

Aus dem Institut für Pathologie
Klinikum München-Bogenhausen
(Leiter: Prof. Dr. Dr. A. Nerlich)

**Histomorphologische Untersuchungen menschlicher zervikaler, thorakaler
und lumbaler Bandscheiben während des Alterungsprozesses**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martina Schietzsch

aus

München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. hum. biol. Andreas Nerlich

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Christoph Weiler

Mitbetreuung durch
PD Dr. med. Christoph Weiler

Dekan: Prof. Dr.med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen
Prüfung: 12.03.15

*Meinen Eltern gewidmet
in Liebe und Hochachtung*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung:	2
2. Allgemeine Betrachtungen	4
2.1. Struktureller Aufbau und funktionelle Aspekte der Bandscheibe	4
2.1.1. Makroskopischer Aufbau	4
2.1.2. Mikroskopischer Aufbau	6
2.1.3. Physiologische Aspekte der Bandscheibe	7
2.2. Veränderungen in der Bandscheibe beim Altern bzw. degenerativen Veränderungen... ..	8
2.2.1. Veränderungen im Nucleus pulposus	8
2.2.2. Veränderungen im Anulus fibrosus	9
2.2.3. Veränderungen in der Endplatte	10
3. Fragestellung	11
4. Material und Methoden	12
4.1. Patientenkollektiv	12
4.2. Gewebegewinnung und –aufbereitung	12
4.3. Datenerhebung	13
4.3.1. Makroskopische Untersuchung	13
4.3.2. Histologische Untersuchung	16
4.3.3. Zusätzlich bestimmte Parameter	30
4.3.4. Qualitätssicherung der Untersuchungsergebnisse	30
4.4. Datenauswertung	31
4.4.1. Patientendatensammlung	31
4.4.3. Unterteilung der Altersgruppen	33
5. Ergebnisse	34
5.1. Semiquantitative Beurteilung des Histologischen Degenerationsscores (HDS)	34
5.1.1. Spearman-Rangkorrelation	36
5.1.2. Pearson und Partial-Pearson Korrelationstest	38
5.1.3. Korrelation des histologischen Degenerationsscores (HDS) mit dem makroskopischen Degenerationsgrad nach Thompson	39
5.1.4. Korrelation des histologischen Degenerationsscores mit dem Alter	41
5.2. Reliabilität der histologischen und makroskopischen Beurteilung	45
6. Diskussion	46
6.1. Vorhandensein einer erblichen Komponente	46
6.2. Versorgung/Ernährung der Bandscheibe und deren Auswirkung	48
6.3. Mechanische Belastung der Bandscheibe und deren Auswirkung	49
6.4. Unausgewogenes Patientenkollektiv in der Altersverteilung	49
6.5. Abhängigkeit der untersuchten Parameter	49
7. Zusammenfassung	51
8. Verwendete Abkürzungen	52
9. Literaturverzeichnis	53
10. Dank	67

1. Einleitung:

Patienten mit Rückenbeschwerden stellen ein zunehmendes medizinisches und sozio-ökonomisches Problem dar (Waddell, 1987). Laut Deyo et al. 1991, gelten Wirbelsäulenbeschwerden als zweithäufigstes Symptom, das zur Konsultation eines Arztes führt. Der Schmerz stellt für die Patienten ein sehr belastendes Symptom dar und geht sowohl mit einer vermehrten Einnahme von Schmerzmitteln als auch gehäuften Krankschreibungen einher. Diese Einschränkung der Arbeitsfähigkeit, der erhöhte Medikamentenverbrauch mit all seinen Nebenwirkungen und Folgen, sowie die hohe Rate an Ausfällen durch Krankheitstage in der Arbeit führen insgesamt zu einer hohen ökonomischen Belastung der westlichen Industrieländer. Für einen Arztbesuch sind dabei sowohl mechanisch induzierte körperlicher Belastung, z.B. durch schweres Heben oder Zwangshaltungen während einer Tätigkeit, als auch psychische Belastungssituationen, z.B. bei Stress oder schlechtem Arbeitsklima von zentraler Bedeutung. In einer Vielzahl der Fälle sind parallel morphologisch fassbare Bandscheibenveränderungen, beispielsweise im MRT feststellbar, ohne dass bislang klar ist, ob diese morphologischen Veränderungen tatsächlich für die klinischen Symptome verantwortlich sind, (Boos N, Semmer N, Elfering A, et al., 2000)

Dies ist die erste Arbeit, die parallel Veränderungen an den Bandscheiben sowohl im Halswirbelsäulen, Brustwirbelsäulen- und Lendenwirbelsäulen-Bereich dokumentiert. Im Folgenden sollen Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule mit den geläufigen Abkürzungen HWS, BWS und LWS bezeichnet werden. Zur Dokumentation der pathomorphologischen Bandscheibenveränderungen wurde ein histologisches Klassifikationssystem, das für den Lendenwirbelbereich entwickelt wurde (Weißbach S, 2003), auch auf HWS und BWS angewendet. Dies war möglich, da die verwendeten Merkmale ausnahmslos in allen Bereichen der Wirbelsäule mit ihren Zwischenwirbelscheiben vorkommen und das System somit übertragbar war.

Diese Untersuchung könnte weiteren Aufschluss über den möglichen Zusammenhang zwischen organischen Veränderungen und äußeren z.B.: mechanischen bzw. inneren, also z.B. hereditären Faktoren geben.

Während um 1970 herum die mechanische Belastung als Hauptursache für die intervertebrale Bandscheibendegeneration (IVDD) angesehen wurde, zeigen verstärkte Nachforschungen in den letzten zwei Jahrzehnten eine multifaktorielle Krankheitsursache auf (Adams MA, Roughley PJ, 2006).

Zahlreiche Studien wurden durchgeführt, um festzustellen, welches die ausschlaggebenden Faktoren bei der Entstehung beschleunigter oder verfrühter Zeichen von Alterung und damit zuletzt für eine strukturelle Veränderung innerhalb der Bandscheibe sind.

Großangelegte genetische Studien waren in der Lage, die Bedeutung der Vererbung bei der Entwicklung von Bandscheibenveränderungen zu belegen (Battie MC, Videman T, 2006; Battie MC et al., 2007 und 2009; Chan D et al., 2006; Kalichman L, Hunter DJ 2008; Videman T et al. 2008 und 2009).

Die Degeneration der Bandscheiben ist als multifaktorielle Erkrankung gekennzeichnet, bei der man davon ausgeht, dass der genetische Hintergrund bei der Entstehung eine große Rolle spielt. Dementsprechend würde man bei genetisch prädisponierten Personen ausgeprägtere, über dem Durchschnitt liegende Bandscheibenveränderungen über allen Bereichen der Wirbelsäule (zervikal/ thorakal/ lumbal) erwarten.

Es sind vielfältige Variationen von potentiellen Gendefekten vererbbar, welche z.B. zu Knorpelschäden führen können. Dennoch tritt die Degeneration der Bandscheiben normalerweise erst mit zunehmendem Alter deutlicher zu Tage. Dies scheint zu zeigen, dass Vererbung nur ein Risikofaktor ist und noch zusätzliche Faktoren oder Ereignisse als Trigger benötigt werden, um die Degeneration der Bandscheiben (= intervertebral disc degeneration, im Folgenden als IVDD abgekürzt) zu verschlimmern.

Da speziell die LWS anfällig für IVDD ist, müssen mechanische Belastung und Defizite in der Ernährung der Bandscheibe erneut erwogen werden. Um die Rolle von intraindividuellen Faktoren bei der Entstehung von IVDD zu klären, könnten vergleichende Untersuchungen über das Ausmaß der histologischen Veränderungen in HWS, BWS und LWS nützliche Daten liefern. Eine solche Untersuchung scheint es nach gründlicher Recherche zum momentanen Zeitpunkt nicht zu geben.

Das Ziel dieser Studie ist es deshalb, die intraindividuellen, histomorphologischen Veränderungen und deren Ausmaß der Bandscheibe in HWS, BWS und LWS während des Alterungsprozesses zu erforschen. Hierfür wurden aus routinemäßigen Obduktionen vollständige Bandscheiben-Segmente entnommen und das Vorkommen, die Lokalisation und das Ausmaß definierter histologischer Veränderungen in Anulus fibrosus, Nucleus pulposus und Endplatte untersucht, sowie Ergebnisse interindividuell mit dem Patientenalter und intraindividuell mit den Bandscheibenhöhen verglichen.

2. Allgemeine Betrachtungen

2.1. Struktureller Aufbau und funktionelle Aspekte der Bandscheibe

2.1.1. Makroskopischer Aufbau

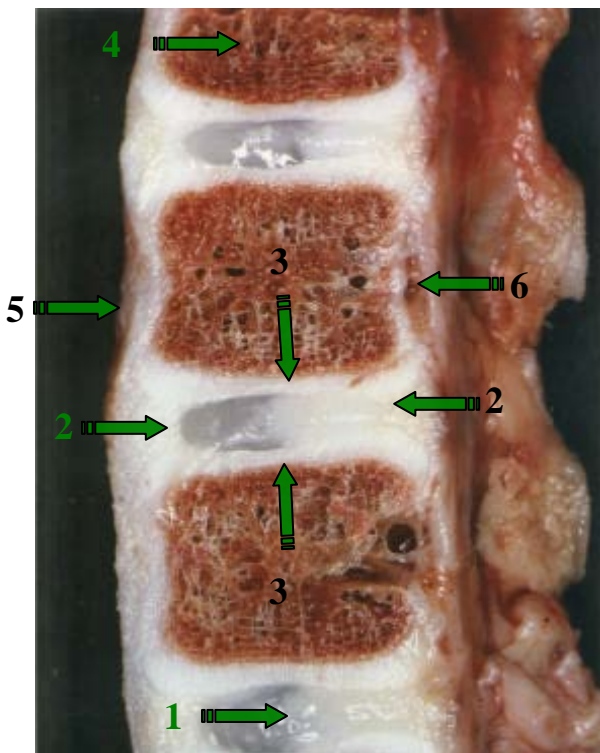
Die normale menschliche Wirbelsäule besteht aus 23 Bandscheiben, genauer gesagt aus sechs zervikalen, zwölf thorakalen und fünf lumbalen. Sie unterscheiden sich in den oben genannten Regionen hauptsächlich durch Größe und Dicke, sind aber strukturell annähernd gleich aufgebaut. Sie fungiert als Gelenk zwischen den Wirbelkörpern, das Beugungen in alle Richtungen zulässt. Die Bandscheibe wird dabei der Kategorie der Synarthrosen (unechten Gelenke) und hier der Untergruppe der Synchondrosen (knorpelige Knochenverbindungen) zugeordnet. Noch genauer gesagt, handelt es sich um eine Symphyse, also einer Verbindung zweier Wirbelkörper (Knochen) und Faserknorpel. Betrachtet man die Bandscheibe näher, so liegt sie wie ein Gel-Pad zwischen den zwei unten und oben angrenzenden Wirbelkörpern. Diese bestehen aus spongiösem Knochen, zwischen dessen feinen Knochenbälkchen sich blutbildendes Knochenmark befindet. An der Vorderseite der Wirbelkörper läuft das starke vordere Längsband (Ligamentum longitudinale anterius) entlang, an der Rückseite im Wirbelkanal an den Epiduralsack angrenzend das zarte hintere Längsband (Ligamentum longitudinale posterius). Die Bandscheibe selber setzt sich makroskopisch gesehen aus drei unterschiedlichen Bestandteilen zusammen, die gemeinsam eine funktionelle Einheit bilden:

Im Zentrum der Bandscheibe liegt der Nucleus pulposus, ein semigelatinöser Kern. Schneidet man eine juvenile Bandscheibe auseinander, erkennt man ihn als eine homogen glasige, geleeartige Masse, die aufgrund ihres Turgors hervorquillt. Zusammengehalten wird der Nucleus pulposus durch die Fasern des Anulus fibrosus. Dieser Faserring umrundet den Nucleus pulposus scherengitterartig und setzt am vorderen und hinteren Längsband an. Den Abschluss vom Bandscheibengewebe zu den oben und unten angrenzenden, knöchernen Wirbelkörpern bilden zwei aus hyalinem Knorpel bestehende Endplatten, die den Wirbelkörpern dicht anliegen. Nur durch das Zusammenwirken von Nucleus pulposus, Anulus fibrosus und Endplatten können die komplexen Funktionen der Bandscheibe gewährleistet werden.

„Beim Aufschneiden von Zwischenwirbelscheiben älterer Menschen bemerkt man schon mit bloßem Auge das viel trockenere Aussehen. Der Gallertkern, der beim Jugendlichen prall-elastisch vorspringt und feucht aussieht, hat diese Eigenschaften verloren. Er springt auf der

Schnittfläche nicht mehr vor, erscheint trockener und bisweilen sogar bröckelig und zeigt manchmal Farbveränderungen. (...) Sichere Anhaltspunkte dafür, dass lang andauernde schwere Allgemeinerkrankungen die Entstehung oder das Fortschreiten des Verschleißes im Zwischenwirbelscheibengewebe begünstigen können, sind bisher nicht gewonnen. In höheren Lebensaltern werden auch bei Angehörigen der schwer arbeitenden Bevölkerungsklassen mitunter gut erhaltene Zwischenwirbelscheiben gefunden. Ebenso beobachtet man bei Menschen aus geistigen Berufen, von denen erwiesen ist, dass sie weniger schwere Arbeit leisteten noch anstrengenden Sport ausübten, hochgradige Veränderungen von Zwischenwirbelscheiben.“ (Schmorl G, Junghans H, 1968)

Abb. 1: Längsschnitt durch eine Wirbelsäule; makroskopischer Aufbau



1= Nucleus pulposus

2= Anulus fibrosus

3= knorpelige Endplatte

4= Wirbelkörper mit feinen Knochenbälkchen und blutbildendem Knochenmark dazwischen

5= vorderes Längsband

6= hinteres Längsband

2.1.2. Mikroskopischer Aufbau

Im Kindesalter sind die einzelnen Wirbelkörper komplett von einer dünnen Knorpelschicht umhüllt. Sie bildet die Epiphyse und ermöglicht das Längenwachstum der Wirbelsäule. Nach der Pubertät erscheinen sekundäre Verknöcherungszonen, die sich im Jugendalter mit der primären Knochenanlage verbinden. Nur die vom Bandscheibeninneren aus gesehen peripher gelegenen Anteile der Knorpelplatte verknöchern und bilden schließlich den spongiösen Knochenanteil des Wirbelkörpers.

Im Zentrum, zur Bandscheibe hin, bleibt eine Schicht aus hyalinem Knorpel mit horizontal ausgerichteten Zellen bestehen, die sogenannte Endplatte. Diese ist etwa 1 mm dick. Die knorpelige Endplatte und der durch Ossifizierung des Knorpels entstandenen etwa 1 cm breite Knochenrand bilden den kranialen und kaudalen Abschluss eines jeden Wirbelkörpers. Sie werden durch einen peripheren Ring aus kollagenem Bindegewebe und Faserknorpel, dem Anulus fibrosus zu einer Einheit aus Wirbelkörper und Bandscheibe verbunden. Der Anulus fibrosus bildet den Hauptteil der Bandscheibe. Er besteht hauptsächlich aus fibrillärem Kollagen, das von fibroblastären Zellen gebildet wird, die in Faserrichtung orientiert sind (Pitzker et al, 1977). Dieses kollagene Bindegewebe formt einzelne Lamellen oder Lagen, die in jeweils benachbarten Lagen in unterschiedlichen Richtungen verlaufen. Dabei entsteht eine Art Gitternetz, das dem Gewebe maximalen Halt verleiht. Während des Übergangs vom äußeren zum inneren Anulus fibrosus zeigt sich ein Gestaltwechsel der ortsständigen Bandscheibenzellen vom fibroblastären hin zu einem chondrozytären Phänotyp. Fest umschlossen von Anulus fibrosus-Gewebe liegt der Nucleus pulposus zwischen mittlerem und hinterem Drittel der Bandscheibe. Er besteht aus locker angeordneten, welligen kollagenen Fasern in einer stark wasserhaltigen Matrix, welche gelatineartig und mucös ist. Die Grundsubstanz enthält hauptsächlich Kollagene und Protein-Polysaccharide. Zum Zeitpunkt der Geburt finden sich zunächst noch Reste notochordaler Zellen im Nucleus, was auf seine Herkunft aus dem Endoderm schließen lässt. Die Anzahl der Notochordazellen vermindert sich jedoch im Laufe der Kindheit und der Nucleus pulposus wird dichter und faseriger. Der adulte Nucleus enthält schließlich Knorpelzellen und Fibroblasten in einer semigelatinösen Matrix.

2.1.3. Physiologische Aspekte der Bandscheibe

Die Bandscheibe ist keine passive Struktur, sondern passt sich ständig an Lageveränderungen des Körpers an. Ohne sie wäre die Wirbelsäule nur ein starres Rohr, ohne jede Bewegungsmöglichkeit. Zusätzlich zu ihrer Gelenkfunktion, die Flexion in alle Richtungen zulässt, agiert die Bandscheibe als eine Art Schockabsorber oder Kissen, das Schwingungen abfängt und erfüllt damit eine wichtige Schutzfunktion, um damit auf diese Weise unter anderem das empfindliche Gehirn vor Erschütterungen zu schützen. Wenn man die drei Hauptstrukturen der Bandscheibe betrachtet, so ist jede einzelne für sich gesehen sehr wichtig, obwohl sie nur gemeinsam eine funktionierende Einheit zu bilden vermögen.

Die Endplatten bilden eine Barriere zwischen dem nach außen gerichteten Druck des Nucleus pulposus und den angrenzenden Wirbelkörpern, die stauchend auf den Nucleus einwirken. Ist diese zerstört, kann Nucleus-Gewebe oben und unten in den Wirbelkörper eindringen. Man handelt sich dann um eine Mikrofraktur an der Endplatte.

Der Nucleus selbst steht unter Spannung und passt sich den ständig ändernden Druckverhältnissen an. Zusammengepresst wird er breiter und spannt den Anulus fibrosus. Die Flexion des Körpers nach ventral verursacht eine vordere Kompression des Nucleus mit Ausweichen nach hinten, die Streckung oder Extension nach dorsal eine hintere Kompression mit Ausweichen nach vorne. Bei seitlicher Kompression, wie sie bei Skoliose vorliegt, verlagert sich der Nucleus zur Gegenseite.

Ein intakter Anulus vermag alle Verlagerungen des Nucleus abzufangen. Aufgrund seiner gitterartigen Faseranordnung hält er Torsions- und Biegedeformationen stand und schützt vor einer Protrusion des Nucleus.

Tritt Nucleus-Material an den Seiten, vorne oder hinten in den Anulus fibrosus aus, so spricht man von einer Protrusion. Wird dieser vollständig von Nucleus-Material durchbrochen, kommt es schließlich zu einem Bandscheibenprolaps der nach dorsal direkt auf das Rückenmark drücken kann, oder, wenn er seitlich austritt, die Spinalnerven komprimiert. In beiden Fällen kann die Bandscheibe seine Funktion als Druckpolster nicht mehr wahrnehmen. Sowohl Protrusion, als auch Prolaps können daher zu erheblichen Symptomen wie Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und motorischen Ausfällen führen.

