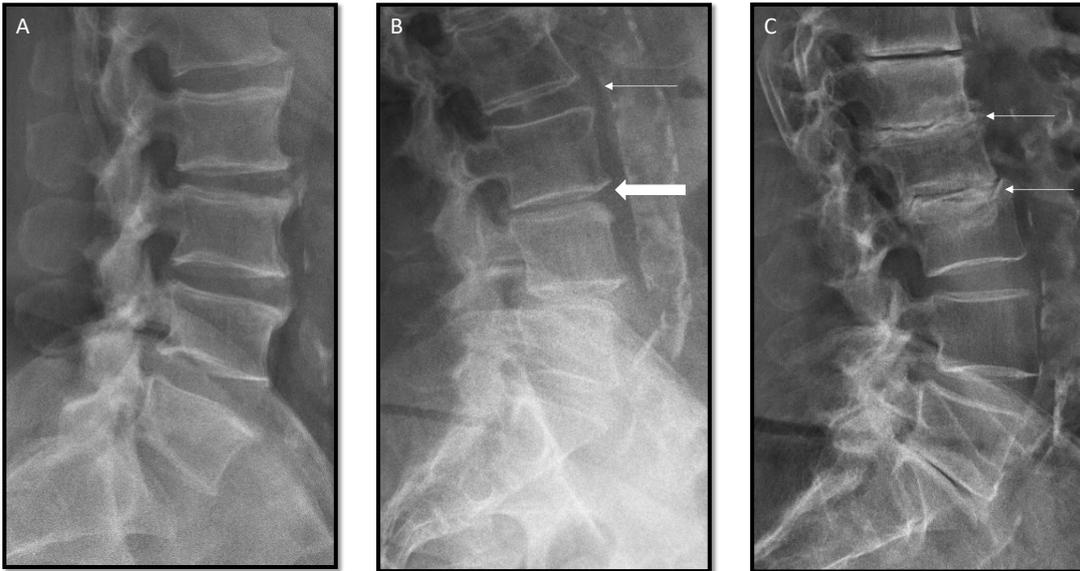


Abb. 9: Bandscheibenhöhe

Röntgen der LWS seitlich. A: normale Höhe aller dargestellten Bandscheiben. B: Verengung LWK 3/4 (Dicker Pfeil, zum Vergleich normale Höhe der Bandscheibe LWK 2/3 (dünner Pfeil). C: kollabiert (dünne Pfeile).

Die Erfassung wurde wie folgt vorgenommen:

0 = normal

1 = Verengung

2 = kollabiert

2.7.6 Osteophyten

Als Osteophyten wurden alle knöchernen Neubildungen gewertet, die horizontal von den Wirbelkörpererecken ausgehen (Abb. 10).



Abb. 10: Ventrale Spondylophyten

Ventrale Spondylophyten in LWK 4/5 (weiße Pfeile).

Die Erfassung erfolgte binär:

0 = kein Osteophyt

1 = mindestens ein Osteophyt

2.7.7 Spondylolisthese

Als Spondylolisthese wird eine ventral-dorsaler Versatz zweier Wirbelkörper zueinander bezeichnet (Abb. 11).

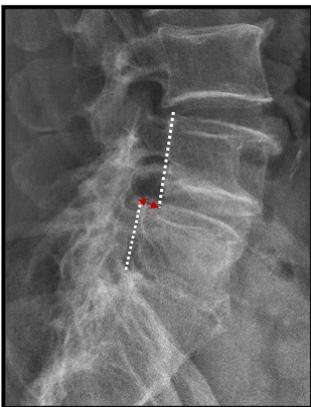


Abb. 11: Spondylolisthese

Versatz der Wirbelkörperhinterkanten (gepunktete Linien) durch den roten Pfeil gekennzeichnet.

Die Erfassung von Spondylolisthese in einem Segment erfolgte binär:

0 = keine Spondylolisthese

1 = Spondylolisthese

2.8 Ethikvotum

Da sämtliche verwendete Daten im Rheumazentrum Ruhr erhoben wurden, ist die Ethik-Kommission der Ruhr Universität Bochum (RUB) zuständig. Das Aktenzeichen des Ethikvotums lautet: 21-7432. Es bestanden keine Bedenken.

2.9 Statistik

Die Merkmale der Patienten wurden mithilfe von deskriptiver Statistik analysiert. Zur Auswertung wurde die Software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Version 28.0) verwendet. Kategorische Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie dargestellt. Kontinuierliche Daten, welche normal verteilt waren wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) aufgeführt. Waren solche Daten nicht normal verteilt wurden sie als Median mit Interquartilsbereich (IQR) dargestellt. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test miteinander verglichen. Zum Vergleich von kontinuierlichen Variablen in unabhängigen Stichproben, welche nicht normal verteilt waren, wurde der Mann-Whitney U Test verwendet. In abhängigen Stichproben wurde zum Vergleich von kategorialen Variablen der Chi-Quadrat Test verwendet. In abhängigen Stichproben wurden kontinuierliche Variablen, welche nicht normal verteilt waren, mittels Wilcoxon Test verglichen. Ergebnisse wurden dann als signifikant erachtet, wenn das Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ war.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie der Gruppen

Es wurden anhand der unter 2.1 genannten Kriterien 140 Patienten mit *CPPD* sowie 99 Patienten mit *DDD* als Kontrollgruppe eingeschlossen. Detaillierte klinische Daten sind Abschnitt 3.2 zu entnehmen. In der Geschlechterverteilung zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem Anteil der Frauen von 80% für die Gruppe der *CPPD* sowie 79,8% für die Kontrollgruppe. Die Patienten mit *CPPD* waren durchschnittlich älter als die der Kontrollgruppe ($74,4 \pm 9,9$ Jahre gegenüber $71 \pm 6,2$ Jahre, $p=0,003$). Die Verfügbarkeit der bildgebenden Untersuchungen der beiden Gruppen kann Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Demographie sowie verfügbare Bildgebung beider Gruppen

Parameter	<i>CPPD</i> (n=140)	Kontrolle (n=99)
Weiblich, n (%)	112 (80)	79 (79,8)
Alter, Jahre, Mittelwert \pm SD	$74,4 \pm 9,9$	$71 \pm 6,2$
1 Röntgen verfügbar, n	140	99
≥ 2 Röntgen verfügbar, n	29	46
MRT verfügbar, n	48	43
<i>CPPD</i> : Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, SD: Standardabweichung, MRT: Magnetresonanztomographie		

3.2 Klinische und laborchemische Daten

3.2.1 Verfügbarkeit klinischer und laborchemischer Daten

Nicht bei allen Patienten der *CPPD*-sowie der Kontrollgruppe waren alle klinischen sowie laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt der Erhebung verfügbar. Tabelle 2 und 3 zeigen die Verfügbarkeit der jeweiligen Parameter in den beiden Gruppen.

Tabelle 2: Verfügbarkeit klinischer Angaben und Parameter

Parameter	Verfügbarkeit <i>CPPD</i>	Verfügbarkeit Kontrolle
Symptombdauer bis zum ersten Röntgen	140/140	99/99
NRS	135/140	95/99
BMI	88/140	73/99
DXA der LWS	90/140	92/99
DXA der Hüfte	84/140	87/99

NRS: numerische Ratingskala, BMI: Body Mass Index, DXA: Dual Energy X-ray Absorption, *CPPD*: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease

Tabelle 3: Verfügbarkeit laborchemischer Parameter

Parameter	Verfügbarkeit <i>CPPD</i>	Verfügbarkeit Kontrolle
CRP	137/140	93/99
ESR	137/140	91/99
Calcium	136/140	93/99
25-OH-Vitamin D	98/140	73/99
Phosphat	136/140	89/99
ALP	137/140	93/99
Kreatinin	137/140	93/99
TSH	134/140	87/99

CRP: C-reaktives Protein, ESR: Erythrozytensedimentationsrate, ALP: alkalische Phosphatase, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, *CPPD*: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease

3.2.2 Auswertung der klinischen und laborchemischen Daten

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Symptombdauer bis zur Anfertigung der ersten Röntgenaufnahme zwischen den beiden Gruppen. Diese lag im Median (IQR) bei 2,5 (7,4) für die Gruppe der *CPPD* sowie im Median (IQR) bei 3,6 (8,1) Jahren für die Kontrollgruppe, $p=0,012$. Für alle weiteren Parameter zeigten

sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, siehe hierfür Tabelle 4 und Tabelle 5.

Tabelle 4: Auswertung der klinischen Parameter

Parameter	CPPD n=140	Kontrolle n=99	p-Wert
Symptombdauer bis zum ersten Röntgen, Jahre, Median (IQR)	2,5 (7,4)	3,6 (8,1)	0,012
NRS, Median (IQR)	7 (2)	8 (3)	0,1
BMI, Median (IQR)	27,65 (8,2)	28,4 (6,5)	0,437
BMI, n (%)			
-----Untergewicht	1 (1,1)	2 (2,7)	0,662
-----Normalgewicht	25 (28,4)	14 (19,2)	
-----Übergewicht	30 (34,1)	31 (42,5)	
-----Adipositas	32 (36,4)	26 (35,6)	
DXA LWS Wert, Median (IQR)	-0,45 (2,7)	-0,2 (2,5)	0,83
DXA LWS Resultat, n (%)			
-----normal	54 (60)	59 (64,1)	0,48
-----Osteopenie	23 (25,6)	25 (27,2)	
-----Osteoporose	13 (14,4)	8 (8,7)	
DXA Hüfte, Wert, Median (IQR)	-1,6 (1,3)	-1,2 (1,6)	0,1
DXA Hüfte Resultat n (%)			
-----normal	20 (23,8)	21 (35,6)	0,24
-----Osteopenie	47 (56)	42 (48,3)	
-----Osteoporose	17 (20,2)	14 (16,1)	
IQR: Interquartilsbereich, NRS: numerische Ratingskala, BMI: Body Mass Index, DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry, CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, LWS: Lendenwirbelsäule			

Tabelle 5: Auswertung der laborchemischen Parameter

Parameter	CPPD n=140	Kontrolle n=99	p-Wert
CRP, mg/dl, Median (IQR)	0,5 (1,7)	0,4 (0,95)	0,45
CRP normal, n (%)	67 (48,9)	49 (52,7)	0,57
-----erhöht, n (%)	70 (51,1)	44 (47,3)	
ESR, Median (IQR)	17 (23)	18 (26)	0,97
ESR normal, n (%)	75 (54,7)	53 (58,2)	0,6
-----erhöht, n (%)	62 (45,3)	38 (41,8)	

Calcium, mmol/l, Median (IQR)	2,35 (0,14)	2,36 (0,69)	0,75
Calcium erniedrigt, n (%)	5 (3,7)	4 (4,3)	
-----normal, n (%)	126 (92,6)	87 (93,5)	0,852
-----erhöht, n (%)	5 (3,7)	2 (2,2)	
25-OH-Vitamin D, ng/ml, Median (IQR)	27,5 (24,25)	29 (26)	0,45
25-OH-Vitamin D erniedrigt, n (%)	35 (35,7)	21 (28,8)	0,34
-----erhöht, n (%)	63 (64,3)	52 (71,2)	
Phosphat, mg/dl, Median (IQR)	3,5 (0,7)	3,3 (0,9)	0,08
ALP, IU/L, Median (IQR)	74 (30)	75 (35)	0,86
Kreatinin, mg/dl, Median (IQR)	0,9 (0,3)	0,9 (1,9)	0,79
TSH, IU/L, Median (IQR)	1,28 (1,01)	1,25 (1,16)	0,23
TSH erniedrigt, n (%)	6 (4,5)	2 (2,3)	
-----normal, n (%)	127 (94,8)	83 (95,4)	0,44
-----erhöht, n (%)	1 (0,7)	2 (2,3)	
CRP: C-reaktives Protein, ESR: Erythrozytensedimentationsrate, ALP: Alkalische Phosphatase, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, <i>CPPD</i> : Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease			

3.3 Auswertungen der ersten Röntgenuntersuchung

3.3.1 Verfügbarkeit der Wirbelkörperereinheiten

Aufnahmebedingt waren Wirbelkörperereinheiten in der Röntgenuntersuchung nicht abgebildet oder durch Artefakte oder Fremdmaterial überlagert. Solche Wirbelkörperereinheiten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. In Tabelle 6 sind die Anzahl der zur Verfügung stehenden Segmente für die beiden Gruppen aufgeführt.

Tabelle 6: Verfügbare Wirbelkörperereinheiten

Wirbelkörperereinheit	<i>CPPD</i> verfügbar n/140	Kontrolle verfügbar n/99
T7/8	4	2
T8/9	18	10
T9/10	65	36
T10/11	124	75
T11/12	138	96
T12/L1	138	97
L1/2	138	99
L2/3	137	99

L3/4	137	96
L4/5	134	96
L5/S1	138	97
Σ (T7/8-T12/L1)	487	316
Σ (L1/2-L5/S1)	684	487
Σ	1171	803
<i>CPPD</i> : Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease		

Ausgewertet wurden in Summe 1171 WE von 140 Patienten mit *CPPD* sowie 803 WE von 99 Patienten der Kontrollgruppe. Dabei waren in der Gruppe der *CPPD* 487 WE in der BWS und 684 WE in der LWS verfügbar. In der Kontrollgruppe waren 316 WE in der BWS und 487 WE in der LWS verfügbar.

3.3.2 Vakuumphänomen

Für jede der erfassten WE zeigten sich in der Gruppe der *CPPD* prozentuell mehr Vakuumphänomene als in der Kontrollgruppe. Die Verteilung der Vakuumphänomene sowie der Anteil der betroffenen WE kann Abbildung 12 entnommen werden. In der WE T7/8 wurde weder in der Gruppe der *CPPD* noch in der Kontrollgruppe ein VP beobachtet. In der Kontrollgruppe fanden sich darüber hinaus in den WE T6/8 und T9/10 keine VP. Prozentuell am häufigsten von einem VP betroffen war in beiden Gruppen die WE L4/5 (*CPPD*: 22,4% und Kontrolle: 13,5%).

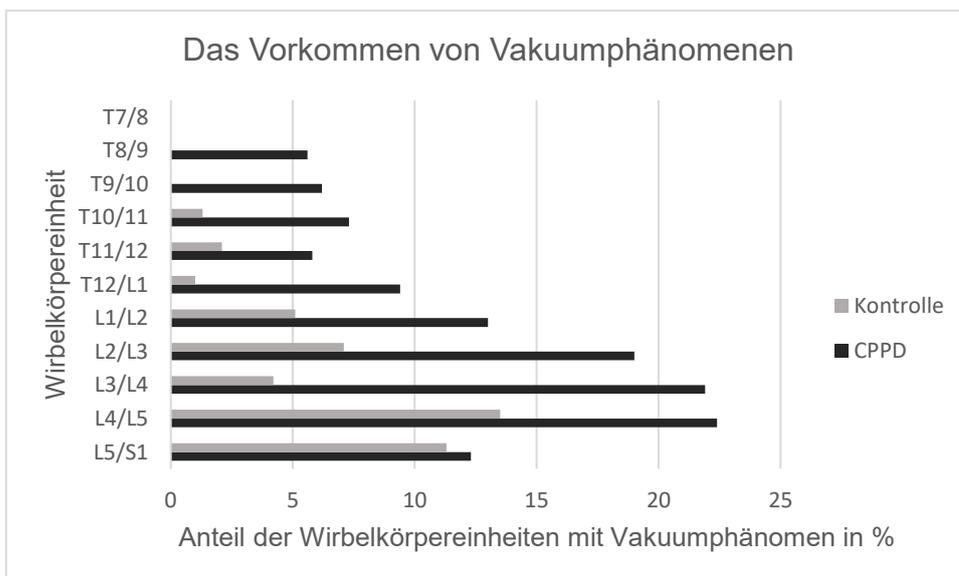


Abb. 12: Das Vorkommen von Vakuumphänomenen

Nicht für allen in Abbildung 12 dargestellten WE war der Unterschied der beiden Gruppen signifikant. Die Gruppe der *CPPD* zeigte in insgesamt 4 WE signifikant mehr Vakuumphänomene im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darunter fanden sich die

meisten VP im Segment L3/4. Alle WE, welche einen signifikanten Unterschied zeigten, sind in der Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Wirbelkörpereinheiten mit einem signifikanten Unterschied in der Anzahl der VP

Wirbelkörpereinheit	Anzahl VP bei <i>CPPD</i> , n (%)	Anzahl VP bei Kontrolle, n (%)	p-Wert
T12/L1	13 (9,4)	1 (1)	0,007
L1/2	18 (13)	5 (5,1)	0,04
L2/3	26 (19)	7 (7,1)	0,009
L3/4	30 (21,9)	13 (13,5)	<0,001

CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, VP: Vakuumphänomen

Tabelle 8: Gesamtsumme der VP sowie die Summe in BWS und LWS

Wirbelkörpereinheiten	Anzahl VP bei <i>CPPD</i> , n (%)	Anzahl VP bei Kontrolle, n (%)	p-Wert
T7/8-T12/L1	35 (7,2)	4 (1,3)	0,05
L1/2-L5/S1)	121 (17,7)	40 (8,2)	0,008
Σ	156 (13,3)	44 (5,5%)	0,003

CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, VP: Vakuumphänomen

In Summe fanden sich in der Gruppe der *CPPD* signifikant mehr VP als in der Kontrollgruppe [*CPPD*: 156/1171 (13,3%) der WE betroffen vs. Kontrolle: 44 (5,5%) der WE betroffen, $p=0,003$]. Die LWS war in beiden Gruppen häufiger von einem VP betroffen. Die genaue Summe der VP in BWS und LWS können Tabelle 8 entnommen werden.

3.3.3 Kalzifizierungen der Bandscheibe

Für jede der erfassten WE zeigten sich in der Gruppe der *CPPD* prozentuell mehr Kalzifizierungen der Bandscheibe als in der Kontrollgruppe. In WE T7/8 wurde in keiner der beiden Gruppen eine Kalzifizierung der Bandscheibe beobachtet. In den Segmenten T7/8-T10/11 wurden darüber hinaus in der Kontrollgruppe keine Kalzifizierungen der Bandscheibe beobachtet. Prozentuell am häufigsten beobachtet wurden Kalzifizierungen der Bandscheibe in der WE L3/4. Hier zeigten sich in der Gruppe der *CPPD* in 24,8% der WE und für die Kontrollgruppe in 9,4% der WE Kalzifizierungen der Bandscheibe. Die Verteilung der Kalzifizierungen der Bandscheibe sowie der Anteil der betroffenen WE ist in Abbildung 13 dargestellt.

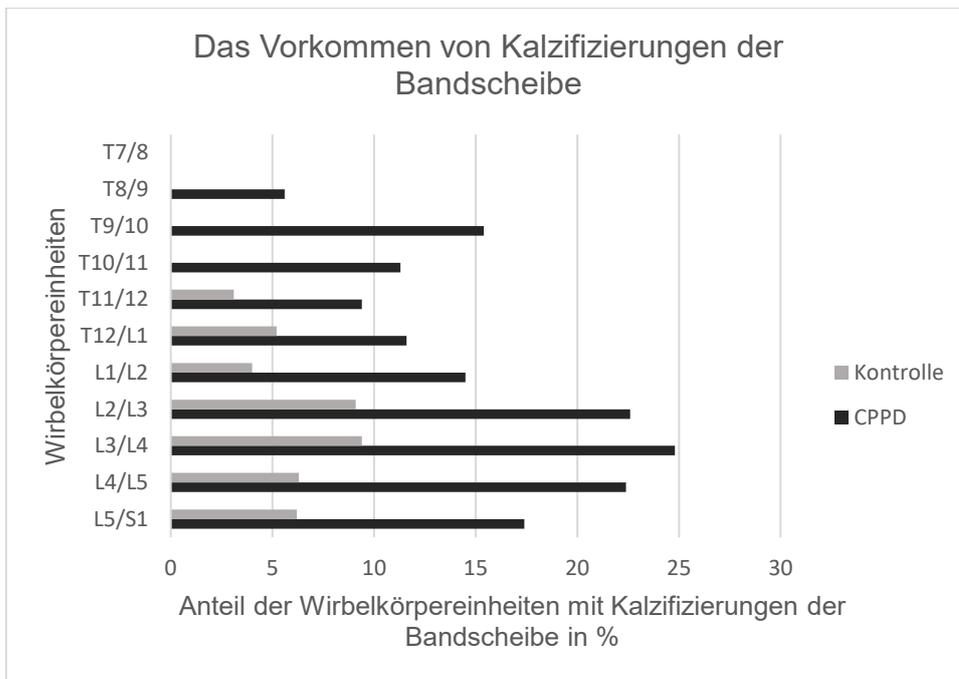


Abb. 13: Das Vorkommen von Kalzifizierungen der Bandscheibe

Nicht für alle in Abbildung 13 dargestellten WE war der prozentuelle Unterschied zwischen den Gruppen signifikant. Die einzelnen WE, in welchen sich ein signifikanter Unterschied zeigte, sind in Tabelle 9 aufgeführt. Insgesamt zeigten sich 7 WE mit einem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Kalzifizierungen der Bandscheibe.

Tabelle 9: Wirbelkörpereinheiten mit einem signifikanten Unterschied in der Anzahl der Kalzifizierungen der Bandscheibe

Wirbelkörpereinheit	Anzahl Kalzifizierungen der BS bei CPPD, n (%)	Anzahl Kalzifizierungen der BS bei Kontrolle, n (%)	p-Wert
T9/10	10 (15,4)	0 (0)	0,013
T10/11	14 (11,3)	0 (0)	0,003
L1/2	20 (14,5)	4 (4)	0,009
L2/3	31 (22,6)	9 (9,1)	0,006
L3/4	34 (24,8)	9 (9,4)	0,003
L4/5	30 (22,4)	6 (6,3)	0,001
L5/S1	24 (17,4)	6 (6,2)	0,011

CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, BS: Bandscheibe

Tabelle 10: Die Gesamtsumme der Kalzifizierung der Bandscheibe sowie die Summe in BWS und LWS

Wirbelkörper-einheiten	Anzahl Kalzifizierungen der BS bei <i>CPPD</i> , n (%)	Anzahl Kalzifizierungen der BS bei Kontrolle, n (%)	p-Wert
T7/8-T12/L1	54 (11,1)	8 (2,5)	<0,001
L1/2-L5/S1	139 (20,3)	34 (7)	<0,001
Σ	193 (16,5)	42 (5,2)	<0,001
<i>CPPD</i> : Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, BS: Bandscheibe			

Auch in Summe zeigten sich in der Gruppe der *CPPD* signifikant mehr Kalzifizierungen der BS als in der Kontrollgruppe [*CPPD*: 193/1171 (16,5%) der WE betroffen vs. Kontrolle: 42/803 (5,2 %) der WE betroffen, $p < 0,001$]. Auch die Kalzifizierungen der BS waren in der LWS in beiden Gruppen häufiger als in der BWS. Die entsprechenden Verteilungen der Kalzifizierungen der BS in BWS und LWS können Tabelle 10 entnommen werden.

3.3.4 Erosionen der Wirbelkörpererecken

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich in der Gruppe der *CPPD* in jeder der untersuchten WE prozentuell mehr Erosionen der Wirbelkörpererecken als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen wurde im Segment T7/8 keine Erosionen beobachtet. In der Kontrollgruppe wurden darüber hinaus in den Segmenten T8/9, T9/10, T10/11 sowie L2/3 keine Erosionen der Wirbelkörpererecken beobachtet. In beiden Gruppen zeigten sich prozentuell am meisten Erosionen in der WE L4/5 (*CPPD*: 24,6% der WE betroffen und Kontrolle: 12,5% der WE betroffen). Der Anteil der WE, der jeweils eine Erosion zeigte, ist Abbildung 14 zu entnehmen.

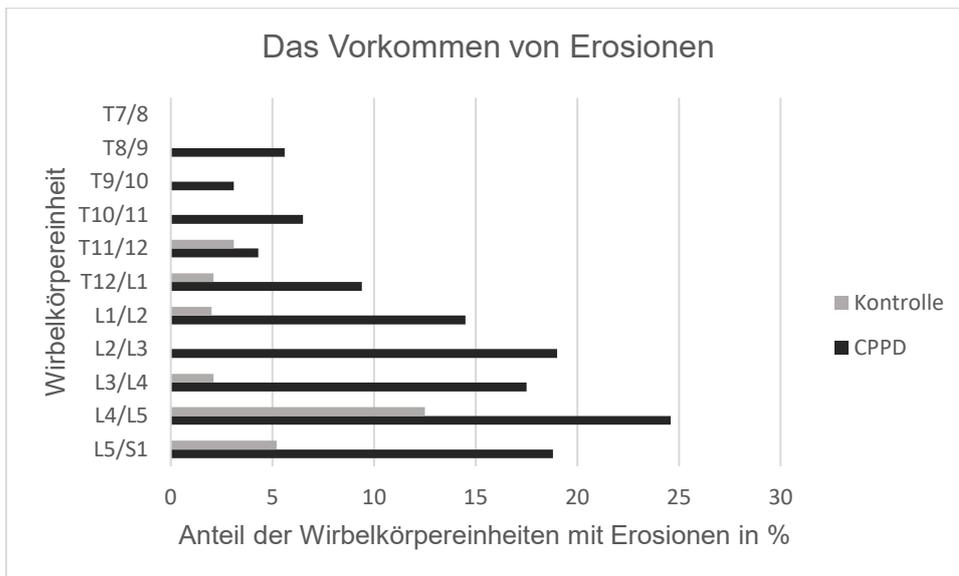


Abb. 14: Das Vorkommen von Erosionen der Wirbelkörperecken

Nicht in jeder der in Abbildung 14 dargestellten WE war der Unterschied zwischen der Gruppe der *CPPD* sowie der Kontrollgruppe auch statistisch signifikant. Die WE, für die sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben, sind in Tabelle 11 aufgeführt. Es zeigten 7 WE einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Erosionen.