Die Bandscheiben werden in den verschiedenen Regionen der Wirbelsäule unterschiedlich stark beansprucht. So sind die lumbalen Bandscheiben auf Grund ihrer Lage am kaudalen Ende der Wirbelsäule höherer mechanischer Belastung und stärkeren Erschütterungen ausgesetzt, als es in Hals- oder Brustwirbelsäule der Fall ist. Die Halswirbelsäule weist ein

hohes Maß an Beweglichkeit auf, muss aber nur verhältnismäßig wenig Gewicht in Form des Schädels verkräften. Die Brustwirbelsäule dagegen trägt bereits deutlich mehr Gewicht in Form des Oberkörpers, wird allerdings durch die Rippen stabilisiert, was die dortigen Bandscheiben unterstützt. Dies mag zur Erklärung beitragen, warum gerade in den lumbalen Bandscheiben degenerative Veränderungen stärker ausgeprägt zu sein scheinen, als in anderen Regionen.

2.2. Veränderungen in der Bandscheibe beim Altern bzw. degenerativen Veränderungen

Laut Schmorl (und Junghans H, 1968) gilt es zu berücksichtigen, „dass es jenseits des 30. Lebensjahres kaum mehr eine Wirbelsäule gibt, bei der alle Zwischenwirbelscheiben noch unverändert sind. Aber auch schon vor dem 30. Lebensjahr bestehen bei einer erheblichen Anzahl der Menschen Zwischenwirbelscheibenveränderungen.“

Bandscheiben zeigen – wie kein anderes Organ – ausgeprägte altersassoziierte Alterationen (Maturierung), die mit ausgeprägten morphologischen Veränderungen einhergehen. Dieser Umstand und das Fehlen eines allgemein akzeptierten Goldstandards machen eine sichere Abgrenzung protrahierter Alterungsprozesse (Degeneration) vom natürlichen Prozess der Alterung (Maturation) schwierig bzw. unmöglich. Die Grenzen sind dabei fließend und oft nicht klar auseinanderzuhalten.

Die Begriffe „altersbedingte Veränderungen“ und „degenerative Veränderungen“ bzw. „Degeneration“ werden daher im Folgenden synonym verwendet, da eine klare Unterscheidung nicht möglich ist.

2.2.1 Veränderungen im Nucleus pulposus

Der makroskopisch galertartige Nucleus pulposus besteht histologisch bei Jugendlichen in hoher Konzentration aus Proteoglycanen, zwischen denen spindelförmige Zellen (Chondrozyten) eingelagert sind. Als morphologisch frühes Zeichen einer Degeneration wurde von Yasuma et al (1990) das Auftreten von Spaltbildungen und kleinen Höhlen beschrieben. Mit zunehmender Degeneration kommt es zur haufenförmigen Proliferation von chondroiden Zellen (Pitzker et al, 1977; Weidner et al, 1988; Yasuma et al, 1990). Diese in Grüppchen oder sogenannten Clustern heranwachsenden Chondrozyten sind durch einen Ring aus Faserknorpel von der umgebenden Matrix abgegrenzt.

Mit dem Alter bzw. zunehmender Degeneration tritt eine histochemisch fassbare Änderung in der Proteoglycan-Matrix auf. Es werden vermehrt saure Mucopolysaccharide abgelagert, die sich mit Alcianblau (Alcianblau-PAS-Färbung) intensiv blau anfärben lassen.

Zusätzlich zu den bereits bei gering degenerativ verändertem Nucleus-Gewebe vorhandenen Spalten und kleinen Zysten (Vernon-Roberts, 1992) erstrecken sich bei fortgeschrittenen Veränderungen horizontale Spalten zwischen Nucleus pulposus und kartilaginärer Endplatte. Diese Spaltbildungen dehnen sich zumeist in posteriorer oder postero-lateraler Richtung in den Anulus fibrosus aus und können transversal bis an den Epiduralsack heranreichen (Vernon-Roberts, 1992). Zudem sind Spalträume, aber auch intakte Matrixareale durch ein amorphes eosinophil angefärbtes, granuläres Material gefüllt bzw. ersetzt, dessen molekulare Zusammensetzung noch nicht aufgeklärt ist. Diese granulären Ablagerungen treten in allen Stadien der Bandscheibendegeneration auf. Schließlich kommt es zum vollständigen Verlust der Struktur des Nucleus pulposus mit Zerreißung, Narbenbildung und teils ausgedehnten Verkalkungen (Coventry et al, 1945).

2.2.2. Veränderungen im Anulus fibrosus

Der Anulus fibrosus besteht vornehmlich aus fibrillärem Kollagen, das von fibroblastären bzw. chondrofibroblastären Zellen produziert wird, die in Faserrichtung orientiert sind (Pritzker, 1977). Im Rahmen der Bandscheibendegeneration sind Einrisse in das anuläre Faserstroma beschrieben, die sich in fortgeschrittenen Fällen bis zu konzentrischen Rissen entlang der gesamten Zirkumferenz des Anulus ausdehnen können (Hilton RC, Ball J, 1984; Schmorl G, Junghans H, 1968; Vernon-Roberts 1977, 1988 und 1992). Initiale Veränderungen des Anulus fibrosus betreffen v.a. innere Anulus-Schichten, die mit Fragmentierung und Aufsplitterung der Kollagenfasern einhergehen. In fortgeschrittenen Stadien kommt es zur fibrocartilaginären Fibrillation des Kollagenfasergerüsts (Weidner et al, 1988). Entsprechend dem Nucleus pulposus können auch im Anulus fibrosus bei höhergradiger Degeneration zystische Spalträume und Höhlen entstehen, die vermehrt saure Mucopolysaccharide enthalten. Mit zunehmender Schwere der Veränderungen dehnen sich die schon makroskopisch sichtbaren Anulus-Risse radial vom Nucleus in die Peripherie hin aus (=radiale Einrisse) (Hirsch et al, 1953), die vermutlich nichts anderes als ausgedehnte Nucleus pulposus-Spalten darstellen dürften. Die transanulären Spalten sollen das Einsprossen von Kapillaren ("Granulationsgewebe") entlang der Spaltränder ermöglichen

(Vernon-Roberts, 1992). Die Heilungspotenz des Anulus-Gewebes ist allerdings sehr begrenzt (Hampton et al, 1989; Osti et al, 1990).

In ausgedehnten Degenerationsprozessen kommt es schließlich im Anulus ebenfalls zu granulären Matrixveränderungen. Die Veränderungen reichen bis hin zur Nekrose von Kollagenfasern und Verkalkungen. Während diese beschriebenen Veränderungen vermutlich der Alterungsprozess mit sich bringt, schreiben verschiedene Autoren (Vernon-Roberts et al, 1977; Hilton et al, 1984) Randläsionen (d.h. Einrisse am Bandscheibenrand) den Folgen eines direkten Traumas und nicht degenerativen Alterungsprozessen zu. Als Folge der Randläsionen tritt zu reparativen Zwecken häufig eine Einsprossung von Gefäßen auf.

2.2.3. Veränderungen in der Endplatte

Die knorpelige Endplatte besitzt einen prinzipiell analogen Aufbau wie die Knorpelplatte synovialer Gelenke. Ihre Hauptfunktion dürfte in einer Verankerung der Kollagenfasern des Anulus fibrosus im hyalinen Knorpel, wie auch in einer zusätzlichen Stoßdämpferfunktion liegen (Pfitzker, 1977). Während die kindliche und juvenile Knorpel-Knochen-Grenze - in Analogie zur Epiphysenfuge der Röhrenknochen - über den Mechanismus der Knorpelzellproliferation und -hypertrophie zum Längenwachstum beiträgt und mit Erreichen der Adoleszenz ihr Wachstum einstellt, sind beim Erwachsenen physiologischerweise nur noch "ruhende" Knorpelzellen in reichlicher hyaliner Knorpelmatrix nachweisbar. Pritzker (1977) vermutete, dass fokale Änderungen im Aufbau und der Struktur der Endplatte - z.B. Desorganisation der Knorpelzellaggregaten etc. - den histologisch fassbaren Veränderungen im Nucleus pulposus und Anulus fibrosus vorausgehen. Weitere frühe Änderungen sind Fissur- und Spaltbildungen, Mikrofrakturen, Knorpelzelluntergänge, Gefäßeinsprossung, Verkalkungen und Verknöcherungen der Endplatte (Vernon-Roberts, 1992). Bei ausgeprägter Degeneration kommt es zur Sklerose der Endplatte, zu zunehmendem knöchernen Ersatz und schließlich zur kompletten Ankylosierung.

3. Fragestellung

Ziel der Auswertung von 141 Präparaten menschlicher zervikaler, thorakaler und lumbaler Bandscheiben, die von 47 Individuen stammen und das gesamte Altersspektrum vom Neugeborenen bis ins hohe Alter umfassen, war es:

- 1) Die Degenerationsprogression der menschlichen Bandscheibe mit zunehmendem Alter zu beschreiben.
- 2) Einen möglichen “Beginn“ einer Degeneration ab einer bestimmten Altersschwelle festzustellen.
- 3) Festzustellen, welche makroskopische und histologische Zeichen von Altern und Degeneration in der Bandscheibe vorliegen.
- 4) In Folge dessen auch nachzuweisen, ob sich die festgestellten Veränderungen auf Höhe eines bestimmten Wirbelsäulenbereiches (HWS, BWS oder LWS) in ihrem Ausmaß unterscheiden.
- 5) Mögliche interindividuelle Ausprägungsunterschiede, die auf eine genetische Disposition schließen lassen, aufzuzeigen.

4. Material und Methoden

4.1. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurde ein Gesamtkollektiv von 47 Wirbelsäulen untersucht. Es wurden jeweils Bandscheiben aus dem zervikalen, thorakalen und lumbalen Bereich dieser Wirbelsäulen, also insgesamt 141 Präparate in unterschiedlichen Färbungen verwendet.

Das Gewebematerial für die makroskopische sowie histomorphologische Untersuchungen stammte aus routinemäßigen Obduktionen des Pathologischen Instituts des Krankenhauses München Schwabing und Bogenhausen (beides unter Leitung von Prof. Dr. Nerlich). Es handelte sich dabei um vier Kinder (0-7 Jahre alt), zwei Jugendliche/junge Erwachsene (17-19 Jahre alt), sowie 41 Erwachsene/ältere Personen (36-95 Jahre alt). Davon waren 26 männlichen und 21 weiblichen Geschlechts. Alle Obduktionen sowie die Probentnahmen fanden im Zeitraum zwischen Februar 2006 und Januar 2007 statt.

Obwohl nur wenige klinische Daten in Form der Angaben zum Sektionsbericht vorlagen, war in keinem der Fälle eine unmittelbare Erkrankung der Wirbelsäule oder andere Erkrankungen, deren Folgeerscheinungen mit direkten Veränderungen an der Wirbelsäule einhergehen, bekannt.

4.2. Gewebegewinnung und –aufbereitung

Zur Materialgewinnung wurden durch einen vorderen Zugang beidseits der Wirbelsäule die Wirbelbögen der Level C5/6, sowie Th2/3 und L2/3 durchtrennt und jeweils das gesamte Wirbelsäulensegment mit ihrem intakten hinteren Längsband entnommen. Trotz des Ausmaßes des Eingriffs wurde darauf geachtet, dass der Leichnam möglichst unversehrt blieb. Das entnommene Gewebe wurde anschließend in Bewegungssegmente unterteilt. Von jedem Bewegungssegment mit angrenzenden Wirbelkörpern wurde in einer zentral-sagittalen Ebene durch die Mitte des Segmentes eine Scheibe von ca. 5 mm Dicke herausgesägt, anschließend für die spätere makroskopische Beurteilung ausführlich fotodokumentiert und für die Herstellung histologischer Präparate wie folgt bearbeitet:

Alle Scheiben wurden mindestens 2 x 24 Stunden in 4-6 %igem Formaldehyd (pH 7,4) fixiert und anschließend über einen Zeitraum von 1 bis 4 Monaten, abhängig von der Kalzifikation der knöchernen Matrix der Wirbelkörper in 0,1 M EDTA, pH 7,4 vorsichtig und unter wiederholtem Wechsel der Entkalkungsflüssigkeit entkalkt. Danach wurden die entkalkten

sagittalen Bandscheiben mit ihren angrenzenden Wirbelkörpern komplett entsprechend routinemäßiger Verfahren in Paraffin eingebettet.

Aus den entstandenen Paraffinblöcken wurden mit Hilfe eines Mikrotoms 2-4 µm dünne Schnitte angefertigt und anschließend auf Objektträger aufgebracht. Diese wurden für die nachfolgenden histologischen Untersuchungen mit einem Panel aus Routinefärbungen angefärbt: HE, EvG, Alcianblau-PAS. Dieses Panel entspricht den Standard Färbeverfahren zur Beurteilung degenerativer Bandscheibenveränderungen. Zur kurzen Erläuterung der Standardfärbungen folgt ein kurzer Überblick. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) erscheinen Zellkerne, basophiles Zytoplasma, Kalk blau und azidophiles Zytoplasma, Bindegewebe und Fibrin rot. Die Elastica-van-Gieson-Färbung (EvG) zeigt Muskulatur, Zytoplasma, Fibrin und Amyloid gelblich und kollagene Fasern rot. Zellkerne und elastisches Gewebe demarkieren sich in blauschwarz. Die Alcianblau-PAS-Färbung (AlciPAS) lässt Zellkerne in blau hervortreten, wohingegen z.B.: Polysaccharide, neutrale Mukopolysaccharide, Muko- und Glykoproteine, Glykolipide, Glykogen, Phospholipide und Basalmembran, Kollagen purpur leuchten.

4.3. Datenerhebung

4.3.1. Makroskopische Untersuchung

Zunächst wurden alle Präparate (Bandscheiben, Endplatten und angrenzende Wirbelkörper jeweils von HWS, BWS und LWS der 47 Leichen) makroskopisch von zwei Untersuchern (Herr Prof. Nerlich und Herr Dr. Weiler) unabhängig von einander anhand der Photodokumentation beurteilt. Grundlage für die Beurteilung des Ausmaßes der Bandscheibendegeneration bildete die Einteilung in fünf Grade nach Thompson et al.

Tab.1

Grad I	normale jugendliche Bandscheibe
Grad II	normale Bandscheibe eines Erwachsenen
Grad III	leichte Bandscheibendegeneration
Grad IV	mäßiggradige Bandscheibendegeneration
Grad V	schwere Bandscheibendegeneration

Die Thompson-Gradeinteilung wird momentan als der Goldstandard bei der makroskopischen Beurteilung des Zustandes einer Bandscheibe betrachtet. Die Graduierung erfolgt dabei in aufsteigender Reihenfolge mit Zunahme der sichtbaren degenerativen Veränderungen (siehe

Tab.1). Grad I bezeichnet daher eine jugendliche, noch unversehrte Bandscheibe. Grad V zeigt schwerste Degeneration mit deutlichsten Umbauprozessen und Verschleißerscheinungen. Die einzelnen Merkmale, anhand deren die Gradeinteilung vorgenommen wird, sind in **Tab.2** aufgeführt.

Tab. 2: Beschreibung der makroskopische Gradeinteilung nach J.P. Thompson

Grad	<i>Nucleus pulposus</i>	<i>Anulus fibrosus</i>	<i>Endplatte</i>	<i>Wirbelkörper</i>
I	Hervortretendes Gel	Diskrete fibröse Lamellen	Hyalin, einheitlich dick	Abgerundete Ränder
II	Weißes fibröses Gewebe peripher	Mucöses Material zwischen den Lamellen	Unregelmäßige Dicke	Spitze Ränder
III	Verdichtetes fibröses Gewebe	Ausgedehnte mucöse Infiltration; Verlust der anulärnucleären Abgrenzbarkeit	Fokale Knorpeldefekte	Beginnende Chondrophyten oder Osteophyten an den Rändern
IV	Horizontale Spalten parallel zur Endplatte	Fokale Zerreißen	Faserknorpel breitet sich vom subchondralen Knochengewebe her aus; Unregelmäßigkeiten und fokale Sklerose im subchondralen Knochen	Osteophyten < 2mm
V	Spalten ausgedehnt auf Nucleus pulposus und Anulus fibrosus		Diffuse Sklerose	Osteophyten > 2mm

Abb. 2: Einteilung in fünf Grade nach Thompson (makroskopisch)

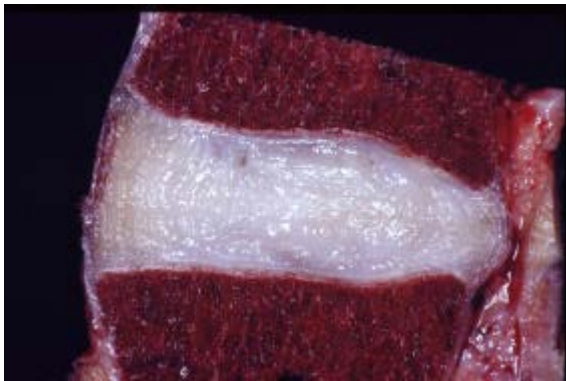


Bild 1



Bild 2

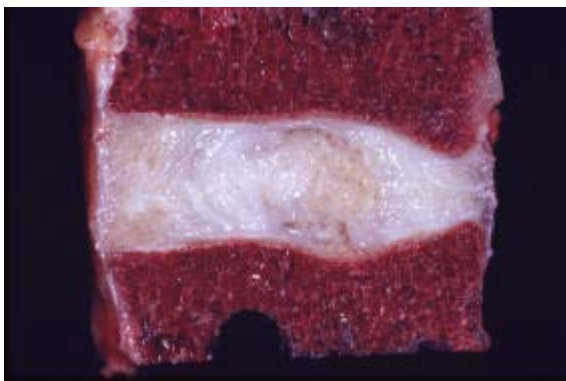


Bild 3



Bild 4

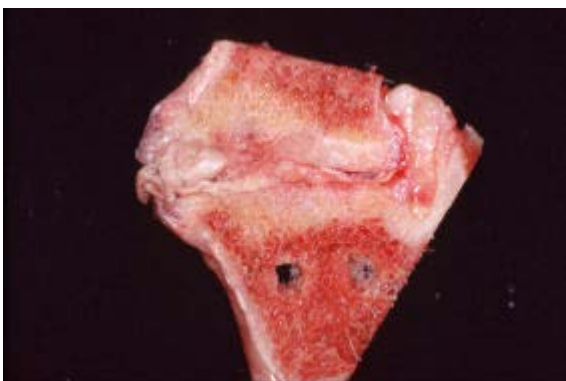


Bild 5

Bild 1 =Grad 1

Bild 2 =Grad 2

Bild 3 =Grad 3

Bild 4 =Grad 4

Bild 5 =Grad 5

4.3.2. Histologische Untersuchung

Nach der Gewebeaufbereitung wurden alle Bandscheiben mikroskopisch beurteilt. Dabei wurde ein Lichtmikroskop der Firma Zeiss mit drei gleichbleibenden Vergrößerungen verwendet.

Jede Bandscheibe wurde mit Hilfe der oben beschriebenen Färbungen auf die unterschiedlichen histologischen Kriterien für Bandscheibendegeneration systematisch durchgesehen. In jedem Bewegungssegment wurden die Bandscheibe und die angrenzende Endplatte getrennt beurteilt. Für jedes Kriterium wurde die im Präparat beobachtete und als höchstgradig angesehene Veränderung gewertet. Obere und untere Endplatte wurden zusammengefasst, d.h.: es wurde die stärkste, beobachtete Veränderung, die in einer oder beiden Endplatten auftrat, gezählt. Für jedes Individuum wurden Bandscheiben aus HWS (C5/6), BWS (Th2/3) und LWS (L2/3) untersucht und dokumentiert. Dabei wurde das von Frau Dr. Weißbach 2003 entwickelte Einteilungssystem für histomorphologische Bandscheibenveränderungen verwendet. Die darin enthaltenen Kriterien und deren detaillierte Graduierung sind in **Tab. 5** aufgeführt. Jede Bandscheibe wurde zur differenzierten Analyse in die drei Bereiche äußerer Anulus fibrosus (OA), innerer Anulus (IA) und Nucleus pulposus (NP) unterteilt und einzeln auf folgende Kriterien (siehe **Tab. 3**) hin untersucht und entsprechend mit Punkten bewertet:

Tab. 3

Zellproliferation	0-6 Punkte
mucöse Degeneration	0-4 Punkte
granuläre Veränderungen	0-4 Punkte
Zelltod	0-4 Punkte
Risse und Spaltbildung	0-4 Punkte
Maximum	22 Punkte

In der Endplatte wurden die folgenden Parameter (siehe **Tab. 4**) auf deren Vorkommen und Ausprägung bestimmt und entsprechend Punkte vergeben:

Tab. 4

Zellproliferation	0-4 Punkte
Strukturelle Desorganisation	0-4 Punkte
Spaltbildung im Knorpel	0-4 Punkte
Mikrofrakturen	0-2 Punkte
Knochenneubildungen	0-2 Punkte
Knochensklerose	0-2 Punkte
Maximum	18 Punkte

Tab. 5: Klassifikationssystem zur Graduierung altersabhängiger histologischer Veränderungen der Bandscheibe und Endplatte

Bandscheibe	Endplatte
Zellen (Chondrozytenproliferation) 0= keine Proliferation 1= vermehrte Zelldichte 2= Zusammenschluss zweier Chondrozyten 3= kleine Zellklone (z.B. einige Chondrozyten in Grüppchen, z.B. 2-7 Zellen 4= mittelgroße Zellklone, z.B. >8 Zellen 5= große Zellklone, z.B. > 15 Zellen 6= Narbe/Gewebsdefekt*	Zellen 0= normale Zelldichte 1= örtlich begrenzte Zellproliferation 2= diffuse Zellproliferation 3= starke Zellproliferation 4= Narbe/Gewebsdefekt*
Mucöse Degeneration 0= nicht vorhanden, 1= gering vorhanden, 2= mittelgradig vorhanden 3= reichlich vorhanden 4= Narbe/Gewebsdefekt*	Strukturelle Desorganisation 0= normal strukturierter hyaliner Knorpel 1= Unregelmäßigkeiten im Knorpel 2= zunehmende Desorganisation der knorpeligen Matrix mit Ausdünnung 3= vollständige Desorganisation mit Defektbildung 4= Narbe/Gewebsdefekt*
Zelltod 0= nicht vorhanden, 1= gering vorhanden, 2= mittelgradig vorhanden 3= reichlich vorhanden 4= Narbe/Gewebsdefekt*	Spaltbildungen im Knorpel 0= nicht vorhanden, 1= gering vorhanden, 2= mittelgradig vorhanden 3= reichlich vorhanden 4= Narbe/Gewebsdefekt*
Risse und Spaltbildung 0=nicht vorhanden, 1= gering vorhanden, 2= mittelgradig vorhanden 3= reichlich vorhanden 4= Narbe/Gewebsdefekt*	Mikrofraktur 0= nicht vorhanden, 1= vorhanden 2= Narbe/Gewebsdefekt*
Granuläre Veränderungen 0= nicht vorhanden, 1= gering vorhanden,	Knochenneubildung 0= nicht vorhanden, 1= vorhanden

2= mittelgradig vorhanden 3= reichlich vorhanden 4= Narbe/Gewebsdefekt*	2= Narbe/Gewebsdefekt*
	Knochensklerose 0= nicht vorhanden, 1= vorhanden 2= Narbe/Gewebsdefekt*
Maximum: 22 Punkte	Maximum: 18 Punkte

* War im untersuchten Präparat eine Narbe bzw. ein Gewebedefekt vorhanden, so war von einem so fortgeschrittenen Stadium mit schwerwiegender Gewebszerstörung auszugehen, dass für alle Merkmale, unabhängig ihres Auftretens oder ihres Ausmaßes, die höchstmögliche Punktzahl vergeben wurde.

In einem eigens für die Bewertung der Präparate entwickeltem Dokumentationsbogen wurden die erhobenen Daten festgehalten. (Siehe **Tab. 6**)

Tab. 6: Dokumentationsbogen für histologische Beurteilung

Fallnummer:		Bandscheibe					
		Zellen (Prolif.)	Mucöse Deg.	Zelltod	Risse Spaltbildung	u. Granuläre Veränd.	Total
HWS	Äußerer A.						
Level	Innerer A.						
	Nucleus						
	#						
BWS	Äußerer A.						
Level	Innerer A.						
	Nucleus						
	#						
LWS	Äußerer A.						
Level	Innerer A.						
	Nucleus						
	#						
Endplatte							
	Zellen	Strukt. Deg.	Spaltbildung im Knorpel	Mikro- fraktur	Knochen- neubildung	Knochen- sklerose	Total
HWS							
BWS							
LWS							

Die Ausprägung des histologischen Bandscheiben-Degenerationsscores wurde jeweils separat für OA, IA und NP bestimmt und dokumentiert. Gewertet für das ganze Präparat wurde zuletzt die stärkste Ausprägung und diese neben # vermerkt.

Im Folgenden sollen die untersuchten Merkmale und deren Schweregradabstufungen anhand von Bilderserien verdeutlicht werden:

Typisch für das Entstehen von Chondrozyten-„Klonen“ (Brutnester) ist, dass mehrere Chondrozyten in kleinen, rundlichen Grüppchen oder Clustern heranwachsen und durch einen Faserknorpelring scharf von der Umgebung abgegrenzt sind (siehe **Abb. 4**).

Abb. 4: Chondrozytenproliferation der Bandscheibe unterschiedlichen Ausmaßes (AlciPAS)

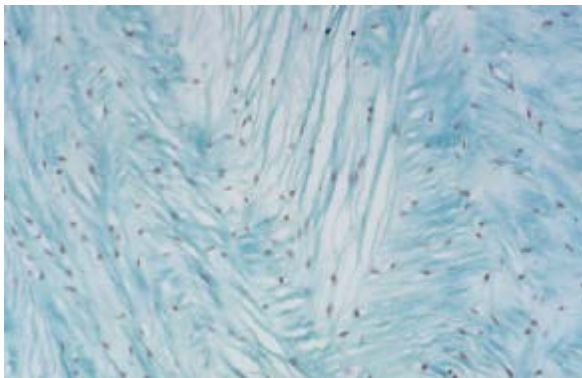


Bild 1

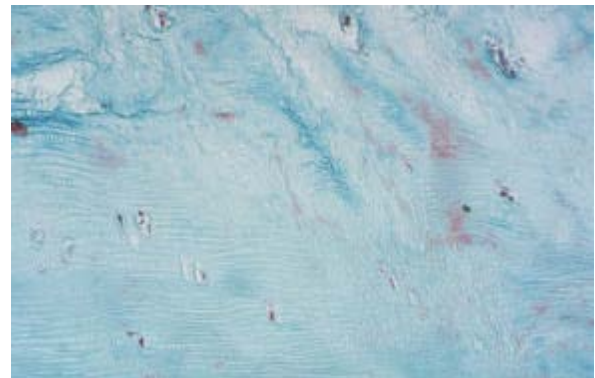


Bild 2

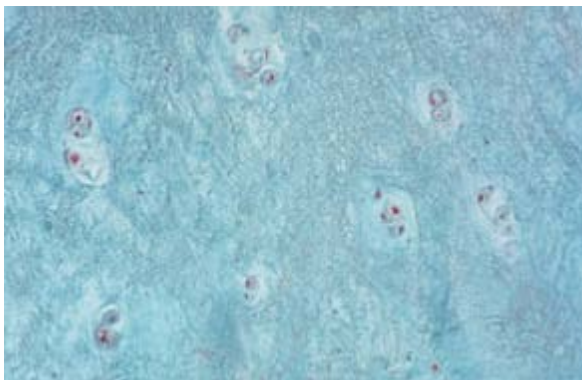


Bild 3

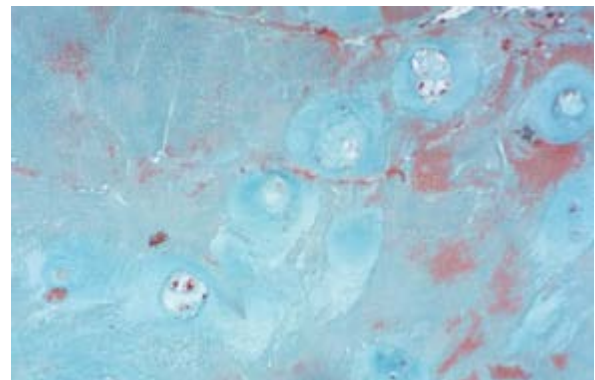


Bild 4

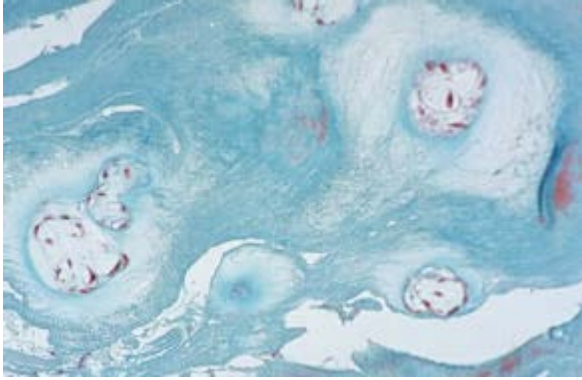


Bild 5

Bild 1= Grad 1

Bild 2= Grad 2

Bild 3= Grad 3

Bild 4= Grad 4

Bild 5= Grad 5

Zelluntergänge lassen sich histologisch an der Pyknose (Schrumpfung) und Abblassung des Zellkernes sowie dem Verlust des Cytoplasmas erkennen (siehe **Abb. 5**).

Abb. 5: Zelluntergänge der Bandscheibe unterschiedlichen Ausmaßes (HE)

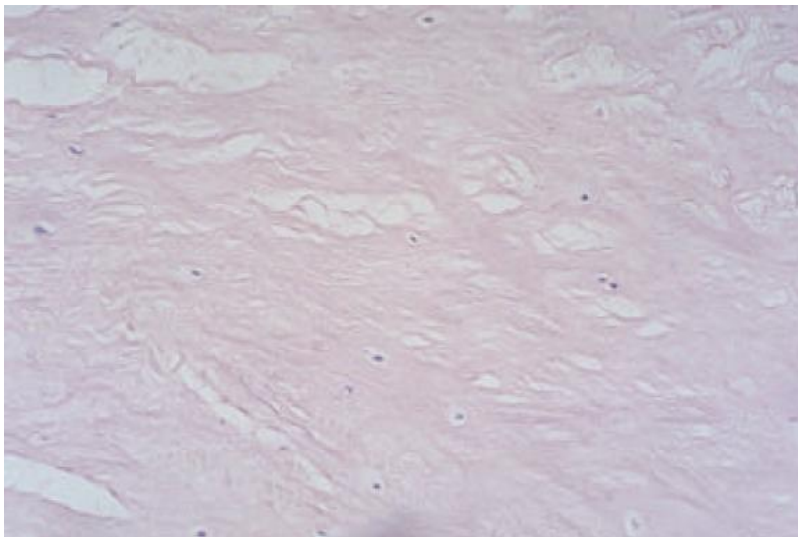


Bild 1



Bild 2



Bild 3

Bild 1= Grad 1

Bild 2= Grad 2

Bild 3= Grad 3

Granuläre Veränderungen bestehen aus Ablagerung von eosinophil-gefärbten amorphen Granula, die innerhalb der Faserknorpel-Matrix bzw. in Spalträumen abgelagert wird (siehe **Abb. 6**).

Abb. 6: Granuläre Veränderungen der Bandscheibe unterschiedlichen Ausmaßes (AlciPAS)

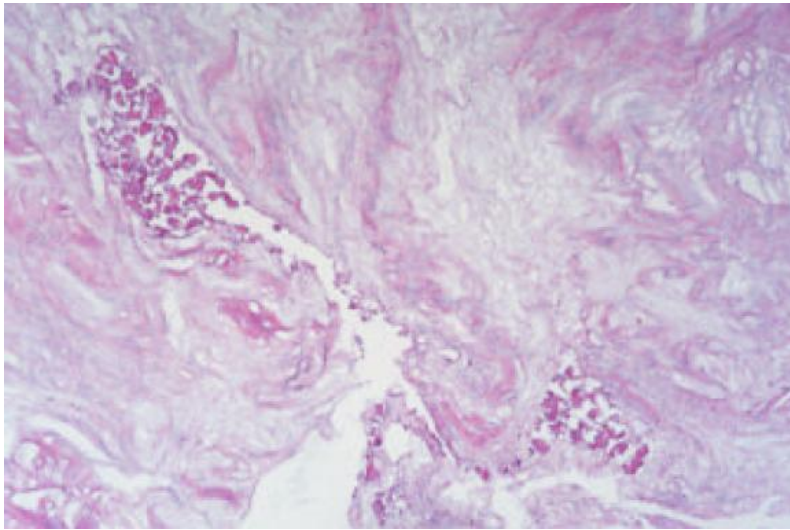


Bild 1

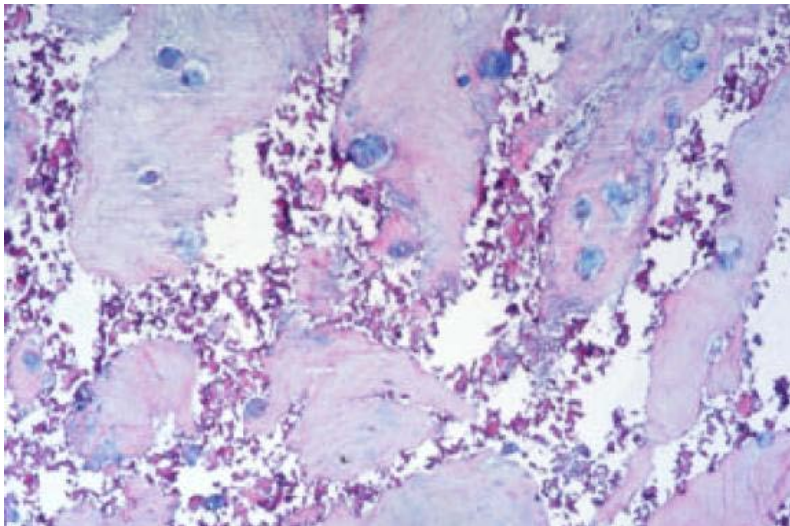


Bild 2

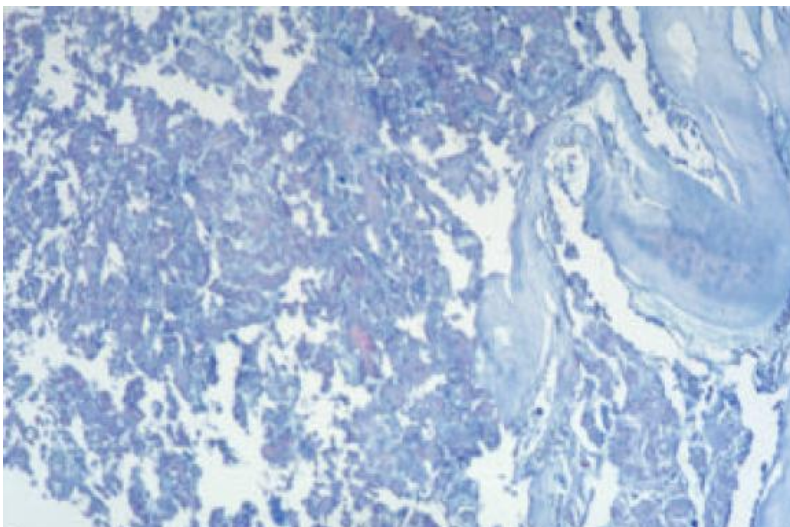


Bild 3

Bild 1= Grad 1

Bild 2= Grad 2

Bild 3= Grad 3

Das Ausmaß der mucösen Degeneration wurde mit Hilfe der Alcianblau-PAS-Färbung ermittelt, da sich Gewebe mit zunehmender Degeneration intensiv türkis bis dunkelblau anfärbt. (siehe **Abb. 7**).