Tabelle 11: Wirbelkörpereinheiten mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Anzahl der Erosionen

Wirbelkörpereinheit	Anzahl Erosionen bei <i>CPPD</i> , n (%)	Anzahl Erosionen bei Kontrolle, n (%)	p-Wert
T10/11	8 (6,5)	0 (0)	0,025
T12/L1	13 (9,4)	2 (2,1)	0,023
L1/2	20 (14,5)	2 (2)	0,001
L2/3	26 (19)	0 (0)	<0,001
L3/4	24 (17,5)	2 (2,1)	<0,001
L4/5	33 (24,6)	12 (12,5)	0,022
L5/S1	26 (18,8)	5 (5,2)	0,002

CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease

Tabelle 12: Gesamtsumme der Erosionen sowie die Summe in BWS und LWS

Wirbelkörper- heiten	Anzahl Erosionen bei <i>CPPD</i> , n (%)	Anzahl Erosionen bei Kontrolle, n (%)	p-Wert
T7/8-T12/L1	30 (6,2)	5 (1,6)	0,003
L1/2-L5/S1	129 (18,9)	21 (4,3)	<0,001
Σ	159 (13,6)	26 (3,2)	<0,001
<i>CPPD</i> : Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease			

In der Gruppe der *CPPD* zeigten sich insgesamt signifikant mehr Erosionen der Wirbelkörpererecken als in der Kontrollgruppe [*CPPD*: 159/1171 (13,6%) vs. 26/803 (3,2%), $p < 0,001$]. Dabei waren Erosionen der Wirbelkörpererecken in beiden Gruppen häufiger in der LWS als in der BWS. Die Summe der Erosionen in BWS und LWS der beiden Gruppen sind Tabelle 12 zu entnehmen.

3.3.5 Höhe der Bandscheibe

Die Höhe der Bandscheibe wurde in drei Stufen als normal, verengt oder kollabiert erfasst. Für diese Variablen ergab sich für keine WE ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Unter Zusammenfassung der drei Variablen zu einer binären Variable (0 = normal, 1 = verengt/kollabiert) konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die Zusammenfassung der Variablen wird im Folgenden zur Vereinfachung als „Höhe der Bandscheibe binär“ bezeichnet. Demnach zeigten in WE L3/4 60,6% der Patienten mit *CPPD* eine verengten/kollabierten Bandscheibenraum vs. 46,9% in der Kontrollgruppe, $p = 0,038$. Für die Summe aller Veränderungen der Höhe der Bandscheibe in jeweils der BWS und LWS ergab sich zwar arithmetisch ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (*CPPD*: 72,9% bzw. 64,3% mit verengtem/kollabiertem Bandscheibenfach in der BWS bzw. LWS sowie Kontrolle: 68,3% bzw. 56,5% mit verengtem/kollabiertem Bandscheibenfach in BWS bzw. LWS), dieser Unterschied war jedoch zum vorab festgelegten Signifikanzniveau nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich hingegen bei der Gesamtsumme der verengten/kollabierten Bandscheibenfächer. Dabei zeigte die Gruppe der *CPPD* in Summe 795 (67,9%) WE mit verengtem/kollabiertem Bandscheibenfach vs. 491 (61,1%), $p = 0,02$. Eine Übersicht ist Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Gesamtsumme der verengten/kollabierten Bandscheibenfächer sowie die Summe in BWS und LWS

Wirbelkörper-einheit	Anzahl Bandscheiben-fach verengt/kollabiert <i>CPPD</i> , n (%)	Anzahl Bandscheiben-fach verengt/kollabiert Kontrolle, n (%)	p-Wert
T7/8-T12/L1	355 (72,9)	216 (68,3)	0,052
L1/2-L5/S1	440 (64,3)	275 (56,5)	0,059
Σ	795 (67,9)	491 (61,1)	0,02

CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease

3.3.6 Osteophyten

In jeder der untersuchten WE zeigten sich in der Gruppe der *CPPD* prozentuell mehr Osteophyten als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wurden im Segment T7/8 keine Osteophyten beobachtet. Der Anteil der WE, der mindestens eine Osteophyten zeigte, war in der Gruppe der *CPPD* im Segment T8/9 mit 83,3% am größten. In der Kontrollgruppe war dieser Anteil mit 73,7% in WE L2/3 am größten. Eine Übersicht über die Häufigkeit von Osteophyten für alle untersuchten WE ist Abbildung 15 zu entnehmen.

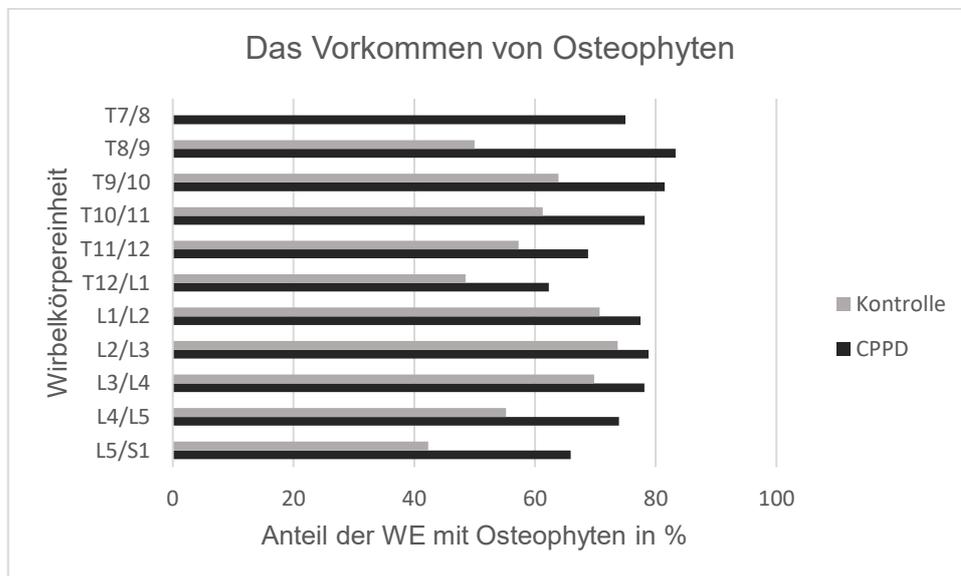


Abb. 15: Das Vorkommen von Osteophyten

Nicht für alle der in Abbildung 15 aufgeführten WE war der Unterschied bzgl. des Vorkommens von Osteophyten auch statistisch signifikant. Die einzelnen WE, für die ein signifikanter Unterschied vorlag, sind in Tabelle 14 gelistet.

Tabelle 14: Wirbelkörpereinheiten mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Anzahl der Osteophyten

Wirbelkörpereinheit	Anzahl Osteophyten bei CPPD, n (%)	Anzahl Osteophyten bei Kontrolle, n (%)	p-Wert
T9/10	53 (81,3)	23 (63,9)	0,049
T10/11	97 (78,2)	46 (61,3)	0,01
T12/L1	86 (62,3)	47 (48,5)	0,035
L4/5	99 (73,9)	53 (55,2)	0,003
L5/S1	61 (65,9)	41 (42,3)	<0,001

CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease

Auch in Summe zeigten sich in der Gruppe der CPPD signifikant mehr Osteophyten als bei der Kontrollgruppe [CPPD: 861/1171 WE (73,5%) vs. Kontrolle: 480/803 WE (59,8%), $p < 0,001$].

3.3.7 Spondylolisthese

Der Anteil der WE, die von einer Spondylolisthese betroffen waren, kann Abbildung 16 entnommen werden. In der Gruppe der CPPD wurde in den Segmenten T7/8 und T8/9 keine Spondylolisthesen beobachtet. In der Kontrollgruppe wurde in den Segmenten T7/8-T12/L1 also in der gesamten unteren BWS keine Spondylolisthesen beobachtet. Die meisten Spondylolisthesen wurden sowohl in der Gruppe der CPPD als auch in der Kontrollgruppe im Segment L5/S1 beobachtet (CPPD: 33,3% der WE betroffen und Kontrolle: 32% der WE betroffen).

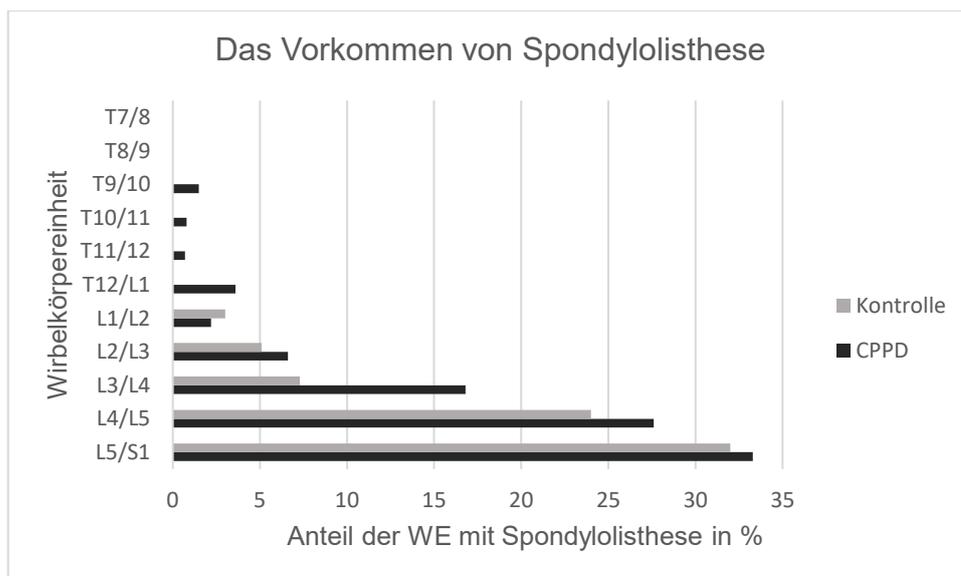


Abb. 16: Das Vorkommen von Spondylolisthesen

In der Auswertung der einzelnen WE zeigte sich für die WE L3/4 ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Spondylolisthesen [CPPD 23/137 WE (16,8%)

betroffen vs. Kontrolle: 7/96 WE (7,3%) betroffen, $p=0,033$]. Es zeigte sich jedoch in Summe kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Spondylolisthesen zwischen den beiden Gruppen [CPPD: 126/1171 (10,8%) der WE betroffen vs. Kontrolle: 69 (8,6%) der WE betroffen, $p=0,16$].

3.3.8 Skoliose

Für das Auftreten von einer lumbalen Skoliose zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppe (56,3% bzw. 58,1% der WE betroffen für die Gruppe der CPPD bzw. die Kontrollgruppe).

3.4 Progression erste auf letzte Röntgenuntersuchung

3.4.1 Verfügbare Röntgenuntersuchungen

In der Gruppe der CPPD lagen bei 29 Patienten ≥ 2 Röntgenuntersuchungen der LWS vor. Für die Kontrollgruppe lagen bei 46 Patienten ≥ 2 Röntgenuntersuchungen der LWS vor. Diese Patienten wurden für longitudinale Analysen herangezogen. Hierfür wurde, falls mehr als 2 Röntgenuntersuchungen zur Verfügung standen, stets die erste sowie die letzte Röntgenuntersuchung analysiert. Im Folgenden wird die erste Röntgenuntersuchung als t1, die letzte Röntgenuntersuchung als t2 bezeichnet. Die Zeitspanne zwischen erster und letzter Röntgenuntersuchung wird als Δt bezeichnet. Δt war in der Gruppe der CPPD kürzer als in der Kontrollgruppe (CPPD: Median (IQR) 1,92 (2,42) Jahre vs. Kontrolle Median (IQR) 3 (3,1) Jahre). Eine Übersicht über die Anzahl der Untersuchungen sowie der verfügbaren WE ist Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Verfügbarkeit der Röntgenuntersuchungen für longitudinale Analysen

	CPPD	Kontrolle
Patienten mit ≥ 2 Röntgen	29	46
Verfügbare WE t1	233	373
-----davon BWS	95	149
-----davon LWS	138	224
Verfügbare WE t2	238	369
-----davon BWS	100	152
-----davon LWS	138	217
Δt , Jahre, Median (IQR)	1,92 (2,42)	3 (3,1)
Δt =Zeit zwischen erstem und letztem Röntgenbild, CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, IQR: Interquartilsbereich, BWS: Brustwirbelsäule, LWS: Lendenwirbelsäule		

3.4.2 Progression in der Gruppe der CPPD

Die Gruppe der CPPD zeigte für die Summe aus allen WE eine signifikante Progression von Verkalkungen der Bandscheiben, Erosionen der Endplatten, Osteophyten sowie der Anzahl der kollabierten/verengten Bandscheibenräume. Die Häufigkeit des Auftretens eines Vakuumphänomen, Spondylolisthesen sowie von Skoliose unterlag keiner statistisch signifikanten Progression. Die Häufigkeit der einzelnen Läsionen zu Zeitpunkt t1 und t2 sind in Tabelle 16 aufgeführt. Am stärksten progredient zeigten sich die Osteophyten mit einem absoluten Anstieg der betroffenen WE um 9,4%.