Abb. 7: Mucöse Degeneration der Bandscheibe unterschiedlichen Ausmaßes (AlciPAS)

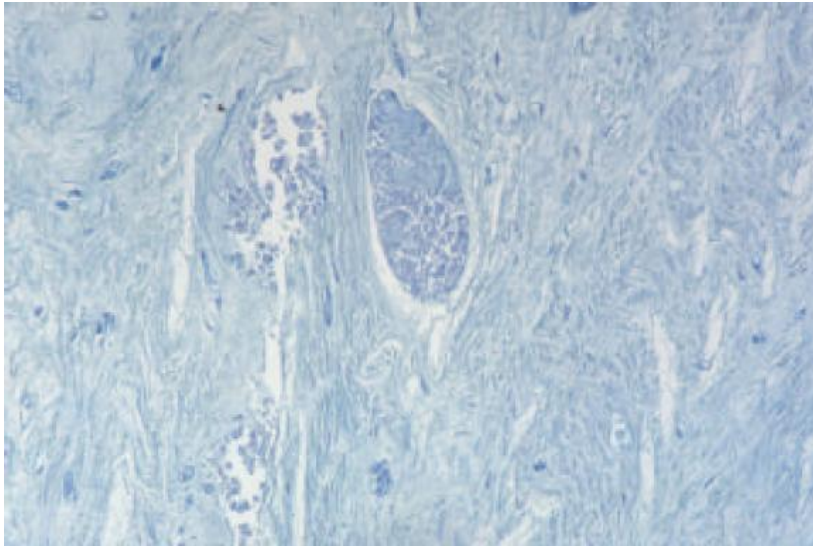


Bild 1

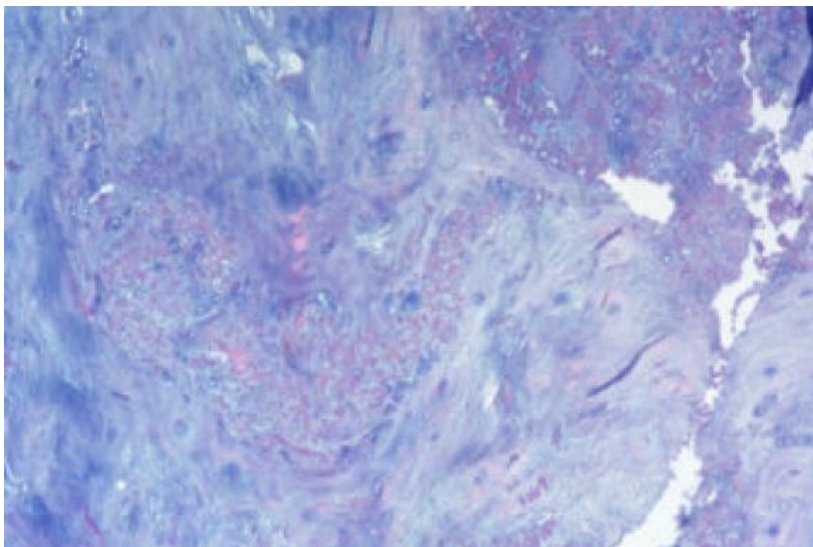


Bild 2

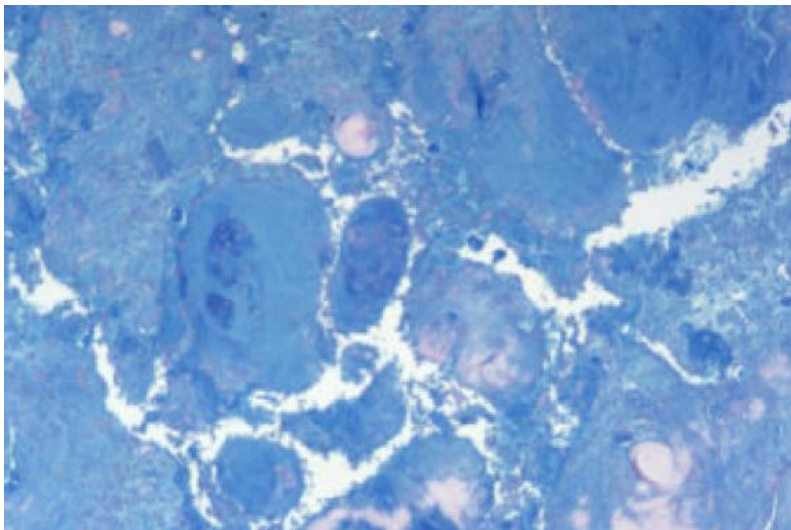


Bild 1= Grad 1

Bild 2= Grad 2

Bild 3= Grad 3

Bild 3

Bei der Rissbildung ist zu beachten, dass es bei der Aufbereitung des Gewebematerials häufig auch zu artifiziellen Gewebseinrissen kommt. Diese weisen jedoch im Gegensatz zu den echten Rissen häufig glatte, scharfkantige Ränder auf und zeigen aufgrund ihrer Entstehung post mortem zumeist keine Gewebereaktion im angrenzenden Gewebe. Solche artifiziellen Erscheinungen dürfen nicht gewertet werden, da sie das Ausmaß der Degeneration aggraviert und verfälscht darstellen würden.

Abb. 8: Risse und Spalten der Bandscheibe unterschiedlichen Ausmaßes (Bild 1: HE, Bild 2-4 AlciPAS)

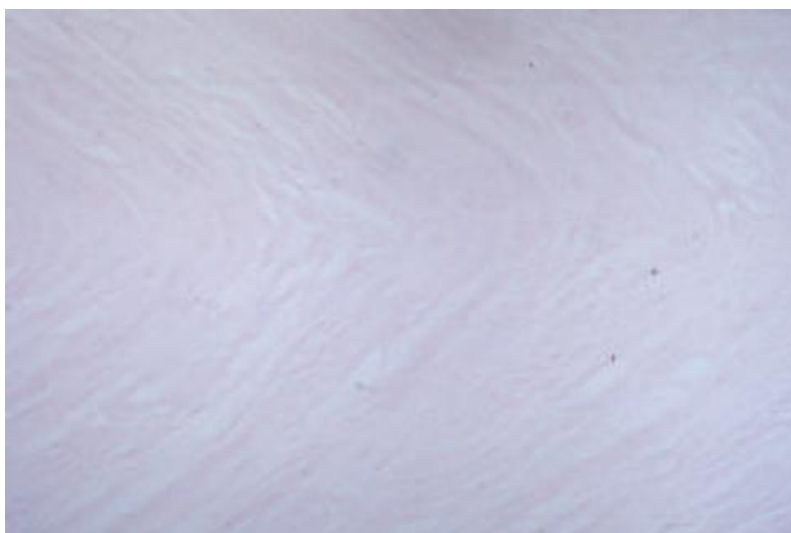


Bild 1

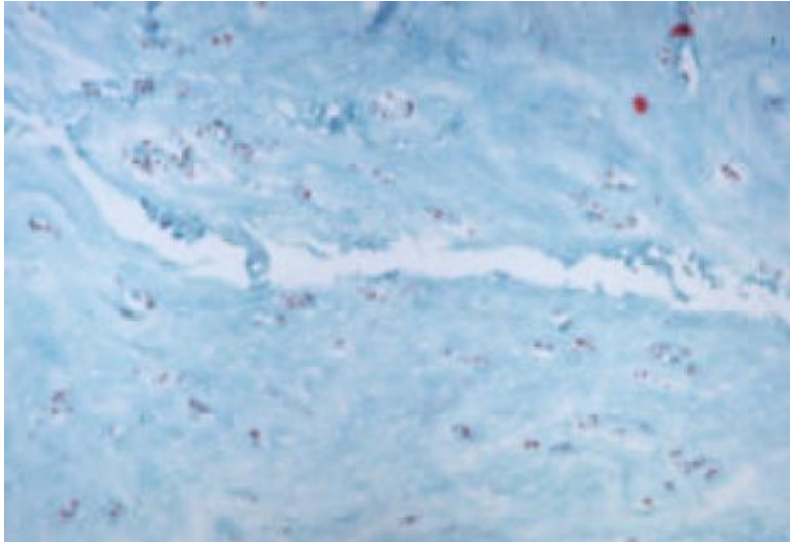


Bild 2

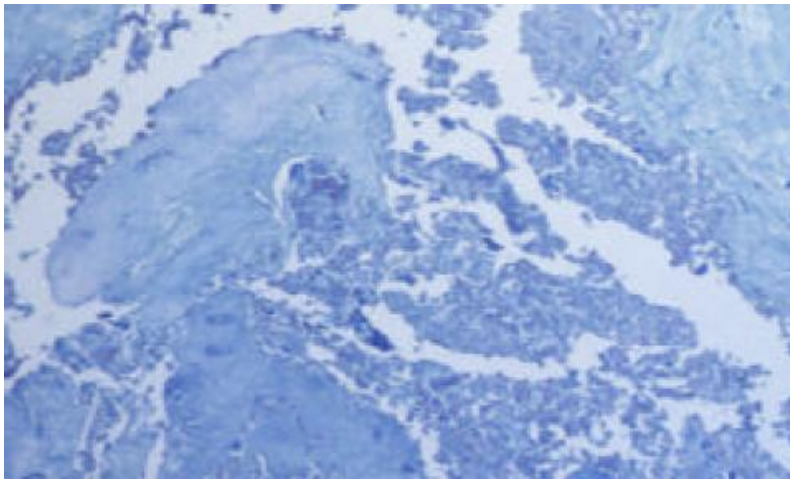


Bild 3

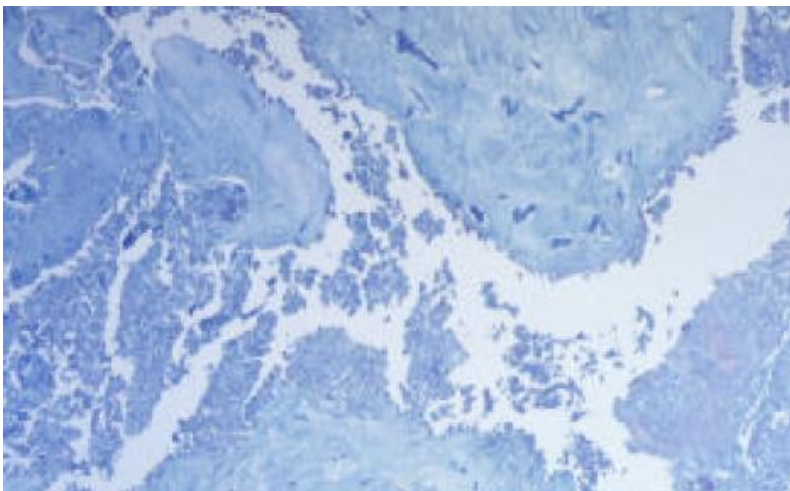


Bild 4

Bild 1= Grad 0

Bild 2= Grad 1

Bild 3= Grad 3

Bild 4= Grad 3

Die strukturelle Desorganisation der Endplatte ist charakterisiert durch eine herdförmige Desorganisation der knöchernen Matrix mit Zusammenballung von Chondrozyten (siehe **Abb. 9**).

Abb. 9: Strukturelle Desorganisation der Endplatte unterschiedlichen Ausmaßes
(Bild 1, 3 und 4 AlciPAS; Bild 2 HE)

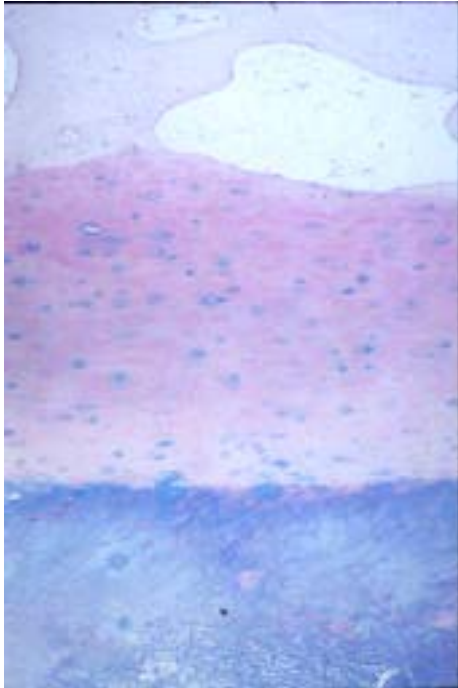


Bild 1

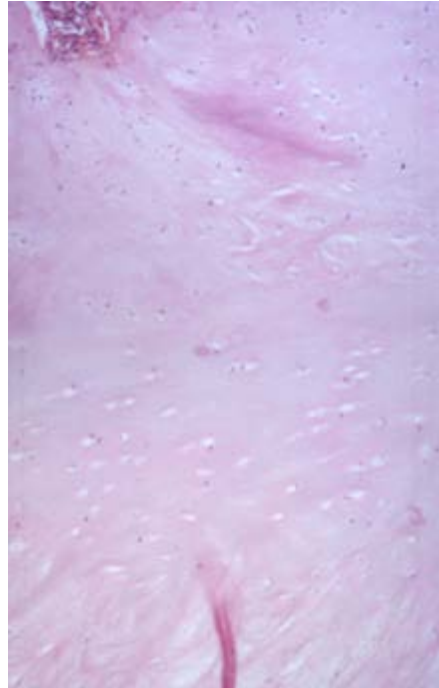


Bild 2

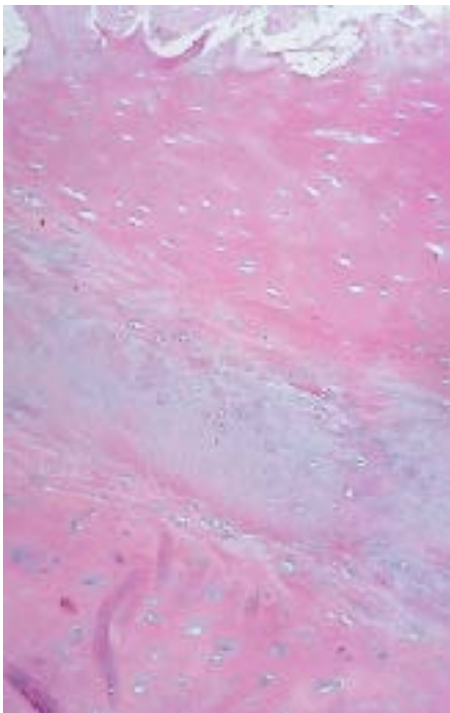


Bild 3

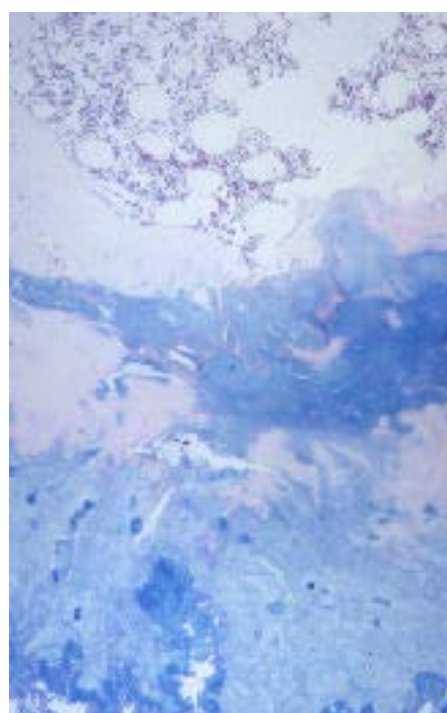


Bild 4

Bild 1= Grad 0

Bild 2= Grad 1

Bild 3= Grad 2

Bild 4= Grad 3

Auch in der Endplatte wird die Zellproliferation nach der Anzahl der proliferierten Zellen, also der Chondrozytencluster gewertet. (siehe. **Abb. 10**).

Abb. 10: Zellproliferation der Endplatte unterschiedlichen Ausmaßes (AlciPAS)

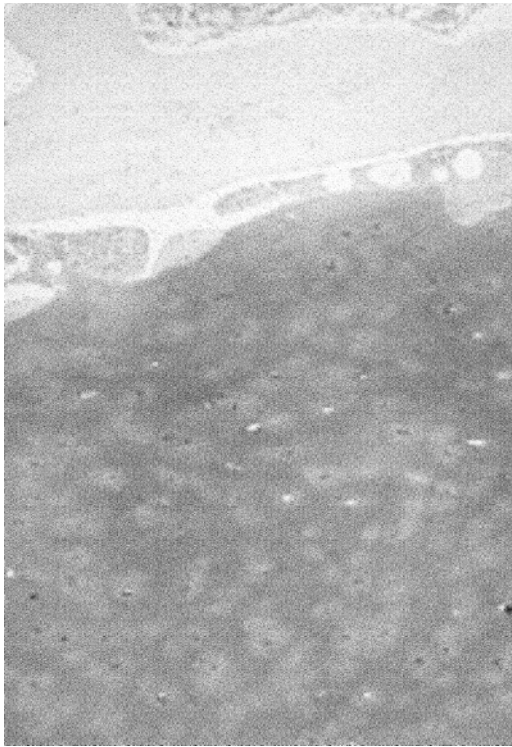


Bild 1

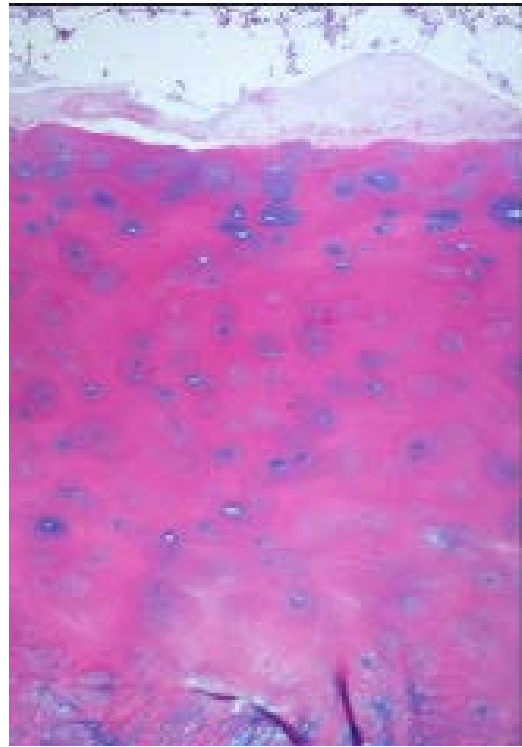


Bild 2

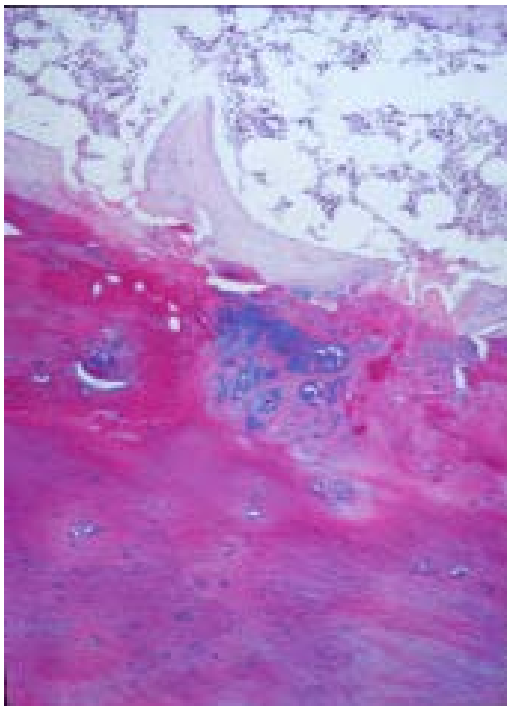


Bild 3

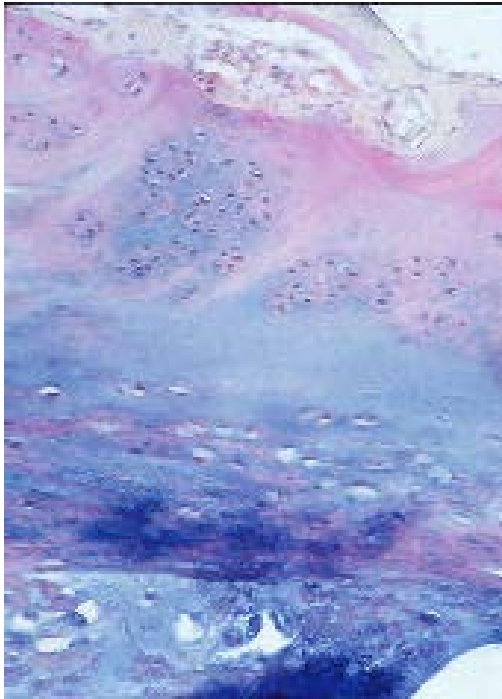


Bild 1= Grad 1

Bild 2= Grad 2

Bild 3= Grad 2

Bild 4= Grad 3

Bild 4

Auch bei der Spaltbildung der Endplatte ist zu beachten, dass bei der Aufbereitung des Materials entstandene artifizielle Gewebseinrisse nicht fälschlicherweise gewertet werden.