Tabelle 16: Progression der Läsionen in der Gruppe der CPPD in Summe

Art der Läsion	CPPD (n=29)		p-Wert
	Betroffene WE t1 n/verfügbar (%)	Betroffene WE t2 n/verfügbar (%)	
Vakuumphänomen	43/233 (18,5)	51/238 (21,4)	0,312
Kalzifizierungen der BS	35/233 (15)	45/238 (18,9)	0,034
Erosionen der Endplatten	38/233 (16,3)	54/238 (22,7)	0,006
Osteophyten	164/233 (70,4)	190/238 (79,8)	<0,001
Höhe der BS verengt/kollabiert	184/233 (79)	205/238 (86,1)	0,012
Spondylolisthese	26/233 (11,2)	29/238 (12,2)	0,083
Skoliose	21/28 (75)	22/28 (78,6)	1

CPPD: Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, BS: Bandscheibe, WE: Wirbelkörpereinheit

Für die Einzelanalyse von BWS sowie LWS ergaben sich für die in Tabelle 17 gelisteten Läsionen signifikante Progressionen.

Tabelle 17: Wirbelkörpereinheiten mit statistisch signifikanten Progressionen einzelner Läsionen in der Gruppe der CPPD

Art der Läsion	CPPD (n=29)		p-Wert
	Betroffene WE t1 n/verfügbar (%)	Betroffene WE t2 n/verfügbar (%)	
Verkalkungen der BS L1/2-L5/S1	28/138 (20,3)	36/138 (26,1)	0,02
Erosionen T7/8-T12/L1	4/95 (4,2)	11/100 (11)	0,04
Erosionen L1/2-L5/S1)	34/138 (24,6)	43/138 (31,2)	0,02

Höhe der BS verengt/kollabiert L1/2-L5/S1	109/138 (80)	119/138 (86,2)	0,004
Osteophyten T7/8-T12/L1	58/95 (61,1)	77/100 (77)	0,001
Osteophyten L1/2-L5/S1	106/138 (76,8)	113/138 (81,9)	0,02
<i>CPPD</i> : Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease, BS: Bandscheibe			

Für alle anderen Läsionen ergab sich in der separaten Analyse für die BWS sowie die LWS keine signifikante Progression.

3.4.3 Progression in der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe zeigte in Summe eine signifikante Progression von Erosionen der Endplatten, Osteophyten, verengten/kollabierten Bandscheibenräumen sowie von in der Häufigkeit von Spondylolisthesen. Für Vakuumphänomene, Verkalkungen der BS sowie Skoliose zeigte sich keine statistisch signifikante Progression. Die Progressionen von t1 auf t2 sind Tabelle 18 zu entnehmen. Auch in der Kontrollgruppe waren die Osteophyten mit einem absoluten Anstieg der betroffenen WE um 10% die am stärksten progrediente Läsion.

Tabelle 18: Progression der Läsionen in der Kontrollgruppe in Summe

Art der Läsion	Kontrolle (n=46)		p-Wert
	Betroffene WE t1 n/verfügbar (%)	Betroffene WE t2 n/verfügbar (%)	
Vakuumphänomen	14/373 (3,8)	27/369 (7,3)	0,056
Kalzifizierungen der BS	11/373 (2,9)	11/369 (3)	1
Erosionen der Endplatten	8/373 (2,1)	16/369 (4,3)	0,023
Osteophyten	208/373 (56)	242/369 (66)	0,001
Höhe der BS verengt/kollabiert	212/373 (57)	235/369 (64)	0,024
Spondylolisthese	32/373 (8,6)	42/369 (11,4)	0,012
Skoliose	26/44 (59,1)	26/45 (57,8)	1
BS: Bandscheibe, WE: Wirbelkörpereinheit, t1: Erste Röntgenuntersuchung, t2: letzte Röntgenuntersuchung			

Für die Einzelanalyse von BWS und LWS sind die Läsionen mit einer statistisch signifikanten Progression in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Wirbelkörpereinheiten mit statistisch signifikanten Progressionen einzelner Läsionen in der Kontrollgruppe.

Art der Läsion	Kontrolle (n=46)		p-Wert
	Betroffene WE t1 n/verfügbar	Betroffene WE t2 n/verfügbar	
Erosionen L1/2- L5/S1	7/224 (3,1)	14/217	0,02
Osteophyten T7/8- T12/L1	81/149 (54,4)	96/152 (63,2)	0,005
Osteophyten L1/2- L5/S1	127/224 (56,7)	146/217 (67,3)	0,02
Spondylolisthese L1/2-L5/S1	32/224 (14,3)	42/217 (19,4)	0,012

WE: Wirbelkörpereinheit, t1: Erste Röntgenuntersuchung, t2: letzte Röntgenuntersuchung

Für alle anderen Läsionen ergab sich in der separaten Analyse für die BWS sowie die LWS keine signifikante Progression.

3.4.4 Vergleich der Progressionsraten

In der Analyse der Progressionen wurden auch die Progressionsraten zwischen den beiden Gruppen verglichen. Im Vergleich waren in der Gruppe der *CPPD* Erosionen der BWS (*CPPD*: 6,8% Progression vs. Kontrolle 0,6% Progression, $p=0,018$), Kalzifikationen der Bandscheiben in der LWS (*CPPD*: 5,8% Progression vs. 0,6% Progression, $p=0,007$) sowie die Summe der Kalzifikationen der Bandscheibe BWS+LWS (*CPPD*: 3,9% Progression vs. Kontrolle 0,1% Progression, $p=0,012$) signifikant stärker progredient als in der Kontrollgruppe.

3.5 Auswertungen MRT-Untersuchung

3.5.1 Zur Verfügung stehende MRT-Untersuchungen

Tabelle 20 Verfügbare Wirbelkörpereinheiten in der ersten MRT-Untersuchung

Wirbelkörpereinheit	<i>CPPD</i> verfügbar n/48	Kontrolle verfügbar n/43
T7/8	1	1
T8/9	5	1
T9/10	10	12
T10/11	30	33
T11/12	46	42
T12/L1	47	42

L1/2	47	43
L2/3	46	43
L3/4	46	41
L4/5	44	41
L5/S1	47	41
Σ (T7/8-T12/L1)	139	131
Σ (L1/2-L5/S1)	230	209
Σ	369	340
<i>CPPD</i> : Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease		

Insgesamt standen in der Gruppe der *CPPD* 48 MRT-Untersuchung mit insgesamt 369 WE zur Analyse zur Verfügung. In der Kontrollgruppe standen insgesamt 43 MRT-Untersuchungen mit 340 WE zur Verfügung.

3.5.2 Auswertung der ersten MRT-Untersuchung

Für die Analyse der Einzelsegmente ergab sich ein signifikanter Unterschied bei den Erosionen in den WE L4/5 sowie L5/S1. Dabei lagen Erosionen in L4/5 in der Gruppe der *CPPD* in 20/44 WE (45,5%) vs. 10/41 WE (24,4%) in der Kontrollgruppe, $p=0,042$, vor. In L5/S1 belief sich der Unterschied auf 19/47 WE (40,4%) mit einer Erosion für die Gruppe der *CPPD* vs. 8/41 WE (19,5%) für die Kontrollgruppe, $p=0,034$. Für alle anderen Läsionen konnte für die Einzelsegmente kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestimmt werden.

In der Analyse der Summen der jeweiligen Läsionen in BWS und LWS sowie der Gesamtsumme aus LWS und BWS ergab sich ein signifikanter Unterschied für das Vorliegen von Vakuumphänomenen der LWS sowie für die Gesamtanzahl der Vakuumphänomene [LWS: *CPPD*: 34/230 (14,8%) der WE vs. Kontrolle: 13/209 (6,2%) der WE, $p=0,04$, Summe BWS+LWS: *CPPD*: 40/369 (10,8%) der WE vs. Kontrolle: 14/340 (4,1%) der WE, $p=0,024$].

3.5.3 Progression erste auf letzte MRT-Untersuchung

Es zeigten sich für keine der Läsionen eine signifikante Progression in der MRT-Untersuchung. Dies galt für die Analyse der Einzelsegmente ebenso wie für die der BWS und LWS sowie der Gesamtsumme der Läsionen in allen WE.

3.6 Diskrepanzen der Datensätze

In Summe wurden bei der Analyse der Röntgen-sowie MRT-Untersuchungen 18322 Variablen kodiert. Diese Anzahl ergab sich aus dem Produkt der erhobenen Parameter und der zur Verfügung stehenden WE in Röntgen und MRT. Alle WE wurden von zwei Untersuchern unabhängig bewertet. In der Analyse zeigte sich in 2564 (14%) der 18322 erhobenen Variablen diskrepante Bewertungen zwischen den beiden Untersuchern. In der Auswertung wurde nachträglich die Bewertung der Höhe des Bandscheibenfaches zu einer binären Variable zusammengefasst. Unter Berücksichtigung dessen zeigten sich in 2143 (11,7%) der Variablen Diskrepanzen zwischen den Untersuchern. Die Spanne der diskrepanten Bewertungen reichte dabei insgesamt von 3,4% für die Analyse der Vakuumphänomene in der Röntgenuntersuchung der LWS bis 45,5% für die Bewertung der Bandscheibendehydratation nach Pfirrmann in den MRT-Untersuchungen. Unter den binären Variablen in den Röntgenuntersuchungen der LWS zeigten sich mit 20,1% die meisten Diskrepanzen bei den Osteophyten. Bei den binären Variablen der MRT-Untersuchungen zeigten sich mit 19% die meisten Diskrepanzen bei den Erosionen.

3.7 Assoziation zu klinischen Parametern

3.7.1 Univariate logistische Regression

In der univariaten logistischen Regression wurden die unter 3.2.1 aufgeführten klinischen und laborchemischen Daten als unabhängige Variablen gegen das Vorliegen der unterschiedlichen Läsionen getestet. Dabei wurden als abhängige Variablen gewählt:

1. Das Vorliegen der Läsionen in den WE der gesamten untersuchten Wirbelsäule (Th7/8-L5/S1)
2. Das Vorliegen der Läsionen in den WE der BWS (Th7/8-Th12/L1)
3. Das Vorliegen der Läsionen in den WE der LWS (L1/2-L5/S1)

Die Analysen wurden an allen Patienten gemeinsam durchgeführt, also an *CPPD* + Kontrolle. Berechnet wurde das Odds Ratio (OR) mit dem die jeweilige unabhängige Variable das Vorliegen der Läsion bedingt. Die Analysen wurden für die Röntgenuntersuchung sowie die MRT-Untersuchung separat durchgeführt. Tabelle 21 zeigt die Analyse für die Läsionen in der Röntgenuntersuchung in allen untersuchten WE, abgebildet werden nur statistisch signifikante Ergebnisse.

Tabelle 21: Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung alle Wirbelkörpereinheiten

Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung alle untersuchten WE				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Vakuumphänomene gesamt	Männliches Geschlecht	4,4	<0,001	1,89-10,32
	Phosphat im Serum	1,73	0,004	1,2-2,5
	DXA LWS Wert	1,25	0,009	1,06-1,48
	DWA LWS Osteopenie	0,3	0,01	0,18-0,81
	DXA LWS Osteoporose	0,39	0,04	0,1-0,95
	Alter bei Erstuntersuchung	1,06	0,001	1,03-1,1
	Vitamin D erniedrigt	2,6	0,001	1,24-5,39
Kalzifizierungen der Bandscheibe gesamt	Kreatinin im Serum	2,2	0,03	1,07-4,67
	Alter bei Erstuntersuchung	1,08	<0,001	1,04-1,11
	ESR normal	9,1	0,04	1,1-73,2
Erosionen gesamt	Phosphat im Serum	2	<0,001	1,33-3,02
	Alter bei Erstuntersuchung	1,08	<0,001	1,05-1,13
Höhe der Bandscheibe binär gesamt	Calcium im Serum	3,8	0,03	1,13-12,99
	Alter bei Erstuntersuchung	1,26	0,03	1,03-1,55
	Calcium normal	23,6	0,03	1,36-407,6
Osteophyten gesamt	ESR im Serum	0,97	0,048	0,94-1
	DXA LWS Wert	2,19	0,03	1,1-4,4
	DXA LWS Osteoporose	0,06	0,021	0,005-0-649
Spondylolisthese gesamt	Männliches Geschlecht	2,1	0,021	1,12-4,03
	Alter bei Erstuntersuchung	1,04	0,007	1,01-1,08

VP: Vakuumphänomen, OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, ESR: Erythrozytensedimentationsrate, DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry, LWS: Lendenwirbelsäule

In Tabelle 22 sowie 23 sind die statistisch signifikanten Ergebnisse für die Einzelanalysen der BWS sowie LWS aufgeführt.