Abb. 11: Spaltbildungen der Endplatte unterschiedlichen Ausmaßes (AlciPAS)

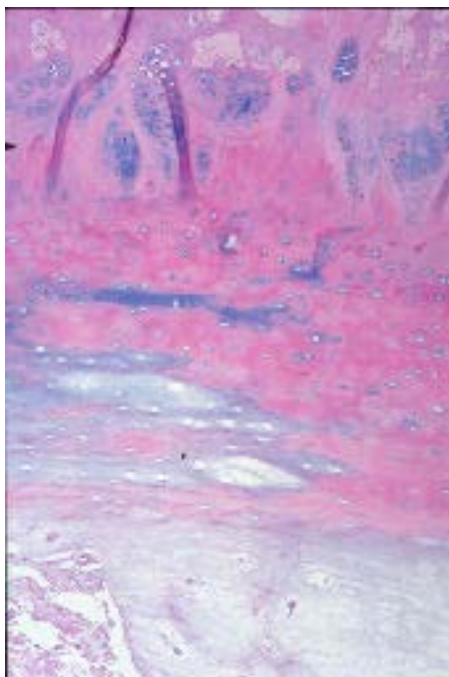


Bild 1

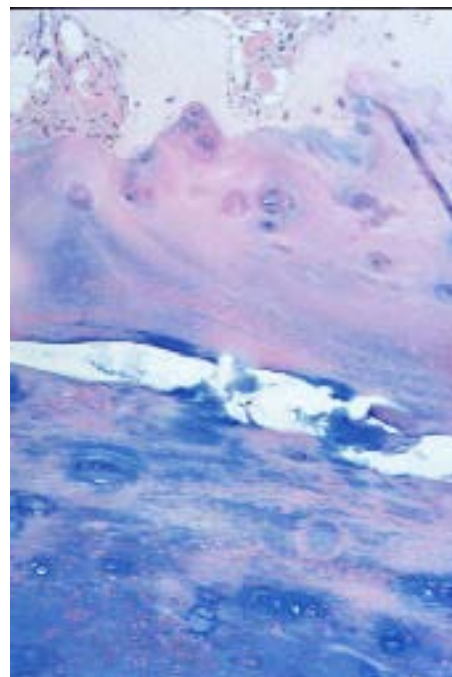


Bild 2



Bild 1= Grad 1

Bild 2= Grad 2

Bild 3= Grad 3

Bild 3

Abb. 12: Mikrofraktur der Endplatte (AlciPAS)

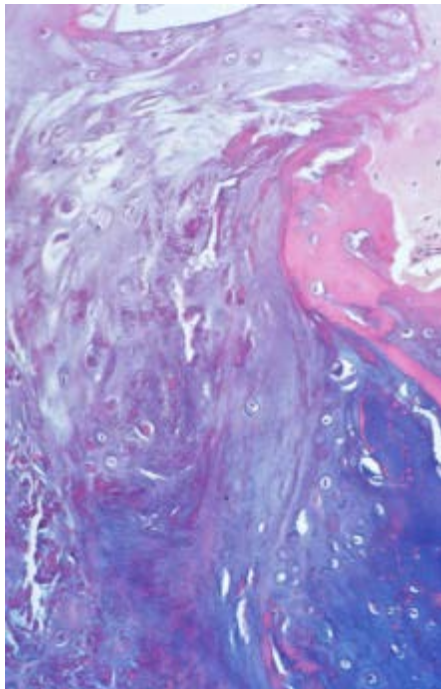
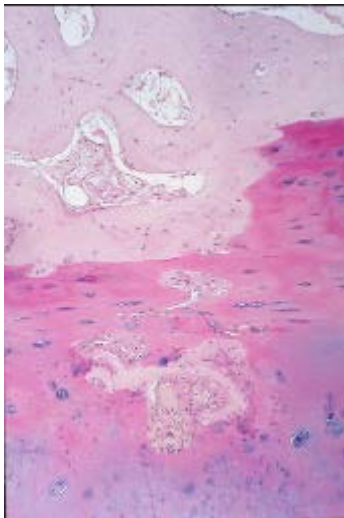


Abb. 14: Knochenneubildung der Endplatte; im Bild unten sichtbar (AlciPAS)



4.3.3. Zusätzliche klinische Parameter

Zusätzlich wurden von jedem Patienten an Hand der routinemäßig erstellten Sektionsberichte des Pathologischen Institutes, Krankenhaus München Schwabing den jeweiligen Bandscheibenpräparaten weitere Parameter zugeordnet:

- Geschlecht (m/w)
- Alter (Jahre)
- Altersgruppe (vier Gruppen, siehe unten)
- Größe (in m)
- Gewicht (in kg)

4.3.4. Qualitätssicherung der Untersuchungsergebnisse

Um die Zuverlässigkeit der histologischen Beurteilung der Proben durch die Doktorandin (Frau Schietzsch) und damit eine Validität der erhobenen Daten zu gewährleisten, wurden 15 nach dem Zufallprinzip ausgewählte Proben von 2 Untersuchern (Dr. Christoph Weiler und Martina Schietzsch) unabhängig von einander durchgesehen und anhand des oben genannten Beurteilungsbogens des HDS bewertet. Anschließend wurden eventuelle Unstimmigkeiten bei den Ergebnissen verglichen und besprochen.

Obwohl das verwendete Klassifizierungssystem leicht verständlich und auch ohne fachärztliche Ausbildung anwendbar war, konnte so eine größtmögliche Genauigkeit und

Wiederholbarkeit der Ergebnisse erzielt werden, da die Doktorandin auf die langjährige Erfahrung des Kollegen als Facharzt für Pathologie zurückgreifen konnte. Auch später wurde bei besonderen Fällen Rücksprache gehalten.

4.4. Datenauswertung

Im Allgemeinen wurden folgende histologischen Zeichen der Bandscheibendegeneration in den untersuchten Präparaten gefunden:

Erhöhte Zelldichte mit Chondrozytenklonen (hypertrophe Chondrozyten und Chondrozytengruppen) als Indikator für Zellproliferation. Granuläre Veränderungen mit eosinophilem granulärem Material in der fibrocartilaginären Matrix. Mucöse Degeneration mit zystisch-ovalen oder irregulären Bereichen mit intensiven Ablagerungen von Mukopolysacchariden, die sich bei Färbung mit AlcIPAS tief dunkelblau darstellen. Konzentrische und radiäre Risse und Spaltbildungen als Indikator von Gewebeerstörung. Zelltod und amorphes, fibröses Gewebe ohne jede Differenzierung. Letztgenanntes entspricht einer Narbenbildung.

4.4.1. Patientendatensammlung

Tab. 7 zeigt den HDS der 47 untersuchten Individuen in Hinsicht auf die Bandscheibenhöhe (HWS, BWS und LWS) und die anatomischen Subkompartimente, den makroskopischen Degenerationsgrad sowie Geschlecht und Alter der Patienten.

Tab. 7 Patientendatensammlung

Proben- nummer	Alter	Geschlecht	HWS C5/6				BWS Th2/3				LWS L2/3			
			HDS			Makro- Grad	HDS			Makro- Grad	HDS			Makro- Grad
			OA	IA	NP		OA	IA	NP		OA	IA	NP	
1	0	F	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
2	3	M	-	-	-	-	0	0	2	1	0	0	3	1
3	3	F	0	1	6	1	0	0	6	1	0	0	8	1
4	7	M	0	2	4	1	0	2	5	1	0	2	6	1
5	17	M	-	-	-	-	1	3	8	2	2	3	9	2
6	19	M	2	4	8	2	4	5	10	2	5	7	13	3
7	36	M	5	3	7	2	1	3	9	3	1	2	9	3
8	38	F	4	6	11	2	6	5	10	2	7	9	11	2
9	43	M	4	5	14	4	6	9	13	4	6	10	13	4
10	44	M	1	3	7	2	3	3	6	2	5	4	8	2
11	47	F	14	8	11	3	4	8	10	4	5	7	11	4
12	48	M	4	7	12	3	1	4	8	2	1	4	7	2
13	54	F	7	10	15	3	7	9	12	3	22	22	22	5
14	54	M	22	8	13	2	7	8	13	2	12	13	15	3
15	56	M	7	8	12	3	22	8	14	3	8	10	13	3
16	57	M	12	9	10	3	22	6	13	3	8	9	11	3
17	61	M	11	7	13	3	13	7	14	4	6	9	16	4
18	63	F	16	11	13	3	7	6	15	3	12	12	16	4
19	64	F	9	6	13	3	9	11	12	4	9	9	14	4
20	65	F	9	6	10	3	5	6	12	3	9	13	15	4
21	66	F	10	8	13	2	12	11	15	5	22	15	16	4
22	67	M	7	9	9	4	7	10	12	3	10	14	15	4
23	68	M	8	8	8	3	22	9	10	3	6	10	12	3
24	68	F	9	11	13	3	-	-	12	3	10	15	17	3
25	69	F	7	5	9	3	5	8	10	3	7	7	12	3
26	69	M	9	8	9	3	6	6	12	4	9	10	15	4
27	70	M	7	7	10	3	3	11	14	4	6	10	16	4
28	71	M	5	11	15	3	10	10	12	4	6	11	15	4
29	71	M	22	6	12	4	8	7	12	3	22	22	22	5
30	72	M	9	11	9	4	22	7	13	3	11	12	15	4
31	74	M	22	22	22	5	22	22	22	5	22	22	22	5
32	76	M	7	7	9	3	5	8	22	5	22	22	22	4
33	78	F	6	8	11	3	8	8	13	3	22	22	22	5
34	79	M	22	22	8	3	10	10	10	3	9	10	15	3
35	84	F	11	8	13	4	8	8	14	3	13	12	15	4
36	84	F	10	8	11	3	8	14	13	3	10	13	22	5
37	84	F	12	9	11	3	10	11	9	4	22	13	15	3
38	85	F	22	22	11	3	22	22	13	3	13	15	15	4
39	86	M	10	10	9	4	7	8	11	3	22	13	16	4
40	86	F	22	22	11	3	22	22	14	5	6	9	14	4
41	86	M	10	10	13	3	9	8	16	5	8	11	16	5
42	87	M	22	13	22	5	8	11	22	5	22	22	22	5
43	87	F	22	7	11	4	8	9	12	3	22	22	17	4
44	93	F	6	6	10	3	8	9	9	4	12	13	15	4
45	94	M	9	11	13	5	22	6	14	4	22	22	14	5
46	95	F	22	22	22	5	6	7	22	5	22	22	22	5
47	95	F	8	9	12	3	22	9	12	3	22	13	16	4

4.4.3. Unterteilung der Altersgruppen

Für weitere Analysen wurden die einzelnen Personen vier Altersgruppen zugeordnet:

Tab. 8

Gruppenzuordnung	Alter
Gruppe I	0-15 Jahre
Gruppe II	16-45 Jahre
Gruppe III	46-65 Jahre
Gruppe IV	66-95 Jahre

5. Ergebnisse

5.1. Semiquantitative Beurteilung des Histologischen Degenerationsscores (HDS)

Die Analysen des Untersuchungskollektives basieren auf 141 vollständigen Schnitten zervikaler, thorakaler und lumbaler Bandscheibenbewegungssegmente (Bandscheibe, benachbarte Endplatte mit angrenzenden Wirbelkörpern) von 47 Leichen (26 Männer, 21 Frauen). Es wurden drei Regionen der Bandscheibe (d.h. äußerer und innerer Anulus fibrosus sowie Nucleus pulposus) und die Endplatte (d.h. obere und untere Endplatte wurden zusammengefasst ausgewertet) unterschieden. Das gesamte Altersspektrum vom Neugeborenen bis zum Alter von 95 Jahren konnte abgedeckt werden.

Bei der makroskopischen Beurteilung der Bandscheiben wurde 11-mal Degenerationsgrad I, 16-mal Grad II, 55-mal Grad III, 36-mal Grad IV und 21-mal Grad V ermittelt. Zwei Präparate konnten nicht beurteilt werden. Die verwendeten histologischen und makroskopischen Kriterien für diese Untersuchung sind in **Tab.10** nochmals aufgeführt.

Tab. 10: Kriterien der makroskopischen und histologischen Untersuchung

Makroskopisches Erscheinungsbild der Bandscheibe	
Makroskopische Beurteilung (Bandscheibe, EP und angrenzender Wirbelkörper)	Grade I: normale jugendliche Bandscheibe Grad II: normale Bandscheibe eines Erwachsenen Grade III: leichte Bandscheibendegeneration Grade IV: mäßiggradige Bandscheibendegeneration Grade V: schwere Bandscheibendegeneration
Histologische Beurteilungskriterien der Bandscheibe	
<u>Zelldichte (Chondrozytenproliferation):</u> Mehrere Chondrozyten wachsen in kleinen rundlichen Gruppen oder Haufen, welche sich durch einen Rand aus territorialer Matrix scharf von ihrer Umgebung abgrenzen.	0=keine Proliferation, 1=vermehrte Zelldichte, 2=Vereinigung zweier Chondrozyten, 3=kleine Klone (einige Chondrozyten schließen sich zusammen, 3-7 Zellen), 4=mittelgroße Klone (8-15 Zellen), 5= große Klone (>15 Zellen)
<u>Granuläre Veränderungen:</u> Eosinophile amorphe Granula innerhalb der faserig-knorpeligen Matrix.	0=nicht vorhanden, 1=gering vorhanden, 2=mengenmäßig zwischen Ausprägung 1 und 3, 3= reichlich vorhanden
<u>Mucöse Degeneration:</u> Starke Ablagerung mit Alci-PAS blau gefärbter saurer Mucopolysaccharide (z.B. schwefelhaltige Glucosaminoglycane) in Form von zystischen, ovalen oder unregelmäßigen Arealen.	0=nicht vorhanden, 1=gering vorhanden, 2=mengenmäßig zwischen Ausprägung 1 und 3, 3= reichlich vorhanden
<u>Narbenbildung:</u> Amorphes fibrotisches Gewebe ohne jegliche Differenzierung <u>Gewebsdefekte:</u> Unterbrechung der Kontinuität des Gewebes (z.B. durch Materialaufbereitung entstanden, z.B. durch Resorption von Gewebe, welches in vivo wahrscheinlich mit Flüssigkeit gefüllt ist).	0=nicht vorhanden, 1=vorhanden
<u>Zelltod:</u> Verblassen der Zellen nach dem Untergang	0=nicht vorhanden, 1=gering vorhanden, 2=mengenmäßig zwischen Ausprägung 1 und 3, 3= reichlich vorhanden
Histologische Kriterien der Endplatte	
<u>Strukturelle Desorganisation</u> Herdförmige Desorganisation der knorpeligen Matrix mit Zusammenballen von Chondrozyten	0=nicht vorhanden, 1=gering vorhanden, 2=mengenmäßig zwischen Ausprägung 1 und 3, 3= reichlich vorhanden
<u>Spaltbildungen</u> Risse in der Endplatte	0=nicht vorhanden, 1=gering vorhanden, 2=mengenmäßig zwischen Ausprägung 1 und 3, 3= reichlich vorhanden
<u>Mikrofraktur</u> Unterbrechung der subchondralen Knochenstruktur	0=nicht vorhanden, 1=vorhanden
<u>Knochenneubildung</u> Knocheninseln im Knorpel	0=nicht vorhanden, 1=vorhanden
<u>Narbenbildung</u> Amorphes fibrotisches Gewebe ohne jegliche Differenzierung <u>Gewebsdefekte:</u> Unterbrechung der Kontinuität des Gewebes (z.B. durch Materialaufbereitung entstanden, z.B. durch Resorption von Gewebe, welches in vivo wahrscheinlich mit Flüssigkeit gefüllt ist).	0=nicht vorhanden, 1=vorhanden
<u>Zelldichte</u> Anzahl an Zellen (Chondrozytencluster)	0=nicht vorhanden, 1=gering vorhanden, 2=mengenmäßig zwischen Ausprägung 1 und 3, 3= reichlich vorhanden
<u>Knochensklerose</u> Vermehrte Knochenbildung im Bereich der Endplatte	0=nicht vorhanden, 1=vorhanden

5.1.1. Spearman-Rangkorrelation:

Die einfachen Beziehungen zwischen den histologischen Variablen und der makroskopischen Ausprägung der Bandscheibendegeneration zum einen, und den Altersgruppen zum anderen, wurden mit Hilfe des Spearman – Korrelationstestes untersucht.

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient (siehe auch **Tab. 11**) zeigte eine hohe statistische Signifikanz ($p=0.001$) zwischen dem Ausmaß der histologischen Veränderungen (HDS-Höhe), dem Alter und dem Wirbelsäulen-Level.

Abkürzungserklärung zur nach folgenden Tabelle auf der nächsten Seite:

OA = äußerer Anulus Fibrosus

IA = innerer Anulus Fibrosus

NP = Nucleus Pulposus

C = zervikal

T= thorakal

L = lumbal

Tab. 11: Spearman Rangkorrelationskoeffizient und Signifikanz-Level für die Korrelation zwischen dem HDS in den verschiedenen Wirbelsäulenbereichen und jeweils Alter, Geschlecht, BMI und makroskopischem Degenerationsgrad

Spearman rho Rangkorrelationkoeffizient rs													
Varia- blen	Alter	Ge- schlecht	BMI	Grad	OA_C	IA_C	NP_C	OA_T	IA_T	NP_T	OA_L	IA_L	NP_L
Alter	1,000	-,181	-,014	,612**	,565**	,626**	,319*	,615**	,608**	,530**	,736**	,708**	,670**
Ge- schlecht	-,181	1,000	-,074	-,026	-,100	,009	-,119	-,030	-,206	,027	-,241	-,165	-,156
BMI	-,014	-,074	1,000	,290*	,116	,013	,308*	-,084	,181	,141	-,039	-,038	,133
Grad	,612**	-,026	,290*	1,000	,450**	,465**	,521**	,481**	,627**	,694**	,467**	,494**	,555**
OA_C	,565**	-,100	,116	,450**	1,000	,661**	,447**	,540**	,483**	,547**	,564**	,507**	,531**
IA_C	,626**	,009	,013	,465**	,661**	1,000	,498**	,665**	,531**	,563**	,534**	,551**	,505**
NP_C	,319*	-,119	,308*	,521**	,447**	,498**	1,000	,414**	,413**	,648**	,477**	,527**	,528**
OA_T	,615**	-,030	-,084	,481**	,540**	,665**	,414**	1,000	,617**	,541**	,537**	,500**	,416**
IA_T	,608**	-,206	,181	,627**	,483**	,531**	,413**	,617**	1,000	,483**	,514**	,551**	,571**
NP_T	,530**	,027	,141	,694**	,547**	,563**	,648**	,541**	,483**	1,000	,579**	,625**	,686**
OA_L	,736**	-,241	-,039	,467**	,564**	,534**	,477**	,537**	,514**	,579**	1,000	,932**	,814**
IA_L	,708**	-,165	-,038	,494**	,507**	,551**	,527**	,500**	,551**	,625**	,932**	1,000	,865**
NP_L	,670**	-,156	,133	,555**	,531**	,505**	,528**	,416**	,571**	,686**	,814**	,865**	1,000
**. Korrelation ist signifikant bei Level 0.01 (2-geteilt).													
*. Korrelation ist signifikant bei Level 0.05 (2-geteilt).													