Tabelle 22: Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung nur BWS

Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung nur BWS				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Erosionen BWS	Phosphat im Serum	1,9	0,04	1,02-3,61
	DXA LWS Wert	1,36	0,01	1,07-1,73
Höhe der Bandscheibe binär BWS	NRS	1,16	0,04	1,005-1,35

Kalzifizierungen der Bandscheibe BWS	Alter bei Erstuntersuchung	1,07	0,003	1,02-1,12
Osteophyten BWS	Phosphat im Serum	1,4	0,03	1,04-1,98
	Alter bei Erstuntersuchung	1,06	0,013	1,01-1,1
Spondylolisthese	CRP im Serum	1,18	0,01	1,04-1,33
OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, NRS: Numerische Ratingskala, DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry, BWS: Brustwirbelsäule, CRP: C-reaktives Protein				

Tabelle 23: Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung nur LWS

Univariate logistische Regression Röntgenuntersuchung nur LWS				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Vakuumphänomene LWS	Männliches Geschlecht	3,5	0,004	1,51-8,31
	Kreatinin im Serum	2,5	0,02	1,17-5,4
	Phosphat im Serum	1,96	0,002	1,29-2,99
	DXA LWS Wert	1,28	0,005	1,08-1,52
	DXA LWS Osteopenie	0,42	0,03	0,12-0,18
	DXA LWS Osteoporose	0,38	0,03	0,12-0,18
	Alter bei Erstuntersuchung	1,06	0,001	1,02-1,1
	Vitamin D normal	2,2	0,04	1,05-4,76
Erosionen LWS	Kreatinin im Serum	2,25	0,04	1,06-4,79
	Phosphat im Serum	2,06	0,001	1,33-3,17
	PTH im Serum	1,02	0,04	1,001-1,038
	Alter bei Erstuntersuchung	1,08	<0,001	1,04-1,12
Höhe der Bandscheibe binär LWS	Calcium im Serum	2,5	0,004	1,36-4,76
	Calcium normal	7,9	0,006	1,79-34,7
	Phosphat im Serum	1,67	0,01	1,12-2,48
	Alter bei Erstuntersuchung	1,1	0,002	1,03-1,17
	ESR normal	7,62	0,01	1,6-36,3
	ESR erhöht	7,13	0,02	1,4-35,4
	CRP <0,5 mg/dl	14	0,002	2,54-77,2
	CRP >0,5 mg/dl	7,6	0,012	1,57-37,2

	TSH normal	6,38	0,005	1,75-23,3
Kalzifizierungen der Bandscheibe LWS	Kreatinin im Serum	2,1	0,045	1,02-4,43
	Alter bei Erstuntersuchung	1,07	<0,001	1,033-1,106
Osteophyten LWS	Phosphat im Serum	1,55	0,049	1,003-2,39
	DXA LWS Wert	1,49	0,04	1,02-2,19
	TSH normal	5,8	0,018	1,36-24,74
Spondylolisthese	Männliches Geschlecht	1,95	0,041	1,03-3,69
	Alter bei Erstuntersuchung	1,05	0,005	1,01-1,08
	TSH normal	2,83	0,045	1,02-7,82

OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, NRS: Numerische Ratingskala, DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry, LWS: Lendenwirbelsäule, CRP: C-reaktives Protein, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, PTH: Parathormon, ESR: Erythrozytensedimentationsrate

Auch die untersuchten Läsionen in der MRT wurden als abhängige Variablen gegen die klinischen sowie laborchemischen Variablen getestet. Tabelle 24 sind die Analysen für das Vorliegen der Läsionen in allen untersuchten WE zu entnehmen. Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse aufgeführt.

Tabelle 24: Univariate logistische Regression MRT-Untersuchung alle Wirbelkörpereinheiten

Univariate logistische Regression MRT-Untersuchung alle WE				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Vakuumphänomene gesamt	ALP	0,99	0,04	0,972-0,999
	TSH	0,53	0,02	0,31-0,91
Erosionen gesamt	NRS	0,866	0,03	0,76-0,98
	Symptombdauer Jahre	1,05	0,04	1,002-1,093
	Symptombdauer Monate	1,005	0,04	1-1,007
	ESR normal	0,27	0,04	0,08-0,93
	TSH normal	0,18	<0,001	0,07-0,5
Bandscheibendegeneration nach Pfirrmann ≥ 4 gesamt	ESR erhöht	0,195	0,015	0,052-0,727
	CRP normal	0,25	0,049	0,06-0,997

Degenerationen nach Modic gesamt	NSR	0,79	<0,001	0,69-0,91
	ESR normal	0,26	0,04	0,74-0,94
	ESR erhöht	0,23	0,03	0,06-0,84
	TSH normal	0,24	0,005	0,09-0,66
OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, ALP: Alkalische Phosphatase, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, NRS: Numerische Ratingskala, ESR: Eyrthozytesedimentationsrate, CRP: C-reaktives Protein				

Wurde als abhängige Variable das Vorliegen der jeweiligen Läsionen in der BWS gewählt, ergaben sich für die in Tabelle 25 gelisteten Läsionen statistisch signifikante Ergebnisse. Für die Analyse der LWS sind die Ergebnisse in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 25: Univariate logistische Regression MRT-Untersuchung nur BWS

Univariate logistische Regression MRT nur BWS				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Vakuumphänomene BWS	TSH Wert	0,55	0,03	0,32-0,95
Erosionen BWS	Männliches Geschlecht	10,55	0,02	1,4-79
Bandscheibendegenerationen nach Pfirrmann ≥ 4 BWS	Alter bei Erstuntersuchung	1,08	0,03	1,009-1,16
OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, BWS: Brustwirbelsäule				

Tabelle 26: Univariate logistische Regression MRT-Untersuchung nur LWS

Univariate logistische Regression MRT nur LWS				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Erosionen LWS	NRS	0,85	0,01	0,75-0,97
	TSH Wert	0,67	0,03	0,47-0,95
	TSH normal	0,17	<0,001	0,064-0,47
	Symptombdauer Jahre	1,05	0,03	1,005-1,1
	ESR normal	0,26	0,03	0,07-0,9
	ESR erhöht	0,17	0,03	0,07-0,9
Bandscheibendegenerationen nach Pfirrmann ≥ 4 LWS	Männliches Geschlecht	3,85	0,03	1,14-13,04
	ESR normal	0,28	0,047	0,78-0,98
	ESR erhöht	0,18	0,011	0,05-0,67

	CRP normal	0,23	0,04	0,06-0,94
	TSH normal	0,29	0,02	0,11-0,81
Degenerationen nach Modic LWS	NRS	0,79	0,001	0,69-0,91
	ESR normal	0,24	0,03	0,07-0,84
	ESR erhöht	0,21	0,02	0,06-0,78
	CRP normal	0,23	0,04	0,6-0,94
	TSH normal	0,28	0,02	0,1-0,78
	Männliches Geschlecht	3,7	0,03	1,1-12,6
OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, NRS: Numerische Ratingskala, ESR: Eyrthozytesedimentationsrate, CRP: C-reaktives Protein, LWS: Lendenwirbelsäule				

3.7.2 Multivariate logistische Regression

In der multivariaten logistischen Regression wurden die abhängigen Variablen (Vorliegen einer Läsion in der BWS respektive LWS sowie ganzen untersuchten Wirbelsäule) zunächst gegen die unabhängigen Variablen getestet, die in der univariaten logistischen Regression bei den jeweiligen Läsionen ein signifikantes Ergebnis zeigten, vgl. 3.7.1. Die Ergebnisse dieser Analysen sind Tabelle 27 zu entnehmen. Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt.

Tabelle 27: Multivariate logistische Regression mit signifikanten Variablen der univariaten Analyse

Multivariate logistische Regression mit signifikanten unabhängigen Variablen aus der univariaten Analyse				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Erosionen gesamt MRT	Symptombdauer in Monaten	0,996	0,041	0,992-1
Vakuumphänomen gesamt MRT	TSH Wert	1,8	0,04	1,02-3,21
Degenerationen nach Modic LWS MRT	NRS	1,23	0,006	1,061-1,42
Vakuumphänomen gesamt Röntgen	Alter bei Erstuntersuchung	0,933	<0,001	0,900-0,967
Erosionen gesamt Röntgen	Alter bei Erstuntersuchung	0,927	<0,001	0,894-0,962

Kalzifizierungen der Bandscheibe gesamt Röntgen	Alter bei Erstuntersuchung	0,93	<0,001	0,897-0,964
Osteophyten gesamt Röntgen	DXA LWS Wert	0,44	0,033	0,207-0,935
Spondylolisthese gesamt	Alter bei Erstuntersuchung	0,962	0,016	0,933-0,993
OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, MRT: Magnetresonanztomographie, LWS: Lendenwirbelsäule, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, NRS: Numerische Ratingskala, DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry				

In einer zweiten Analyse wurden die abhängigen Variablen gegen Kovariablen mit $p \leq 0,25$ aus der univariaten logistischen Regression getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 28 aufgeführt.

Tabelle 28: Multivariate logistische Regression mit Faktoren und Kovariablen $p \leq 0,25$

Multivariate logistische Regression zur Analyse von Faktoren und Kovariablen mit $p \leq 0,25$ in der univariaten Analyse				
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	OR	p-Wert	CI
Degenerationen nach Modic LWS MRT	NRS	1,31	<0,001	1,12-1,54
	Männliches Geschlecht	4,52	0,016	1,32-15,53
Vakuumphänomen gesamt Röntgen	Alter bei Erstuntersuchung	0,94	0,002	0,9-0,98
Erosionen gesamt Röntgen	Alter bei Erstuntersuchung	0,918	<0,001	0,88-0,96
	Phosphat im Serum	0,53	0,011	0,32-0,87
Kalzifizierungen der Bandscheibe gesamt Röntgen	Alter bei Erstuntersuchung	0,91	<0,001	0,89-0,96
Spondylolisthese gesamt Röntgen	Alter bei Erstuntersuchung	0,96	0,017	0,93-0,99
OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, LWS: Lendenwirbelsäule, MRT: Magnetresonanztomographie				

4 Diskussion

4.1 Bewertung und Einordnung der Ergebnisse

4.1.1 Einführung

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Analyse von Röntgen - sowie MRT-Aufnahmen bei Patienten mit *CPPD* durchgeführt. Dabei wurden begleitende degenerative Veränderungen der unteren BWS sowie der LWS erfasst. Zum Vergleich diente eine Kontrollgruppe, welche sich aus Patienten mit bekannter degenerativer Wirbelsäulenerkrankung zusammensetzte.

Insgesamt waren degenerative Veränderungen der Wirbelsäule bei Patienten mit *CPPD* häufiger und in der longitudinalen Analyse bei kürzerer *follow-up* Zeit stärker progredient als in der Kontrollgruppe (vgl. Abschnitt 3.3-3.5).

Die *CPPD* ist eine Kristall-Arthropathie, welche sich nach aktuellem Wissensstand vor allem in peripheren Gelenken manifestiert. Beteiligungen des axialen Skeletts sind seltener und lediglich in Fallserien beschrieben. Am prominentesten ist hierbei die hochakute Manifestation in der atlantoaxialen Region, welche als *Crowned Dens Syndrome* bezeichnet wird [47]. Chronische Manifestationen wurden in vorherigen Arbeiten als häufig vermutet, konnten aber mangels Kontrollgruppe bezüglich ihrer Häufigkeit und Schwere nicht näher charakterisiert werden [64].

4.1.2 Vakuumphänomene

In unserer Arbeit zeigten sich signifikant mehr Vakuumphänomene (VP) der Bandscheibe in der Gruppe der *CPPD*. Dies bestätigt vorherige Vermutungen, dass Degenerationen der Bandscheibe bei *CPPD* häufig sind [64]. Hypothesen zur Pathogenese dieser Degenerationen werden in der Folge diskutiert. VP wurden in Röntgen und MRT analysiert, wobei sich in der Röntgenuntersuchung mehr VP zeigten. Möglicherweise wurden bei der Analyse der Röntgenuntersuchungen bei einigen Patienten Überlagerungen durch z.B. Darmgase fälschlicherweise als VP gewertet.

4.1.3 Kalzifizierungen der Bandscheibe

Auch Kalzifizierungen der Bandscheibe waren in der Gruppe der *CPPD* deutlich häufiger, für sie ergab sich unter allen Läsionen der größte Unterschied in der Prävalenz zwischen den beiden Gruppen. Außerdem zeigten sich die Kalzifizierungen der Bandscheibe in der longitudinalen Analyse signifikant progredient. Richards und

Kollegen beschrieben diese Läsion bereits 1976 als charakteristischen Befund bei *CPPD* [57]. Die Beobachtungen dieser Arbeit bestätigen also die Vermutungen, dass diese Läsion ggf. spezifisch für *CPPD* ist. Zu beachten ist, dass die CT eine höhere Sensitivität für die Detektion solcher Kalzifizierungen aufweist als die Röntgenuntersuchung [64]. Die tatsächliche Häufigkeit solcher Läsionen ist daher wahrscheinlich höher als hier beschrieben, wobei dies für beide untersuchte Gruppen gleichermaßen gilt. Kalzifizierungen der gelenkassoziierten Weichteile sowie der Knorpel gelten als charakteristische Läsion der *CPPD* [3]. Die Detektion solcher Läsionen hat folglich eine Schlüsselrolle in der Diagnostik der *CPPD*. 2023 publizierten Tedeschi und Kollegen Konsens-Definitionen zu den bildgebenden Charakteristika der *CPPD* in der CT, DECT, Sonographie sowie konventionellen Röntgenuntersuchung. Dabei wurde als Wirbelsäulenbeteiligung das *Crowned Dens Syndrome* als Läsion mit Kalzifizierungen des Ligamentum transversum des Atlas definiert [65]. Aktuell sind Kalzifizierungen der Bandscheiben kein Bestandteil der Klassifizierungskriterien der *CPPD* [65]. Prospektive Studien könnten den Stellenwert für die bildgebende Diagnostik und als Verlaufsparemeter zeigen.

4.1.4 Erosionen

Erosionen waren ebenfalls in der Gruppe der *CPPD* häufiger als in der Kontrollgruppe und zeigten eine signifikante Progredienz. Die MRT zeigte sich sensitiver als die Röntgenuntersuchung. Die ist durch die überlagerungsfreie Darstellung der Wirbelkörpererecken in der Schnittbilddarstellung und einer dadurch höheren Sensitivität für das Erkennen solcher Läsionen zu erklären. Zudem ist zu vermuten, dass schon kleinere Erosionen in der MRT detektiert werden können. In vorherigen Arbeiten wurde gezeigt, dass der Nachweis von Erosionen an peripheren Gelenken genutzt werden kann, um *CPPD* und Arthrose zu unterscheiden [3]. Der Nachweis von Erosionen der Wirbelkörpererecken bei Patienten mit *CPPD* in hoher Frequenz könnte in Zukunft genutzt werden, um Patienten mit einer vermuteten Manifestation in der Wirbelsäule bei bekannter *CPPD* zu identifizieren. Bemerkenswerterweise zeigten sich in der oberen LWS bei der Kontrollgruppe nahezu keine Erosionen, was auf eine hohe Spezifität dieser Läsion hindeuten könnte. Darüber hinaus konnten Ledingham und Kollegen zeigen, dass *CPPD* zu schnellerem Progress von Arthrose im Kniegelenk in Form von Erosionen der Gelenkflächen führt [66]. Dass Erosionen in der Gruppe der *CPPD* signifikant stärker progredient waren, passt zu dieser vormaligen Beobachtung und legt die Vermutung nahe, dass auch im axialen

Skelett erosive Veränderungen durch *CPP*-Kristalle beschleunigt werden. Hypothesen zur Genese von Erosionen bei *CPPD* werden weiter unten diskutiert.

4.1.5 Höhenminderungen der Bandscheibe

Es zeigten sich zudem signifikant mehr Höhenminderungen der Bandscheibe in der Gruppe der *CPPD*. Vermutlich liegt dem die erhöhte Frequenz an Bandscheibenvorfällen und Degenerationen der Bandscheiben mit konsekutivem VP zugrunde. Dies konnte in dieser Arbeit allerdings nicht mit einer erhöhten Frequenz degenerativer Bandscheibenveränderungen nach Pfirrmann in der MRT korreliert werden. Ursächlich ist am ehesten die geringe Trennschärfe der einzelnen Grade dieser Einteilung. Diese Vermutung liegt auch deswegen nahe, weil die Diskrepanzen zwischen den beiden Untersuchern für die Degenerationen der Bandscheibe nach Pfirrmann am höchsten waren (vgl. Abschnitt 3.6).

4.1.6 Osteophyten

Auch Osteophyten waren in der Gruppe der *CPPD* häufiger als in der Kontrollgruppe, wobei sich in beiden Gruppen sehr hohe Prävalenzen zeigten. Es ist derzeit unklar, ob Osteophyten eine charakteristische Läsion der *CPPD* sind [2]. Neame und Kollegen konnten zeigen, dass Osteophyten des Kniegelenks mit CC als Surrogat für *CPPD* assoziiert sind [10]. Abhishek und Kollegen zeigten jedoch später, dass Patienten mit CC keine erhöhte Frequenz von Osteophyten des Kniegelenks im Sinne eines radiographischen Phänotyps aufwiesen [67]. Auch Untersuchungen von Bourqui und Kollegen, welche sich unter anderem mit dem Vorkommen von Osteophyten in den MCP-Gelenken bei Patienten mit *CPPD* beschäftigten, konnten einen solchen Zusammenhang nicht zeigen [68]. Daher wurde empfohlen, dass der Nachweis von Osteophyten in der Bildgebung nicht als diagnostisches Kriterium der *CPPD* herangezogen wird [69]. Eine Ausnahme bildet dabei der Nachweis von Osteophyten im Bereich des Gelenks zwischen Scaphoid und Os Trapezium im Sinne einer Arthrose dieser Lokalisation, welcher helfen kann zwischen *CPPD* und anderen Konditionen zu unterscheiden [65]. Dieser Befund wurde daher in den 2023 publizierten Katalog der bildgebenden Charakteristika der *CPPD* der ACR/EULAR aufgenommen [65]. Osteophyten der Wirbelsäule eignen sich aufgrund der hohen Prävalenz in beiden Gruppen vermutlich nicht als diagnostisches Kriterium.

4.1.7 Spondylolisthesen

Es zeigte sich eine Wirbelkörpereinheit mit signifikant mehr Spondylolisthesen in der Gruppe der *CPPD*. In Fallserien wurden kalzifizierende Läsionen der Facettengelenke in der Bildgebung bei Patienten mit *CPPD* beschrieben [70]. Es scheint daher plausibel, eine Beteiligung der Facettengelenke mit konsekutiver Gefüge-Störung und Spondylolisthese bei Patienten mit *CPPD* zu vermuten. Die Beteiligung der Facettengelenken wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, da hierfür notwendige Aufnahmen wie zum Beispiel axiale CT-Untersuchungen nicht zur Verfügung standen.

4.1.8 Skoliose und Degenerationen nach Modic

Für Skoliose sowie Läsionen nach Modic ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dabei ist zu bemerken, dass die Prävalenz von Läsionen der Endplatten, welche die von Modic und Kollegen beschriebenen Charakteristika erfüllten [61], insgesamt gering war. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen könnten daher mithilfe größerer Patienten- sowie Kontrollgruppen gezeigt werden.

4.1.9 Verteilungsmuster in der Wirbelsäule

Ziel dieser Arbeit war es auch, das Verteilungsmuster der untersuchten Läsionen in der Wirbelsäule zu beschreiben und mögliche Unterschiede aufzuzeigen. Es zeigte sich kein Unterschied im Verteilungsmuster der Läsionen zwischen den beiden Gruppen im Sinne eines Phänotyps hinsichtlich der Lokalisation der *CPPD* der Wirbelsäule.

4.1.10 Assoziation zu klinischen Charakteristika

Die Gruppe der *CPPD* und die Kontrollgruppe zeigten keinen relevanten Unterschied in der Geschlechterverteilung und nur einen geringen Unterschied im Alter, wobei das mediane Alter in der Gruppe der *CPPD* gering höher war. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Zunahme der Läsionen mit steigendem Alter. Im Gegenteil zeigten sich für Spondylolisthesen, VP, Erosionen sowie Kalzifizierungen der Bandscheibe eine geringe Abnahme der Frequenz der Läsionen mit steigendem Alter. Für den Fall der Spondylolisthesen lässt sich vermuten, dass mit steigendem Alter mehr Patienten mit Spondylodesen versorgt wurden und die entsprechenden WE daher von der Analyse ausgeschlossen wurden. Bei den Erosionen, Kalzifizierungen sowie VP ist davon auszugehen, dass mit steigendem Alter mehr WE kollabiert sind und dadurch diese Läsionen nicht mehr zur Darstellung kamen. Der geringe

Altersunterschied der Kohorten scheint also nicht relevant. Die demographischen Charakteristika sind insgesamt konsistent mit denen aus vorherigen Arbeiten, wobei die *CPPD* einer Erkrankung des Alters ist und mehr Frauen als Männer betroffen sind [16, 64]. Die Symptomdauer bis zur ersten Röntgenuntersuchung war für die Gruppe der *CPPD* kürzer (vgl. Abschnitt 3.2.2 Tabelle 4). Bezüglich aller weiteren klinischen und laborchemischen Parameter zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In der multivariaten logistischen Regression wurden beide Gruppen gemeinsam betrachtet. Ziel war es, mögliche Faktoren, welche in beiden Gruppen mit den untersuchten Läsionen assoziiert waren, zu identifizieren. Hierbei waren das männliche Geschlecht, das TSH sowie der Wert der NRS mit mehr Degenerationen nach Modic assoziiert (vgl. Abschnitt 3.7.2 Tabelle und Tabelle 28). Dass ein höherer Wert der NRS mit mehr Degenerationen einhergeht, scheint plausibel. Warum das männliche Geschlecht und das TSH mit dem Vorliegen von Degenerationen nach Modic assoziiert war, ist unklar. Vorherige Arbeiten zeigten keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf Endplattendegenerationen [71]. Möglicherweise liegen unerkannte Confounder zugrunde. Auch der Assoziation zum TSH könnten unerkannte Confounder zugrunde liegen. Darüber hinaus zeigte sich eine Assoziation zwischen Serum-Phosphatspiegel und der Häufigkeit von Erosionen. Demnach verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erosion mit steigendem Phosphatwert im Serum. Dies kann im Rahmen der Knochenstoffwechselstörung bei beeinträchtigtem Phosphathaushalt erklärt werden. Generell können dabei sowohl zu hohe als auch zu niedrige Phosphatspiegel zu pathologischer Knochenstruktur führen [72].

4.2 Hypothesen zur Pathogenese

4.2.1 Einführung

Warum *CPPD* die Ausbildung von Degenerationen im Sinne der OA der Wirbelsäule begünstigt, ist unvollständig erklärt. Vermutlich spielen sowohl biomechanische als auch inflammatorische Faktoren eine Rolle. Bisherige Arbeiten zur Pathogenese der *CPPD* wurden zumeist an Geweben peripherer Gelenke durchgeführt. Da sich jedoch auch in den Geweben der Wirbelsäule *CPP*-Kristalle histologisch nachweisen ließen [70], kann eine Übertragbarkeit der Pathomechanismen postuliert werden. Zudem wird die Hypothese aufgestellt, dass den Degenerationen der

Wirbelsäule ein Schaden der Chondrozyten der Bandscheibe sowie deren konsekutive Degeneration vorausgeht.

Es ist inzwischen beschrieben, dass bei der Ausbildung von Degenerationen bei Patienten mit OA auch Inflammation der Gelenke eine Rolle spielt [73]. Ein umfassendes Bild darüber, wie *CPPD* die Pathogenese der OA beeinflusst und so Degenerationen begünstigt, ist noch nicht gezeichnet. Im Folgenden sollen einige Kernaspekte behandelt werden.

4.2.2 Mechanische Schädigung

Muehleman und Kollegen zeigten, dass es eine deutliche Korrelation zwischen Knorpelläsionen und der Präsenz von *CPP*-Kristallen gibt. Dabei waren Läsionen dort besonders ausgeprägt, wo inkongruente Teile der Gelenkflächen Kontakt hatten, was auf eine mechanische Schädigung durch *CPPD* hinweist [27].

4.2.3 Die Rolle von Zytokinen in Chondrozytensubpopulationen

Grandi und Kollegen beschrieben Subpopulationen von Chondrozyten, welche bei Patienten mit OA häufig vorkamen und Inflammation begünstigten. Bei diesen Populationen war unter anderem die erhöhte Expression des Interleukin-1-Rezeptor-1 (IL-1R1) sowie des *tumor necrosis factor receptor II* (TNFRII) und der dadurch induzierten Rekrutierung von Immunzellen charakteristisch [74]. Da *CPP*-Kristalle die Freisetzung von IL-1 β [26] sowie TNF α [75] induzieren, kann hier von einer Beschleunigung dieser inflammatorischen Prozesse durch *CPPD* ausgegangen werden. IL-1 β sowie TNF α haben weitere proinflammatorische Eigenschaften wie etwa die Förderung des Chondrozytentodes [76]. Hierbei ist unter anderem der Einfluss von IL-1 β auf den Metabolismus der Mitochondrien der Chondrozyten entscheidend [77]. Bekannt ist, dass ein Verlust der *mitochondrial quality control* (MQC), also aller Mechanismen, welche an der Aufrechterhaltung des mitochondrialen Stoffwechsels beteiligt sind, Knorpelschäden begünstigt [77, 78]. IL-1 β stört über verschiedene Wege die Homöostase der Mitochondrien und fördert so die Pathogenese der OA [79, 80].