5.1.2. Pearson und Partial-Pearson Korrelationstest:

Die intraindividuelle Korrelation zwischen dem HDS in verschiedenen Wirbelsäulenbereichen zeigte eine statistisch signifikante, hoch individuelle Konkordanz ($p=0.01$) mit den medialen Korrelationskoeffizienten. Für mehr Details siehe **Tab. 12**. Obwohl es einen Abfall der Korrelationskraft in der Partial-Korrelation mit dem Alter als Kontroll-variable gibt, belegen die resultierenden, hoch signifikanten Korrelationskoeffizienten die hohe intraindividuelle Korrelation der verschiedenen Wirbelsäulenlevel zu einander.

Tab. 12: Pearson und Partial-Pearson Korrelationskoeffizienten und Signifikanz-Level für die Korrelation zwischen dem HDS für den NP in den verschiedenen Wirbelsäulenbereichen und jeweils Alter und BMI

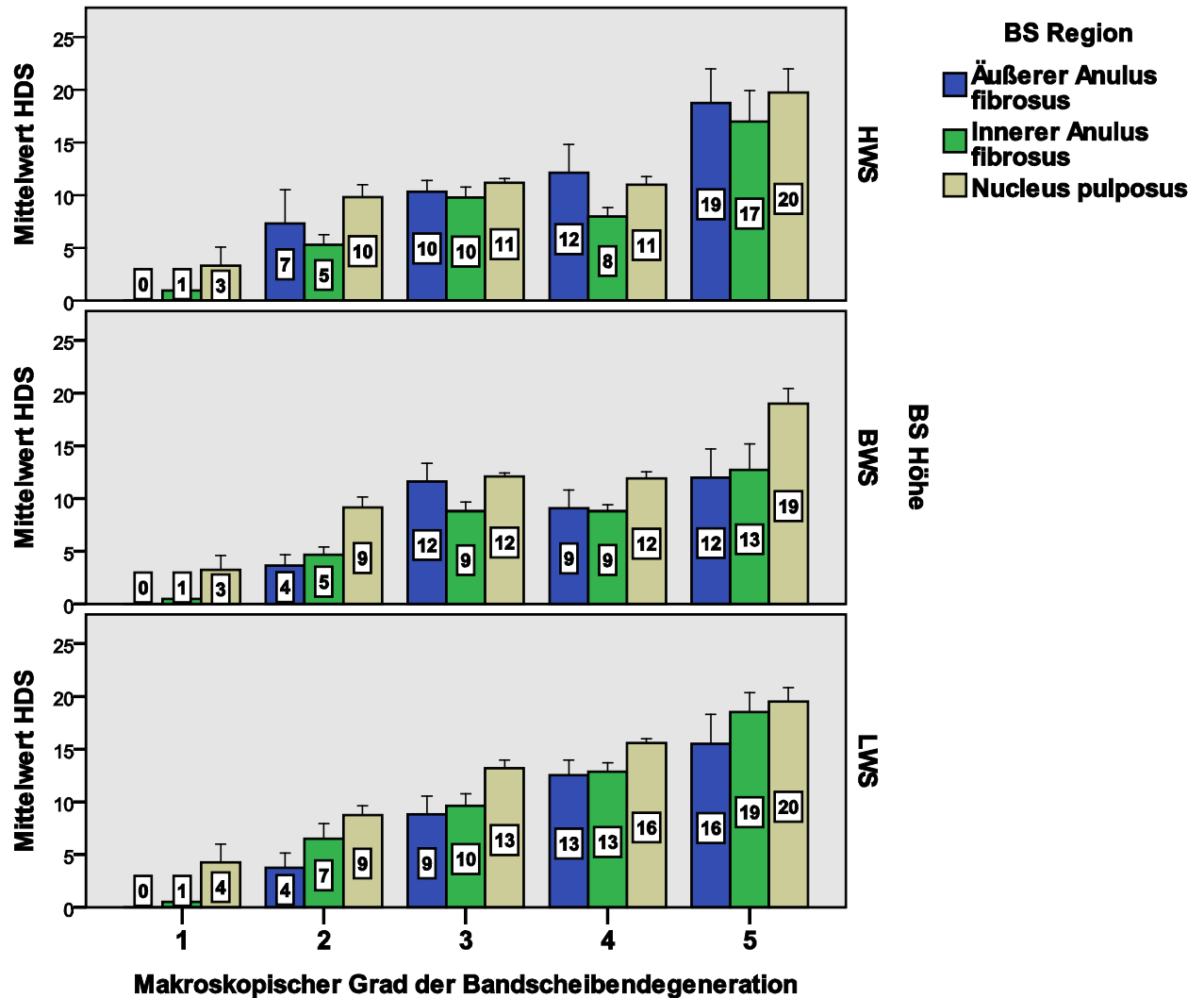
Pearson Korrelationskoeffizient r						
Kontrollvariable		NP_C	NP_T	NP_L	BMI	Alter
-none ^a	NP_C	1,000	,806**	,691**	,265	,542**
	NP_T	,806**	1,000	,823**	,148	,672**
	NP_L	,691**	,823**	1,000	,128	,746**
	BMI	,265	,148	,128	1,000	,063
	age	,542**	,672**	,746**	,063	1,000
Alter	NP_C	1,000	,710**	,513**	,276	
	NP_T	,710**	1,000	,652**	,142	
	NP_L	,513**	,652**	1,000	,121	
	BMI	,276	,142	,121	1,000	
a. Cells contain zero-order (Pearson) Korrelations.						
**. Korrelation ist signifikant bei Level 0.01						

5.1.3. Korrelation des histologischen Degenerationsscores (HDS) mit dem makroskopischen Degenerationsgrad nach Thompson

Das Ausmaß der histologischen Veränderungen, besonders die des Nucleus pulposus, zeigten eine direkte Proportionalität zu der Höhe der makroskopischen Änderungen nach Thompson-Gradeinteilung (Siehe **Fig.1**). Es ergab sich hierbei eine hohe statistische Signifikanz mit $p=0.001$. Wie erwartet, war die Interdependenz für histologische Veränderungen im Nucleus pulposus und dem makroskopischen Degenerationsgrad am höchsten.

Im Allgemeinen ergaben sich makroskopisch niedrigere Grade, wenn die Matrixveränderungen sich hauptsächlich auf den Anulus fibrosus beschränkten und sich mit bloßem Auge nur geringe Veränderungen im Nucleus pulposus zeigten.

Fig.1: Korrelation des makroskopischen Grades der Degeneration; unterteilt in Wirbelsäulenregionen (HWS, BWS, LWS) und Unterteilung in Bandscheibensubkompartimente (OA, IA, NP)



5.1.4. Korrelation des histologischen Degenerationsscores mit dem Alter

Das Ausmaß der histologischen Veränderungen nahm mit steigendem Alter signifikant zu. Es zeigte sich hier ein Wert für $p=0.001$. Die Veränderungen waren am stärksten im Nucleus pulposus und in der lumbalen Bandscheibe ausgeprägt.

Die Unterschiede in der Ausprägung der histomorphologisch, degenerativen Veränderungen zwischen den verschiedenen Altersgruppen war statistisch hoch signifikant mit einem Wert für $p=0.001$. **Fig. 2** zeigt die Mittelwerte aller HDS der entsprechenden Altersgruppen unter Berücksichtigung der anatomischen Subkompartimente (OA/IA/NP) und Wirbelsäulenlevel (C5/6; T2/3; L2/3). Die höchsten Werte waren im Nucleus pulposus der LWS zu sehen.

Altersgruppe I: 0-15 Jahre (n=4)

Bei dem Neugeborenen konnten histologisch wie zu erwarten noch keine degenerativen Veränderungen der Zwischenwirbelscheiben festgestellt werden. Fokal waren Überreste von Notochordalzellen feststellbar.

Dagegen zeigten bereits die drei- und siebenjährigen Patienten geringe histologische Veränderungen, hauptsächlich im Nucleus pulposus und mit geringerer Ausprägung im inneren Anulus fibrosus. Man sieht vor allem erhöhte Zelldichte, vereinzelte Risse, Zelltod sowie granuläre und mucöse Veränderungen.

Altersgruppe II: 16-45 Jahre (n=6)

In dieser Altersgruppe ist eine dramatische Zunahme bei allen histologischen Veränderungen mit einem leichten Schwerpunkt beim Anstieg der Zellproliferation zu verzeichnen. Es finden sich einige wenige Randläsionen, verbunden mit Neovaskularisation. Die Veränderungen im Nucleus puposus haben zugenommen. Zusätzlich zeigten sich die Veränderungen leicht bevorzugt in den Bandscheiben der LWS im Gegensatz zu HWS und BWS, die weniger stark betroffen waren.

Altersgruppe III: 46-65 Jahre (n=10)

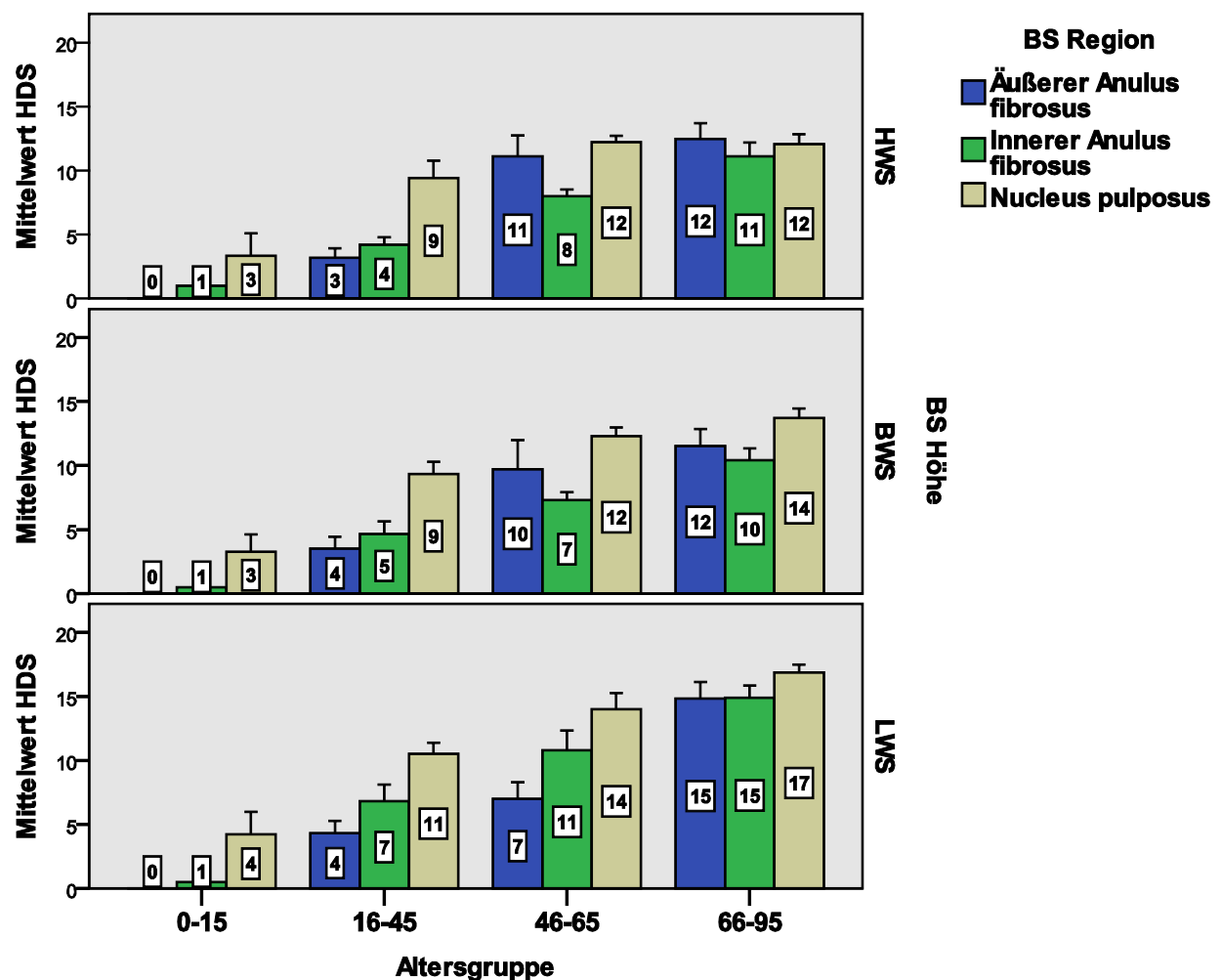
Dieser Altersabschnitt war gekennzeichnet durch eine kontinuierliche Zunahme der Häufigkeit von Zell- und Matrixveränderungen mit nun etwas weniger Betonung der Zellproliferation. Angrenzend an Risse und Spaltbildungen fanden sich hyperthrophe Chondrozytenklone. Viele der Risse und Spaltbildungen waren mit granulärem Material

gefüllt. Es handelte sich dabei um granuläre Matrixdegeneration. Besonders betont waren die histologischen Veränderungen in LWS und in HWS.

Altersgruppe IV: 66-95 Jahre (n=27)

Diese Altersgruppe zeigte das höchste Maß an Gewebeveränderungen, teilweise mit schwerer Matrixzerstörung, Gewebeerreigungen oder Narbenbildung. Auch hier war die LWS am stärksten betroffen und in nur leicht geringerer Ausprägung auch HWS und BWS. Zu betonen ist hier, dass sich eine beträchtliche interindividuelle Variation bei einigen Individuen findet, die nur mäßige histologische Veränderungen in ihren Bandscheiben trotz ihres hohen Alters aufweisen.

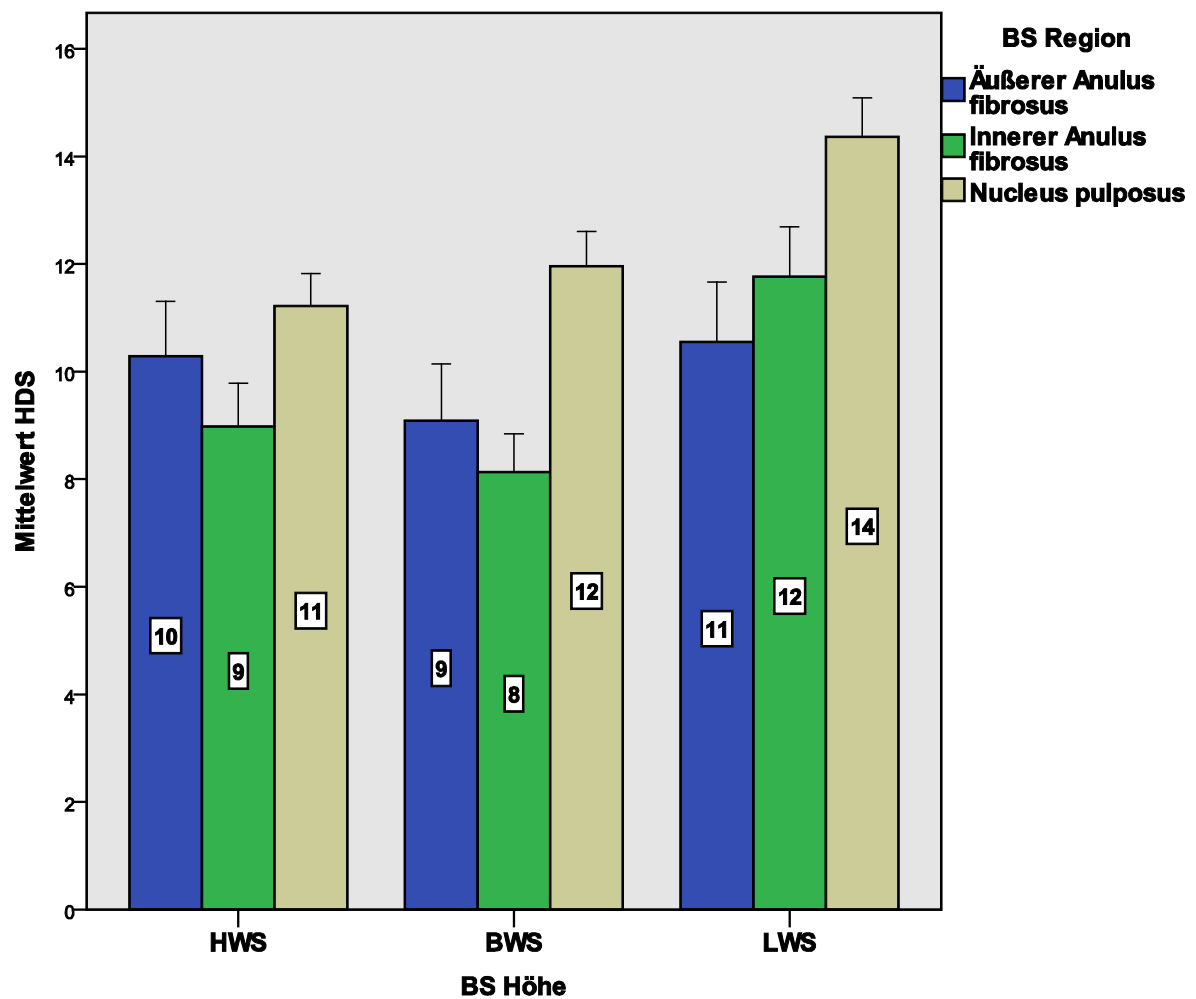
Fig.2 Korrelation des HDS aller Patienten mit verschiedenen Altersgruppen (I-V); unterteilt in OA, IA und NP, sowie HWS, BWS, LWS



5.1.5. Korrelation der Degenerationsscores einzelner Bereiche (LWS, BWS, HWS) zueinander

Wie **Fig.3** anschaulich verdeutlicht, weist der Nucleus pulposus durchschnittlich in allen Wirbelsäulenbereichen die stärksten Veränderungen auf.