Darüber hinaus supprimiert IL-1 β die Produktion von Knorpelmatrix, was vermutlich zu einer Schädigung der Chondrozyten beiträgt [81].

4.2.4 Seneszenz von Chondrozyten

Des Weiteren ist die Seneszenz von Chondrozyten ein etablierter Baustein in der Pathogenese der OA [82]. Dabei spielt unter anderem das Seneszens-Gen p16, welches an der Induktion von Seneszenz beteiligt ist und dessen Reduktion mittels RNA-Interferenz zu Proliferation von Chondrozyten sowie Produktion von Matrix führt [83], eine entscheidende Rolle. Meyer und Kollegen zeigten, dass Chondrozyten bei *CPPD* eine erhöhte p16-Expression aufweisen [84]. Möglicherweise beschleunigt daher *CPPD* über Induktion von Seneszenz die Ausbildung von Degenerationen.

4.2.5 Das NALP3 Inflammasom

Die Formation des NALP3 Inflammasoms ist ein zentraler Bestandteil der durch *CPPD* vermittelten Inflammation. Ein entscheidender Faktor ist dabei, durch Martinon und Kollegen beschrieben, die Aktivierung des *Toll like receptor 4* (TLR4), welche im Mausmodell in bestimmten Zellpopulationen eine Voraussetzung der von *CPP*-Kristallen induzierten und durch Caspasen vermittelten Formation des Inflammasoms war [26]. An dieser Stelle lässt sich ein weiterer möglicher Zusammenhang zur Ausbildung von Degenerationen im Rahmen der OA postulieren. Barreto und Kollegen beschrieben die Rolle des Moleküls Lumican in der Pathogenese der OA. Dabei ist Lumican in der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit OA erhöht und vermittelt über die Aktivierung von TLR4 Inflammation sowie Knorpeldegeneration [85]. Hier könnte also von einer proinflammatorischen Synergie durch *CPP*-Kristalle und Lumican ausgegangen werden. Auch TLR2 scheint durch *CPP*-Kristalle aktiviert zu werden. Die damit einhergehende Produktion von Stickstoffmonooxid fördert in vitro die Genese von Knorpeldegenerationen [86].

4.2.6 Die Rolle von Immunzellen der angeborenen Immunität

Darüber hinaus scheinen *CPP*-Kristalle einen proinflammatorischen Effekt durch ihren Einfluss auf Immunzellen der angeborenen Immunität zu haben. Zum einen wurde im Mausmodell ein durch *CPPD* vermitteltes Einwandern von neutrophilen Granulozyten beschrieben [26]. Zum anderen wurde durch Tudan und Kollegen in vitro die Hemmung der Apoptose neutrophiler Granulozyten und damit einhergehenden Prolongation inflammatorischer Prozesse durch *CPP*-Kristalle beschrieben [87].

4.2.7 Osteoklastenaktivität

Des Weiteren konnte ein stimulierender Effekt von *CPP*-Kristallen auf Osteoklasten demonstriert werden [88]. Dabei stimulierten *CPP*-Kristalle über Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) *in vitro* die Osteoklastenvermehrung. Die damit einhergehende Knochenresorption könnte an der Ausbildung von Degenerationen beteiligt sein.

4.3 Klinische Relevanz und Limitationen

Die *CPPD* der Wirbelsäule ist eine unterdiagnostizierte Erkrankung. Grund dafür scheinen unspezifische klinische Charakteristika sowie eine große Überschneidung bildgebender Befunde mit anderen degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen zu sein [70]. Insgesamt sind Manifestationen im axialen Skelett weniger gut beschrieben als Manifestation im peripheren Skelett. Es wurde zwar angenommen, dass Patienten mit *CPPD* eine hohe Frequenz an Degenerationen der Wirbelsäule aufweisen, dies ist bisher jedoch nicht mittels Kontrollgruppen untersucht worden. Diese Arbeit erweitert folglich das Verständnis der *CPPD* als eine Erkrankung, welche mit Wirbelsäulendegenerationen einhergehen kann. Diese scheinen häufiger und schneller progredient zu sein als bei Patienten ohne *CPPD*. Implikationen für die Patientenversorgung sind, dass Rückenschmerzen bei Patienten mit *CPPD* im Kontext ihrer Grunderkrankung betrachtet und Therapieentscheidungen auf dieser Basis getroffen werden sollten. Vor diesem Hintergrund könnten zukünftige Arbeiten etwa therapeutische und präventive Maßnahmen bei Wirbelsäulenmanifestation der *CPPD* untersuchen. Ein klinisches Ansprechen auf die Therapie mit Colchicin bei *CPPD* der LWS ist beschrieben [64]. Ob medikamentöse Therapien auch das Fortschreiten einer chronischen Wirbelsäulenbeteiligung der *CPPD* beeinflussen können, ist unklar. Die in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse könnten zukünftig als Basis einer bildgebenden Therapieüberwachung bei chronischer *CPPD* der Wirbelsäule fungieren.

In dieser Arbeit wurden Läsionen analysiert, welche in der Literatur wiederkehrend zur Charakterisierung der *CPPD* in der Bildgebung verwendet wurden (vgl. Abschnitt 2.5-2.7). Dabei zeigte sich nach der primären Erhebung der Daten eine gute Übereinstimmung der beiden Datensätze (vgl. Abschnitt 3.6). Für alle diskrepanten Fälle wurde ein Konsens gefunden und so ein finaler Datensatz generiert, um systematische Fehler zu minimieren. Der Analyse ging ein Training durch einen

Experten der bildgebenden Diagnostik der Wirbelsäule voraus. Insgesamt kann von einer hohen Verlässlichkeit der Daten ausgegangen werden.

Limitationen dieser Arbeit sind das retrospektive Design und das Fehlen von Aufnahmen der HWS und der oberen BWS sowie die gering unterschiedliche Altersstruktur der beiden Gruppen. Zudem standen für longitudinale Analysen der MRT nicht ausreichend viele Datensätze zur Verfügung. Breite Konfidenzintervalle sind im Rahmen der geringen Fallzahlen zu erklären. Es ist darüber hinaus zu vermuten, dass aufgrund der Rekrutierung der Patienten sowie Kontrollgruppe an einem Rheumazentrum ein Bias vorliegt, da an solche Zentren häufig Patienten mit schwerer Krankheit und langem Verlauf überwiesen werden. Die Erkenntnisse sind also möglicherweise nur begrenzt auf alle Patienten mit *CPPD* übertragbar.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass chronische Veränderungen der Wirbelsäule bei Patienten mit *CPPD* häufiger und schneller progredient sind als bei Kontrollen mit einer degenerativen Wirbelsäulenerkrankung. Dass Wirbelsäulendegenerationen bei *CPPD* häufig sind, wurde vormals vermutet, konnte aber bisher nicht mithilfe einer Kontrollgruppe bestätigt werden. Auch akute Manifestationen in der Wirbelsäule bei *CPPD* sind bereits beschrieben und manifestieren sich häufig in der oberen HWS. Sie werden als *Crowned Dens Syndrome* bezeichnet. Patienten mit *CPPD* zeigten sowohl in der konventionellen Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule als auch in der MRT mehr Degenerationen als die Kontrollgruppe. Die *CPPD* ist insgesamt daher als eine Erkrankung zu verstehen, die sowohl periphere Gelenke als auch das axiale Skelett betrifft und sich in der Wirbelsäule nicht nur akut, sondern auch chronisch manifestiert. Ursächlich ist dabei vermutlich ein Zusammenspiel aus mechanischen sowie inflammatorischen Faktoren, welche zum Untergang von Chondrozyten, Aktivierung von Osteoklasten sowie der Rekrutierung von Immunzellen führen.

Ein umfassendes Bild der axialen Manifestation der *CPPD* zu zeichnen ist schwierig, da die Erkrankung progredient verläuft und unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten benötigt werden, um die verschiedenen Läsionen optimal detektieren zu können. Ein erheblicher Erkenntnisgewinn könnte durch die Durchführung prospektiver Studien an einer großen Anzahl von Patienten mit *CPPD* erzielt werden. Aussagen zum klinischen Verlauf der Wirbelsäulenbeteiligung sowie deren Assoziation zu bildgebenden Charakteristika wären möglich. Röntgen sowie MRT-Untersuchungen und insbesondere auch CT-Untersuchungen der ganzen Wirbelsäule sollten analysiert werden. Möglich wäre exemplarisch die Untersuchung der oben postulierten Sequenz aus Facettengelenkbeteiligung und Spondylolisthese. Auch die Aussagekraft von Erosionen der Wirbelkörpercken und Kalzifizierungen der Bandscheibe als diagnostisches Kriterium und Verlaufsparemeter einer axialen Manifestation bei *CPPD*, könnte im Rahmen solcher Studien ermittelt werden. Zudem könnten weitere Arbeiten die inflammatorische und biomechanische Schädigung der *CPP*-Kristalle in der Wirbelsäule genauer charakterisieren. Letztlich könnte der Einfluss therapeutischer Maßnahmen auf den klinischen sowie bildgebenden Verlauf untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Tedeschi, S.K., *Issues in CPPD Nomenclature and Classification*. Current rheumatology reports, 2019. **21**(9): p. 49.
2. Zhang, W., et al., *European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(4): p. 563-70.
3. Rosenthal, A.K. and L.M. Ryan, *Calcium Pyrophosphate Deposition Disease*. The New England journal of medicine, 2016. **374**(26): p. 2575-84.
4. McCarty, D.J., Jr., et al., *Studies on pathological calcifications in human cartilage. I. Prevalence and types of crystal deposits in the menisci of two hundred fifteen cadavera*. J Bone Joint Surg Am, 1966. **48**(2): p. 309-25.
5. Steinbach, L.S., *Calcium pyrophosphate dihydrate and calcium hydroxyapatite crystal deposition diseases: imaging perspectives*. Radiologic clinics of North America., 2004. **42**(1): p. 185-205, vii.
6. Marson, P. and G. Pasero, *Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis)*. Reumatismo, 2012. **63**(4): p. 199-206.
7. Dieppe, P. and M. Doherty, *The first descriptions of chondrocalcinosis*. Arthritis and Rheumatism, 1989. **32**(10): p. 1339-40.
8. McCarty, D.J., N.N. Kohn, and J.S. Faires, *The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the "pseudogout syndrome" I. Clinical aspects*. Annals of internal medicine, 1962. **56**(5_Part_1): p. 711-737.
9. McCarty, D.J., *Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease—1975*. Arthritis and rheumatism, 1976. **19**(3): p. 275-285.
10. Neame, R.L., et al., *UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(6): p. 513-8.
11. Wilkins, E., et al., *Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly*. Annals of the rheumatic diseases., 1983. **42**(3): p. 280-4.
12. Abhishek, A., et al., *Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study*. Annals of the rheumatic diseases., 2014. **73**(11): p. 1997-2002.
13. Ramonda, R., et al., *Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study*. Clinical and experimental rheumatology., 2009. **27**(6): p. 981-4.
14. Abhishek, A., et al., *Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement*. Arthritis research & therapy., 2012. **14**(5): p. R205.
15. Abhishek, A., *Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings*. Current opinion in rheumatology, 2016. **28**(2): p. 133-9.
16. Cho, N.H., et al., *Incidence of knee chondrocalcinosis and its risk factors in a community-based cohort*. International journal of rheumatic diseases., 2018. **21**(7): p. 1391-1397.
17. Maravic, M. and H.K. Ea, *Hospital burden of gout, pseudogout and other crystal arthropathies in France*. Joint Bone Spine, 2015. **82**(5): p. 326-9.
18. Chang, E.Y., et al., *Frequency of atlantoaxial calcium pyrophosphate dihydrate deposition at CT*. Radiology, 2013. **269**(2): p. 519-24.
19. Shirazian, H., et al., *Prevalence of sternoclavicular joint calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition on computed tomography*. Clinical imaging., 2014. **38**(4): p. 380-383.

20. Derfus, B.A., et al., *Articular cartilage vesicles generate calcium pyrophosphate dihydrate-like crystals in vitro*. Arthritis and rheumatism., 1992. **35**(2): p. 231-40.
21. Ryan, L.M. and A.K. Rosenthal, *Metabolism of extracellular pyrophosphate*. Current opinion in rheumatology., 2003. **15**(3): p. 311-4.
22. Schlee, S., et al., *Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 1: Epidemiology and pathophysiology*. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, 2018. **51**(4): p. 453-460.
23. Rosenthal, A.K., et al., *The progressive ankylosis gene product ANK regulates extracellular ATP levels in primary articular chondrocytes*. Arthritis research & therapy., 2013. **15**(5): p. R154.
24. Williams, C.J., et al., *Mutations in the amino terminus of ANKH in two US families with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease*. Arthritis and rheumatism., 2003. **48**(9): p. 2627-31.
25. O'Duffy, J.D., *Hypophosphatasia associated with calcium pyrophosphate dihydrate deposits in cartilage. Report of a case*. Arthritis and rheumatism., 1970. **13**(4): p. 381-8.
26. Martinon, F., et al., *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome*. Nature, 2006. **440**(7081): p. 237-41.
27. Muehleman, C., et al., *Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle*. The Journal of rheumatology., 2008. **35**(6): p. 1108-17.
28. Kleiber Balderrama, C., et al., *Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans*. Arthritis care & research., 2017. **69**(9): p. 1400-1406.
29. Abhishek, A., et al., *Evidence of a systemic predisposition to chondrocalcinosis and association between chondrocalcinosis and osteoarthritis at distant joints: a cross-sectional study*. Arthritis care & research., 2013. **65**(7): p. 1052-8.
30. Doherty, M., I. Watt, and P.A. Dieppe, *Localised chondrocalcinosis in post-meniscectomy knees*. Lancet, 1982. **1**(8283): p. 1207-10.
31. Rho, Y.H., et al., *Risk factors for pseudogout in the general population*. Rheumatology (Oxford), 2012. **51**(11): p. 2070-4.
32. Masuda, I. and K. Ishikawa, *Clinical features of pseudogout attack. A survey of 50 cases*. Clinical orthopaedics and related research, 1988(229): p. 173-81.
33. Schlee, S., et al., *Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics*. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, 2018. **51**(5): p. 579-584.
34. Tedeschi, S.K., et al., *Risk of cardiovascular events in patients having had acute calcium pyrophosphate crystal arthritis*. Ann Rheum Dis, 2022.
35. Tedeschi, S.K., et al., *Identifying potential classification criteria for calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD): Item generation and item reduction*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2021.
36. Tedeschi, S.K., et al., *Imaging features of calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease: consensus definitions from an international multidisciplinary working group*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2022.
37. Filippou, G., et al., *Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force*. Annals of the rheumatic diseases., 2018. **77**(8): p. 1194-1199.

38. Filippou, G., et al., *Definition and Reliability Assessment of Elementary Ultrasonographic Findings in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: A Study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force*. The Journal of rheumatology., 2017. **44**(11): p. 1744-1749.
39. Filippou, G., et al., *Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease*. Clinical and experimental rheumatology., 2016. **34**(2): p. 254-60.
40. Andrés, M., F. Sivera, and E. Pascual, *Therapy for CPPD: Options and Evidence*. Current rheumatology reports, 2018. **20**(6): p. 31.
41. Dumusc, A., et al., *Anakinra compared to prednisone in the treatment of acute CPPD crystal arthritis: A randomized controlled double-blinded pilot study*. Joint Bone Spine, 2021. **88**(2): p. 105088.
42. Salcman, M., A. Khan, and D.A. Symonds, *Calcium pyrophosphate arthropathy of the spine: case report and review of the literature*. Neurosurgery, 1994. **34**(5): p. 915-8; discussion 918.
43. Sekijima, Y., T. Yoshida, and S. Ikeda, *CPPD crystal deposition disease of the cervical spine: a common cause of acute neck pain encountered in the neurology department*. J Neurol Sci, 2010. **296**(1-2): p. 79-82.
44. Salaffi, F., et al., *The crowned dens syndrome as a cause of neck pain: clinical and computed tomography study in patients with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(6): p. 1040-6.
45. Awisat, A., et al., *Crowned dens syndrome, yet another rheumatic disease imposter*. Clin Rheumatol, 2020. **39**(2): p. 571-574.
46. Conticini, E., et al., *Crowned Dens Syndrome Presenting as Hemiplegia and Hypoesthesia*. J Clin Rheumatol, 2020. **26**(8): p. e312-e313.
47. Bouvet, J.P., et al., *Acute neck pain due to calcifications surrounding the odontoid process: the crowned dens syndrome*. Arthritis and rheumatism, 1985. **28**(12): p. 1417-20.
48. Siau, K., M. Lee, and C.J. Laversuch, *Acute pseudogout of the neck--the crowned dens syndrome: 2 case reports and review of the literature*. Rheumatol Int, 2011. **31**(1): p. 85-8.
49. Ciricillo, S.F. and P.R. Weinstein, *Foramen magnum syndrome from pseudogout of the atlanto-occipital ligament. Case report*. J Neurosurg, 1989. **71**(1): p. 141-3.
50. Gerster, J.C. and F. Doenz, *Unusual destructive and hypertrophic arthropathy of the atlanto-axial joint in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease*. Osteoarthritis Cartilage, 1994. **2**(4): p. 275-9.
51. Kawano, N., et al., *Cervical radiculomyelopathy caused by deposition of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in the ligamenta flava. Case report*. J Neurosurg, 1980. **52**(2): p. 279-83.
52. Kawano, N., et al., *Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease in the cervical ligamentum flavum*. J Neurosurg, 1988. **68**(4): p. 613-20.
53. Miura, K., et al., *Thoracic myelopathy caused by calcification of the ligamentum flavum*. J Rural Med, 2020. **15**(2): p. 65-67.
54. Grobost, V., et al., *Axial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease revealed by recurrent sterile spondylodiscitis and epidural abscess*. Joint Bone Spine, 2014. **81**(2): p. 180-2.

55. Mazzoni, D., et al., *Calcium pyrophosphate deposition disease of the spine mimicking septic arthritis*. Intern Med J, 2021. **51**(8): p. 1357-1358.
56. Cacciotti, G., F. Novegno, and D. Fiume, *Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease of the filum terminale*. Eur Spine J, 2013. **22 Suppl 3**(Suppl 3): p. S501-5.
57. Richards, A.J. and E.B. Hamilton, *Spinal changes in idiopathic chondrocalcinosis articularis*. Rheumatology and rehabilitation, 1976. **15**(3): p. 138-42.
58. Mohr, W., et al., [*Chondrocalcinosis of the intervertebral disks*]. Z Rheumatol, 1979. **38**(1-2): p. 11-26.
59. Lee, J., K.T. Cho, and E.J. Kim, *Cauda equina syndrome caused by pseudogout involving the lumbar intervertebral disc*. J Korean Med Sci, 2012. **27**(12): p. 1591-4.
60. Berlemann, U., et al., *Calcium pyrophosphate dihydrate deposition in degenerate lumbar discs*. Eur Spine J, 1998. **7**(1): p. 45-9.
61. Modic, M.T., et al., *Imaging of degenerative disk disease*. Radiology, 1988. **168**(1): p. 177-86.
62. Pfirrmann, C.W., et al., *Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration*. Spine (Phila Pa 1976), 2001. **26**(17): p. 1873-8.
63. Coulier, B., *The spectrum of vacuum phenomenon and gas in spine*. Belgian journal of radiology, 2004. **87**(1): p. 9-16.
64. Moshrif, A., et al., *Spinal involvement with calcium pyrophosphate deposition disease in an academic rheumatology center: A series of 37 patients*. Semin Arthritis Rheum, 2019. **48**(6): p. 1113-1126.
65. Tedeschi, S.K., et al., *Imaging Features of Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: Consensus Definitions From an International Multidisciplinary Working Group*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2023. **75**(4): p. 825-834.
66. Ledingham, J., et al., *Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 1995. **54**(1): p. 53-8.
67. Abhishek, A., et al., *Does Chondrocalcinosis Associate With a Distinct Radiographic Phenotype of Osteoarthritis in Knees and Hips? A Case-Control Study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(2): p. 211-6.
68. Bourqui, M., et al., *Pyrophosphate arthropathy in the carpal and metacarpophalangeal joints*. Ann Rheum Dis, 1983. **42**(6): p. 626-30.
69. Filippou, G., et al., *A critical review of the available evidence on the diagnosis and clinical features of CPPD: do we really need imaging?* Clinical rheumatology, 2021. **40**(7): p. 2581-2592.
70. Ben Tekaya, A., et al., *Lumbar Spinal Involvement in Calcium Pyrophosphate Dihydrate Disease: A Systematic Literature Review*. Int J Gen Med, 2022. **15**: p. 7639-7656.
71. Moser, M., et al., *The association between vertebral endplate defects, subchondral bone marrow changes, and lumbar intervertebral disc degeneration: a retrospective, 3-year longitudinal study*. Eur Spine J, 2023.
72. Webster, A.C., et al., *Chronic Kidney Disease*. Lancet, 2017. **389**(10075): p. 1238-1252.
73. van den Bosch, M.H.J., *Osteoarthritis year in review 2020: biology*. Osteoarthritis Cartilage, 2021. **29**(2): p. 143-150.
74. Grandi, F.C., et al., *Single-cell mass cytometry reveals cross-talk between inflammation-dampening and inflammation-amplifying cells in osteoarthritic cartilage*. Sci Adv, 2020. **6**(11): p. eaay5352.

75. Meng, Z.H., et al., *Monosodium urate, hydroxyapatite, and calcium pyrophosphate crystals induce tumor necrosis factor-alpha expression in a mononuclear cell line*. J Rheumatol, 1997. **24**(12): p. 2385-8.
76. Charlier, E., et al., *Insights on Molecular Mechanisms of Chondrocytes Death in Osteoarthritis*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(12).
77. Liu, D., et al., *Mitochondrial quality control in cartilage damage and osteoarthritis: new insights and potential therapeutic targets*. Osteoarthritis Cartilage, 2022. **30**(3): p. 395-405.
78. Wang, B., et al., *Hydrogen sulfide protects against IL-1 β -induced inflammation and mitochondrial dysfunction-related apoptosis in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis*. J Cell Physiol, 2021. **236**(6): p. 4369-4386.
79. Csaki, C., A. Mobasheri, and M. Shakibaei, *Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1beta-induced NF-kappaB-mediated inflammation and apoptosis*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(6): p. R165.
80. Qi, H., et al., *Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of chondrocytes via p38, ERK, and Akt pathways*. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019. **55**(3): p. 203-210.
81. Goldring, M.B., et al., *Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes*. J Clin Invest, 1988. **82**(6): p. 2026-37.
82. McCulloch, K., G.J. Litherland, and T.S. Rai, *Cellular senescence in osteoarthritis pathology*. Aging Cell, 2017. **16**(2): p. 210-218.
83. Zhou, H.W., S.Q. Lou, and K. Zhang, *Recovery of function in osteoarthritic chondrocytes induced by p16INK4a-specific siRNA in vitro*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(5): p. 555-68.
84. Meyer, F., et al., *Chondrocytes From Osteoarthritic and Chondrocalcinosis Cartilage Represent Different Phenotypes*. Front Cell Dev Biol, 2021. **9**: p. 622287.
85. Barreto, G., et al., *Lumican is upregulated in osteoarthritis and contributes to TLR4-induced pro-inflammatory activation of cartilage degradation and macrophage polarization*. Osteoarthritis Cartilage, 2020. **28**(1): p. 92-101.
86. Liu-Bryan, R., et al., *TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation*. J Immunol, 2005. **174**(8): p. 5016-23.
87. Tudan, C., et al., *Calcium pyrophosphate dihydrate crystal associated induction of neutrophil activation and repression of TNF-alpha-induced apoptosis is mediated by the p38 MAP kinase*. Cell Signal, 2004. **16**(2): p. 211-21.
88. Chang, C.C., et al., *Calcium-containing crystals enhance receptor activator of nuclear factor κ B ligand/macrophage colony-stimulating factor-mediated osteoclastogenesis via extracellular-signal-regulated kinase and p38 pathways*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(10): p. 1913-22.

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich herzlichst bei Herrn PD Dr. Philipp Sewerin sowie Herrn Prof. Dr. Xenofon Baraliakos dafür, dass ich die Möglichkeit bekommen habe, mit euch an einem solchen Projekt zu arbeiten. Ich habe den offenen, produktiven sowie freundlichen Umgang während der ganzen Zeit sehr geschätzt!

Oft habt Ihr euch abends spät, an Sonntagen und sogar aus dem Urlaub heraus Zeit für mich genommen, vielen Dank!

Ich danke zudem Frau Kalliopi Klavdianou für die gute Zusammenarbeit!

Frau Styliani Tsiami danke ich für die Koordination und Organisation über all die Jahre.

Ich danke außerdem Herrn PD Dr. Christian Rubbert dafür, dass er sich als Gutachter zur Verfügung stellt, vielen Dank!

Schließlich danke ich Michelle Deatc für die Lieber und die Unterstützung, die ich von dir immer bekomme.