Fig. 3: Mittlerer HDS aller Patienten in HWS, BWS und LWS, unter Berücksichtigung der anatomischen Subkompartimente (OA, IA und NP)

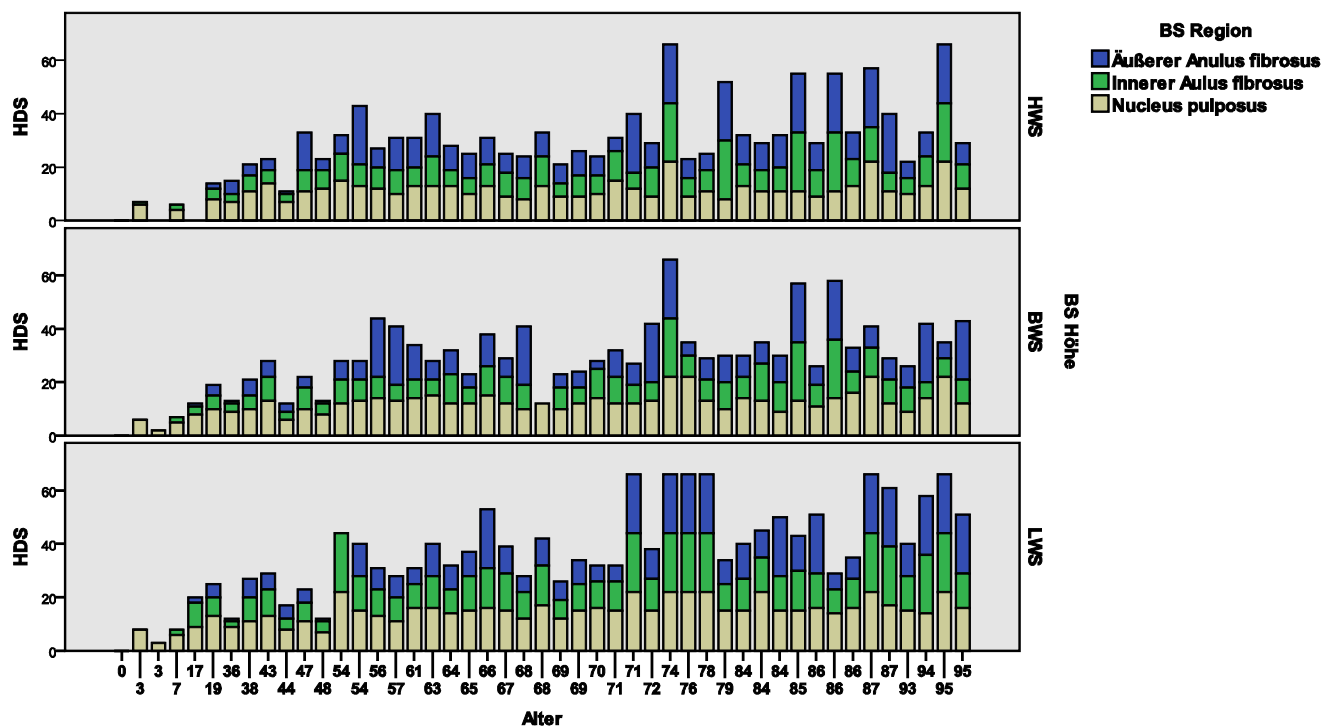


5.1.6. Intraindividuelle Relation zwischen histologischen Veränderungen (HDS) im Nucleus pulposus und dem Bandscheibenlevel

Betrachtete man die histologischen Veränderungen innerhalb einer Wirbelsäule, also intraindividuell, so ergab sich daraus Folgendes:

Die HDS zeigten eine statistisch signifikantes, topographisches Variationsmuster ($p=0.001$) mit den höchsten Werten in der Lendenwirbelsäule (siehe auch **Fig.4**). Insgesamt waren die histologischen Veränderungen in der Brustwirbelsäule geringfügig stärker ausgeprägt im Vergleich zur Halswirbelsäule. Diese Unterschiede zeigten eine statistische Signifikanz von $p=0.004$.

Fig. 4: Individueller histologischer Degenerations-Score (HDS) für jeden Patienten unter Berücksichtigung der anatomischen Subkompartimente und der Wirbelsäulenregion



5.2. Reliabilität der histologischen und makroskopischen Beurteilung

Die Untersucherübereinstimmung der histologischen Parameter zeigte eine gute Übereinstimmungsrate mit einem Cohen's Kappa-Wert von 0.714 und fast eine perfekte Übereinstimmungsrate bei der makroskopischen Untersuchung mit einem Cohen's Kappa-Wert von 0.893.

6. Diskussion

6.1. Vorhandensein einer erblichen Komponente

Während des letzten Jahrzehntes konnte das Verständnis zum Prozess der Bandscheibendegeneration erweitert werden (Adams MA, Roughley PJ, 2006; Hadjipavlou et al., 2008; Roughley, 2004; Zhao CQ et al. 2007). In der Vergangenheit wurde die Degeneration der Bandscheiben als Resultat einer mechanischen Imbalance und/oder wiederholter Verletzungen gesehen. Heutzutage wird sie als multifaktorielle Funktionsstörung mit einem starken hereditären Hintergrund charakterisiert (Battie MC et al., 2009; Kalichman L, Hunter DJ, 2008). Wenn die genetische Vererbung, wie beispielsweise der Kollagen I Polymorphismus (Pluijm SM et al., 2004), die treibende Kraft für die Degeneration der Zwischenwirbelscheiben bildet, würde man bei einem ungünstigen genetischen Hintergrund einen überdurchschnittlich hohen Verschleiß in allen Wirbelsäulenbereichen (HWS, BWS, LWS) erwarten. Bei einer gründlichen Literatursichtung fand sich keine Studie, die auf eine detaillierte makroskopische und mikroskopische Analyse von Bandscheibendegeneration in den verschiedenen Bereichen der menschlichen Bandscheibe ausgelegt war. Dahingegen wurde die lumbale Wirbelsäule ausführlich erforscht und der Großteil der histologischen, biochemischen und zellulären Forschungen legte ihr Augenmerk auf diesen für Bandscheibendegeneration sehr anfälligen Bereich (Boos N, Nerlich AG et al., 1997; Boos N, Weißbach S, et al., 2002; Buckwalter JA, 1995; Buckwalter JA et al., 1994; Coventry MB et al., 1945; Haefeli M et al. 2006; Johnson WE, Roberts S, 2003; Miller JA et al., 1988; Nerlich AG et al., 1997 und 1998; Roberts S, et al., 2006; Trout JJ et al., 1982; Urban JP, Roberts S, 2003; Weiler C et al., 2002). Im Gegensatz dazu sind histologische Beschreibungen von degenerativen Veränderungen der Brustwirbelsäule eher selten und es finden sich nur sehr wenige Untersuchungen. Die Mehrzahl der Untersuchungen bedienen sich der MRT-Technik (Girard CJ et al., 2004; Ross JS et al., 1987; Vanichkachorn JS, Vaccaro AR, 2000). Girard et al. beschreiben die zeitlichen Veränderungen bei bandscheibenbedingten Beschwerden der BWS durch MRT-Aufnahmen. Diese zeigen in erster Linie Bandscheibendegeneration und –herniationen im unteren Teil der Wirbelsäule (Th6 bis Th10), die sich schnell entwickeln können, aber dann nach dem Auftreten dazu neigen unverändert zu verbleiben und nicht weiter zu aggravierern. Eine wichtige Einschränkung dieser Studie ist das Fehlen einer Referenz oder eines „Goldstandart“, wie sie zum Beispiel die Discographie darstellt (Wood KB, et al., 1999). Im Besonderen gibt es gute Belege dafür, dass die Begutachtung der

Bandscheibenmorphologie allein durch radiologische Hilfsmittel dazu tendiert, das wirkliche Ausmaß einer Bandscheibenpathologie zu unterdiagnostizieren (Christe A et al., 2005; Kettler A et al., 2006; Quint U, Wilke HJ, 2008; Wilke HJ et al., 2006). Der Befund stellt sich röntgenologisch geringer dar, als er in Wirklichkeit ist. Auf ähnliche Weise, unter Berücksichtigung auch der Halswirbelsäule, nutzt die Mehrheit der Untersuchungen radiologische Darstellungen um das Ausmaß der Veränderungen der Bandscheiben zu beurteilen (Christe A et al., 2005; Dai L, 1998; Kettler A et al., 2006; Kettler A, Wilke HJ, 2006; Kokubo Y et al., 2008; Matsumoto M et al., 2010; Okada E et al. 2009; Petren-Mallmin M, Linder J, 2001; Siivola SM et al., 2002; Sohn HM et al., 2004; Viikari-Juntura E et al. 1989; Walraevens J et al. 2009). Dagegen existieren nur wenige histologische Studien zu diesem Thema (Baba H et al. 1997; Christe A et al., 2005; Furusawa N et al., 2001; Kokubo Y et al., 2008). Im Allgemeinen geht man davon aus, dass Degeneration der zervikalen Bandscheiben weit verbreitet ist (Gore DR, 2001; Gore DR, Sepic SB, Gardner GM, 1986) und dass in diesem Bereich derselbe Matrixabbau bzw. dieselben Umbauprozesse stattfinden, wie in der lumbalen Wirbelsäule und deren Bandscheiben. Diese Forschungen konzentrieren sich hauptsächlich auf Material von Bandscheibenherniation und in einem geringeren Ausmaß auf zervikaler Spondylose. Die Autoren beschreiben den Resorptionsprozess von Bandscheibenvorfall-Material, der den Vorgängen in der lumbalen Bandscheibe ähnlich ist (Baba H et al., 1997; Furusawa N et al., 2001; Kokubo Y et al., 2008). Des Weiteren spekulieren sie über den Einfluss eines Ernährungsmangels als zugrunde liegende Ursache für Spondylose. Es sind zahlreiche MRT- und herkömmliche radiologische Klassifikationen der zervikalen Bandscheibendegeneration im Gebrauch. Allerdings existiert nach gewissenhafter Recherche nur eine einzige Studie von Christe et al. (2005), die ihre radiologische Klassifikation auf der Basis der zugrunde liegenden Histologie zu validieren versuchte. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Bandscheiben von Patienten, die über 50 Jahre alt waren ein hohes Maß an degenerativen Veränderungen aufwiesen. Dies deckt sich mit den hier in dieser Dissertation herausgefundenen Daten. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die MRT nur ein mäßig aussagekräftiger Indikator für ausgeprägte Bandscheibenpathologien ist und nur schlecht geringere Grade von Degeneration darstellen kann, wenn man sie mit der Histologie vergleicht.

Bei der Analyse der Bandscheiben aus den unterschiedlichen Segmenthöhen der Wirbelsäule (HWS, BWS, LWS) konnte eine hoch signifikante intraindividuelle Korrelation zwischen

degenerativen Veränderungen des Nucleus pulposus in allen begutachteten Wirbelsäulenlevel festgestellt werden.

Natürlich hat das Altern einen schwerwiegenden Effekt auf die degenerativen Veränderungen im NP, aber die statistischen Analysen zeigten selbst nach Partial-Korrelation mit dem Alter als Kontrolle einen robusten Korrelationskoeffizient der verschiedenen Bandscheibenlevel. Die Ergebnisse bekräftigen die Annahme einer individuellen Neigung zu degenerativen Bandscheibenschäden bzw. -veränderungen. Diese ausgeprägte individuelle Disposition für degenerative Veränderungen an der Bandscheibe könnte mit einer zugrunde liegenden genetischen Veranlagung verbunden sein, zum Beispiel mit einem Polymorphismus von Kollagenen oder von inflammatorischen Mediatoren (Battie MC, Viedeman T, 2006; Battie MC et al., 2009; Battie MC et al., 2007; Kalichman L, Hunter Dj, 2008; Videman T et al. 2009).

Abschließend zeigt die hier vorgelegte Studie, dass das Ausmaß der histomorphologisch degenerativen Veränderungen am höchsten im Nucleus pulposus aller Wirbelsäulenregionen mit ihrem Maximum über der LWS ist. Die intraindividuelle Korrelation über allen drei untersuchten Bereichen der Wirbelsäule (besonders auch nach Partial-Korrelation für das Alter) unterstützt weiter die Auffassung, dass individuelle, z.B. genetische Faktoren begünstigende Faktoren für die Entstehung von alterbezogenen Bandscheibenstörungen ist.

6.2. Versorgung/Ernährung der Bandscheibe und deren Auswirkung

Darüber hinaus konnte das höchste Ausmaß an degenerativen Veränderungen in den Nuclei pulposi der lumbalen Bandscheiben beobachtet werden, was entweder durch Mangelernährung/-Versorgung der Bandscheibenzellen in dieser Region oder durch mechanische Überbelastung verursacht sein könnte. Die Relevanz der Versorgung wird durch frühere Studien unterstützt, die zeigen, dass Störungen des Nahrungsangebotes (z.B. vergrößerte Diffusionsdistanzen, wie sie in den lumbalen Bandscheiben vorkommen) letztendlich zu einer unzureichenden Zellfunktion und Zelltod mit daraus resultierender Degeneration führen (Bibby SR, Urban JP, 2004; Boos N, Weißbach S et al.; 2002; Guehring T et al., 2009; Horner HA, Urban JP, 2001; Shirazi-Adl A et al., 2010; Urban JP et al., 2004). Obwohl zervikale und thorakale Bandscheiben widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf ihre Höhenausmaße (Dicke) mit einer beträchtlichen individuellen Varianz zeigten (Busscher I et al., 2010; Moroney SP et al., 1988; Nachemson AL et al., 1979), so weisen doch lumbale Bandscheiben annähernd die doppelte Höhe wie zervikale auf (Gilad I, Nissan M 1986).

Diese Zunahme der Bandscheibenhöhe geht parallel mit einem Anstieg der Diffusionsdistanz auf bis zu 8 mm und daher mit einer möglichen Unterversorgung der im Innersten der Bandscheibe befindlichen Zellen, im Nucleus pulposus, einher.

6.3. Mechanische Belastung der Bandscheibe und deren Auswirkung

Andererseits kann das gehäufte Auftreten von Degeneration im lumbalen Nucleus pulposus auch potentiell durch mechanische Überbelastung, die in der LWS am größten ist, erklärt werden (Nachemson A, 1975; Nachemson A, Elfstrom G, 1970; Nachemson A et al. 1979). Zervikale Rotation und der daraus resultierende Torsionsstress für die Fasern des Anulus fibrosus könnten die stärker ausgeprägten Veränderungen des Anulus fibrosus der HWS erklären, was die Rolle der mechanischen Belastung weiter unterstützt. Hier muss angemerkt werden, dass diese lokalen Veränderungen im Anulus fibrosus nicht gut durch das makroskopische Klassifikationssystem erfasst werden. Hier ist der Fokus mehr auf Veränderungen im Nucleus pulposus gelegt worden.

6.4. Unausgewogenes Patientenkollektiv in der Altersverteilung

Da das Durchschnittsalter des Patientenkollektives 62 Jahre beträgt, wäre der Einschluss von mehr Individuen zwischen 16 und 45 Jahren erstrebenswert, da sich in dieser Altersgruppe ein deutlicher Anstieg des degenerativen Prozesses abzeichnet. Dies gestaltete sich aufgrund der naturgemäß einseitigen Altersverteilung der in der Pathologie untersuchten Patienten schwierig. Durch den Einschluss von jüngeren und ganz jungen Personen könnten möglicherweise noch eindeutigeren Erkenntnisse in Bezug auf den zeitlichen Ablauf des Degenerationsprozesses gewonnen werden.

6.5. Abhängigkeit der untersuchten Parameter

Obwohl es möglich war, eine Risikoabschätzung für die erforschten Parameter (Alter/ Wirbelsäulenlevel/ Bandscheibenkompartiment/ individuelle Prädisposition) zu präsentieren, konnte der absolute Einfluss dieser Faktoren nicht einzeln kalkuliert werden, da sie miteinander zusammenhängen. Alter, Wirbelsäulenlevel, Bandscheibenkompartimente und individuelle Veranlagung sind Faktoren, die nicht vollständig voneinander separiert werden können. Daher müssen auch die Ergebnisse mit Einschränkungen bzw. im Zusammenhang

betrachtet werden. Dennoch kann man durch die statistischen Analysen sagen, dass Wirbelsäulenlevel, Bandscheibenkompartiment, Alter und intraindividuelle Veranlagung wichtige Faktoren sind, die den degenerativen Prozess einer Bandscheibe beeinflussen. Es muss hier aber deutlich gesagt werden, dass eine Veranlagung nicht zwangsweise zu einer akzelerierten (pathologischen) Bandscheibendegeneration führt und das andere mit hinein spielende Faktoren notwendig sind, um einen degenerativen Prozess in Gang zu bringen.

7. Zusammenfassung

Dies ist die erste Studie, die eine semiquantitative Beurteilung für eine sowohl zeitlich interindividuelle als auch intraindividuelle Entwicklung histologischer Veränderungen der Bandscheiben im zervikalen, thorakalen und lumbalen Bereich der gesamten Wirbelsäule liefert. Dabei konnten die zeitlichen und regionalen Unterschiede im Hinblick auf Anwesenheit und Ausprägung in den unterschiedlichen Ebenen, Regionen und Altersgruppen gezeigt werden. Genauer gesagt wurde das Auftreten, die Lokalisation und die Ausprägung von histomorphologischen Veränderungen im Anulus fibrosus und im Nucleus pulposus der zervikalen (C5/6), thorakalen (Th2/3) und lumbalen (L2/3) Wirbelsäulen von kompletten/intakten Bandscheibenproben aus Routineobduktionen erforscht und sich nicht nur auf operativ gewonnenes, fragmentiertes Gewebe aus Protrusionsmaterial symptomatischer Patienten stützen muss. Dabei konnte die gesamte Altersspanne von 0-95 Jahren abgedeckt werden. Das Ausmaß der histologischen Veränderungen in dem jeweiligen anatomischen Subkompartiment (OI/IA/NP) der Bandscheibe wurde für jeden Wirbelsäulenlevel (C5/6; Th2/3, L2/3) bei insgesamt 47 Individuen ermittelt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der höchste Grad der degenerativen Veränderungen in allen Bereichen der Wirbelsäule im Nucleus pulposus zu finden und ein altersbezogenes Ausprägungsbild vorhanden ist. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Wirbelsäulenlevel, zeigten die lumbalen Bandscheibenproben signifikant stärkere degenerative Veränderungen im Vergleich zu zervikalen und thorakalen Zwischenwirbelscheiben, wohingegen kein statistischer Unterschied zwischen zervikalen und thorakalen Bandscheiben zu finden war. Der höchste Grad der Veränderungen wurde in lumbalen Bandscheiben und hier besonders im Nucleus pulposus beobachtet. Intraindividuelle Vergleiche zwischen den HDS in den verschiedenen Bereichen ergaben eine signifikante individuelle Übereinstimmung. Diese intraindividuelle Übereinstimmung bei degenerativen Veränderungen in allen untersuchten Wirbelsäulen-Regionen unterstützt die Vermutung, dass individuelle, also auch genetische Faktoren starken prädispositionierenden Einfluss auf die Entwicklung von altersbezogenen Bandscheibenveränderungen haben.

8. Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AlciPAS	Alcianblau-PAS-Färbung
BWS	Brustwirbelsäule
EvG	Elastica-van-Gieson-Färbung
Fig.	Figur
HDS	histologischer Degenerations-Score
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HWS	Halswirbelsäule
IA	innerer Anulus Fibrosus (= inner anulus fibrosus)
IVDD	Bandscheibendegeneration (= intervertebral disc degeneration)
LWS	Lendenwirbelsäule
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NP	Nucleus pulposus
OA	äußerer Anulus fibrosus (= outer anulus fibrosus)
Tab.	Tabelle

9. Literaturverzeichnis

Adams MA, Roughley PJ (2006)

What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?

Spine 31: 2151-2161

Baba H, Maezawa Y, Furusawa N, Fukuda M, Uchida K, Kokubo Y, Imura S (1997)

Herniated cervical intervertebral discs: histological and immunohistochemical characteristics.

Eur J Histochem 41: 261-270

Battie MC, Videman T (2006)

Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics.

J Bone Joint Surg Am 88 Suppl 2: 3-9

Battie MC, Videman T, Kaprio J, Gibbons LE, Gill K, Manninen H, Saarela J, Peltonen L (2009)

The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration.

Spine J 9: 47-59

Battie MC, Videman T, Levalahti E, Gill K, Kaprio J (2007)

Heritability of low back pain and the role of disc degeneration.

Pain 131: 272-280

Bibby SR, Urban JP (2004)

Effect of nutrient deprivation on the viability of intervertebral disc cells.

Eur Spine J

Boos N, Nerlich A, Wiest I, von der Mark K, Aebi M. (1997)

Immunolocalization of type X collagen in human lumbar intervertebral discs during ageing and degeneration.

Histochem Cell Biol 108:471-480

Boos N, Semmer N, Elfering A, et al. (2000)

Natural history of individuals with asymptomatic disc abnormalities in MRI.

Predictors of low-back pain related medical consultation and work incapacity.

Spine 25:1484-1492

Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG (2002)

Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science.

Spine 27: 2631-2644

Borenstein G, O'Mara JW, Boden SD, et al. (1998)

A 7-year followup study of the value of lumbar spine MR to predict the development of low back pain in asymptomatic individuals 25th.

Annual Meeting of the International Society for the Study of the Lumbar Spine.

Brussel, Belgium

Buckwalter JA (1995)

Update: Aging and degeneration of the human intervertebral disc.

Spine 20:1307-1314.

Buckwalter JA, Roughley PJ, Rosenberg LC (1994)

Age-related changes in cartilage proteoglycans: quantitative electron microscopic studies.

Microsc Res Tech 28: 398-408

Busscher I, Ploegmakers JJ, Verkerke GJ, Veldhuizen AG (2010)

Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine.

Eur Spine J 19: 1104-1114

Chan D, Song Y, Sham P, Cheung KM (2006)

Genetics of disc degeneration.

Eur Spine J 15 Suppl 3:S317-25. Epub; 2006 Jul 4.: S317-S325

Christe A, Laubli R, Guzman R, Berlemann U, Moore RJ, Schroth G, Vock P, Lovblad KO (2005)

Degeneration of the cervical disc: histology compared with radiography and magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 47: 721-729

Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan JW (1945)

The intervertebral disc: Its microscopic anatomy and pathology. Part I. Anatomy, development and pathology.

J Bone Joint Surg 27A:105-112.

Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan JW (1945)

The intervertebral disc: Its microscopic anatomy and pathology. Part II. Changes in the intervertebral disc concomitant with age.

J Bone Joint Surg 27A:233-247.

Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan JW (1945)

The intervertebral disc: Its microscopic anatomy and pathology. Part III. Pathological changes in the intervertebral disc.

J Bone Joint Surg 27A:460-474.

Dai L (1998)

Disc degeneration and cervical instability. Correlation of magnetic resonance imaging with radiography.

Spine (Phila Pa 1976) 23: 1734-1738

Deyo RA, Cherkin D, Conrad D, Volinn E (1991)

Cost, controversys, crises: Low back pain and the health of the public.

Annu rev Publ Health 12:141-156.

Eyre D, Benya P, Buckwalter J, Caterson B, Heinegard D, Oegema T, Pearce R, pope M, Urban J (1989)

Intervertebral disc: New perspectives on Low Back Pain.

Edited by Frymoyer, LS Gordon, Park ridge, American Academy of Orthopaedic

Surgeons 147-207

Fraser RD, Osti OL, Vernon-Roberts B (1993)

Intervertebral disc degeneration.

Eur Spine J 2:205-213

Furusawa N, Baba H, Miyoshi N, Maezawa Y, Uchida K, Kokubo Y, Fukuda M (2001)

Herniation of cervical intervertebral disc: immunohistochemical examination and measurement of nitric oxide production.

Spine 26: 1110-1116

Gilad I, Nissan M (1986)

A study of vertebra and disc geometric relations of the human cervical and lumbar spine.

Spine (Phila Pa 1976) 11: 154-157

Girard CJ, Schweitzer ME, Morrison WB, Parellada JA, Carrino JA (2004)

Thoracic spine disc-related abnormalities: longitudinal MR imaging assessment.

Skeletal Radiol 33: 216-222

Gore DR (2001)

Roentgenographic findings in the cervical spine in asymptomatic persons: a ten-year follow-up.

Spine (Phila Pa 1976) 26: 2463-2466

Gore DR, Sepic SB, Gardner GM (1986)

Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people.

Spine (Phila Pa 1976) 11: 521-524

Gruber HE, Ma D, Hanley EN, Jr., Ingram J, Yamaguchi DT (2001)

Morphologic and molecular evidence for gap junctions and connexin 43 and 45 expression in annulus fibrosus cells from the human intervertebral disc.

Journal of Orthopaedic Research 19:985-9.

Guehring T, Wilde G, Sumner M, Grunhagen T, Karney GB, Tirlapur UK, Urban JP (2009)

Notochordal intervertebral disc cells: sensitivity to nutrient deprivation.

Arthritis Rheum 60: 1026-1034

Hadjipavlou AG, Tzermiadianos MN, Bogduk N, Zindrick MR (2008)

The pathophysiology of disc degeneration: a critical review.

J Bone Joint Surg Br 90: 1261-1270

Haefeli M, Kalberer F, Saegesser D, Nerlich AG, Boos N, Paesold G (2006)

The course of macroscopic degeneration in the human lumbar intervertebral disc.

Spine 31: 1522-1531

Hampton D, Laros G, McCarron R, Franks D (1989)

Healing potential of the anulus fibrosus

Spine 14:398-401

Hilton RC, Ball J (1984)

Vertebral rim lesions in the dorsolumbar spine.

Ann Rheum Dis 43:302-307

Holm S, Maroudas A, Urban JPG, Selstam G, Nachemson AL (1981)

Nutrition of intervertebral disc: Solute transport and metabolism.

Conn Tiss Res 8:101-119.

Horner H, Urban J. (2001)

2001 Volvo Award in Basic Science. The effect of nutrient supply on viability of cells from the nucleus of the intervertebral disc.

Presented at Annual Meeting of the ISSLS, Edingburgh, Scotland, June 19-23, 2001.

Johnson WE, Roberts S (2003)

Human intervertebral disc cell morphology and cytoskeletal composition: a preliminary study of regional variations in health and disease.

J Anat 203: 605-612

Kalichman L, Hunter DJ (2008)

The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes.

Joint Bone Spine 75: 388-396

Kalichman L, Hunter DJ (2008)

The genetics of intervertebral disc degeneration. Familial predisposition and heritability estimation.

Joint Bone Spine 75: 383-387

Kettler A, Rohlmann F, Neidlinger-Wilke C, Werner K, Claes L, Wilke HJ (2006)

Validity and interobserver agreement of a new radiographic grading system for intervertebral disc degeneration: Part II. Cervical spine.

Eur Spine J 15: 732-741

Kettler A, Wilke HJ (2006)

Review of existing grading systems for cervical or lumbar disc and facet joint degeneration.

Eur Spine J 15: 705-718

Kokubo Y, Uchida K, Kobayashi S, Yayama T, Sato R, Nakajima H, Takamura T, Mwaka E, Orwotho N, Bangirana A, Baba H (2008)

Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples. Laboratory investigation.

J Neurosurg Spine 9: 285-295

Matsumoto M, Okada E, Ichihara D, Watanabe K, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Hashimoto T, Takahata T (2010)

Age-related changes of thoracic and cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects.

Spine (Phila Pa 1976) 35: 1359-1364

Milgram JW (1990)

Intervertebral disc disease and degenerative arthritis of the spine.

In: Milgram JW, ed. Radiologic and Histologic Pathology of Nontumorous Diseases of Bones and Joints. Northbrook: Northbrook Publishing Company, 519-588

Miller JA, Schmatz C, Schultz AB (1988)

Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. Spine (Phila Pa 1976) 13: 173-178

Moon SH, Gilbertson LG, Nishida K, et al. (2000)

Human intervertebral disc cells are genetically modifiable by adenovirus-mediated gene transfer: implications for the clinical management of intervertebral disc disorders.

Spine 25:2573-9

Moroney SP, Schultz AB, Miller JA, Andersson GB (1988)

Load-displacement properties of lower cervical spine motion segments.

J Biomech 21: 769-779

Nachemson A (1975)

Towards a better understanding of low-back pain: a review of the mechanics of the lumbar disc.

Rheumatol Rehabil 14: 129-143

Nachemson A, Elfstrom G (1970)

Intravital dynamic pressure measurements in lumbar discs. A study of common movements, maneuvers and exercises.

Scand J Rehabil Med Suppl 1: 1-40

Nachemson A, Lewin T, Maroudas A, Freeman M (1970)

In vivo diffusion of dye through the endplates and the annulus fibrosus of human lumbar intervertebral discs.

Acta Orthop Scand 41:589-607.

Nachemson A, Schultz AB, Berkson MH (1979)

Mechanical properties of human lumbar spine motion segments. Influence of age, sex, disc level, and degeneration.

Spine (Phila Pa 1976) 4: 1-8

Nerlich AG, Boos N, Wiest I, Aebi M (1998)

Immunolocalization of major interstitial collagen types in human lumbar intervertebral discs of various ages.

Virchows Arch 432: 67-76

Nerlich AG, Schleicher E, Boos N (1997)

1997 Volvo Award in Basic Science. Immunohistochemical Markers of Age-related Changes in the Human Lumbar Intervertebral Disc.

Spine 22 (24): 2781-95

Nerlich AG, Weiler C, Zipperer J, Narozny M, Boos N (2002)

Immunolocalization of phagocytic cells in normal and degenerated intervertebral discs.

Spine 27: 2484-2490

Nishida K, Kang JD, Gilbertson LG, et al. (1999)

Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy: an in vivo study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor beta 1 encoding gene.

Spine 24: 2419-25

Nishida K, Kang JD, Suh JK, Robbins PD, Evans CH, Gilbertson LG (1998)

Adenovirus-mediated gene transfer to nucleus pulposus cells. Implications for the treatment of intervertebral disc degeneration.

Spine 23: 2437-42

Oegema TR, Bradford DS, Cooper KM, Hunter RE (1983)

Comparison of the biochemistry of proteoglycans isolated from normal, idiopathic scoliotic and cerebral palsy spines.

Spine 8: 378-84

Ogata K, Whiteside LA (1981)

1980 Volvo award winner in basic science. Nutritional pathways of the intervertebral disc. An experimental study using hydrogen washout technique.

Spine 6: 211-6

Okada E, Matsumoto M, Ichihara D, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Hashimoto T, Ogawa J, Watanabe M, Takahata T (2009)

Aging of the cervical spine in healthy volunteers: a 10-year longitudinal magnetic resonance imaging study.

Spine (Phila Pa 1976) 34: 706-712

Olmarker K, Myers RR (2002)

Pathogenesis of sciatic pain: Role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and DRG.

Pain (in press).

Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C (1993)

Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots.

Spine 18:1425-1432.

Osti OL, Vernon-Roberts B, Fraser RD (1990)

Annular tears and intervertebral disc degeneration: An experimental study using an animal model.

Spine 15:762-767.

Parke W, Burchiel K, Rydevik B, Weinstein J, Lamotte R, Campbell J, Elde R, Ruda MA (1989)

Nerve: Basic science perspectives on Low Back Pain

Edited by JW Frymore, LS gordon, Park Ridge, American Academy of orthopedic Surgeons 57-123

Petren-Mallmin M, Linder J (2001)

Cervical spine degeneration in fighter pilots and controls: a 5-yr follow-up study.

Aviat Space Environ Med 72: 443-446

Pfrrmann CWA, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N (2001)

MR Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration.

Spine 26 (17): 1873-8

Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, Uitterlinden AG, Smit JH, Pols HA, Lips P (2004)
Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration
in older men and women. *Ann Rheum Dis* 63: 71-77

Pritzker KPH (1977)
Aging and degeneration in the lumbar intervertebral disc.
Orthop Clin North Am 8:65-77

Quint U, Wilke HJ (2008)
Grading of degenerative disk disease and functional impairment: imaging versus patho-
anatomical findings.
Eur Spine J 17: 1705-1713

Roberts S, Evans EH, Kletsas D, Jaffray DC, Eisenstein SM (2006)
Senescence in human intervertebral discs.
Eur Spine J

Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J (2006)
Histology and pathology of the human intervertebral disc.
J Bone Joint Surg Am 88 Suppl 2: 10-14

Roberts S, Caterson B, Evans H, Eisenstein SM (1994)
Proteoglycan components of the intervertebral disc and cartilage endplate: an
immunolocalization study of animal and human tissues.
Histochemical Journal 26: 402-11

Roberts S, Menage J, Urban JPG (1989)
Biochemical and structural properties of the cartilage end-plate and its relation to the
intervertebral disc.
Spine 14:166-174

Ross JS, Perez-Reyes N, Masaryk TJ, Bohlman H, Modic MT (1987)
Thoracic disk herniation: MR imaging.
Radiology 165: 511-515

Roughley PJ (2004)

Biology of intervertebral disc aging and degeneration: involvement of the extracellular matrix.

Spine 29: 2691-2699

Saunders JB, Inman VT (1940)

Pathology of the intervertebral disk.

Arch surg 40:389-416

Schmorl G, Junghanns H (1968)

Pathologische Anatomie der Zwischenwirbelscheiben. Die gesunde und die kranke Wirbelsäule in Röntgenbild und Klinik.

Edited 153-203

Shirazi-Adl A, Taheri M, Urban JP (2010)

Analysis of cell viability in intervertebral disc: Effect of endplate permeability on cell population.

J Biomech 43: 1330-1336

Siivola SM, Levoska S, Tervonen O, Ilkko E, Vanharanta H, Keinanen-Kiukaanniemi S (2002)

MRI changes of cervical spine in asymptomatic and symptomatic young adults.

Eur Spine J 11: 358-363

Sohn HM, You JW, Lee JY (2004)

The relationship between disc degeneration and morphologic changes in the intervertebral foramen of the cervical spine: a cadaveric MRI and CT study.

J Korean Med Sci 19: 101-106

Thompson JP, Pearce RH, Schechter MT, Adams ME, Tsang IKY, Bishop RB (1990)

Preliminary evaluation of a scheme for grading the gross morphology of the human intervertebral disc.

Spine 15:411-415.

Trout JJ, Buckwalter JA, Moore KC (1982)

Ultrastructure of the human intervertebral disc: II. Cells of the nucleus pulposus.

Anat Rec 204: 307-314

Trout JJ, Buckwalter JA, Moore KC, Landas SK (1982)

Ultrastructure of the human intervertebral disc. I. Changes in notochordal cells with age.

Tissue Cell 14: 359-369

Urban JP (1993)

The effect of physical factors on disc cell metabolism. In: Buckwalter JA, Goldberg VM, Woo SLV, eds. Musculoskeletal Soft-Tissue Aging: Impact on Mobility.

Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 391-412.

Urban JP, Holm S, Maroudas A, Nachemson AL (1977)

Nutrition of the intervertebral Disk. An in vivo study of solute transport.

Clin Orthop 129:101-114.

Urban JP, Roberts S (2003)

Degeneration of the intervertebral disc.

Arthritis Res 5: 120-130

Urban JP, Smith S, Fairbank JC (2004)

Nutrition of the Intervertebral Disc.

Spine 29: 2700-2709

Vanichkachorn JS, Vaccaro AR (2000)

Thoracic disk disease: diagnosis and treatment.

J Am Acad Orthop Surg 8: 159-169

Vernon-Roberts B (1988)

Disc pathology and disease states.

In: Gosh P, ed. The Biology of the Intervertebral Disc. Boca Raton, Florida: CRC Press, 73-119

Vernon-Roberts B (1992)

Age-related and degenerative pathology of intervertebral discs and apophyseal joints.

In: Jayson MIV, ed. The Lumbar Spine and Back Pain. Edinburgh: Churchill Livingstone, 17-41

Videman T, Battie MC, Parent E, Gibbons LE, Vainio P, Kaprio J (2008)

Progression and determinants of quantitative magnetic resonance imaging measures of lumbar disc degeneration: a five-year follow-up of adult male monozygotic twins.

Spine 33: 1484-1490

Videman T, Saarela J, Kaprio J, Nakki A, Levalahti E, Gill K, Peltonen L, Battie MC (2009)

Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing.

Arthritis Rheum 60: 470-481

Viikari-Juntura E, Raininko R, Videman T, Porkka L (1989)

Evaluation of cervical disc degeneration with ultralow field MRI and discography. An experimental study on cadavers.

Spine (Phila Pa 1976) 14: 616-619

Waddel G (1987)

A new clinical model for the treatment of low-back-pain.

Spine 12:632-644

Walraevens J, Liu B, Meersschaert J, Demaerel P, Delye H, Depreitere B, Vander SJ, Goffin J (2009)

Qualitative and quantitative assessment of degeneration of cervical intervertebral discs and facet joints.

Eur Spine J 18: 358-369

Wassilev W, Kühnel W (1992)

Struktur und Funktion der Zwischenwirbelscheibe.

Ann Anat 174:54-65

Weidner N, Rice DT (1988)

Intervertebral disk material: Criteria for determining probable prolapse.

Hum Pathol 19:406-410.

Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, Bachmeier BE, Boos N (2002)

2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption.

Eur Spine J 11: 308-320

Weißbach Sabine (2003)

Histomorphologische Untersuchungen lumbaler Bandscheiben beim Altern und bei degenerativen Veränderungen

Dissertation, LMU München

Wilke HJ, Rohlmann F, Neidlinger-Wilke C, Werner K, Claes L, Kettler A (2006)

Validity and interobserver agreement of a new radiographic grading system for intervertebral disc degeneration: Part I. Lumbar spine.

Eur Spine J 15: 720-730

Wood KB, Schellhas KP, Garvey TA, Aeppli D (1999)

Thoracic discography in healthy individuals. A controlled prospective study of magnetic resonance imaging and discography in asymptomatic and symptomatic individuals.

Spine 24: 1548-1555

Yasuma T, Koh S, Okamura T, Yamauchi Y (1990)

Histological changes in aging lumbar intervertebral discs. Their role in protrusions and prolapses.

J Bone Joint Surg 72 A:220-229

10. Dank

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Nerlich für die Themenstellung und die dauerhafte, immer für Fragen offene, geduldig-liebenswerte Betreuung.

Ganz herzlich danken möchte ich auch Herrn Dr. Weiler für seine umfassende und ausdauernde Hilfestellung bei allen anfallenden Fragen und Problemen, speziell auch bei Statistik und Diagrammgestaltung.

Mein ausdrücklicher Dank geht außerdem an meinem Bruder Michael Schietzsch ohne dessen unermüdliche Unterstützung und Aufmunterung, sowie Unterstützung bei sämtlichen Computerproblemen diese Arbeit womöglich nie zu ihrem glücklichen Ende gebracht worden wäre.

Eidesstattliche Versicherung

Martina Schietzsch

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20.03.15

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin