

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Effekte von Diabetes mellitus auf den Bandscheibenstatus -  
Analyse im Rahmen der populationsbasierten KORA-Studie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Klinger, Christian**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Notohamiprodjo

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Ihle

Tag der Disputation: 26.01.2021

Für Carmen

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Entwicklung und Anatomie der Wirbelsäule und Bandscheibe .....	8
1.2 Physiologische Grundlagen .....	11
1.3 Schädigungsarten der Bandscheiben.....	13
1.4 Begünstigende Faktoren der Bandscheibendegeneration.....	16
1.5 Diabetes mellitus .....	18
1.6 Bildgebung.....	24
1.7 Ziel der Arbeit .....	26
2. Material und Methoden .....	27
2.1 Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg-Studie (KORA-Studie) .....	27
2.2 Studiendesign.....	28
2.3 Kovariaten/Einflussfaktoren .....	30
2.4 Datenerfassung.....	31
2.4.1 MR-Protokoll.....	31
2.4.2 Auswertung der MR-Aufnahmen .....	31
2.5 Vorgehen bei der statistischen Auswertung.....	36
2.6 Literaturrecherche .....	37
3. Ergebnisse .....	38
3.1 Statistische Auswertung.....	38
3.2 Ergebnisse zu den Bandscheibendegenerationen .....	40

3.3 Ergebnisse zu Bandscheibenprolaps und -protrusion .....	45
4. Diskussion .....	47
4.1 Interpretation der Ergebnisse .....	47
4.2 Vergleich mit anderen Studien.....	49
4.3 Schwachpunkte der Studie .....	53
5. Fazit.....	54
6. Zusammenfassung.....	56
Literaturverzeichnis .....	58
Erklärung zum Eigenanteil .....	71
Danksagung.....	73

## **Abkürzungsverzeichnis**

**ACE:** Angiotensin-converting enzyme

**AF:** Anulus fibrosus

**ANOVA:** Analysis of variance

**BMI:** Body-Mass-Index

**BS:** Bandscheibe (Abkürzung wurde in der Datenerfassungstabelle verwendet)

**CT:** Computertomographie

**CI:** Confidence interval

**COL1A1-Gen:** Kollagen I-Gen

**COL9-Gen:** Kollagen IX-Gen

**COL11A1-Gen:** Kollagen XI-Gen

**DM:** Diabetes mellitus

**F:** Follow Up

**FF:** Second Follow Up

**Fit:** Fitness

**FOV:** Field of view

**g:** Gramm

**GE:** General Electric

**GEFU:** General (Morbidity) Follow Up

**HASTE:** Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo

**HbA1c:** Hämoglobin A1c

**HDL:** High-density lipoprotein

**IDF:** International Diabetes Federation

**IL1:** Interleukin-1

**IVD:** Disci intervertebrales/Bandscheibe(nfach)

**K-Wert, K:** Cohen's Kappa-Wert

**Kendall W:** Kendall'scher Konkordanzkoeffizient W

**KG:** Krankengymnastik

**KHK:** Koronare Herzkrankheit

**KORA:** Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg

**L/LWK:** Lendenwirbelkörper

**LDL:** Low-density lipoprotein  
**MMP-3:** Matrixmetalloproteinase-3  
**MMP-9:** Matrixmetalloproteinase-9  
**MMP-12:** Matrixmetalloproteinase-12  
**MONICA:** Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease  
**MRT/MR:** Magnetresonanztomographie  
**n:** Personenzahl  
**NCEP-ATP III:** National Cholesterol Education Program-Adult-Treatment Panel III  
**NOD:** Nonobese Diabetic (mice), nicht-fettleibige diabetische (Mäuse)  
**NP:** Nucleus pulposus  
**NPG:** Nüchtern-Plasmaglukose  
**OGTT:** Orale Glucosetoleranz-Test  
**OP:** Operationssaal  
**OR:** Odds Ratio  
**PACS:** Picture Archiving and Communication System  
**PAVK:** Periphere arterielle Verschlusskrankheit  
**PD:** Prädiabetiker  
**PGP:** Protein gene product  
**S:** Survey  
**T1:** Longitudinale Relaxationszeit  
**T1w:** T1-gewichtet  
**T2:** Transversale Relaxationszeit  
**T2w:** T2-gewichtet  
**TE:** Echozeit  
**Th:** Thorakal, bei Angabe der Zwischenwirbelräume der Brustwirbelsäule  
**TR:** Repetitionszeit  
**TX:** Texas  
**VDR:** Vitamin-D-Rezeptor  
**WB-OP:** Wirbelsäulen-Operation  
**WHO:** World Health Organization  
**WK:** Wirbelkörper

**ZNS:** Zentrales Nervensystem



## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Erwartete Anzahl von Diabeteserkrankten weltweit im Alter von 20-79 Jahren 2019, 2030, 2045 (adaptiert nach International Diabetes Federation, 2017) .....	20
<b>Tabelle 2:</b> Schätzung der an DM Typ I erkrankten Kinder (0-14 Jahre) und Jugendlichen (0-19 Jahre) weltweit 2019 (adaptiert nach International Diabetes Federation, 2019).....	21
<b>Tabelle 3:</b> Aktuelle Definition des metabolischen Syndroms der IDF .....	23
<b>Tabelle 4:</b> Hounsfieldskala, adaptiert aus Medical computing imaging, G.N. Hounsfield, Science, 1980 (Hounsfield, 1980).....	25
<b>Tabelle 5:</b> Kriterien des Pfirrmann Score, nach Pfirrmann et al., 2001, S.1874 .....	33
<b>Tabelle 6:</b> Ausschnitt 1 Datenerfassungstabelle .....	35
<b>Tabelle 7:</b> Ausschnitt 2 Datenerfassungstabelle .....	36
<b>Tabelle 8:</b> Ausschnitt 3 Datenerfassungstabelle .....	36
<b>Tabelle 9:</b> Demografische Grunddaten und Risikofaktoren für Bandscheibendegeneration .....	40
<b>Tabelle 10:</b> Univariate Analyse der Korrelationen zwischen den Einflussfaktoren und dem Pfirrmann-Score .....	42
<b>Tabelle 11:</b> Multivariable Analyse der Korrelationen zwischen den Einflussfaktoren und dem Pfirrmann-Score .....	44
<b>Tabelle 12:</b> Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf Prolaps und Protrusion der Bandscheiben. ....	45
<b>Tabelle 13:</b> Multivariable Analyse der Einflussfaktoren auf Prolaps und Protrusion der Bandscheiben. ....	46

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematischer Aufbau eines Wirbelkörpers (Amboss and Miamed GmbH, n.d.).....	10
<b>Abbildung 2:</b> Diskosestadien aus Krämer et al, 2014, S.62.....	14
<b>Abbildung 3:</b> Protrusion und Prolaps aus Krämer et al., 2014, S.185 .....	16
<b>Abbildung 4:</b> Erwartete Entwicklung der Anzahl erwachsener Diabeteserkrankter weltweit, basierend auf Daten der International Diabetes Federation .....	19
<b>Abbildung 5:</b> Überblick über den Aufbau der KORA-Kohorte (Helmholtz Zentrum München, 2020) .....	28
<b>Abbildung 6:</b> Pfirrmann Score 1-5, dargestellt anhand einer sagittalen T2- gewichteten MRT-Aufnahme, modifiziert (Wei et al., 2018) .....	34
<b>Abbildung 7:</b> Koronare und sagittale MR-Aufnahme der Lumbalregion .....	35
<b>Abbildung 8:</b> Flussdiagramm zur Darstellung der Verteilung der Probanden auf die einzelnen Gruppen .....	39
<b>Abbildung 9:</b> Verteilung der degenerativen Bandscheibenveränderungen nach Pfirrmann, aufgeschlüsselt nach Gruppen und Zwischenwirbelräumen .....	41

## 1. Einleitung

Rückenbeschwerden stellen ein weltweites Problem dar, welches häufigkeitsbedingt zu einer hohen Belastung des Gesundheitssystems und in der Folge zu hohen Kosten führt (Lambeek et al., 2011). Betroffen sind nicht nur Menschen in Ländern mit hohem Einkommen, sondern auch Menschen in ärmeren Ländern (Hoy et al., 2003). In Deutschland sind sie, nach Atemwegsbeschwerden, der zweithäufigste Grund für einen Arztbesuch (Leinmüller, 2008). Nicht nur Erwachsene, sondern auch Kinder, können an Rückenbeschwerden leiden (Taimela et al., 1997). Die Lebenszeitprävalenz wird in bisherigen Studien zwischen 40% und 80% angegeben, wobei die Prävalenz mit steigendem Lebensalter zunimmt (Biering-Sørensen, 1982; Manchikanti et al., 2014; Thiese et al., 2014; Balagué et al., 2012).

Als häufigste Ursache von Rückenbeschwerden gelten Verspannungen der Rückenmuskulatur in Folge von Überlastung oder Fehlbelastung der Wirbelsäule, aber auch psychische Faktoren wie Stress und Angst können Beschwerden verursachen (Leinmüller, 2008; Ellegaard and Pedersen, 2012; Guruprasad et al., 2015). Weitere Ursachen können pathologische Veränderungen im Bereich der Wirbelkörper, Nerven, Facettengelenke, Sehnen und Bänder, sowie der Bandscheiben sein (Allegri et al., 2016). Degenerative Veränderungen der Wirbelkörper können sich beispielsweise in Form von knöchernen Randanbauten (Spondylophyten) oder auch als pathologische Frakturen zeigen. Degenerative Veränderungen der Bandscheiben hingegen sind durch eine Abnahme der Elastizität, Höhenminderung, sowie Vorwölbungen und Vorfälle in den Spinalkanal, bedingt durch strukturelle Umbauprozesse, gekennzeichnet (Kushchayev et al., 2018). Als ein die Bandscheibendegeneration begünstigender Faktor wird Diabetes mellitus diskutiert (Teraguchi et al., 2016).

Diabetes mellitus (DM) ist eine der weltweit häufigsten chronischen Krankheiten. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die alle mit einem chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel einhergehen. Ursache hierfür ist entweder ein Verlust der Insulinproduktion im Pankreas durch einen Untergang der  $\beta$ -Zellen (DM Typ I) oder eine Insulinunempfindlichkeit der insulinabhängigen

Gewebe (DM Typ II) (Herold, 2014). Laut Angaben der „International Diabetes Federation“ (IDF) litten im Jahr 2019 insgesamt 463 Millionen Erwachsene an DM. Im Jahr 1980 waren es noch 108 Millionen (International Diabetes Federation, 2019), wobei sich die globale Prävalenz bei Erwachsenen seither von 4,7% auf 8,5% nahezu verdoppelte. Zudem stieg die Prävalenz in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen deutlich stärker als in Ländern mit hohem Einkommen (International Diabetes Federation, 2019). 2012 starben 1,5 Millionen Menschen an DM, weitere 2,2 Millionen starben an den Folgen eines nicht optimal eingestellten Blutzuckerspiegels.

Bekannte Komplikationen des DM sind Makroangiopathien mit konsekutiver Stenosierung oder Okklusion von Gefäßen, hier vor allem die diffuse stenosierende Arteriosklerose der epikardialen Koronararterien (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und Verschlüsse von Hirnarterien mit konsekutiven ischämischen Hirninfarkten. Weiterhin kann es zu Mikroangiopathien kommen, die zu Retinopathien und Neuropathien führen können. Die diabetische Nephropathie ist eine weitere nicht zu unterschätzende Komplikation (Herold, 2014).

Anhaltspunkte für die Annahme, dass sich DM begünstigend auf die Bandscheibendegeneration auswirkt, liefert beispielsweise die japanische populationsbasierte Wakayama Spine Study. Teraguchi et al. fanden hierbei eine Assoziation zwischen der Inzidenz von Bandscheibendegenerationen in der oberen Lendenwirbelsäule und Diabetes mellitus ( $OR^1 = 6.83$ ,  $CI = 1.07-133.7$ ) (Teraguchi et al., 2017). Der Pathomechanismus ist weitestgehend unbekannt, jedoch wird davon ausgegangen, dass die Synthese der Bandscheibenmatrix durch DM und den damit einhergehenden erhöhten Blutzuckerspiegel gestört wird. Vergleichende biochemische Analysen von Bandscheibenmaterial unterstützen diese These (Aufdermaur et al., 1980; Fields et al., 2015). Ein weiterer Ansatz konnte von Chen et al. im Tiermodell gefunden werden. In ihrer Studie zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Dichte bzw. Häufigkeit

---

<sup>1</sup>„Das Odds Ratio (OR) ist ein gebräuchliches Maß aus der analytischen Epidemiologie und zeigt die Stärke eines Zusammenhangs auf. Es dient häufig dazu, das Risiko für Erkrankungen oder Ereignisse in Abhängigkeit eines Merkmals zu bestimmen“ (Rumpf, 2010).

kleinster Blutgefäße im Bereich der Endplatten und degenerativen Veränderungen der Bandscheiben bei Ratten mit Diabetes (Chen et al., 2013). In einem Mausmodell konnte weiterhin eine vermehrte Apoptose von Bandscheibenzellen und ein erhöhter Zerfall von Aggrecan bei Nonobese Diabetic (NOD)-Mäusen nachgewiesen werden (Russo et al., 2019).

Um weitere Hinweise zum Zusammenhang von DM und Bandscheibendegenerationen zu gewinnen, soll dies in der vorliegenden Arbeit mit einer deutschen Kohorte erneut überprüft werden. Die folgenden Unterpunkte sollen die theoretische Basis für den empirischen Teil der Arbeit bilden. Zunächst werden dafür die embryologischen und anatomischen Grundlagen der Wirbelsäule und Bandscheibe dargelegt (2.1), woran anknüpfend der Schwerpunkt auf der Physiologie der Bandscheibe selbst liegt (2.2). Anschließend sollen Schädigungsarten der Bandscheiben (2.3), sowie begünstigende Faktoren der Bandscheibendegenerationen (2.4) erläutert werden. Folgend wird auf Diabetes mellitus (2.5) allgemein, sowie die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen radiologischen Bildgebungsverfahren eingegangen (2.6). Mit der Formulierung des Ziels der Arbeit (2.7) endet der theoretische Abschnitt der Arbeit. Im folgenden empirischen Teil der Arbeit wird die durchgeführte Studie vorgestellt. Zunächst wird dabei die Methodik (3) erläutert, daran anknüpfend werden die Ergebnisse (4) präsentiert und im Anschluss diskutiert (5). In einem abschließenden Fazit (6) werden die wesentlichen Erkenntnisse noch einmal zusammengefasst.

### **1.1 Entwicklung und Anatomie der Wirbelsäule und Bandscheibe**

Die embryonale Entwicklung der Wirbelsäule beginnt ungefähr am 16. Entwicklungstag. In der Medianlinie der dreiblättrigen Keimscheibe entsteht aus dichtgepackten Mesodermzellen die Chorda dorsalis. Nahezu zeitgleich bildet sich daran angrenzend die Neuralplatte aus. Aus dieser entwickelt sich später, über die Zwischenschritte Neuralrinne und Neuralrohr, das Zentralnervensystem. Bis zur fünften Entwicklungswoche bilden sich aus dem paraxialen Mesoderm, welches neben der Chorda dorsalis und dem Neuralrohr liegt, 42-44 Somitenpaare. Diese Paare verteilen sich folgendermaßen: 4 okzipitale, 8

zervikale, 12 thorakale, 5 lumbale, 5 sakrale, 8-10 kokzygeale. Aus den kokzygealen Somiten entsteht, nach Rückbildungsprozessen, das Steißbein. Die Somitenpaare bilden die Grundlage für den segmentalen Aufbau der Wirbelsäule und der embryonalen Leibeswand. Aus jedem Somiten sprosst im weiteren Verlauf ein Spinalnerv aus, welcher die neuronale Versorgung gewährleistet. Die Zellen der Somiten differenzieren sich im Folgenden weiter aus zu Sklerotomen, Myotomen und Dermatomen (Kaplan et al., 2005).

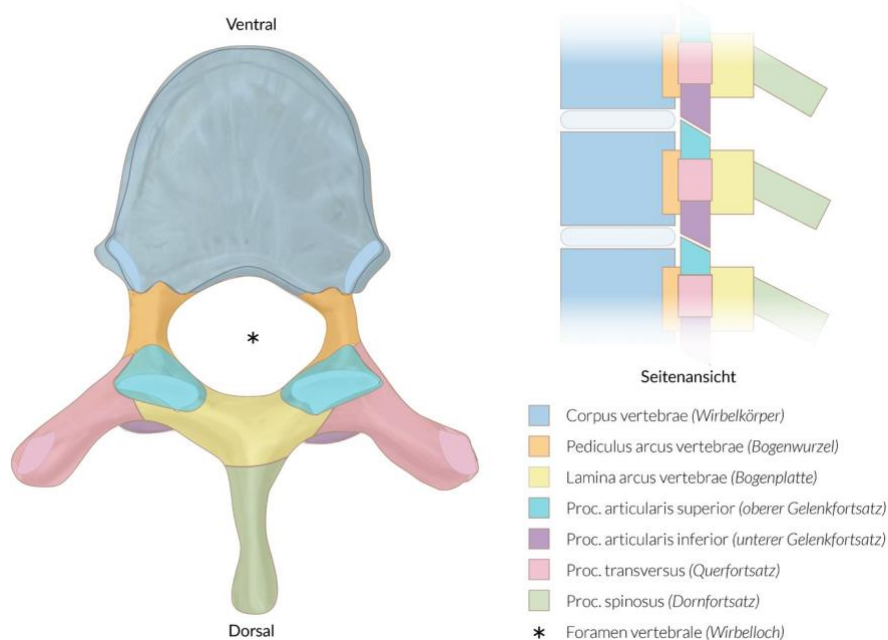
Aus den Zellen der Sklerotome entstehen die Wirbel, Disci intervertebrales (IVD) und die Ligamente, die die Wirbelsäulenbestandteile verbinden (Takahashi et al., 2013). Beispielhaft sei hier das Ligamentum longitudinale anterius genannt, welches an der ventralen Seite der Wirbelsäule vom zweiten Halswirbelkörper bis zum Steißbein entlangläuft, über Ausläufer mit den Bandscheiben verbunden ist und neben der Stabilisierung der Wirbelsäule auch für eine Begrenzung der Dorsalflexion sorgt (Dang et al., 2008). In der Mitte jedes Sklerotoms befindet sich die Bandscheibenanlage. Dies bedeutet, dass die Wirbelkörper aus zwei halben aneinandergrenzenden Sklerotomen entstehen. Es verschmilzt also immer die kaudale Hälfte des weiter kranial gelegenen Sklerotoms mit der kranialen Hälfte des weiter kaudal gelegenen Sklerotoms zu einem Wirbelkörper. Dies hat zur Folge, dass sich die Segmentierung der Wirbelsäule um eine halbe Sklerotombreite verschiebt und die Myotome auf Höhe der späteren Bandscheiben zu liegen kommen. So wird es im weiteren Verlauf möglich, dass die unisegmentalen Rückenmuskeln Ursprung und Ansatz an zwei benachbarten Wirbelkörpern ausbilden können.

Aus den Zellen der Myotome entsteht sowohl die autochthone Rückenmuskulatur als auch die restliche Skelettmuskulatur von Hals, Rumpf und Extremitäten.

Aus den Dermatomen bildet sich der bindegewebige Teil der Haut, die sogenannte Dermis (Aumüller, 2014).

Die ausdifferenzierte menschliche Wirbelsäule besitzt insgesamt 24 Wirbel und 23 Disci intervertebrales. Die Wirbelform variiert je nach Wirbelsäulenabschnitt deutlich. Jedoch bestehen alle Wirbel grundsätzlich aus

einem Wirbelkörper (Corpus vertebrae), einem Wirbelbogen (Arcus vertebrae) und Wirbelbogenfortsätzen (Processus arcus vertebrae) (Bogduk, 2016).



**Abbildung 1:** Schematischer Aufbau eines Wirbelkörpers (Amboss and Miamed GmbH, n.d.)

Die Wirbelkörper besitzen kranial und kaudal sogenannte Endplatten, welche aus Knorpelgewebe bestehen und die Verbindung zu den IVDs herstellen. Die IVDs setzen sich aus einem äußeren faserigen Anteil, dem Anulus fibrosus (AF) und dem inneren gallertartigen Kern, dem Nucleus pulposus (NP), zusammen. Der Nucleus pulposus wird in der Fachliteratur als ein Relikt der Chorda dorsalis angesehen, wobei sich diese in den Wirbelkörpern komplett zurückgebildet hat (Jansen und Stephani, 2007).

Der Anulus fibrosus (ca. 9000 Zellen/mm<sup>3</sup>) besteht aus straffem, kollagenem Bindegewebe (hauptsächlich Typ I), in welches Chondrone eingelagert sind. Das Kollagen ist in gegenläufig ausgerichteten Lamellen angeordnet, wobei die äußeren Fasern in den knöchernen Randleisten der Wirbelkörper verankert sind. Nach zentral ist der Übergang zum Nucleus pulposus fließend, wobei die inneren Lamellen in den Nucleus pulposus übergehen (Heinzeller and Büsing, 2001).

Der Nucleus pulposus (ca. 3000 Zellen/mm<sup>3</sup>) besteht überwiegend aus Proteoglykanen (96,5%), sowie aus Kollagen Typ-II Fasern (3,5%) (Arand and Stücker, 2017). Die Proteoglykane, im NP vor allem Aggrecan, setzen sich zu ca. 95% aus Kohlenhydraten und zu ca. 5% aus Proteinen zusammen. Aufgebaut sind sie aus 40-60 Glykosaminoglykanen die O-glykosidisch mit Proteinen verbunden sind. Die repetitiven Disaccharid-Einheiten sind durch ihre negative Ladung in der Lage, Wasser zu binden (Heinzeller und Büsing, 2001).

Eine Innervation der IVDs wurde mittels Antikörperreaktion gegen das zytoplasmatische Protein PGP 9.5 nachgewiesen (Wilkinson et al., 1989). An der Innervation sind vor allem der Nervus sinuvertebralis und der Ramus ventralis beteiligt (Berg and Cabri, 2003). Die Anzahl der Nervenfasern nehmen von peripher nach zentral ab, bis im NP keine Nervenfasern mehr nachweisbar sind (Ozawa et al., 2006), wobei in fetalen und kindlichen IVDs auch in den inneren Anteilen der IVDs Nervenfasern gefunden wurden. Nach Rückbildung der Blutgefäße in fortgeschrittenem Alter waren diese nicht mehr nachweisbar (Nerlich et al., 2005).

Die Blutversorgung fetaler und kindlicher IVDs wird im gesamten AF und im Bereich der Endplatte durch großlumige Blutgefäße gewährleistet. Im Laufe des Lebens bilden sich diese Blutgefäße zunehmend zurück, bis sich bei Erwachsenen nur noch Kapillarnetze im Bereich der Endplatte und eine rudimentäre Blutversorgung in den äußersten Lamellen des AF finden (Nerlich et al., 1997). Altersabhängig nimmt somit die Blutversorgung von peripher nach zentral ab (s. Punkt 1.2) (Berg and Cabri, 2003).

## **1.2 Physiologische Grundlagen**

Die Disci intervertebrales erfüllen eine Vielzahl an Funktionen. Sie sorgen für eine gleichmäßige Druckverteilung auf die angrenzenden Wirbelkörperdeckplatten, gewährleisten einerseits die Beweglichkeit benachbarter Wirbelkörper, sowohl in der Rotation als auch bei ventralen, dorsalen und lateralen Kippbewegungen, andererseits limitieren sie diese aber auch in Kombination mit den umgebenden Ligamenten und Facettengelenken. Des Weiteren sorgen sie für eine leichte Abschwächung axialer Krafteinwirkungen,



wobei durch das straffe Bindegewebe des AF und die Inkompressibilität des NP nur eine geringe Dämpfung möglich ist (Amelot and Mazel, 2018).

Die IVDs sind als bradytrophes Gewebe anzusehen, sie besitzen nur eine sehr geringe regenerative Kapazität und wenig Stoffwechselaktivität. Die Ursache hierfür beruht primär auf der Versorgung über eine metabolische Diffusion zwischen der knorpeligen Endplatte und der IVDs. Hierfür existieren Blutkapillaren im hyalinen Knorpel der Endplatte, die den Stoffaustausch ermöglichen (Arand and Stücker, 2017).

Sauerstoff, Aminosäuren, Glukose und Sulfate werden hauptsächlich über Diffusion und Osmose ausgetauscht, auch das Laktat, das bei der überwiegend anaeroben Verstoffwechselung innerhalb der IVDs anfällt, wird über diesen Weg eliminiert (Grunhagen et al., 2011). Zusätzlich zur Diffusion finden Stoffaustausche auch druckabhängig statt (Urban et al., 2004). Bei Belastung der IVD werden ungefähr 70% des in der IVD vorhandenen Wassers mobilisiert und zum Stoffaustausch genutzt. Das Wasser mit den gelösten Stoffen wird an die Wirbelkörper abgegeben und bei Entlastung wieder von den IVDs aufgenommen. Über diesen Weg werden vor allem größere, nicht diffusionsfähige Moleküle, wie Enzyme, Hormone und angefallene Abfallprodukte, transportiert. Da auch innerhalb der IVD nur kleine Moleküle frei diffundieren können, ist auch hier der druckabhängige Transport für größere Moleküle elementar. Durch die Be- und Entlastung der IVDs entstehen zudem piezoelektrische Impulse, welche die Chondrozyten zur Synthese von Chondroitin und Keratansulfat anregen. Schlussfolgernd haben die Be- und Entlastungen eine große Bedeutung für den Erhalt der Grundsubstanz der IVD. Bedingt durch die Sauerstoffversorgung per diffusionem nimmt die Sauerstoffkonzentration von peripher nach zentral kontinuierlich ab. Die Laktatkonzentration ist dementsprechend im Bereich des NP am höchsten. Hierdurch bedingt ergibt sich eine pH-Wert-Differenz von bis zu 0,4 zwischen den peripheren Anteilen der IVDs und dem zentralen NP. Bei degenerierten IVDs liegt der pH-Wert grundsätzlich niedriger als in gesunden IVDs. Je niedriger der pH-Wert, desto weniger Syntheseaktivität zeigen die Chondrozyten, wobei im Gegenzug die Aktivität der Grundsubstanzabbauenden

Enzyme steigt (Berg and Cabri, 2003). Entsprechend scheint der piezoelektrischen Stimulierung der Chondrozyten durch Bewegung der Wirbelsäule möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Verlangsamung der Degeneration zuzukommen (Holm and Nachemson, 1983).

Tagsüber wird beim Stehen und Sitzen Wasser aus dem NP durch den AF hindurch abgepresst. Die Folge ist eine Abflachung bis zu über 1 mm pro IVD, was in Summe zu einer Abnahme der Körpergröße um bis zu 25 mm im Tagesverlauf führen kann. Im Liegen strömt wieder Flüssigkeit in den entlasteten NP zurück und die Höhe der IVD nimmt wieder zu (Aumüller, 2014).

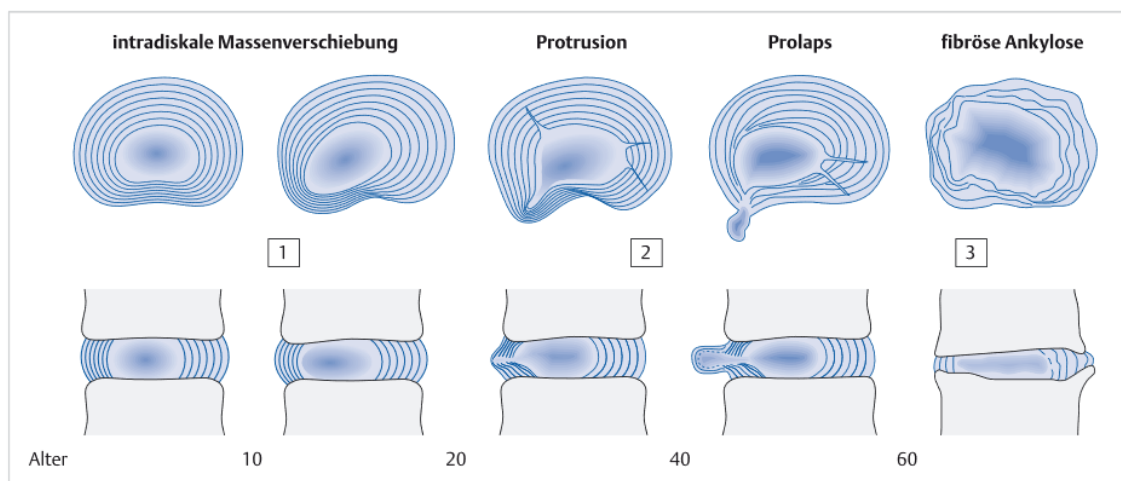
### **1.3 Schädigungsarten der Bandscheiben**

Die Bandscheiben sind ein elementarer Bestandteil der menschlichen Wirbelsäule. Sie gewährleisten unter anderem die optimale Druckverteilung auf die benachbarten Wirbelkörperdeckplatten, die Beweglichkeit der Wirbelkörper gegeneinander, sowie die Dämpfung plötzlicher Belastungen (Jandial and Chen, 2012).

Durch die alltägliche Belastung der Wirbelsäule treten im Laufe des Lebens jedoch natürlicherweise Abnutzungserscheinungen der Bandscheiben auf. Diese verlaufen häufig asymptomatisch und bleiben dadurch unbemerkt (Boden et al., 1990). Bei der Degeneration der Bandscheibenfächer handelt es sich um eine Abnutzung, welche durch den Verlust von Wasser aus dem Bandscheibenkern (Nucleus pulposus) charakterisiert ist. In der Folge kommt es zu einer Reduktion der Bandscheibenhöhe. Bekannt ist, dass der natürliche Verschleiß der Bandscheiben durch individuelle Faktoren wie Übergewicht, Fehlstellungen der Wirbelsäule (z.B. Skoliose), Traumen und berufliche Belastungen, beschleunigt werden kann (Krämer et al., 2014). Auch hohe sportliche Aktivität kann eine Bandscheibendegeneration beschleunigen, unter anderem fanden sich bei Profisportlern der Sportarten American Football, Baseball, Gymnastik und Ringen signifikant mehr Abnutzungserscheinungen (Ferguson et al., 1974; Jackson et al., 1976; Manabe et al., 2019; Swärd et al., 1990).

Weiterhin kann es im Rahmen der degenerativen Veränderungen der Bandscheibenfächer zu Vorwölbungen, sogenannten Protrusionen oder Disc bulging und zu Bandscheibenvorfällen, auch Prolaps genannt, kommen. Diese Veränderungen können zu einer Verengung des Spinalkanals führen, die in der Nähe liegenden Neuroforamina verlegen und austretende Nervenbahnen komprimieren. Konsekutiv kann dies zu Rückenschmerzen und im schlimmsten Fall zu radikulären Ausfallerscheinungen, sowohl motorisch als auch sensibel, führen (Biering-Sørensen, 1982; Manchikanti et al., 2014).

Die entstehenden Veränderungen werden als Diskose (lat. Chondrosis intervertebralis) bezeichnet, die in drei Stadien verläuft.



**Abbildung 2:** Diskosestadien aus Krämer et al, 2014, S.62

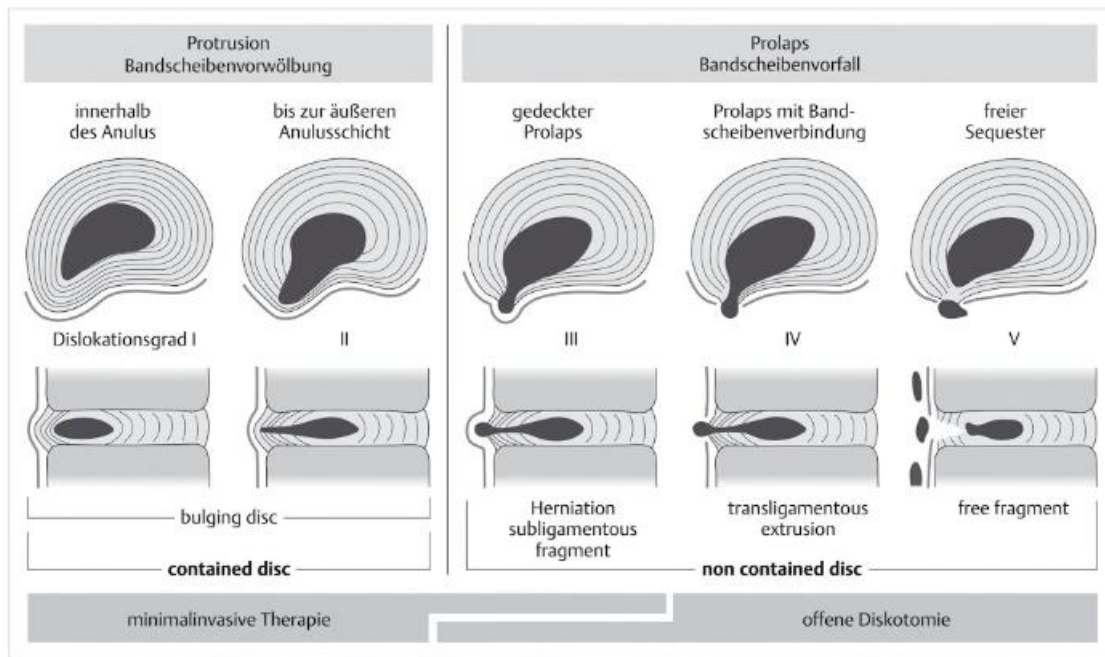
Diskosestadium 1 beginnt schon im Kleinkindalter (2.-4. Lebensjahr) mit der Rückbildung der Blutgefäße in den Bandscheiben. Die Fibroblasten und Chondrozyten erhalten in diesem Stadium noch ausreichend Nährstoffe per diffusionem, da der osmotische Druck hoch ist. Zusätzlich wird die Ernährung der Bandscheiben durch das geringe Körpergewicht und die körperliche Aktivität des Kindes begünstigt. Mit dem Beginn der Beschulung nimmt die körperliche Aktivität ab und sitzende Tätigkeiten nehmen stark zu, auch das Körpergewicht steigt wachstumsbedingt. Die axiale Belastung, vor allem des Lendenwirbelbereichs, steigt und somit auch die Wahrscheinlichkeit, dass sich der NP verschiebt und es dadurch zu einer Vorwölbung des AF kommt. Folgen

können Verspannungen bis hin zu einer Hüftlendenstrecksteife, auch schon vor dem 20. Lebensjahr, sein.

Diskosestadium 2 tritt zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr auf. Die Nährstoffversorgung der Chondrozyten und Fibroblasten wird zunehmend schlechter, in der Folge produzieren sie weniger stabile Fasern. Diese können dem bestehenden Ausdehnungsdruck des Nucleus pulposus im weiteren Verlauf nicht mehr standhalten und bilden radiäre und zirkuläre Risse aus. In diese Risse dringt das gallertige Material des Nucleus pulposus ein und treibt die Rissbildung voran, bis hin zu kompletten Durchbrüchen durch den Anulus fibrosus.

In diesem Stadium wird unterschieden zwischen Bandscheibenvorwölbungen (engl. bulging disc) mit mehr oder weniger intaktem Anulus fibrosus, sogenannten Protrusionen und Prolapsen. Prolapse sind dadurch gekennzeichnet, dass Bestandteile des Nucleus pulposus den Anulus fibrosus perforieren. Wenn das herausquellende Bandscheibenmaterial noch von einer dünnen Membran bedeckt ist, spricht man von einem gedeckten Prolaps.

Protrusionen und Prolapse können in fünf Dislokationsgrade (Abb. 3) eingeteilt werden. Grad 1 und 2 entsprechen einer Protrusion mit Verschiebung des Bandscheibenmaterials innerhalb des Anulus fibrosus, der AF selbst ist intakt. Grad 3 entspricht dem gedeckten Prolaps. Der Anulus fibrosus ist komplett von Bandscheibenmaterial durchbrochen, aber unter Umständen noch von der ventralen epiduralen Membran bedeckt. Bei einem Prolaps Grad 4 durchbricht das Bandscheibenmaterial die epidurale Membran und liegt somit frei im Epiduralraum. Grad 5 ist durch ein abgetrenntes Bandscheibenfragment im Epiduralraum charakterisiert. Eine Verschiebung des freien Anteils nach kranial und kaudal ist möglich (Krämer et al., 2014).



**Abbildung 3:** Protrusion und Prolaps aus Krämer et al., 2014, S.185

Das Diskosestadium 3 tritt nach dem 60. Lebensjahr ein und ist dadurch gekennzeichnet, dass das Bandscheibengewebe zunehmend fibrosiert. Das Auftreten von Protrusionen und Prolapsen nimmt ab, intervertebrale Verknöcherungen (Spondylosen) und weitere degenerative Veränderungen (bspw. Spinalkanalstenosen) nehmen zu (Krämer et al., 2014).

#### 1.4 Begünstigende Faktoren der Bandscheibendegeneration

Wie unter 1.3 schon beschrieben, unterliegen die Bandscheiben natürlichen Veränderungen. Das Lebensalter und die damit einhergehenden Veränderungen wie abnehmende Nährstoffversorgung, Zellalterung und weniger teilungsfähige Zellen, sowie die Ablagerung abgebauter Matrixmoleküle, scheint großen Einfluss auf die Bandscheibendegeneration zu haben (Buckwalter, 1995; Roberts et al., 2006). Es gibt jedoch eine Vielzahl weiterer Faktoren, die die Bandscheibendegeneration begünstigen können. Hierzu zählen, wie unter anderem Zwillingsstudien zeigen konnten, genetische Faktoren (Varlotta et al., 1991). Beispielhaft seien hier zwei genetische Risikofaktoren detaillierter angeführt, die für degenerative Veränderungen der IVDs diskutiert werden. Im

ersten Fall handelt sich um einen 5A/6A-Polymorphismus in der Promotorregion jenes Genes, das die Matrix-Metalloproteinase-3-(MMP-3)-Produktion reguliert (Goupille et al., 1998). Da die MMP-3 ein potentes Proteoglycan-abbauendes Enzym ist, sorgt eine erhöhte Aktivität für einen vermehrten Abbau des wichtigen Matrixmoleküls Proteoglycan in der Bandscheibe und führt konsekutiv zu einer schlechteren Wasserbindungsfähigkeit (Urban and McMullin, 1988; Takahashi et al., 2001). Im zweiten Fall ist das Gen, das für das Proteoglycan Aggrecan kodiert, betroffen. Aggrecan bildet mit Hyaluronan große Komplexe in der IVD, die dafür sorgen, dass die IVDs nach Kompression wieder in ihre Ausgangsform zurückfindet (Sivan et al., 2014). Für die Funktion von Aggrecan sind die zahlreichen Chondroitinsulfatketten am Kernprotein ausschlaggebend. Die Anzahl der Chondroitinsulfatketten ist in dem für Aggrecan kodierenden ACAN-Gen im Exon 12 mittels Tandem-Repeats angelegt. Die Anzahl an Tandem-Repeats ist variabel (Mayer et al., 2013). Es konnte aber gezeigt werden, dass ein Mensch mit geringer Anzahl an Tandem-Repeats im Exon 12 ein erhöhtes Risiko besitzt, in jungen Jahren degenerative Veränderungen mehrerer IVDs zu entwickeln (Kawaguchi et al., 1999). Weitere genetische Risikofaktoren stellen Polymorphismen im IL-1-Gen dar, welches die MMP-3, -9, -12 reguliert, sowie Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen (VDR) und in den Genen für Kollagen I (COL1A1), Kollagen IX (COL9), Kollagen XI (COL11A1- COL11A3) (Solovieva et al., 2004; Mayer et al., 2013; Cheung et al., 2006; Tilkeridis et al., 2005).

Erkrankungen, die das Gefäßsystem und die Mikrozirkulation beeinträchtigen, sind ein weiterer Risikofaktor für Bandscheibendegeneration. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Atherosklerose in den die Lendenwirbelsäule versorgenden Arterien eine Degeneration der IVDs fördert (Kauppila, 2009). Auch Morbus Gaucher, die Sichelzellanämie und die Caisson-Krankheit (Dekompressionskrankheit) scheinen, durch Beeinträchtigung der Mikrozirkulation, negativen Einfluss auf den Zustand der IVDs zu haben (Grunhagen et al., 2011). Tätigkeiten, die die periphere Mikrozirkulation beeinflussen, wie die Arbeit mit vibrierenden Rüttelplatten oder Presslufthammern, sowie die Einnahme vasokonstringierender Substanzen, hat

über die Muskarinrezeptoren auch im Bereich der Wirbelsäule negativen Einfluss auf die Blutversorgung (Rajasekaran et al., 2008; Turgut et al., 2003).

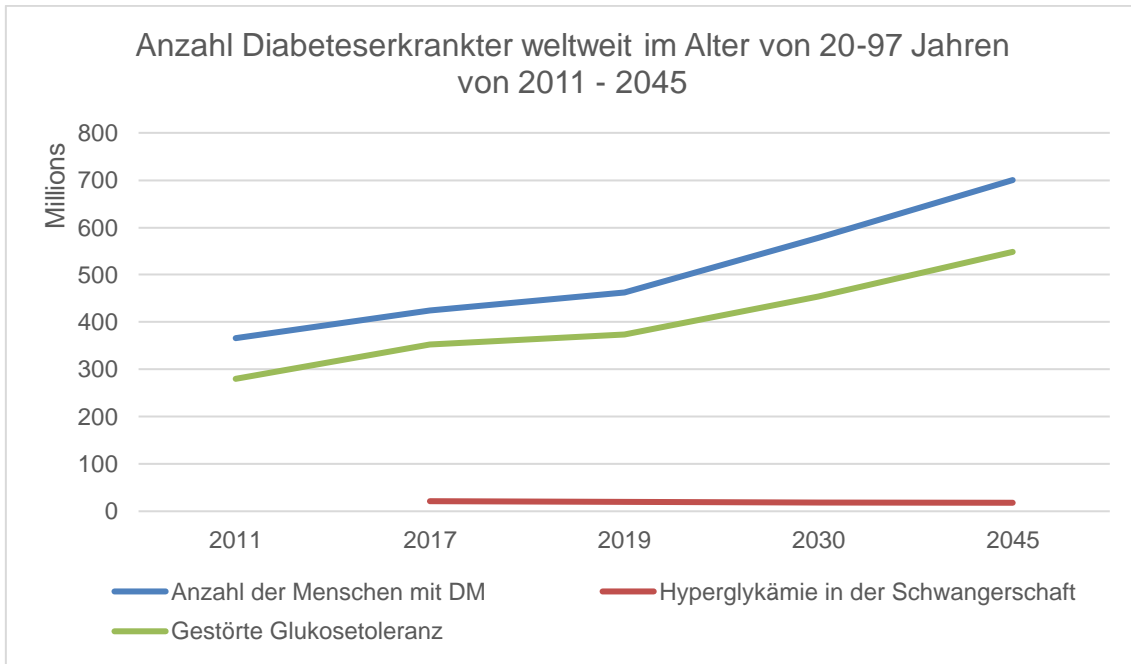
Kelsey et al. konnten zeigen, dass Personen, die beruflich Lasten mit einem Gewicht über 13kg mit durchgestreckten Knien und seitlich gewendetem Oberkörper heben mussten, ein deutlich erhöhtes Risiko hatten, Bandscheibenvorfälle zu erleiden (Kelsey et al., 1984). Des Weiteren scheinen statische, undynamische Belastungen die Nährstoffversorgung der IVDs zu beeinträchtigen und die viskoelastische Belastbarkeit zu reduzieren (Urban et al., 2004; Ohshima et al., 1989). Auch asymmetrische Belastungen in Flexion oder Rotation und Seitneigung können zu Bandscheibenschäden führen (Costi et al., 2007; Flamme, 2005; Schmidt et al., 2007).

Die Beibehaltung bestimmter Haltungen für längere Zeit (Haltungskonstanz), sowie das Heben und Tragen schwerer Gegenstände können die IVDs ebenfalls schädigen. Beispiele für vermehrte Haltungskonstanz sind die Assistenz bei größeren Eingriffen im OP aber auch Sportarten wie Gewichtheben, Motorsport oder Skiabfahrtslauf. Beim Gewichtheben kommt als zusätzlicher Risikofaktor das Training mit großen Gewichten, vor allem bei falsch ausgeführten Übungen, hinzu (Krämer et al., 2014).

## **1.5 Diabetes mellitus**

Unter Diabetes mellitus (DM) wird eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die alle mit einem chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel einhergehen. Ursache hierfür ist entweder ein Verlust der Insulinproduktion im Pankreas durch Untergang der  $\beta$ -Zellen (DM Typ I) oder eine Insulinunempfindlichkeit der insulinabhängigen Gewebe (DM Typ II) (Herold, 2014).

Mindestens 7,5 Millionen Deutsche leiden laut der International Diabetes Federation an Diabetes mellitus (International Diabetes Federation, 2017). Weltweit sind es circa 500 Millionen Menschen (Erwachsene zwischen 20-79 Jahren). Bis 2045 wird mit einer weltweiten Zunahme der Erkrankungen um 51% gerechnet, was 700 Millionen an DM erkrankten Menschen entsprechen würde (Abb. 4) (International Diabetes Federation, 2019).



**Abbildung 4:** Erwartete Entwicklung der Anzahl erwachsener Diabeteserkrankter weltweit, basierend auf Daten der International Diabetes Federation

Je nach Literatur beläuft sich der Anteil der Typ-II-Diabetiker auf 90%-95% (International Diabetes Federation, 2019). Genaue Zahlen lassen sich nur schwer erheben, da durch die langsame und initial asymptomatische Entwicklung des DM Typ II viele Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium oder als Zufallsbefund zu Tage treten. Von den erfassten Typ-II-Diabetikern sind mehr als 50% über 65 Jahre alt. Allerdings zeigen Untersuchungen in den letzten Jahren eine Zunahme auch bei Kindern und Jugendlichen (Tabelle 1) (International Diabetes Federation, 2019; Reinehr, 2013).



**Tabelle 1:** Erwartete Anzahl von Diabeteserkrankten weltweit im Alter von 20-79 Jahren 2019, 2030, 2045 (adaptiert nach International Diabetes Federation, 2017)

Auf einen Blick	2019	2030	2045
Gesamtbevölkerung (weltweit)	7,7 Milliarden	8,6 Milliarden	9,5 Milliarden
Erwachsene (20-79 Jahre)	5,0 Milliarden	5,7 Milliarden	6,4 Milliarden
DM (20-79 Jahre)			
Globale Prävalenz	9,3%	10,2%	10,9%
Anzahl der Menschen mit DM	463,0 Millionen	578,4 Millionen	700,2 Millionen
Anzahl der Todesfälle durch DM	4,2 Millionen	—	—
Gesamtkosten für das Gesundheitssystem durch DM <sup>i</sup>	USD 760,3 Milliarden	USD 824,7 Milliarden	USD 845,0 Milliarden
Hyperglykämie in der Schwangerschaft (20-49 Jahre)			
Anteil der betroffenen Lebendgeburten	15,8%	14,0% <sup>ii</sup>	13,3% <sup>ii</sup>
Anzahl der betroffenen Lebendgeburten	20,4 Millionen	18,3 Millionen	18,0 Millionen
Gestörte Glukosetoleranz (20-79 Jahre)			
Globale Prävalenz	7,5%	8,0%	8,6%
Anzahl der Menschen mit gestörter Glukosetoleranz	373,9 Millionen	453,8 Millionen	548,4 Millionen
DM Typ I (0-19 Jahre)			
Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit DM Typ I	1,110,100	—	—
Anzahl der jährlich neu diagnostizierten Fälle von DM Typ I	128,900	—	—
<sup>i</sup> Diabetiker kosten das Gesundheitssystem geschätzt durchschnittlich doppelt so viel wie Nicht-Diabetiker <sup>ii</sup> Altersangepasste Prävalenz			

DM Typ I ist eine der häufigsten chronischen Kinderkrankheiten (Tabelle 2). Die Erstdiagnose von DM Typ I erfolgt hauptsächlich in zwei Altersklassen, zwischen dem 5.-7. Lebensjahr und kurz vor oder während der Pubertät. Häufig zeigt ein erkranktes Kind die klassische Symptomtrias aus Polydipsie, Polyurie und Polyphagie, einhergehend mit einer Hyperglykämie, die eine sofortige exogene Zufuhr von Insulin erfordert (Bluestone et al., 2010). Hierbei sind Mädchen und Jungen etwa gleich häufig betroffen (Krischer et al., 2004). Bezüglich der Inzidenz (Fälle/100.000 Personen/Jahr) gibt es im internationalen Vergleich große Unterschiede. In China, Indien und Venezuela beträgt die Inzidenz

lediglich 0,1 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr, Finnland hingegen hat eine Inzidenz von 60 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, Schweden, Norwegen, Großbritannien, Portugal, Kanada und Neuseeland eine Inzidenz von 20 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Maahs et al., 2010; Patterson et al., 2009).

Für Deutschland wird bei Kindern (0-17 Jahre) eine Inzidenzrate von DM Typ I-Neuerkrankungen von 23,6 pro 100.000 Personenjahre angegeben. Dies entspricht ungefähr 3100 Neuerkrankungen pro Jahr. Für Erwachsene (>18 Jahre) gibt das Robert Koch-Institut eine Inzidenz von 6,1 pro 100.000 Personenjahre an, was ungefähr 4150 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht (Rosenbauer et al., 2019).

**Tabelle 2:** Schätzung der an DM Typ I erkrankten Kinder (0-14 Jahre) und Jugendlichen (0-19 Jahre) weltweit 2019 (adaptiert nach International Diabetes Federation, 2019)

Bevölkerung (0-14 Jahre)	1,98 Milliarden
Bevölkerung (0-19 Jahre)	2,58 Milliarden
Kinder und Jugendliche mit DM Typ I (0-14 Jahre)	
Prävalenz (bestehende Fälle)	600,900
Inzidenz (neu hinzukommende Fälle pro Jahr)	98,200
Kinder und Jugendliche mit DM Typ I (0-19 Jahre)	
Prävalenz (bestehende Fälle)	1,110,100
Inzidenz (neu hinzukommende Fälle pro Jahr)	128,900

Nach aktuellem Stand der Forschung, wird für DM Typ I eine komplexe, multifaktorielle Pathogenese angenommen. Sowohl genetische Faktoren, als auch verschiedene Umweltfaktoren, spielen eine Rolle. Es wird davon ausgegangen, dass Menschen mit einer genetischen Prädisposition und einer bestimmten Ausgangszahl  $\beta$ -Zellen, vermutlich getriggert durch einen Umweltfaktor, eine Autoimmunreaktion gegen die körpereigenen  $\beta$ -Zellen entwickeln (Eisenbarth, 1986). Es werden Autoantikörper gebildet, die gegen die Langerhans'schen Inseln im Pankreas gerichtet sind, welche wiederum die Bildung aktivierter autoreaktiver T-Zellen zur Folge haben. Diese autoreaktiven T-Zellen zerstören dann im Verlauf die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen. Ab einem Verlust von etwa 50% der  $\beta$ -Zellen beginnt ein Großteil der Patienten Hyperglykämien zu entwickeln (Matveyenko and Butler, 2008).

Diabetes mellitus Typ II besteht aus acht Faktoren, die jeweils unterschiedlich ausgeprägt sein können: Insulinresistenz, progrediente Apoptose der  $\beta$ -Zellen, inadäquate Sekretion der  $\beta$ -Zellen und der A-Zellen (Hyperglukagonismus), sowie eine reduzierte Inkretinsekretion, verstärkte Lipolyse, vermehrte hepatische Glukoseproduktion und erhöhte Glukoserückresorption (DeFronzo, 2009).

Die Insulinresistenz in Muskel und Leber entsteht entweder durch einen Defekt des Insulinrezeptors oder durch sogenannte Postrezeptorendefekte, welche eine Störung der Signaltransduktion innerhalb der glukoseaufnehmenden Zellen beschreiben. Hieraus resultieren hyperglykämische Stoffwechsellagen, die zu einer kompensatorisch erhöhten Ausschüttung von Insulin aus den  $\beta$ -Zellen führen. Folglich herrscht bei einem DM Typ II ein relativer Insulinmangel (Herold, 2014). Die Insulinresistenz der Leber sorgt für eine hepatische Überproduktion von Glukose trotz vorliegender Hyperinsulinämie (DeFronzo et al., 1989). Die Insulinresistenz der Muskeln äußert sich hingegen in einer gestörten Glukoseaufnahme (Ferrannini et al., 1988). Beide Mechanismen führen, in Kombination mit den restlichen oben genannten Faktoren, zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel. Initial schafft es das Pankreas genügend Insulin in den  $\beta$ -Zellen zu produzieren, um eine normale Glukosetoleranz zu gewährleisten. Im weiteren Verlauf der Krankheit beginnt dieser Kompensationsmechanismus jedoch zu versagen. Je nach genetischer Veranlagung und abhängig vom körperlichen Zustand des Betroffenen, vor allem hinsichtlich Fettleibigkeit und körperlicher Inaktivität, gestaltet sich dieser Verlauf schneller oder langsamer und der Diabetes tritt zu Tage (DeFronzo, 2004).

Häufig geht ein DM Typ II mit einem metabolischen Syndrom einher. Das metabolische Syndrom, auch Wohlstandssyndrom genannt, ist definiert durch eine Reihe von zusammenhängenden Faktoren, die das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit (KHK) und Diabetes mellitus Typ II, erhöhen (Kassi et al., 2011). International gibt es unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms (WHO, NCEP-ATP III, IDF). Im Wesentlichen beinhalten sie aber alle folgende Komponenten:

Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride und Apolipoprotein-B-beinhaltende Lipoproteine, sowie eine niedrige HDL-Konzentration), essentielle arterielle Hypertonie und eine Dysregulation des Glucosehaushalts. Abdominelle Adipositas und Insulinresistenz werden zunehmend als Hauptmanifestationen des metabolischen Syndroms angesehen (Tabelle 3) (Kassi et al., 2011).

**Tabelle 3:** Aktuelle Definition des metabolischen Syndroms der IDF

Adaptiert aus „The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome“ (International Diabetes Federation, 2006)

Nach der neuesten IDF-Definition, muss eine Person um an einem metabolischen Syndrom zu leiden, folgende Kriterien aufweisen:	
Abdominelle Adipositas (Taillenumfang $\geq 94\text{cm}$ (m) oder $\geq 80\text{cm}$ (w) bei Europäern oder BMI ( $>30\text{kg/m}^2$ ) plus zwei der folgenden vier Faktoren:	
Erhöhte Triglyceride	$\geq 150\text{ mg/dl}$ (1,7 mmol/l) oder entsprechende medikamentöse Therapie
Erniedrigtes HDL-Cholesterin	$< 40\text{ mg/dl}$ bei Männern $< 50\text{ mg/dl}$ bei Frauen oder entsprechende medikamentöse Therapie
Erhöhter arterieller Blutdruck	Syst. Blutdruck $\geq 130\text{mm Hg}$ oder diast. Blutdruck $\geq 85\text{ mmHg}$ oder entsprechende medikamentöse Therapie
Erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose (NPG)	NPG $\geq 100\text{ mg/dl}$ (5,6 mmol/l) oder bereits diagnostizierter Diabetes mellitus Typ II

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines DM Typ II sind der regelmäßige Konsum von Nikotin und Alkohol, sowie die missbräuchliche Einnahme von Opioiden (Beziaud et al., 2004; Bott et al., 2005; Kim and Kim, 2012; Sharma and Balhara, 2016).

Es existieren weitere Formen des DM, wie zum Beispiel Gestationsdiabetes, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, da Schwangere und stillende Personen aus der Studie ausgeschlossen waren (Punkt 2.2).

## 1.6 Bildgebung

Für die radiologische Darstellung der Wirbelsäule und ihrer Bestandteile stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Diese sind das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT).

Das konventionelle Röntgen ist ein projektionsradiografisches Verfahren, das seit der Entdeckung der Röntgenstrahlung im Jahr 1895 durch Conrad Röntgen angewendet wird. Es ist ein einfaches und kostengünstiges Verfahren, um knöcherne Strukturen und einige Weichteile, beispielsweise weibliche Mammae bei der Mammographie, darzustellen (Goldmann, 2007). Beim Röntgen werden grundsätzlich zweidimensionale Summationsbilder erzeugt, weshalb Aufnahmen im Idealfall in zwei Ebenen erfolgen sollten, um den Effekt von Überlagerungen zu minimieren. Die Entstehung von Überlagerungen unterscheidet das konventionelle Röntgen von CT und MRT und ist neben der, wenn auch geringen, Strahlenbelastung einer der Nachteile dieses Bildgebungsverfahrens (Stein et al., 2019). Als Vorteile des Verfahrens lassen sich die breite Verfügbarkeit, die schnelle Durchführbarkeit und die geringen Kosten anführen. Bezogen auf die bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule zählt das konventionelle Röntgen auch heute noch zur Standarddiagnostik bei länger bestehenden Wirbelsäulenbeschwerden oder nach leichteren Unfällen (Stein et al., 2019).

Die Computertomographie (CT) ist ein diagnostisches Schnittbildverfahren das mittels einer rotierenden Röntgenröhre und mehreren Detektoreinheiten in der Lage ist, Strukturen aus verschiedenen Richtungen abzubilden und so aus zweidimensionalen Aufnahmen dreidimensionale Datensätze zu errechnen. Der Fachterminus für dieses mathematische Verfahren ist Rekonstruktion. Durch die Rekonstruktion der einzelnen Strukturen in allen drei Raumebenen kommt es bei diesem Verfahren nicht zu Überlagerungen (Goldman, 2007).

Durch die Möglichkeit der variablen Schichtdickeneinstellung (von mehreren Zentimetern bis ca. 0,3mm/Schicht) kann die CT im Bereich der Wirbelsäule genutzt werden, um auch konventionell radiologisch unscheinbare

Frakturen und Dislokationen zu diagnostizieren. Der Kontrast zwischen unterschiedlichen Geweben und Dichteunterschiede innerhalb anatomischer Strukturen können mittels CT bis zu einem Dichteunterschied von 1% differenziert werden (Ahmad et al., 2014).

Da die CT, wie das konventionelle Röntgen, Röntgenstrahlung nutzt, ist sie vor allem geeignet, um Strukturen darzustellen, die eine höhere Dichte aufweisen als das umgebende Gewebe, wie zum Beispiel Knochen oder anderweitig kalzifizierte Gewebe. Um Gewebe voneinander unterscheiden zu können, werden die nach Sir Godfrey N. Hounsfield benannten Hounsfield-Einheiten genutzt. Sie geben die relative Dichte eines Gewebes im Körper an (Tabelle 4) (Hounsfield, 1980).

**Tabelle 4:** Hounsfieldskala, adaptiert aus Medical computing imaging, G.N. Hounsfield, Science, 1980 (Hounsfield, 1980)

Struktur	Hounsfield-Einheiten
Luft	-1000
Fett	-50
Wasser	0
Weichteile/Muskel	+40
Konkremente	+100 bis +400
Knochen	+1000

Um jedoch wasserhaltige Strukturen (z.B. Muskeln, Bänder, Knorpel, thorakale und abdominale Organe, ZNS) darzustellen, ist die Magnetresonanztomographie prädestiniert. Sie ist eine moderne Bildgebungstechnik, die Schnittbilder des menschlichen Körpers in jeder Ebene erzeugen kann. Für die Bildgebung nutzt die MRT im menschlichen Körper natürlicherweise vorhandene Wasserstoffprotonen, die durch eine Kombination aus starkem Magnetfeld und Hochfrequenzimpuls angeregt werden. Die entstandenen Signale werden erfasst und per Computer zu Schnittbildern rekonstruiert. Der Einsatz ionisierender Strahlung ist, im Gegensatz zu Röntgen und CT, nicht notwendig (Grover et al., 2015).

Durch die Nutzung der Wasserstoffprotonen ist die MRT die Bildgebungsmethode mit dem höchsten Weichteilkontrast. Wie bereits genannt,

ist sie somit für die Darstellung von wasserhaltigen Strukturen geeignet, Knochen und andere wasserarme Materialien (z.B. Prothesen) können entsprechend schlechter dargestellt werden (Reiser und Bartenstein, 2011). Die Darstellung des Gewebes im MRT hängt maßgeblich von drei Faktoren ab: Protonendichte, longitudinale Relaxationszeit T1 und transversale Relaxationszeit T2 (Nitz and Reimer, 1999). Abhängig von der MRT-Sequenz und den Sequenzparametern wie Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE) und Fettunterdrückung, kann im errechneten Bild ein Gewebeparameter gegenüber anderen Parametern hervorgehoben werden. So erscheinen in einem T2-gewichteten Bild Gewebe mit einer langen T2 (Strukturen mit hohem Wassergehalt) heller (hyperintens) als jene mit einer kürzeren T2 (Currie et al., 2013).

Zur Darstellung der Wirbelsäule, insbesondere der Bandscheiben, können sowohl T1-gewichtete (T1w) als auch T2-gewichtete (T2w) Spin-Echo-Sequenzen herangezogen werden (Berns et al., 1989).

In der intakten IVD lassen sich Anulus fibrosus und Nucleus pulposus gut differenzieren. Der Anulus fibrosus erscheint durch seine bindegewebige Struktur sowohl in T1w, wie auch in T2w signalarm. Ein intakter Nucleus pulposus erscheint hingegen in T2w hyperintens (Burgener et al., 2002).

Weitere zur Wirbelsäulendarstellung geeignete Sequenzen sind die T1-gewichtete DIXON-Sequenz und die T2-gewichtete HASTE-Sequenz. Auf diese wird im Kapitel Material und Methoden näher eingegangen.

### **1.7 Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule in einer populationsbasierten Kohorte weitere Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen DM und Bandscheibendegeneration, sowie zwischen DM und Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen zu finden. Aus diesem Grund soll folgende Nullhypothese widerlegt werden: Diabetes mellitus beeinflusst weder degenerative Prozesse im Bereich der Brust- und Lendenwirbelbandscheiben, noch tritt eine signifikante Häufung von Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen in der Brust- und Lendenwirbelsäule bei Prädiabetikern und Diabetikern auf.

## **2. Material und Methoden**

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über den Aufbau der KORA-Studie und die Probandenauswahl gegeben. Anschließend wird das Studiendesign erläutert und auf die Einflussfaktoren, die ebenfalls Bandscheibendegenerationen begünstigen können, sowie auf die Ausschlusskriterien bei der Probandenauswahl, eingegangen. Daran anknüpfend erfolgt die Darlegung des Vorgehens bei der Datenerfassung und der statistischen Auswertung. Im letzten Teil des Kapitels werden die angelegten Kriterien der Literaturrecherche dargestellt.

### **2.1 Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg-Studie (KORA-Studie)**

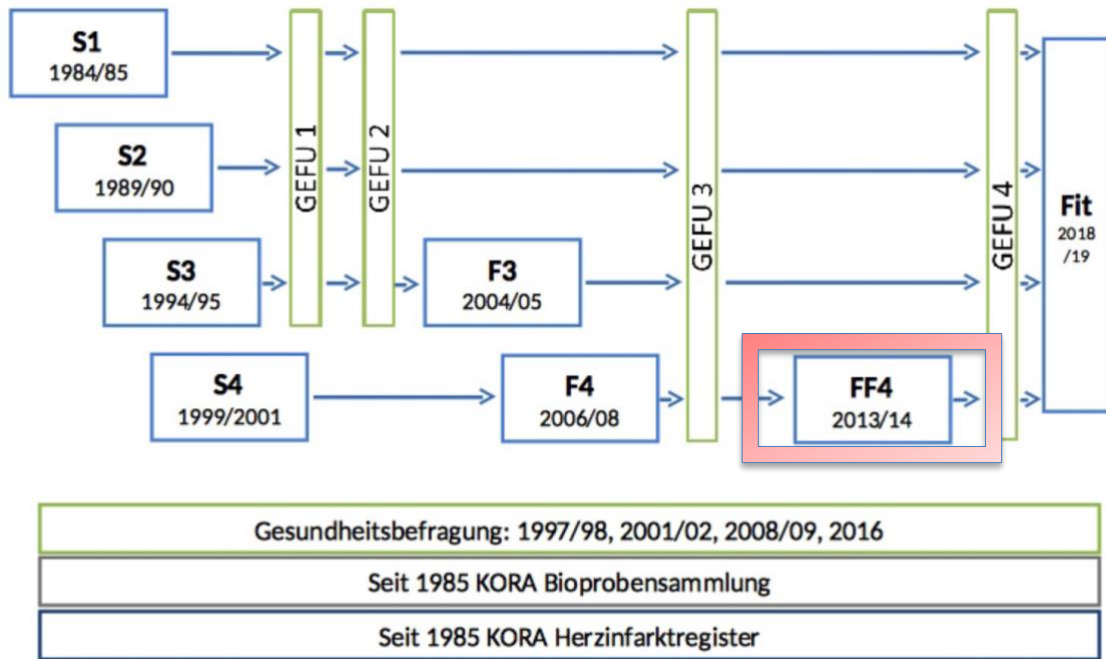
Die „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“-Studie, kurz KORA-Studie, ist eine Forschungsplattform des Helmholtz Zentrum München. Sie ging aus dem in den Achtzigerjahren von der WHO initiierten MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease)-Projekt hervor (Helmholtz Zentrum München, 2020).

Die aktuelle KORA-Kohorte umfasst ca. 18.000 zufällig ausgewählte Einwohner Augsburgs und umliegender Gemeinden im Alter von 25 bis 74 Jahren.

Seit 1984 wurde die Kohorte in vier Wellen (S1-S4) im Abstand von jeweils fünf Jahren rekrutiert und wird seitdem in mehrjährigen Abständen zu ihrer Gesundheit befragt und teilweise auch im KORA-Studienzentrum wiederholt untersucht (Abb. 5) (Helmholtz Zentrum München, 2020).

Die erhobenen Daten stehen auf Antrag nationalen und internationalen Forschungsgruppen zur Verfügung. Schwerpunkte der populationsbasierten epidemiologischen Forschungsarbeiten sind unter anderem Herzkreislauf- und Lungenerkrankungen, sowie Diabetes (Holle et al., 2005).





**Abbildung 5:** Überblick über den Aufbau der KORA-Kohorte (Helmholtz Zentrum München, 2020)

Abkürzungen: **S:** Survey; **F:** Follow Up; **FF:** Second Follow Up; **GEFU:** General (Morbidity) Follow Up; **Fit:** Fitness

## 2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Forschungsarbeit handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Die Probanden hierfür wurden aus der oben beschriebenen prospektiven Kohortenstudie herangezogen, welche aus der zweiten Follow Up Studie (FF4) der S4-Kohorte stammen. Von den insgesamt 2279 Studienteilnehmer wurden für diese Arbeit jene 400 Probanden ausgewählt, von denen ein Ganzkörper-MRT (inklusive HASTE- und Dixon-Sequenzen) vorlag. Das Alter der Probanden, von denen ein Ganzkörper-MRT angefertigt wurde, lag zwischen 25 und 72 Jahren. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien der MRT-Substudie wurden bereits detailliert von Bamberg et al. beschrieben (Bamberg et al., 2017). Das wesentliche Einschlusskriterium war ein bekannter Glukosetoleranzstatus (gesichert durch das Ergebnis eines oralen Glukosetoleranz-Tests (OGTT) oder ein bereits im Vorhinein bekannter DM) und die damit verbundene Zuordenbarkeit in eine der folgenden Gruppen: Prädiabetes, Diabetes und Kontrolle. Probanden mit folgenden Kriterien wurden von der Studie

ausgeschlossen: Alter über 72 Jahre, Personen mit Schlaganfall, Herzinfarkt oder Zustand nach revaskularisierenden Maßnahmen. Zudem Personen mit Herzschrittmacher, implantiertem Defibrillator, geklipptem Hirnarterienaneurysma, Neurostimulator, jeglicher Art von Ohrimplantaten, Fremdkörpern in den Augen oder anderen implantierten Geräten. Auch Schwangere und Stillende, sowie Personen mit Klaustrophobie, bekannter MR-Kontrastmittelallergie oder einem Serum-Kreatinin  $\geq 1.3$  mg/dl, wurden von der Studie ausgeschlossen (Bamberg et al., 2017).

Die schriftliche Einwilligung wurde von jedem Probanden eingeholt. Die Genehmigung der Forschungsarbeit erfolgte durch die Ethikkommissionen der Eberhard Karls Universität Tübingen und der Ludwig-Maximilians-Universität München (576/2016BO2).

Probanden ohne bereits diagnostizierten Diabetes mellitus wurden mittels OGTT auf ihre Glukosetoleranz getestet. Den Werten der World Health Organization (WHO) folgend wurden als Diabetiker jene Probanden eingestuft, die 2 Stunden nach dem OGTT eine Serum-Glukosekonzentration von  $\geq 200$  mg/dl und/oder einen Nüchternblutzucker  $\geq 126$  mg/dl aufwiesen. Als Prädiabetiker wurden die Probanden eingestuft, bei denen ein erhöhtes Serum-Glukoselevel zwischen 140 mg/dl und 200 mg/dl zwei Stunden nach dem OGTT und/oder eine Nüchternglukosekonzentration zwischen 110 mg/dl und 126 mg/dl nachgewiesen werden konnte. Zudem wurden jene Probanden als Diabetiker klassifiziert, die unter medikamentöser antidiabetischer Therapie stehen und darunter unter Umständen normale Serum-Glukoselevel und auch keinen pathologisch erhöhten HbA1c aufwiesen. Probanden mit einer Serum-Glukosekonzentration  $<140$  mg/dl zwei Stunden nach dem OGTT und einem Nüchternblutzucker von  $<110$  mg/dl wurden der Kontrollgruppe zugeteilt (Bamberg et al., 2017; Roglic and World Health Organization, 2016).

Weitere den Gesundheitszustand betreffende Daten wurden mittels standardisierter körperlicher Untersuchungen, Blutanalysen und Befragungen im Zeitraum zwischen 2013 und 2014 im KORA-Studienzentrum erhoben (Bamberg

et al., 2017). Auf die in dieser Arbeit herangezogenen Gesundheitsdaten wird unter Punkt 2.3 näher eingegangen.

### **2.3 Kovariaten/Einflussfaktoren**

Folgende Einflussfaktoren auf Bandscheibendegeneration wurden in der Arbeit untersucht: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), arterielle Hypertonie, Nikotin, HbA1c, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL).

Der Body-Mass-Index der Probanden wurde errechnet mittels Körpergewicht (in kg) dividiert durch die Körpergröße (in m) zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Als arterielle Hypertonie wurde ein systolischer Blutdruck von  $\geq 140\text{mmHg}$  und ein diastolischer Blutdruck  $\geq 90\text{mmHg}$  definiert. Ebenso wurde die Einnahme von Antihypertensiva bei bekannter arterieller Hypertonie als arterielle Hypertonie gewertet. Nach aktuellen Leitlinien zählen unter anderem Betablocker, Angiotensin-converting enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) und Diuretika zu den antihypertensiven Medikamenten.

Die Einnahme von Statinen und Fibraten wurde als lipidsenkende Medikation gewertet.

Der Alkoholkonsum wurde mittels Befragungen ermittelt und in Gramm pro Tag (g/Tag) angegeben.

Die Ermittlung des Nikotinkonsum erfolgte ebenfalls durch eine standardisierte Befragung der Probanden. Entsprechend des Ergebnisses wurden die Probanden in die drei Gruppen Nichtraucher, Ex-Raucher und Raucher eingeteilt (Bamberg et al., 2017).

Laborparameter wie Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyceride wurden in Nüchternblutabnahmen bestimmt und nach standardisiertem Vorgehen ausgewertet (Seissler et al., 2012).

## **2.4 Datenerfassung**

### **2.4.1 MR-Protokoll**

Die Ganzkörper-MR-Aufnahmen wurden mittels eines 3 Tesla Scanners erhoben (Magnetom Skyra, Siemens AG, Healthineers, Erlangen, Deutschland).

Zur Beurteilung wurden jeweils T2-gewichtete HASTE-Sequenzen (Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo), sowie T1-gewichtete Dixon-Sequenzen des gesamten Rumpfes herangezogen.

HASTE-Sequenzen sind charakterisiert durch sehr kurze Messzeiten von 1s oder weniger. Hierdurch sind sie wenig anfällig gegenüber Bewegungsartefakten. Genutzt werden können die HASTE-Sequenzen für die Darstellung von Kompartimenten mit hoher Flüssigkeitsdichte (Weishaupt et al., 2009). Folgende Bildgebungsparameter wurden angewandt: Matrix 320 x 200, field of view (FOV): 296 x 380 mm, echo time (TE) 91 ms, repetition time (TR): 1000ms, partition segments: 5 mm, flip angle: 131°.

Die Dixon-Technik, benannt nach ihrem Erfinder W. T. Dixon, der diese Technik 1984 erstmals beschrieb, nutzt die Tatsache, dass Protonen in Fett und Wasser unterschiedliche Resonanzfrequenzen aufweisen (Dixon, 1984). Hierdurch sind die Gewebe periodisch phasenverschoben. Man nennt dieses Phänomen auch „chemical shift“. Es besteht die Möglichkeit eine sogenannte Fettsuppression zu erzeugen und andere Gewebe gegenüber Fett hervorzuheben. Besonders geeignet ist diese Technik zur Darstellung von Knorpelstrukturen (Guerini et al., 2015).

Folgende Parameter liegen den Aufnahmen zugrunde: Matrix: 256 x 256, FOV: 488 x 726 mm, TE: 1,26 ms und 2,49 ms, TR: 4,06ms, partition segments: 1,7 mm, flip angle: 9°.

### **2.4.2 Auswertung der MR-Aufnahmen**

Die Beurteilung der MR-Aufnahmen erfolgte randomisiert und verblindet zu den klinischen Daten. Zur qualitativen Absicherung der Auswertung der MR-Aufnahmen erfolgte die Erhebung der Intrarater- und Interrater-Reliabilität.

Die Intrarater-Reliabilität ist ein Verfahren, das dazu dient, das Ausmaß der Übereinstimmung der Beurteilung der Bilddaten zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten von ein und demselben Beurteiler zu erheben (Gwet, 2008). Hierzu wurden vierzig bereits vom Beurteiler ausgewertete Datensätze erneut von diesem analysiert.

Die Interrater-Reliabilität, ein Verfahren zur Überprüfung des Ausmaßes der Übereinstimmung der Beurteilung eines Kriteriums, in diesem Fall, der Bilddaten, von zwei oder mehr unterschiedlichen Beurteilern (McHugh, 2012), wurde überprüft, indem die in der Intrarater-Analyse verwendeten vierzig Bilddatensätze von einem Radiologen nochmals ausgewertet wurden, ohne, dass ihm die Erstbeurteilung vorlag.

Die Inter- und Intrarater-Reliabilität bei der Beurteilung der Bandscheibendegenerationen mittels Pfirrmann-Score wurde mit Hilfe einer Kendall'schen Konkordanzanalyse erhoben. Der Konkordanzkoeffizient W kann hierbei Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je näher das Ergebnis an dem Wert 1 liegt, desto höher ist die Übereinstimmung zwischen den Begutachtern (Kendall and Gibbons, 1990)

Die Überprüfung der Inter- und Intrarater-Reliabilität bezüglich Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen geschah mit Hilfe des Cohen's Kappa (K). Die Einordnung der K-Werte wurde wie folgt vorgenommen: K zwischen 0 - 0,20 etwas Übereinstimmung; K zwischen 0,21 - 0,40 ausreichende Übereinstimmung; K zwischen 0,41 - 0,60 mittelmäßige Übereinstimmung; K zwischen 0,61 - 0,80 beachtliche Übereinstimmung; K zwischen 0,81 - 1,00 fast vollkommene Übereinstimmung (Landis and Koch, 1977).

Die Überprüfung der Intrarater-, sowie Interrater-Reliabilität für die Beurteilung der thorakalen und lumbalen Bandscheiben zeigte sehr gute Werte. Die Intrarater-Reliabilität betrug 85% (Kendall  $W=0,93$ ) und die Interrater-Reliabilität 87,5% (Kendall  $W=0,92$ ).

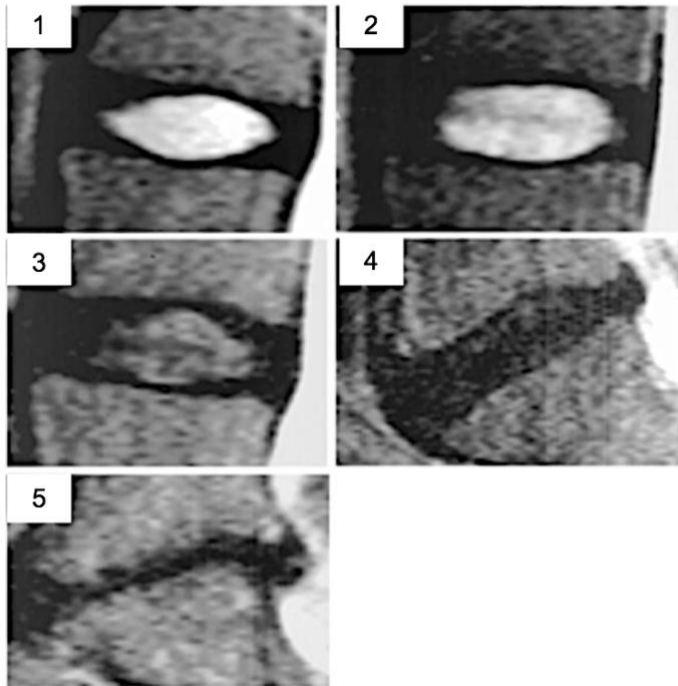
Die Intra- und Interrater-Reliabilität bezüglich Bandscheibenprolapsen belief sich auf 100% Übereinstimmung ( $K=1,0$ ), die Intrarater-Reliabilität für Protrusionen zeigte ebenfalls 100% Übereinstimmung ( $K=1,0$ ), die Interrater-Reliabilität betrug hier 95% ( $K=0,84$ ).

Zur Darstellung und Analyse der Bilddatensätze wurde der PACS-Viewer Centricity UV 4.0, RA 1000 von GE Healthcare (Chalfont-St. Giles, Großbritannien) verwendet.

Mittels der T2-gewichteten HASTE-Sequenz wurde eine Beurteilung jeder einzelnen Bandscheibe (Th1/Th2-L5/S1) auf Basis des Pfirrmann-Score (Tabelle 5) vorgenommen (Pfirrmann et al., 2001). Der Score erlaubt die Kategorisierung der Bandscheiben und deren degenerative Veränderungen in die Grade 1-5. Grad 1 stellt hierbei den physiologischen Zustand der Bandscheiben dar, Grad 5 schwerste degenerative Veränderungen. Beurteilt wird dabei die Struktur, die Höhe der Bandscheibe, die Signalstärke, sowie die Differenzierbarkeit zwischen Anulus fibrosus und Nucleus pulposus (Pfirrmann et al., 2001). Die Differenzierung zwischen Nucleus und Anulus lässt sich durch wassergehaltbedingte Intensitätsunterschiede in der T2-gewichteten Darstellung vornehmen.

**Tabelle 5:** Kriterien des Pfirrmann Score, nach Pfirrmann et al., 2001, S.1874

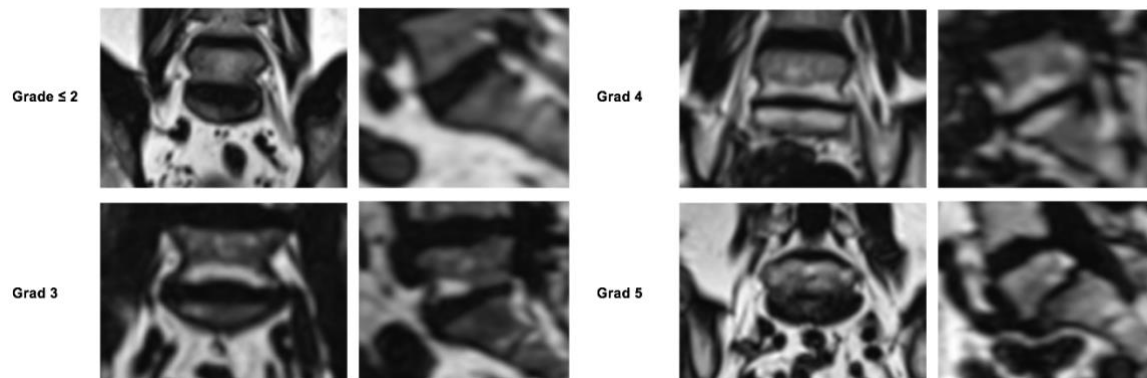
<b>Grad</b>	<b>Struktur</b>	<b>Unterscheidung von Nucleus und Anulus</b>	<b>Signalstärke</b>	<b>Höhe der Bandscheibe</b>
1	homogen, hell weiß	deutlich	hyperintens, isointens im Vergleich zu Liquor	normal
2	inhomogen, mit oder ohne horizontale Streifung	deutlich	hyperintens, isointens im Vergleich zu Liquor	normal
3	inhomogen, grau	undeutlich	mäßig	normal bis leicht reduziert
4	inhomogen, grau bis schwarz	fehlt	mäßig bis hypointens	normal bis mäßig reduziert
5	inhomogen, schwarz	fehlt	hypointens	kollabierter Wirbelzwischenraum



**Abbildung 6:** Pfirrmann Score 1-5, dargestellt anhand einer sagittalen T2-gewichteten MRT-Aufnahme, modifiziert (Wei et al., 2018)

Die Pfirrmann-Grade 1 und 2 wurden in dieser Arbeit zusammengefasst, da die Übergänge im Bereich des NP zwischen Grad 1 (physiologisch) und Grad 2 (leichte degenerative Veränderungen) beim vorliegenden Bildmaterial nicht immer exakt differenzierbar waren.

Vorgenommen wurde die Beurteilung und Klassifikation entsprechend dem Pfirrmann-Score an koronaren und rekonstruierten sagittalen Bilddatensätzen (Abbildung 6 und 7).



**Abbildung 7:** Koronare und sagittale MR-Aufnahme der Lumbalregion

Pfirrmann-Klassifikation zur Einteilung der Bandscheibendegeneration am Beispiel einer MR-Aufnahme (T1 Dixon iso F) im Bereich L5/S1. Die Schwere der Degeneration nimmt mit abnehmender Höhe, zunehmender Asymmetrie und geringerer Differenzierbarkeit der Bandscheibe zu, adaptiert (Maurer et al., 2020)

Zusätzlich zur Klassifikation der Bandscheiben nach Pfirrmann (Tabelle 6) erfolgte bei jedem Probanden die Dokumentation weiterer Wirbelsäulenveränderungen. Erfasst wurden Bandscheibenprotrusionen und -prolapse (Tabelle 8) mit entsprechender Lokalisation, sowie die Wirbelkörperform (Tabelle 7), kategorisiert in physiologisch oder pathologisch. Bei Vorliegen einer pathologischen Veränderung wurde zudem die Lokalisation und die Art der Veränderung vermerkt. Hierbei wurde unterschieden zwischen Deckplattenimpression, Bodenplattenimpression, Keilwirbel, Plattwirbel und Blockwirbel. Des Weiteren wurden Skoliosen (rechts- oder linkskonvex) inklusive Berechnung des Cobb-Winkels und Wirbelsäulenoperationen (Tabelle 8) mit entsprechender Lokalisation erfasst.

**Tabelle 6:** Ausschnitt 1 Datenerfassungstabelle

PIZ	Beurteilbar: 1=Ja 2=Nein 3=fehlende Datensätze	Th1/2: Pfirrmann 2=Grad 1+2 3= Grad 3 4=Grad 4 5=Grad 5	Th 2/3	Th 3/4	Th 4/5	Th 5/6	Th 6/7	Th 7/8	Th 8/9	Th 9/10	Th 10/11	Th 11/12	Th 12/L1
2406152	1	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
2452409	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3
2452902	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2459972	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3



**Tabelle 7:** Ausschnitt 2 Datenerfassungstabelle

PIZ	L1/L2	L2/L3	L3/L4	L4/L5	L5/S1	WK Form: 0=normal 1=pathologisch	WK Form: Lokalisation (0=Keine)	WK Form: 1=Deckplattenimpression 2=Bodenplattenimpression 3=Keilwirbel 4=Plattwirbel 5=Blockwirbel
2406512	2	2	2	3	5	1	Th12	1
2452409	3	3	3	3	3	0	0	0
2452902	2	3	3	3	4	0	0	0
2459972	3	4	4	4	3	0	0	0

**Tabelle 8:** Ausschnitt 3 Datenerfassungstabelle

PIZ	WB OP: 0=Nein WK=Höhe	BS Protrusion: 0=Nein WK=Höhe	BS Vorfall: 0=Nein WK=Höhe	Skoliose: 0= $\leq 10$ – normal 1=10-20 KG 2=20-40 KG/Orthesen 3=>45 OP	Cobb Winkel (in Grad): 0= $\leq 10$	Skoliose Ausrichtung: 0=normal 1=Rechtskonvex 2=Linkskonvex
2406512	0	0	0	0	0	0
2452409	0	0	L3/L4	1	15,3	1
2452902	0	L3/L4	L5/S1	0	0	0
2459972	0	L5/S1	L3/L4	1	11,6	1

## 2.5 Vorgehen bei der statistischen Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware Stata 14.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) genutzt. Im ersten Schritt wurden mittels deskriptiver Statistik die demographischen Daten und die in dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren für Bandscheibendegeneration zusammengestellt. Mittels univariater und multivariabler Analysen wurden die Daten bezüglich Bandscheibenvorwölbung und Bandscheibenvorfall mit den definierten Risikofaktoren zusammengeführt und auf Korrelationen untersucht.

Für die Darstellung der Ergebnisse wurden, nach Überprüfung auf Normalverteilung der Daten, folgende Varianten gewählt: Mittelwert und Standardabweichung, Odds Ratio (OR) inkl. 95% Konfidenzintervall (CI) und bei Personenanzahlen die Form Personenanzahl (n) mit Prozentwert. Die Ermittlung des p-Werts erfolgte mittels One-Way ANOVA („analysis of variance“), chi<sup>2</sup>-Test oder exaktem Fisher Test. Die Berechnung des OR wurde bei der univariaten Analyse mittels einfacher logistischer Regression und bei der multivariablen

Analyse mittels multipler logistischer Regression vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% (bzw. 0,05) festgelegt.

## **2.6 Literaturrecherche**

Um den aktuellsten wissenschaftlichen Stand der Forschung einzubeziehen, wurde für die Literaturrecherche die englischsprachige Forschungsdatenbank PubMed genutzt.

Folgende Suchkriterien wurden definiert:

```
(((((diabetes mellitus[MeSH Terms]) AND intervertebral disc degeneration[MeSH Terms]) AND spine[MeSH Terms]) AND ("2005/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND English[Language]) OR German[Language]
```

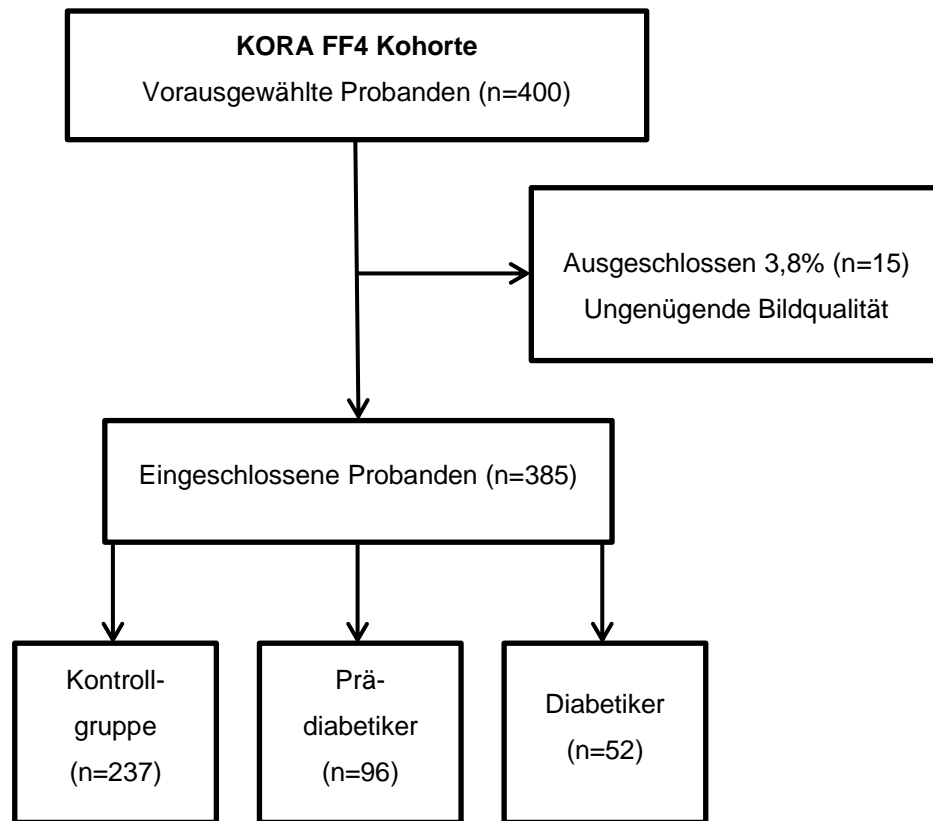
Zur Eingrenzung der Suchergebnisse wurden Filter angewandt. Wenn möglich, wurden Veröffentlichungen für die Recherche genutzt, deren Erscheinungsdatum nicht vor dem 01.01.2005 lag. Ausgenommen hiervon waren Publikationen, die aus dem Literaturverzeichnis einer genutzten Arbeit stammten und nochmals explizit gesucht und zitiert wurden (z.B. Pfirrmann Score). Des Weiteren wurden nur Arbeiten in englischer oder deutscher Sprache verwendet.

### **3. Ergebnisse**

In diesem Abschnitt werden die aus der Auswertung gewonnenen Daten dargestellt. Zunächst sollen dafür die Ergebnisse der demographischen Grunddaten und die Risikofaktoren für Bandscheibendegenerationen für die einzelnen Gruppen (Prädiabetiker (PD), Diabetiker (DM), Kontrolle) aufgezeigt werden (Tabelle 9). Anschließend erfolgt die Aufschlüsselung der Verteilung der degenerativen Bandscheibenveränderungen nach Gruppen und Zwischenwirbelräumen (Abbildung 9). Darauf folgt die univariate und multivariable Analyse der Korrelationen zwischen den Einflussfaktoren und dem Pfirrmann-Score (Tabellen 10 und 11). Daran anknüpfend werden die Ergebnisse der univariaten und multivariablen Analyse der Risikofaktoren bezogen auf Bandscheibenprotrusion und Bandscheibenprolaps präsentiert (Tabellen 12 und 13).

#### **3.1 Statistische Auswertung**

Von den ursprünglich 400 Studienteilnehmern konnten 385 (96,2%) in die Studie eingeschlossen werden. 15 Teilnehmer (3,8%) mussten aufgrund einer ungenügenden Bildqualität ausgeschlossen werden. Das mittlere Alter der in der Studie eingeschlossenen Probanden lag bei  $56,3 \pm 9,2$  Jahren. 237 Probanden (61,6%) wurden als gesunde Kontrollgruppe klassifiziert, 96 (24,9%) als Prädiabetiker und 52 (13,5%) als Diabetiker (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Flussdiagramm zur Darstellung der Verteilung der Probanden auf die einzelnen Gruppen

Die Gruppen der Prädiabetiker (PD) und der Diabetiker (DM) bestanden überwiegend aus Männern (PD: 67,7%; DM: 73,1 %). Die Probanden dieser beiden Gruppen waren signifikant älter ( $p < 0,001$ ; PD:  $58,5 \pm 8,9$  Jahre; DM:  $61,7 \pm 8,3$  Jahre) und wiesen sowohl einen erhöhten BMI (PD:  $30,6 \pm 5,1$ ; DM:  $30,2 \pm 5,2$ ) als auch einen erhöhten Blutdruck (PD: 47,9%; DM: 73,1%) im Vergleich zur Kontrollkohorte auf. Der HbA1c-Wert war bei den Diabetikern signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht. Beim Vergleich der Lipoproteine stellte sich heraus, dass der HDL-Spiegel bei den Diabetikern signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger, der LDL-Spiegel hingegen nicht signifikant ( $p = 0,082$ ) erhöht war. Die Analyse der Daten bezüglich des Nikotinkonsums zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,348$ ) zur Kontrollgruppe.

**Tabelle 9:** Demografische Grunddaten und Risikofaktoren für Bandscheibendegeneration

Die Daten sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Anzahl (Prozentsatz). Die p-Werte wurden mittels one-way ANOVA,  $\chi^2$ -test oder Fisher's exact test ermittelt

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Kontroll- gruppe</b>	<b>Prädiabetiker</b>	<b>Diabetiker</b>	<b>Kohorte</b>	<b>p</b>
	N=237	N=96	N=52	N=385	
Alter (Jahre)	54.2 $\pm$ 8.8	58.5 $\pm$ 8.9	61.7 $\pm$ 8.3	56.3 $\pm$ 9.2	<0.001
Geschlecht (männlich)	121 (51.1%)	65 (67.7%)	38 (73.1%)	224 (58.2%)	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 $\pm$ 4.3	30.6 $\pm$ 5.1	30.2 $\pm$ 5.2	28.1 $\pm$ 5.0	<0.001
Art. Hypertonie					<0.001
	50 (21.1%)	46 (47.9%)	38 (73.1%)	134 (34.8%)	
HbA1c (%)	5.3 $\pm$ 0.3	5.6 $\pm$ 0.3	6.7 $\pm$ 1.4	5.6 $\pm$ 0.7	<0.001
HbA1c (mmol/l)	34.7 $\pm$ 3.3	37.4 $\pm$ 3.7	49.7 $\pm$ 14.9	37.4 $\pm$ 8.0	<0.001
LDL (mg/dl)	137.9 $\pm$ 31.7	146.2 $\pm$ 30.1	136.4 $\pm$ 39.9	139.8 $\pm$ 32.7	0.082
HDL (mg/dl)	65.5 $\pm$ 18.0	57.8 $\pm$ 14.3	53.7 $\pm$ 18.7	62.0 $\pm$ 17.8	<0.001
Raucherstatus					0.35
Nichtraucher	93 (39.2%)	32 (33.3%)	17 (32.7%)	142 (36.9%)	
Ex-Raucher	92 (38.8%)	46 (47.9%)	27 (51.9%)	165 (42.9%)	
Raucher	52 (21.9%)	18 (18.8%)	8 (15.4%)	78 (20.3%)	

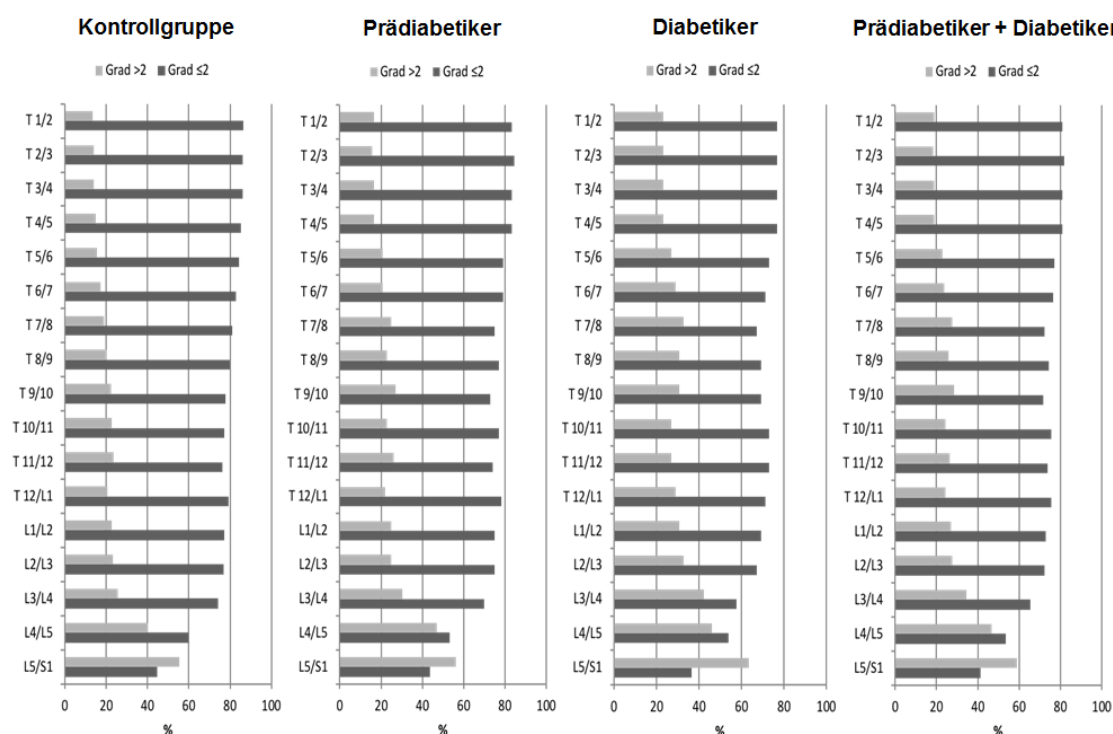
### 3.2 Ergebnisse zu den Bandscheibendegenerationen

Für die Degeneration der Bandscheiben in Brust- und Lendenwirbelsäule ergab sich eine Prävalenz von 76,4%, wobei in der Einzelbetrachtung der Wirbelsäulenabschnitte die höhere Prävalenz in der Lendenwirbelsäule (68,1%) und eine geringere Prävalenz in der Brustwirbelsäule (40,8%) zu finden war.

Bei der Betrachtung der Häufigkeiten von degenerativen Veränderungen der einzelnen Bandscheiben im Bereich Th1/2-L5/S1 der Gruppen Kontrolle, Prädiabetes und Diabetes, zeigten sich zwischen den Gruppen teils Unterschiede (Abb. 9). So wiesen Diabetiker im Vergleich zur Kontrollgruppe und

den Prädiabetikern signifikant mehr degenerative Veränderungen im Bereich der Bandscheiben Th7/8 und L3/4 auf ( $p < 0,029$ ). Bei Kombination der Diabetiker und Prädiabetikergruppe wurde deutlich, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe nur noch im Bereich Th7/8 eine signifikante Häufung von Bandscheibendegenerationen ( $p = 0,046$ ) erkennbar war.

Auch wenn sich in den anderen Zwischenwirbelabschnitten keine signifikanten Unterschiede zeigten, so fiel ein vermehrtes Vorkommen von degenerativen Bandscheibenveränderungen innerhalb der Diabetikergruppe, insbesondere im Bereich der thorakalen Bandscheiben ( $p > 0,053$ ) im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen, auf.



**Abbildung 9:** Verteilung der degenerativen Bandscheibenveränderungen nach Pfirrmann, aufgeschlüsselt nach Gruppen und Zwischenwirbelräumen

Die univariate Analyse der Risikofaktoren und des Pfirrmann Scores ergab, dass zunehmendes Lebensalter ( $p < 0,001$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Degeneration der Brust- und Lendenwirbelsäule hat. Das Geschlecht hingegen wies keine Signifikanz auf. Ein erhöhter BMI ( $p = 0,006$ ) und auch arterielle Hypertonie ( $p = 0,001$ ) wiederum zeigten ebenfalls signifikante Werte. Der HDL- und LDL-Spiegel, der HbA1c-Wert und die Triglyceride zeigten keine Signifikanz.

Für die Prädiabetiker und die Diabetiker ergab die Analyse ebenfalls keine Signifikanz (PD:  $p=0,44$ ; DM:  $p=0,07$ ). Nikotin-, sowie Alkoholkonsum schienen keinen Einfluss auf den Pfirrmann Score zu haben. Des Weiteren zeigte sich, dass die Häufigkeiten an Prolapsen und Protrusionen mit der Höhe des Pfirrmann Scores signifikant korrelieren (Prolaps  $p=0,041$ ; Protrusion  $p<0,001$ ) (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Univariate Analyse der Korrelationen zwischen den Einflussfaktoren und dem Pfirrmann-Score

Einflussfaktor	BWS-Pfirrmann-Score Th1-12		LWS-Pfirrmann-Score L1-5		Gesamt-Pfirrmann-Score Th1-12 and L1-5	
	$\beta$ (95% CI)	P	$\beta$ (95% CI)	p	$\beta$ (95% CI)	p
Alter (Jahre)	0.15 (0.10; 0.19)	<0.001	0.06 (0.04; 0.08)	<0.001	0.21 (0.15; 0.27)	<0.001
Geschlecht (männlich)	-0.69 (-1.54; 0.16)	0.11	-0.22 (-0.59; 0.14)	0.23	-0.92 (-2.05; 0.21)	0.11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.11 (0.02; 0.19)	0.014	0.05 (0.02; 0.09)	0.006	0.16 (0.04; 0.27)	0.006
Art. Hypertonie	1.34 (0.47; 2.21)	0.003	0.72 (0.35; 1.09)	0.001	2.06 (0.90; 3.22)	0.001
HDL-C (mg/dl)	0.01 (-0.02; 0.03)	0.48	0.00 (-0.01; 0.02)	0.35	0.01 (-0.02; 0.04)	0.41
LDL (mg/dl)	0.01 (0.00; 0.02)	0.15	0.00 (-0.01; 0.00)	0.42	0.01 (-0.01; 0.02)	0.41
HbA1c (%)	0.39 (-0.18; 0.97)	0.18	0.08 (-0.17; 0.32)	0.55	0.47 (-0.29; 1.23)	0.23
Triglyceride	0.003 (-0.003; 0.008)	0.32	0 (-0.002; 0.002)	0.95	0.002 (-0.004; 0.009)	0.47
<b>Diabetesstatus</b>						
Kontrollgruppe	Ref.		Ref.		Ref.	
Prädiabetes	0.35 (-0.64; 1.35)	0.49	0.16 (-0.27; 0.59)	0.46	0.52 (-0.81; 1.84)	0.44
Diabetes	1.07 (-0.19; 2.33)	0.10	0.48 (-0.06; 1.03)	0.08	1.56 (-0.12; 3.23)	0.07

**Nikotinkonsum**

Nichtraucher	Ref.		Ref.		Ref.	
Ex-Raucher	-0.26 (-1.20; 0.69)	0.59	-0.03 (-0.44; 0.38)	0.88	-0.29 (-1.55; 0.97)	0.65
Raucher	-0.11 (-1.27; 1.06)	0.86	-0.24 (-0.74; 0.27)	0.36	-0.34 (-1.89; 1.21)	0.66
Alkohol/ Tag	0.008 (-0.01; 0.025)	0.38	0.005 (-0.003; 0.013)	0.19	0.013 (-0.01; 0.036)	0.28
BS-Prolaps	0.042 (-0.014; 0.099)	0.14	0.036 (0.012; 0.061)	0.004	0.079 (0.003; 0.154)	0.041
BS-Protrusion	0.086 (0.033; 0.138)	0.001	0.071 (0.05; 0.093)	<0.001	0.157 (0.088; 0.226)	<0.001

Die multivariable Analyse zeigte, analog zur univariaten Analyse, dass das Lebensalter ( $p < 0,001$ ) einen signifikanten, das Geschlecht hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Degeneration der Bandscheiben im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule hat. Der BMI ( $p = 0,004$ ) erwies sich auch hier als signifikant. Für den Einflussfaktor arterielle Hypertonie ergab sich, im Gegensatz zur univariaten Analyse, keine signifikante Korrelation ( $p = 0,33$ ). Ebenso wenig wiesen die Faktoren HDL, LDL, Triglyceride, HbA1c, Diabetesstatus, Nikotin- und Alkoholkonsum eine signifikante Korrelation zu Degenerationen in Brust- und Lendenwirbelsäule auf.

Der Einflussfaktor Bandscheibenprolaps zeigte in der Lendenwirbelsäule eine signifikante Korrelation ( $p = 0,012$ ), in der Brustwirbelsäule nicht ( $p = 0,53$ ). Für den Einflussfaktor Bandscheibenprotrusion zeigte sich, wie in der univariaten Analyse, eine signifikante positive Korrelation mit dem Pfirrmann Score, sowohl in der Brust-, als auch in der Lendenwirbelsäule ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 11).



**Tabelle 11:** Multivariable Analyse der Korrelationen zwischen den Einflussfaktoren und dem Pfirrmann-Score

Einflussfaktor	BWS-Pfirrmann-Score Zwischenwirbelraum 0-12		LWS-Pfirrmann-Score Zwischenwirbelraum 0-5		Gesamt-Pfirrmann-Score Th1-12 und L1-5	
	$\beta$ (95% CI)	P	$\beta$ (95% CI)	p	$\beta$ (95% CI)	p
Alter (Jahre)	0.134 (0.084; 0.184)	<0.001	0.049 (0.029; 0.07)	<0.001	0.183 (0.118; 0.248)	<0.001
Geschlecht (männlich)	-0.869 (-1.854; 0.116)	0.08	-0.333 (-0.738; 0.072)	0.11	-1.202 (-2.484; 0.079)	0.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.124 (0.029; 0.219)	0.01	0.055 (0.016; 0.094)	0.005	0.18 (0.056; 0.303)	0.004
Art. Hypertonie	0.327 (-0.655; 1.308)	0.51	0.302 (-0.102; 0.706)	0.14	0.629 (-0.647; 1.905)	0.33
HDL-C (mg/dl)	0.008 (-0.024; 0.039)	0.63	0 (-0.013; 0.013)	0.96	0.008 (-0.034; 0.049)	0.72
LDL (mg/dl)	0.004 (-0.01; 0.017)	0.59	-0.004 (-0.01; 0.001)	0.11	-0.001 (-0.018; 0.016)	0.93
Triglyceride	0.003 (-0.004; 0.009)	0.44	0 (-0.003; 0.002)	0.76	0.002 (-0.006; 0.011)	0.62
HbA1c (%)	-0.001 (-0.721; 0.718)	0.10	-0.021 (-0.317; 0.275)	0.89	-0.022 (-0.958; 0.914)	0.96
Diabetesstatus						
Kontrollgruppe	Ref.		Ref.		Ref.	
Prädiabetes	-0.757 (-1.825; 0.311)	0.16	-0.297 (-0.736; 0.142)	0.18	-1.054 (-2.443; 0.335)	0.14
Diabetes	-0.485 (-2.175; 1.206)	0.57	-0.176 (-0.871; 0.519)	0.62	-0.661 (-2.859; 1.537)	0.56
Nikotinkonsum						
Nichtraucher	Ref.		Ref.		Ref.	
Ex-Raucher	-0.287 (-1.201; 0.627)	0.54	-0.047 (-0.423; 0.328)	0.80	-0.334 (-1.523; 0.854)	0.58
Raucher	0.478 (-0.652; 1.609)	0.41	0.083 (-0.382; 0.548)	0.73	0.561 (-0.909; 2.032)	0.45
Alkohol g/Tag	0.008 (-0.011; 0.028)	0.40	0.005 (-0.003; 0.013)	0.20	0.014 (-0.012; 0.039)	0.29

BS-Prolaps	0.018 (-0.037; 0.073)	0.53	0.029 (0.006; 0.052)	0.012	0.047 (-0.025; 0.118)	0.2
BS-Protrusion	0.065 (0.014; 0.117)	0.012	0.066 (0.045; 0.087)	<0.00 1	0.131 (0.065; 0.198)	<0.00 1

### 3.3 Ergebnisse zu Bandscheibenprolaps und -protrusion

Für die Merkmale Bandscheibenprolaps und Bandscheibenprotrusion ergaben sich die Prävalenzen 37,4% und 27,8%. In der univariaten Analyse erwies sich das Alter der Probanden als signifikanter Einflussfaktor (Prolaps  $p=0,008$ ; Protrusion  $p=0,001$ ). Die restlichen erhobenen Einflussfaktoren, inklusive des Diabetesstatus, zeigten keine Signifikanz (Prolaps  $p \geq 0,16$ ; Protrusion  $p \geq 0,26$ ) (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf Prolaps und Protrusion der Bandscheiben.

Ermittlung des Odds ratio (OR) erfolgte mittels einfacher logistischer Regression.

Einflussfaktoren	Bandscheiben- prolaps		Bandscheiben- protrusion	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Alter (Jahre)	1.03 (1.01; 1.06)	0.008	1.04 (1.02; 1.07)	0.001
Geschlecht (männlich)	1.16 (0.73; 1.83)	0.53	1.11 (0.73; 1.68)	0.64
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.00 (0.96; 1.05)	0.97	1.01 (0.97; 1.05)	0.67
Art. Hypertonie	1.24 (0.78; 1.96)	0.37	0.78 (0.50; 1.2)	0.26
HDL (mg/dl)	1.00 (0.99; 1.01)	0.79	1.00 (0.99; 1.02)	0.42
LDL (mg/dl)	1.00 (1.00; 1.01)	0.16	1.00 (0.99; 1.01)	0.87
HbA1c (%)	0.82 (0.57; 1.18)	0.29	1.09 (0.82; 1.43)	0.55
Diabetesstatus				
Kontrollgruppe	1 (Ref.)		1 (Ref.)	
Prädiabetes	0.98 (0.58; 1.67)	0.95	1.27 (0.78; 2.07)	0.34
Diabetes	1.18 (0.61; 2.26)	0.63	1.36 (0.74; 2.51)	0.32
Nikotinkonsum				
Nichtraucher	1 (Ref.)		1 (Ref.)	
Ex-Raucher	0.86 (0.53; 1.42)	0.56	1.20 (0.75; 1.92)	0.44
Raucher	0.74 (0.40; 1.39)	0.35	1.25 (0.71; 2.21)	0.44

Die Durchführung der multivariablen Analyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen zunehmendem Lebensalter und der Häufigkeit von Bandscheibenprolapsen und -protrusionen (Prolaps  $p=0,019$ ; Protrusion  $p<0,001$ ). Das Geschlecht und der BMI zeigte keine Signifikanz. Hinsichtlich Bandscheibenprotrusionen und arterieller Hypertonie ( $p=0,006$ ) erwies sich der  $p$ -Wert als signifikant. Die Faktoren HDL und LDL hatten keinen signifikanten Einfluss. Zwischen dem Langzeitblutzuckermarker HbA1c und Bandscheibenprolapsen ( $p=0,044$ ) wurde eine signifikante Korrelation ersichtlich. Der Diabetesstatus und der Nikotinkonsum zeigten auch hier keine signifikanten Ergebnisse zwischen Bandscheibenprolapsen und -protrusionen in der Brust- und Lendenwirbelsäule (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Multivariable Analyse der Einflussfaktoren auf Prolaps und Protrusion der Bandscheiben.

Ermittlung des Odds ratio (OR) erfolgte mittels multipler logistischer Regression.

Einflussfaktoren	Bandscheibenprolaps		Bandscheibenprotrusion	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Alter (Jahre)	1.04 (1.01; 1.07)	0.019	1.05 (1.02; 1.08)	<0.001
Geschlecht (männlich)	1.12 (0.66; 1.90)	0.69	1.24 (0.76; 2.03)	0.39
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.00 (0.95; 1.06)	0.89	1.03 (0.98; 1.09)	0.22
Art. Hypertonie	1.11 (0.64; 1.92)	0.70	0.47 (0.28; 0.81)	0.006
HDL (mg/dl)	1.00 (0.99; 1.02)	0.84	1.01 (0.99; 1.02)	0.31
LDL (mg/dl)	1.01 (1.00; 1.01)	0.12	1.00 (0.99; 1.01)	0.80
HbA1c (%)	0.55 (0.31; 0.98)	0.044	1.04 (0.70; 1.53)	0.86
Diabetes				
Kontrollgruppe	1 (Ref.)		1 (Ref.)	
Prädiabetes	0.90 (0.49; 1.66)	0.74	1.14 (0.65; 2.00)	0.65
Diabetes	1.71 (0.66; 4.42)	0.27	1.24 (0.51; 2.98)	0.64
Nikotinkonsum				
Nichtraucher	1 (Ref.)		1 (Ref.)	
Ex-Raucher	0.85 (0.51; 1.42)	0.54	1.26 (0.77; 2.05)	0.36
Raucher	0.83 (0.43; 1.60)	0.57	1.50 (0.82; 2.74)	0.19

## **4. Diskussion**

Mit den hier vorliegenden Daten soll nun den daraus resultierenden Fragen nachgegangen und versucht werden, diese in theoretische Grundlagen einzubetten. Zur besseren Übersichtlichkeit wird der folgende Teil in einzelne Unterpunkte gegliedert. Unter Punkt 4.1 werden die Ergebnisse bezüglich der Hypothesen dieser Arbeit diskutiert. Daran anknüpfend sollen unter Punkt 4.2 die Ergebnisse mit bereits bestehenden Studien zu dieser Thematik verglichen werden. Abschließend werden unter Punkt 4.3 Schwachpunkte der vorliegenden Studie erläutert.

### **4.1 Interpretation der Ergebnisse**

Die Nullhypothese dieser Arbeit nimmt an, dass bei Probanden mit Prädiabetes und DM keine signifikante Häufung von Bandscheibendegenerationen, sowie Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen in der Brust- und Lendenwirbelsäule auftreten. Die Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass eine signifikante Häufung von degenerativen Veränderungen der Bandscheiben im Bereich Th7/8 und L3/4 bei Diabetikern im Vergleich zu den Gruppen Prädiabetiker und Kontrolle auftrat, diese blieb auch bei Kombination der Diabetiker und Prädiabetiker für die Bandscheibe Th7/8 signifikant, L3/4 wies hier hingegen keine signifikante Häufung mehr auf. Die Analyse der Daten bezüglich des Einflusses von DM auf Bandscheibenprotrusion und -prolaps blieb ohne signifikante Ergebnisse. Lediglich in der multivariablen Analyse zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem erhöhten Langzeitblutzuckermarker HbA1c und Bandscheibenprolapsen. Die Nullhypothese scheint somit zumindest in Teilen widerlegt zu sein. Jedoch müssen die Ergebnisse unter mehreren Gesichtspunkten noch einmal genauer betrachtet werden. Zunächst stellt sich die Frage, warum eine signifikante Häufung von Bandscheibendegenerationen bei Diabetikern in den Bereichen Th7/8 und L3/4 auftrat. Eine mögliche Erklärung dafür könnte ein statistischer Zufall sein. Jedoch lässt sich bei einem Vergleich der Häufigkeiten von Bandscheibendegenerationen eine sukzessive Zunahme von der Kontrollgruppe über die Prädiabetiker hin zu den Diabetikern feststellen

(vgl. Abbildung 9). Diese Zunahme kann allerdings auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht mit der Diabeteserkrankung selbst, sondern lediglich durch andere Risikofaktoren für Bandscheibendegenerationen erklärt werden (BMI, Alter und Bluthochdruck; vgl. Tabelle 10,11). Die Ursache für die signifikante Häufung im Bereich Th7/8 und L3/4 bei Diabetikern lässt sich somit durch die erhobenen Ergebnisse nicht genauer festlegen. Auch ein statistischer Zufall kann weiterhin nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wird bei Betrachtung der Bandscheiben der Brustwirbelsäule im Gesamten bei Diabetikern eine Häufung von Degenerationen deutlich. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Studie von Teraguchi et al. wider (s. dazu Punkt 4.2). Sie zeigt, dass degenerative Veränderungen in der Brustwirbelsäule mit Bluthochdruck und gestörter Glucosetoleranz assoziiert sind (Teraguchi et al., 2016). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass Bluthochdruck als Risikofaktor in der Brustwirbelsäule vermehrt in Erscheinung tritt, da es in dieser, bedingt durch den stabilisierenden Einfluss des Thorax, zu einer verminderten mechanischen Belastung kommt, im Vergleich zu den stärker mechanisch beanspruchten Hals- und Lendenwirbelbereichen (Teraguchi et al., 2016).

In der vorliegenden Studie hatte der Bluthochdruck nicht nur signifikante Auswirkungen auf die degenerativen Veränderungen der Bandscheiben im Brustwirbelbereich, sondern auch im Lendenwirbelbereich. Die Degenerationen in der Lendenwirbelsäule könnten jedoch auch bereits durch die mechanische Belastung entstanden sein, sodass der Einfluss des Bluthochdrucks hierbei nur eine untergeordnete Rolle spielte. Um dies zu verifizieren, wäre es sinnvoll, eine weitere Studie durchzuführen, die gezielt den Einfluss von Bluthochdruck, unabhängig von DM, auf die Brustwirbelsäulendegeneration in den Fokus rückt.

Die Betrachtung des Einflusses von DM auf Bandscheibenprotrusion und -prolaps blieb ohne signifikante Ergebnisse. Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Prolapsen und Protrusionen scheint, anhand der vorliegenden signifikanten Ergebnisse bezüglich des Lebensalters, insgesamt eher von diesem als von DM abzuhängen. Auch hier wäre eine Überprüfung der Ergebnisse mittels einer

Studie mit einer größeren Anzahl an Diabetikern innerhalb der Kohorte wünschenswert.

Die signifikante Korrelation der multivariablen Analyse zwischen dem erhöhten Langzeitblutzuckermarker HbA1c und Bandscheibenprolapsen könnte ein Hinweis dafür sein, dass langfristig erhöhte Blutzuckerwerte einen schädigenden Einfluss auf die Bandscheibenstrukturen, insbesondere den AF haben. Ausgelöst werden könnten die zur Schwächung des AF führenden strukturellen Veränderungen durch Mikroangiopathien im Bereich der Endplatte, sowie durch konsekutiv vermehrte Zellapoptose. Hinweise hierfür liefern beispielweise Chen et al. u.a. (siehe dazu Punkt 4.2). Zur Festigung dieser Annahme sollten auch diesbezüglich weiterführende Studien am Menschen erfolgen.

#### **4.2 Vergleich mit anderen Studien**

Zum Einfluss von DM auf die Bandscheibendegeneration beim Menschen, insbesondere der Bandscheiben im Bereich der Lendenwirbelsäule, existiert nur wenig Literatur mit uneinheitlichen Aussagen.

In einer Studie von Liu et al. wurde mittels Pfirrmann-Score die Bandscheibendegenerationen in der Lendenwirbelsäule von Typ-II-Diabetikern und von gesunden Kontrollprobanden erhoben. Hierbei zeigte sich, dass Typ-II-Diabetiker mit einer Erkrankungsdauer von über zehn Jahren und medikamentös schlecht eingestellte Typ-II-Diabetiker signifikant mehr degenerative Veränderungen aufwiesen als die Kontrollgruppe. Hieraus leitete die Gruppe ab, dass DM ein Risikofaktor für Bandscheibendegeneration der Lendenwirbelsäule seien (Liu et al., 2018). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Fabiane et al.. Sie gaben DM als abhängigen Risikofaktor für Bandscheibendegenerationen der Lendenwirbelsäule an (Fabiane et al., 2016). Auch im Rahmen der japanischen Wakayama Spine Study zeigte sich in einer nach vier Jahren mit 617 Probanden durchgeführten Follow Up Studie, dass DM ein Risikofaktor für Bandscheibendegeneration, insbesondere im Bereich der oberen Lendenwirbelsäule, ist. Als weiteren Risikofaktor für die Degeneration der oberen Lendenwirbelsäule wird das weibliche Geschlecht genannt. Das Lebensalter wird

sowohl von der Studie als auch in der hier vorliegenden Arbeit als Risikofaktor für Bandscheibendegeneration in allen Bereichen der Wirbelsäule angeführt (Teraguchi et al., 2017). In vorangegangenen Studien der japanischen Arbeitsgruppe konnte zudem gezeigt werden, dass ein erhöhtes Lebensalter Auswirkungen auf die Schwere von Bandscheibendegenerationen in der Hals- und Brustwirbelsäule hat (Teraguchi et al., 2014). Diese Feststellung unterstützen Wada et al. teilweise, in dem auch sie nachweisen konnten, dass das Lebensalter ein Risikofaktor für Bandscheibendegeneration der Halswirbelsäule ist (Wada et al., 2018). Auch Fabiane et al. nennen das Lebensalter als unabhängigen Risikofaktor für Bandscheibendegenerationen (Fabiane et al., 2016). Dass die Inzidenz von Bandscheibendegenerationen in der Lendenwirbelsäule mit dem Lebensalter steigt zeigt die Studie von Cheung et al. (Cheung et al., 2009). Im Vergleich zu den genannten Arbeiten wies die vorliegende Studie zusätzlich eine Häufung von Bandscheibendegenerationen im Bereich der Brustwirbelsäule, explizit der Bandscheibe Th7/8, bei Probanden mit DM auf. Dies wurde bisher in keiner anderen Arbeit festgestellt. Mögliche Interpretationsansätze hierzu sind unter Punkt 4.1 zu finden.

Ein erhöhter BMI oder Fettleibigkeit erwiesen sich in mehreren Studien als Risikofaktor für Bandscheibendegenerationen. Die japanische Arbeitsgruppe um Teraguchi konnte zeigen, dass Fettleibigkeit, ähnlich wie in dieser Arbeit, zu Bandscheibendegenerationen in der gesamten Wirbelsäule führt, wohingegen arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und eine gestörte Glukosetoleranz einen negativen Einfluss auf die Bandscheiben der Brustwirbelsäule haben (Teraguchi et al., 2016). Auch in einer Arbeit von 2014 beschreiben sie, dass Fettleibigkeit zu Bandscheibendegenerationen in der Hals- und Brustwirbelsäule führen kann (Teraguchi et al., 2014). Fabiane et al. nennen als unabhängigen Risikofaktor für Bandscheibendegenerationen einen erhöhten BMI (Fabiane et al., 2016). Mehrere Studien konnten zudem sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Bandscheibendegenerationen in der Lendenwirbelsäule zeigen (Hangai et al., 2008; Lee et al., 2019; Samartzis et al., 2011). Des Weiteren wurde festgestellt,

dass Fettleibigkeit in jungen Jahren einen signifikant höheren Einfluss auf Bandscheibendegenerationen hat als Fettleibigkeit im Erwachsenenalter (40-45 Jahre) (Liu et al., 2005).

Ein bandscheibenschädigender Einfluss von Nikotinkonsum zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht. In der Literatur finden sich diesbezüglich unterschiedliche Angaben. Jakoi et al. konnten in ihrer Arbeit eine signifikante Häufung von Bandscheibendegenerationen in der Lendenwirbelsäule bei Rauchern feststellen. Zudem geben sie an, dass ein synergistischer Effekt bei Vorliegen von Nikotinkonsum und Übergewicht auftrat (Jakoi et al., 2017). Als Pathomechanismus wird einerseits beschrieben, dass Nikotin konstriktiv auf das Gefäßnetzwerk der Bandscheiben wirkt und in der Folge den Gas- und Nährstoffaustausch beeinträchtigt. Andererseits konnte gezeigt werden, dass unter dem Einfluss von Nikotin auch die Proliferationsrate der Bandscheibenzellen und die Biosynthese von Glykosaminoglykanen innerhalb der Bandscheibe erniedrigt ist (Elmasry et al., 2015). Der negative Effekt des Nikotinkonsums auf die Bandscheiben konnte in weiteren Studien beschrieben werden (Fogelholm and Alho, 2001; Matsumoto et al., 2010), wohingegen Fabiane et al. diesbezüglich keinen Zusammenhang finden konnten (Fabiane et al., 2016).

In der Datenanalyse bezüglich des Zusammenhangs zwischen DM und Bandscheibenprotrusion und Bandscheibenprolaps stellte sich als einziger signifikanter Risikofaktor das Lebensalter heraus (BS-Protrusion:  $p < 0,001$ ; BS-Prolaps:  $p < 0,05$ ). Geschlecht, BMI, arterielle Hypertonie, DM, LDL, HDL und Nikotinkonsum beeinflussten das Auftreten von BS-Protrusionen und BS-Prolapsen nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Die Literaturrecherche zu diesem Thema ergab ein gemischtes Bild. Huang et al. konnten, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, zeigen, dass Nikotinkonsum ein begünstigender Faktor für Bandscheibenprolapse der Lendenwirbelsäule ist (Huang et al., 2016). Im Gegensatz zu Huang et al. fanden Fotakopoulos et al. keinen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Bandscheibenprolapsen der Lendenwirbelsäule,



auch Lebensalter, Geschlecht und DM schienen keinen Einfluss zu haben. Lediglich ein erhöhter BMI konnte als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden (Fotakopoulos et al., 2018). Dies konnten Yaman et al. in ihrer Arbeit bestätigen. Sie fanden heraus, dass die Häufigkeit von Bandscheibenprolapsen der Lendenwirbelsäule zunimmt, wenn Patienten einerseits einen erhöhten BMI und andererseits eine vergrößerte Bandscheibenhöhe aufweisen (Yaman et al., 2017). Darüberhinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Bandscheibenprolapsen bei Patienten unter 25 Jahren (Lener et al., 2019).

Yaman et al. stellten zudem fest, dass Patienten mit DM in ihrer Kohorte, trotz fehlender signifikanter Werte, ein doppelt so hohes Risiko hatten, nach einer Bandscheiben-OP erneut einen Bandscheibenprolaps zu erleiden (Yaman et al., 2017). Einen signifikanten Zusammenhang von DM und dem Auftreten operationsbedürftiger Bandscheibenprolapse konnte Sakellaris aufzeigen (Sakellaris, 2006).

In der Grundlagenforschung und in tierexperimentellen Studien wurden hingegen in den letzten Jahren einige neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet hinzugewonnen. So konnte von Chen et al. im Rattenmodell gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen der Dichte bzw. Häufigkeit kleinster Blutgefäße im Bereich der Endplatten und degenerativen Veränderungen der Bandscheiben bei Ratten mit Diabetes besteht (Chen et al., 2013). Im Mausmodell konnte zudem aktuell eine vermehrte Apoptose von Bandscheibenzellen und ein erhöhter Zerfall von Aggrecan bei Nonobese Diabetic-Mäusen nachgewiesen werden (Russo et al., 2019). Li et al. fanden bei Mäusen mit einem durch einen Knock-out des Leptin-Rezeptors verursachten DM Typ II, signifikant erhöhte Vorkommen von Bandscheibendegenerationen, einhergehend mit signifikant erhöhten MMP-3-Aktivitätswerten und Zellapoptosen innerhalb der Bandscheiben im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen (Li et al., 2020).

### 4.3 Schwachpunkte der Studie

Schwachpunkte der vorliegenden Studie sind unter anderem, dass die Studienkohorte aus einer Auswahl von Probanden bestand, die entsprechend dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung, überwiegend gesund war. Hierdurch war der Anteil der Studienteilnehmer mit Prädiabetes (96) und mit Diabetes mellitus (52) recht gering. Zudem wurden die Probanden der drei Gruppen Kontrolle, Prädiabetes und Diabetes nicht bezüglich ihres Alters, ihres Geschlechts oder ihres BMI beispielsweise gematcht. Erwähnt werden muss zudem, dass die meisten Diabetiker gut medikamentös eingestellt waren. Hier wären größer angelegte randomisierte Studien mit gematchten Probanden in Populationen wünschenswert, in denen eine medikamentöse Therapie des DM nicht oder nur gering etabliert ist. Des Weiteren beinhaltete die Studienkohorte keine Probanden mit chronischen Rückenbeschwerden, da entsprechende Probanden von der Aufnahme in die KORA-Studie ausgeschlossen wurden. In Hinblick auf das Alter der Kohorte ( $56,3 \pm 9,2$  Jahre) wäre es darüber hinaus interessant, die Studie mit jüngeren Probanden zu wiederholen, um den Einfluss des Risikofaktors Lebensalter auf die Bandscheibendegeneration, Bandscheibenprotrusionen und -prolapse zu reduzieren.

Ein weiterer Schwachpunkt ist der Pfirrmann-Score. Er kann nicht mittels spezieller, standardisierter Messungen festgelegt werden, sondern muss vom Anwender nach rein visuellen Kriterien erhoben werden. Durch die Verwendung von sagittal rekonstruierten Bilddatensätzen aus ursprünglich coronal aufgenommenen Sequenzen könnte hier die Beurteilbarkeit der Bandscheiben und konsekutiv die Anwendung des Pfirrmann-Scores negativ beeinflusst worden sein.

## 5. Fazit

Im folgenden Fazit sollen noch einmal die wichtigsten Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst, sowie Hinweise für mögliche Folgestudien gegeben werden.

In der vorliegenden Studie wurde, mit Hilfe von Ganzkörper-Magnetresonanztomographie-Aufnahmen und den Gesundheitsdaten von 400 Studienteilnehmern der KORA-FF4-Kohorte, untersucht, welchen Einfluss Prädiabetes und Diabetes mellitus auf die Bandscheibendegeneration der Brust- und Lendenwirbelsäule, erfasst mittels Pfirrmann-Score, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, haben. Des Weiteren wurde analysiert, ob sich innerhalb der Kohorte ein Zusammenhang zwischen Prädiabetes und Diabetes auf der einen Seite und Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen der Brust- und Lendenwirbelsäule auf der anderen Seite darstellen lässt. Hierbei fanden auch Einflussfaktoren wie Lebensalter, Geschlecht, BMI, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, HbA1c, LDL und HDL Berücksichtigung.

Als abhängige und unabhängige Risikofaktoren für Bandscheibendegenerationen stellten sich lediglich das Lebensalter ( $p < 0,001$ ) und der BMI ( $p < 0,05$ ) heraus. In der univariaten Analyse zeigte sich zudem arterielle Hypertonie ( $p < 0,05$ ) als Risikofaktor. Ein signifikanter Einfluss von DM auf degenerative Veränderungen der Bandscheiben konnte in dieser Studie bei der Einzelbetrachtung der Bandscheiben für Th7/8 und L3/4 festgestellt werden ( $p < 0,029$ ). In der Gesamtanalyse der Brust- sowie der Lendenwirbelsäule ergab sich kein Hinweis auf einen signifikanten Einfluss von DM auf die Bandscheibendegeneration.

Als abhängiger und unabhängiger Risikofaktor von Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen trat nur das Lebensalter ( $p < 0,05$ ) in Erscheinung. Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von arterieller Hypertonie und Bandscheibenprotrusionen ( $p = 0,006$ ). Einen Hinweis auf einen bandscheibenschädigenden Einfluss erhöhter Blutzuckerspiegel könnte die signifikante Korrelation zwischen HbA1c und Bandscheibenprolapsen ( $p = 0,044$ )

liefern. Der Diabetesstatus selbst zeigte keinen signifikanten Einfluss auf Bandscheibenprotrusionen und -prolapse.

Sollten weitere Studien zu diesem Thema folgen, müsste die Kohorte noch größer gewählt werden um auch deutlich mehr Prädiabetiker und Diabetiker in der Studie zu erfassen. Wie zuvor unter Punkt 4.3 genannt, wäre es zudem sinnvoll, eine Population zu wählen, in der die medikamentöse Therapie des DM nicht oder nur gering etabliert ist.

## 6. Zusammenfassung

**Ziel:** Ziel der Arbeit war die Untersuchung des degenerativen Einflusses von Prädiabetes und Diabetes mellitus auf die thorakalen und lumbalen Bandscheiben in einer deutschen populationsbasierten Kohorte mittels MRT-Bildgebung.

**Material und Methoden:** Aus der KORA FF4 Kohorte wurden 400 Probanden mit zuvor erhobenem Diabetesstatus mittels 3 Tesla Ganzkörper MRT untersucht. Die Erfassung des Bandscheibenstatus erfolgte mit Hilfe des Pfirrmann Scores in T1-gewichteten Dixon-Sequenzen und T2-gewichteten HASTE-Sequenzen. Die gesammelten Werte wurden mit den Gesundheitsdaten der Probanden korreliert. Neben dem Diabetesstatus wurden folgende den Bandscheibenstatus beeinflussende Faktoren untersucht: Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c, arterielle Hypertonie, HDL, LDL, Nikotin- und Alkoholkonsum.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 385 Probanden in die Studie eingeschlossen. Diabetiker wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe und den Prädiabetikern signifikant mehr degenerative Veränderungen im Bereich der Bandscheiben Th7/8 und L3/4 auf ( $p < 0,029$ ). Zudem zeigte sich bei den Diabetikern eine nicht signifikante Häufung von Bandscheibendegenerationen in der Brustwirbelsäule. Signifikanten Einfluss hatten auch Lebensalter ( $p < 0,001$ ), BMI ( $p = 0,006$ ) und arterielle Hypertonie ( $p = 0,001$ ). Für die Merkmale Bandscheibenprotrusion und Bandscheibenprolaps erwies sich das Alter der Probanden als signifikanter Einflussfaktor (Protrusion  $p = 0,001$ ; Prolaps  $p = 0,008$ ). Der Diabetesstatus zeigte keine Signifikanz (Protrusion  $p > 0,05$ ; Prolaps  $p > 0,05$ ), jedoch ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem HbA1c und Bandscheibenprolapsen ( $p = 0,044$ ).

**Fazit:** DM hat in dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf die Bandscheibendegeneration der Bandscheiben Th7/8 und L3/4. In der Gesamtbetrachtung der Bandscheiben der Brust- und Lendenwirbelsäule konnte

dies nicht bestätigt werden. Als unabhängiger Einflussfaktor auf Protrusion, Prolaps und Degenerationen zeigte sich das Alter. Ein erhöhter BMI und arterielle Hypertonie hatten zudem Einfluss auf die Bandscheibendegeneration.

## Literaturverzeichnis

Ahmad, Z., Mobasher, R., Das, T., Vaidya, S., Mallik, S., El-Hussainy, M., Casey, A., 2014. How to interpret computed tomography of the lumbar spine. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 96, 502–507.

<https://doi.org/10.1308/rcsann.2014.96.7.502>

Allegri, M., Montella, S., Salici, F., Valente, A., Marchesini, M., Compagnone, C., Baciarello, M., Manferdini, M.E., Fanelli, G., 2016. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Research* 5.

<https://doi.org/10.12688/f1000research.8105.2>

Amboss, Miamed GmbH, B. und K., n.d. Schematischer Aufbau eines Wirbelkörpers.

Amelot, A., Mazel, C., 2018. The Intervertebral Disc: Physiology and Pathology of a Brittle Joint. *World Neurosurg.* 120, 265–273.

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.032>

Arand, M., Stücker, R., 2017. Wirbelsäule interdisziplinär: operative und konservative Therapie. Schattauer, Stuttgart.

Aufdermaur, M., Fehr, K., Lesker, P., Silberberg, R., 1980. Quantitative Histochemical Changes in Intervertebral Discs in Diabetes. *Pathobiology* 48, 89–94.

<https://doi.org/10.1159/000162978>

Aumüller, G., 2014. Anatomie, 3., aktualisierte Auflage. ed, Duale Reihe. Thieme, Stuttgart.

Balagué, F., Mannion, A.F., Pellisé, F., Cedraschi, C., 2012. Non-specific low back pain. *The Lancet* 379, 482–491.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60610-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60610-7)

Bamberg, F., Hetterich, H., Rospleszcz, S., Lorbeer, R., Auweter, S.D., Schlett, C.L., Schafnitzel, A., Bayerl, C., Schindler, A., Saam, T., Müller-Peltzer, K., Sommer, W., Zitzelsberger, T., Machann, J., Ingris, M., Selder, S., Rathmann, W., Heier, M., Linkohr, B., Meisinger, C., Weber, C., Ertl-Wagner, B., Massberg, S., Reiser, M.F., Peters, A., 2017. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study. *Diabetes* 66, 158–169.

<https://doi.org/10.2337/db16-0630>

Berg, F. van den, Cabri, J. (Eds.), 2003. Das Bindegewebe des Bewegungsapparates verstehen und beeinflussen, 2., korr. Aufl. ed, Angewandte Physiologie. Thieme, Stuttgart.

Berns, D.H., Blaser, S.I., Modic, M.T., 1989. Magnetic resonance imaging of the spine. *Clin. Orthop.* 78–100.

Beziaud, F., Halimi, J.M., Lecomte, P., Vol, S., Tichet, J., 2004. Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 30, 161–166.  
[https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70102-7](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70102-7)

Biering-Sørensen, F., 1982. Low back trouble in a general population of 30-, 40-, 50-, and 60-year-old men and women. Study design, representativeness and basic results. *Dan. Med. Bull.* 29, 289–299.

Bluestone, J.A., Herold, K., Eisenbarth, G., 2010. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 464, 1293–1300.  
<https://doi.org/10.1038/nature08933>

Boden, S.D., McCowin, P.R., Davis, D.O., Dina, T.S., Mark, A.S., Wiesel, S., 1990. Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J. Bone Joint Surg. Am.* 72, 1178–1184.

Bogduk, N., 2016. Functional anatomy of the spine. *Handb. Clin. Neurol.* 136, 675–688.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53486-6.00032-6>

Bott, S., Shafagoj, Y.A., Sawicki, P.T., Heise, T., 2005. Impact of smoking on the metabolic action of subcutaneous regular insulin in type 2 diabetic patients. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab.* 37, 445–449.  
<https://doi.org/10.1055/s-2005-870237>

Buckwalter, J.A., 1995. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* 20, 1307–1314.  
<https://doi.org/10.1097/00007632-199506000-00022>

Burgener, F.A., Spiewok, W.O., Meyers, S.P., Tan, R.K., Zaunbauer, W., Kormano, M. (Eds.), 2002. *Differenzialdiagnose in der MRT*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Chen, S., Liao, M., Li, J., Peng, H., Xiong, M., 2013. The correlation between microvessel pathological changes of the endplate and degeneration of the intervertebral disc in diabetic rats. *Exp. Ther. Med.* 5, 711–717.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2012.868>

Cheung, K.M.C., Karppinen, J., Chan, D., Ho, D.W.H., Song, Y.-Q., Sham, P., Cheah, K.S.E., Leong, J.C.Y., Luk, K.D.K., 2009. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. *Spine* 34, 934–940.  
<https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a01b3f>



Costi, J.J., Stokes, I.A., Gardner-Morse, M., Laible, J.P., Scoffone, H.M., Iatridis, J.C., 2007. Direct measurement of intervertebral disc maximum shear strain in six degrees of freedom: motions that place disc tissue at risk of injury. *J. Biomech.* 40, 2457–2466.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.11.006>

Currie, S., Hoggard, N., Craven, I.J., Hadjivassiliou, M., Wilkinson, I.D., 2013. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad. Med. J.* 89, 209–223.  
<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131342>

Dang, A.B.C., Hu, S.S., Tay, B.K.-B., 2008. Biomechanics of the Anterior Longitudinal Ligament During 8 g Whiplash Simulation Following Single- and Contiguous Two-Level Fusion: A Finite Element Study. *Spine* 33, 607–611.  
<https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318166e01d>

DeFronzo, R.A., 2009. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58, 773–795.  
<https://doi.org/10.2337/db09-9028>

DeFronzo, R.A., 2004. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med. Clin. North Am.* 88, 787–835, ix.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.013>

DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., Simonson, D.C., 1989. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism.* 38, 387–395.  
[https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90129-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90129-7)

Dixon, W.T., 1984. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 153, 189–194.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.153.1.6089263>

Eisenbarth, G.S., 1986. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 314, 1360–1368.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198605223142106>

Ellegaard, H., Pedersen, B.D., 2012. Stress is dominant in patients with depression and chronic low back pain. A qualitative study of psychotherapeutic interventions for patients with non-specific low back pain of 3–12 months' duration. *BMC Musculoskelet. Disord.* 13, 166.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-166>

Elmasry, S., Asfour, S., de Rivero Vaccari, J.P., Travascio, F., 2015. Effects of Tobacco Smoking on the Degeneration of the Intervertebral Disc: A Finite Element Study. *PloS One* 10, e0136137.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136137>

- Fabiane, S.M., Ward, K.J., Iatridis, J.C., Williams, F.M.K., 2016. Does type 2 diabetes mellitus promote intervertebral disc degeneration? *Eur. Spine J.* 25, 2716–2720.  
<https://doi.org/10.1007/s00586-016-4612-3>
- Ferguson, R.J., McMaster, J.H., Stanitski, C.L., 1974. Low back pain in college football linemen. *J. Sports Med.* 2, 63–69.  
<https://doi.org/10.1177/036354657400200201>
- Ferrannini, E., Simonson, D.C., Katz, L.D., Reichard, G., Bevilacqua, S., Barrett, E.J., Olsson, M., DeFronzo, R.A., 1988. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism.* 37, 79–85.  
[https://doi.org/10.1016/0026-0495\(88\)90033-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(88)90033-9)
- Fields, A.J., Berg-Johansen, B., Metz, L.N., Miller, S., La, B., Liebenberg, E.C., Coughlin, D.G., Graham, J.L., Stanhope, K.L., Havel, P.J., Lotz, J.C., 2015. Alterations in intervertebral disc composition, matrix homeostasis and biomechanical behavior in the UCD-T2DM rat model of type 2 diabetes. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 33, 738–746.  
<https://doi.org/10.1002/jor.22807>
- Flamme, C.H., 2005. [Obesity and low back pain--biology, biomechanics and epidemiology]. *Orthopade* 34, 652–657.  
<https://doi.org/10.1007/s00132-005-0817-6>
- Fogelholm, R.R., Alho, A.V., 2001. Smoking and intervertebral disc degeneration. *Med. Hypotheses* 56, 537–539.  
<https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1253>
- Fotakopoulos, G., Makris, D., Kotlia, P., Tzerefos, C., Fountas, K., 2018. Recurrence Is Associated With Body Mass Index in Patients Undergoing a Single-Level Lumbar Disc Herniation Surgery. *J. Clin. Med. Res.* 10, 486–492.  
<https://doi.org/10.14740/jocmr3121w>
- Goldman, L.W., 2007. Principles of CT and CT technology. *J. Nucl. Med. Technol.* 35, 115–128; quiz 129–130.  
<https://doi.org/10.2967/jnmt.107.042978>
- Goldmann, D.R., 2007. *Praxishandbuch Medizin & Gesundheit: Wissen, Ratschläge, Selbsthilfe : [das aktuelle Standardwerk.* Dorling Kindersley, München.
- Grover, V.P.B., Tognarelli, J.M., Crossey, M.M.E., Cox, I.J., Taylor-Robinson, S.D., McPhail, M.J.W., 2015. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 5, 246–255.  
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>

Grunhagen, T., Shirazi-Adl, A., Fairbank, J.C.T., Urban, J.P.G., 2011. Intervertebral Disk Nutrition: A Review of Factors Influencing Concentrations of Nutrients and Metabolites. *Orthop. Clin. North Am.* 42, 465–477.  
<https://doi.org/10.1016/j.ocl.2011.07.010>

Guerini, H., Omoumi, P., Guichoux, F., Vuillemin, V., Morvan, G., Zins, M., Thevenin, F., Drape, J., 2015. Fat Suppression with Dixon Techniques in Musculoskeletal Magnetic Resonance Imaging: A Pictorial Review. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 19, 335–347.  
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1565913>

Gwet, K.L., 2008. Intrarater Reliability, in: D'Agostino, R.B., Sullivan, L., Massaro, J. (Eds.), *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, p. eoct631.  
<https://doi.org/10.1002/9780471462422.eoct631>

Hangai, M., Kaneoka, K., Kuno, S., Hinotsu, S., Sakane, M., Mamizuka, N., Sakai, S., Ochiai, N., 2008. Factors associated with lumbar intervertebral disc degeneration in the elderly. *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* 8, 732–740.  
<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.07.392>

Heinzeller, T., Büsing, C.M., 2001. *Histologie, Histopathologie und Zytologie für den Einstieg: 47 Tabellen*. Thieme, Stuttgart.

Helmholtz Zentrum München, 2020. *Aufbau KORA-Kohorte*.

Herold, G. (Ed.), 2014. *Innere Medizin 2014: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Selbstverl, Köln.

Holle, R., Happich, M., Löwel, H., Wichmann, H.E., MONICA/KORA Study Group, 2005. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen Bundesverb. Ärzte Öffentlichen Gesundheitsdienstes Ger.* 67 Suppl 1, S19-25.  
<https://doi.org/10.1055/s-2005-858235>

Holm, S., Nachemson, A., 1983. Variations in the nutrition of the canine intervertebral disc induced by motion. *Spine* 8, 866–874.  
<https://doi.org/10.1097/00007632-198311000-00009>

Hounsfield, G.N., 1980. Computed medical imaging. *Science* 210, 22–28.  
<https://doi.org/10.1126/science.6997993>

Hoy, D., Toole, M.J., Morgan, D., Morgan, C., 2003. Low back pain in rural Tibet. *The Lancet* 361, 225–226.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12254-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12254-4)

Huang, W., Qian, Y., Zheng, K., Yu, L., Yu, X., 2016. Is smoking a risk factor for lumbar disc herniation? *Eur. Spine J.* 25, 168–176.  
<https://doi.org/10.1007/s00586-015-4103-y>

International Diabetes Federation, 2019. *IDF Diabetes Atlas 2019, 9th Edition.* ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium.

International Diabetes Federation, 2017. *IDF Diabetes Atlas 2017.*

International Diabetes Federation, 2006. *IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome.*

Jackson, D.W., Wiltse, L.L., Cirincoine, R.J., 1976. Spondylolysis in the female gymnast. *Clin. Orthop.* 68–73.

Jakoi, A.M., Pannu, G., D'Oro, A., Buser, Z., Pham, M.H., Patel, N.N., Hsieh, P.C., Liu, J.C., Acosta, F.L., Hah, R., Wang, J.C., 2017. The Clinical Correlations between Diabetes, Cigarette Smoking and Obesity on Intervertebral Degenerative Disc Disease of the Lumbar Spine. *Asian Spine J.* 11, 337–347.  
<https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.3.337>

Jandial, R., Chen, M.Y., 2012. *Regenerative Biology of the Spine and Spinal Cord.* Springer US, Boston, MA.

Jansen, O., Stephani, U. (Eds.), 2007. *Fehlbildungen und frühkindliche Schädigungen des ZNS.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.  
<https://doi.org/10.1055/b-002-21529>

Kaplan, K.M., Spivak, J.M., Bendo, J.A., 2005. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* 5, 564–576.  
<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.10.044>

Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., Chrousos, G., 2011. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 9, 48.  
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>

Kauppila, L.I., 2009. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain--a systematic review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 37, 661–670.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.02.006>

Kawaguchi, Y., Osada, R., Kanamori, M., Ishihara, H., Ohmori, K., Matsui, H., Kimura, T., 1999. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 24, 2456–2460.  
<https://doi.org/10.1097/00007632-199912010-00006>

Kelsey, J.L., Githens, P.B., White, A.A., Holford, T.R., Walter, S.D., O'Connor, T., Ostfeld, A.M., Weil, U., Southwick, W.O., Calogero, J.A., 1984. An epidemiologic study of lifting and twisting on the job and risk for acute prolapsed lumbar intervertebral disc. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 2, 61–66.

<https://doi.org/10.1002/jor.1100020110>

Kendall, M.G., Gibbons, J.D., 1990. Rank correlation methods, 5th ed. ed. E. Arnold ; Oxford University Press, London : New York, NY.

Kim, S.-J., Kim, D.-J., 2012. Alcoholism and diabetes mellitus. *Diabetes Metab. J.* 36, 108–115.

<https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.2.108>

Krämer, R., Matussek, J., Theodoridis, T., 2014. Bandscheibenbedingte Erkrankungen: Ursachen, Diagnose, Behandlung, Vorbeugung, Begutachtung, 6., überarbeitete und aktualisierte Auflage. ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.

Krischer, J.P., Cuthbertson, D.D., Greenbaum, C., Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group, 2004. Male sex increases the risk of autoimmunity but not type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27, 1985–1990.

<https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1985>

Kushchayev, S.V., Glushko, T., Jarraya, M., Schuleri, K.H., Preul, M.C., Brooks, M.L., Teytelboym, O.M., 2018. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging* 9, 253–274.

<https://doi.org/10.1007/s13244-017-0584-z>

Lambeek, L.C., van Tulder, M.W., Swinkels, I.C.S., Koppes, L.L.J., Anema, J.R., van Mechelen, W., 2011. The Trend in Total Cost of Back Pain in the Netherlands in the Period 2002 to 2007: *Spine* 36, 1050–1058.

<https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181e70488>

Landis, J.R., Koch, G.G., 1977. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 33, 159.

<https://doi.org/10.2307/2529310>

Lee, S.Y., Kim, W., Lee, S.-U., Choi, K.H., 2019. Relationship Between Obesity and Lumbar Spine Degeneration: A Cross-Sectional Study from the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2012. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 17, 60–66.

<https://doi.org/10.1089/met.2018.0051>

Leinmüller, R., 2008. Rückenschmerzen - Der größte Teil ist myofaszial bedingt. *Deutsches Ärzteblatt* 1657–1658.

Lener, S., Wipplinger, C., Hartmann, S., Thomé, C., Tschugg, A., 2019. The impact of obesity and smoking on young individuals suffering from lumbar disc herniation: a retrospective analysis of 97 cases. *Neurosurg. Rev.* <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01151-y>

Li, X., Liu, X., Wang, Y., Cao, F., Chen, Z., Hu, Z., Yu, B., Feng, H., Ba, Z., Liu, T., Li, H., Jiang, B., Huang, Y., Li, L., Wu, D., 2020. Intervertebral disc degeneration in mice with type II diabetes induced by leptin receptor deficiency. *BMC Musculoskelet. Disord.* 21, 77. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3091-1>

Liu, X., Pan, F., Ba, Z., Wang, S., Wu, D., 2018. The potential effect of type 2 diabetes mellitus on lumbar disc degeneration: a retrospective single-center study. *J. Orthop. Surg.* 13, 52. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0755-8>

Liuke, M., Solovieva, S., Lamminen, A., Luoma, K., Leino-Arjas, P., Luukkonen, R., Riihimäki, H., 2005. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int. J. Obes.* 29, 903–908. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802974>

Maahs, D.M., West, N.A., Lawrence, J.M., Mayer-Davis, E.J., 2010. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39, 481–497. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>

Manabe, H., Yamashita, K., Tezuka, F., Takata, Y., Sakai, T., Maeda, T., Sairyō, K., 2019. Thermal Annuloplasty Using Percutaneous Endoscopic Discectomy for Elite Athletes with Discogenic Low Back Pain. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 59, 48–53. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2018-0256>

Manchikanti, L., Singh, V., Falco, F.J.E., Benyamin, R.M., Hirsch, J.A., 2014. Epidemiology of Low Back Pain in Adults: Epidemiology of Low Back Pain in Adults. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* 17, 3–10. <https://doi.org/10.1111/ner.12018>

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* 35, 1359–1364. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181c17067>

Matveyenko, A.V., Butler, P.C., 2008. Relationship between beta-cell mass and diabetes onset. *Diabetes Obes. Metab.* 10 Suppl 4, 23–31. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00939.x>

Maurer, E., Klinger, C., Lorbeer, R., Rathmann, W., Peters, A., Schlett, C.L., Nikolaou, K., Bamberg, F., Notohamiprodjo, M., Walter, S.S., 2020. Long-term effect of physical inactivity on thoracic and lumbar disc degeneration—an MRI-based analysis of 385 individuals from the general population. *Spine J.* S1529943020301662.

<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.04.016>

Mayer, J.E., Iatridis, J.C., Chan, D., Qureshi, S.A., Gottesman, O., Hecht, A.C., 2013. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* 13, 299–317.

<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.01.041>

McHugh, M.L., 2012. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem. Medica* 22, 276–282.

Nerlich, A.G., Schleicher, E.D., Boos, N., 1997. 1997 Volvo Award winner in basic science studies. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. *Spine* 22, 2781–2795.

<https://doi.org/10.1097/00007632-199712150-00001>

Nerlich, Paesold, G., Bachmeier, B., 2005. Pathophysiologie und Pathomorphologie der Bandscheibendegeneration, in: Hildebrandt, J., Müller, G., Pflingsten, M. (Eds.), *Lendenwirbelsäule – Ursachen, Diagnostik Und Therapie von Rückenschmerzen*. Urban & Fischer, München, pp. 98–106.

Nitz, W.R., Reimer, P., 1999. Contrast mechanisms in MR imaging. *Eur. Radiol.* 9, 1032–1046.

<https://doi.org/10.1007/s003300050789>

Ozawa, T., Ohtori, S., Inoue, G., Aoki, Y., Moriya, H., Takahashi, K., 2006. The degenerated lumbar intervertebral disc is innervated primarily by peptide-containing sensory nerve fibers in humans. *Spine* 31, 2418–2422.

<https://doi.org/10.1097/01.brs.0000239159.74211.9c>

Patterson, C.C., Dahlquist, G.G., Gyürüs, E., Green, A., Soltész, G., EURODIAB Study Group, 2009. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet Lond. Engl.* 373, 2027–2033.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7)

Pfirrmann, C.W., Metzdorf, A., Zanetti, M., Hodler, J., Boos, N., 2001. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 26, 1873–1878.

<https://doi.org/10.1097/00007632-200109010-00011>

Rajasekaran, S., Venkatadass, K., Naresh Babu, J., Ganesh, K., Shetty, A.P., 2008. Pharmacological enhancement of disc diffusion and differentiation of healthy, ageing and degenerated discs : Results from in-vivo serial post-contrast MRI studies in 365 human lumbar discs. *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.* 17, 626–643.  
<https://doi.org/10.1007/s00586-008-0645-6>

Reinehr, T., 2013. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J. Diabetes* 4, 270–281.  
<https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.270>

Reiser, M., Bartenstein, P. (Eds.), 2011. *Radiologie: 110 Tabellen, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed, Duale Reihe.* Thieme, Stuttgart.

Roglic, G., World Health Organization (Eds.), 2016. *Global report on diabetes.* World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Rosenbauer, J., Neu, A., Rothe, U., Seufert, J., Holl, R.W., 2019. Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Journal of Health Monitoring.*  
Rumpf, H.-J., 2010. Was ist ein Odds Ratio? *PPmP - Psychother. - Psychosom. - Med. Psychol.* 60, 190–191.  
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1248432>

Russo, F., Ambrosio, L., Ngo, K., Vadalà, G., Denaro, V., Fan, Y., Sowa, G., Kang, J.D., Vo, N., 2019. The Role of Type I Diabetes in Intervertebral Disc Degeneration. *Spine* 44, 1177–1185.  
<https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003054>

Sakellaridis, N., 2006. The influence of diabetes mellitus on lumbar intervertebral disk herniation. *Surg. Neurol.* 66, 152–154.  
<https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.01.019>

Samartzis, D., Karppinen, J., Mok, F., Fong, D.Y.T., Luk, K.D.K., Cheung, K.M.C., 2011. A population-based study of juvenile disc degeneration and its association with overweight and obesity, low back pain, and diminished functional status. *J. Bone Joint Surg. Am.* 93, 662–670.  
<https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01568>

Schmidt, H., Kettler, A., Rohlmann, A., Claes, L., Wilke, H.-J., 2007. The risk of disc prolapses with complex loading in different degrees of disc degeneration - a finite element analysis. *Clin. Biomech. Bristol Avon* 22, 988–998.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2007.07.008>



Seissler, J., Feghelm, N., Then, C., Meisinger, C., Herder, C., Koenig, W., Peters, A., Roden, M., Lechner, A., Kowall, B., Rathmann, W., 2012. Vasoregulatory peptides pro-endothelin-1 and pro-adrenomedullin are associated with metabolic syndrome in the population-based KORA F4 study. *Eur. J. Endocrinol.* 167, 847–853.

<https://doi.org/10.1530/EJE-12-0472>

Sharma, P., Balhara, Y., 2016. Opioid use and diabetes: An overview. *J. Soc. Health Diabetes* 04, 006–010.

<https://doi.org/10.4103/2321-0656.176570>

Sivan, S.S., Wachtel, E., Roughley, P., 2014. Structure, function, aging and turnover of aggrecan in the intervertebral disc. *Biochim. Biophys. Acta* 1840, 3181–3189.

<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.07.013>

Solovieva, S., Kouhia, S., Leino-Arjas, P., Ala-Kokko, L., Luoma, K., Raininko, R., Saarela, J., Riihimäki, H., 2004. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiol. Camb. Mass* 15, 626–633.

<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000135179.04563.35>

Stein, G., Eysel, P., Scheyerer, M.J. (Eds.), 2019. *Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie Wirbelsäule*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

<https://doi.org/10.1055/b-006-149533>

Swärd, L., Hellstrom, M., Jacobsson, B., Nyman, R., Péterson, L., 1990. Acute injury of the vertebral ring apophysis and intervertebral disc in adolescent gymnasts. *Spine* 15, 144–148.

<https://doi.org/10.1097/00007632-199002000-00021>

Taimela, S., Kujala, U.M., Salminen, J.J., Viljanen, T., 1997. The prevalence of low back pain among children and adolescents. A nationwide, cohort-based questionnaire survey in Finland. *Spine* 22, 1132–1136.

<https://doi.org/10.1097/00007632-199705150-00013>

Takahashi, M., Haro, H., Wakabayashi, Y., Kawa-uchi, T., Komori, H., Shinomiya, K., 2001. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. *J. Bone Joint Surg. Br.* 83, 491–495.

<https://doi.org/10.1302/0301-620x.83b4.11617>

Takahashi, Y., Yasuhiko, Y., Takahashi, J., Takada, S., Johnson, R.L., Saga, Y., Kanno, J., 2013. Metameric pattern of intervertebral disc/vertebral body is generated independently of Mesp2/Ripply-mediated rostro-caudal patterning of somites in the mouse embryo. *Dev. Biol.* 380, 172–184.

<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2013.05.020>

Teraguchi, M., Yoshimura, N., Hashizume, H., Muraki, S., Yamada, H., Minamide, A., Oka, H., Ishimoto, Y., Nagata, K., Kagotani, R., Takiguchi, N., Akune, T., Kawaguchi, H., Nakamura, K., Yoshida, M., 2014. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 104–110.  
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.019>

Teraguchi, M., Yoshimura, N., Hashizume, H., Muraki, S., Yamada, H., Oka, H., Minamide, A., Ishimoto, Y., Nagata, K., Kagotani, R., Tanaka, S., Kawaguchi, H., Nakamura, K., Akune, T., Yoshida, M., 2016. Metabolic Syndrome Components Are Associated with Intervertebral Disc Degeneration: The Wakayama Spine Study. *PloS One* 11, e0147565.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147565>

Teraguchi, M., Yoshimura, N., Hashizume, H., Yamada, H., Oka, H., Minamide, A., Nagata, K., Ishimoto, Y., Kagotani, R., Kawaguchi, H., Tanaka, S., Akune, T., Nakamura, K., Muraki, S., Yoshida, M., 2017. Progression, incidence, and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 25, 1122–1131.  
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.001>

Urban, J.P., McMullin, J.F., 1988. Swelling pressure of the lumbar intervertebral discs: influence of age, spinal level, composition, and degeneration. *Spine* 13, 179–187.  
<https://doi.org/10.1097/00007632-198802000-00009>

Urban, J.P.G., Smith, S., Fairbank, J.C.T., 2004. Nutrition of the intervertebral disc. *Spine* 29, 2700–2709.  
<https://doi.org/10.1097/01.brs.0000146499.97948.52>

Varlotta, G.P., Brown, M.D., Kelsey, J.L., Golden, A.L., 1991. Familial predisposition for herniation of a lumbar disc in patients who are less than twenty-one years old. *J. Bone Joint Surg. Am.* 73, 124–128.

Wada, K., Tanaka, T., Kumagai, G., Kudo, H., Asari, T., Chiba, D., Ota, S., Kamei, K., Takeda, O., Nakaji, S., Ishibashi, Y., 2018. A study of the factors associated with cervical spinal disc degeneration, with a focus on bone metabolism and amino acids, in the Japanese population: a cross sectional study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 19, 153.  
<https://doi.org/10.1186/s12891-018-2055-1>

Wei, X., Gengwu, L., Chao, C., Yifan, L., Shang, S., Ruixi, H., Yunhan, J., Xiaodong, Z., Zhikun, L., 2018. Correlations between the sagittal plane parameters of the spine and pelvis and lumbar disc degeneration. *J. Orthop. Surg.* 13, 137.  
<https://doi.org/10.1186/s13018-018-0838-6>

Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B., 2009. *Wie funktioniert MRI?* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-540-89573-2>

Wilkinson, K.D., Lee, K.M., Deshpande, S., Duerksen-Hughes, P., Boss, J.M., Pohl, J., 1989. The neuron-specific protein PGP 9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase. *Science* 246, 670–673.  
<https://doi.org/10.1126/science.2530630>

Yaman, M.E., Kazancı, A., Yaman, N.D., Baş, F., Ayberk, G., 2017. Factors that influence recurrent lumbar disc herniation. *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi* 23, 258–263.  
<https://doi.org/10.12809/hkmj164852>

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die vorliegende Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter der Betreuung von Prof. Dr. Mike Notohamiprodjo und Dr. Sven S. Walter durchgeführt.

Die KORA-Studie wird vom Helmholtz Zentrum München geleitet. Die Konzeption der hier vorliegenden Arbeit erfolgte durch Prof. Dr. Mike Notohamiprodjo, Dr. Sven S. Walter und mich, Christian Klinger.

Die Auswertung der Bilder (Bewertung der Bandscheiben mittels Pfirrmann-Score, die Erfassung von Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen, sowie die Bestimmung der Konvexität und des Cobb-Winkels bei Skoliosen) erfolgte durch mich, Christian Klinger. Auch die Intrarater-Daten wurden durch mich erhoben. Prof. Dr. Mike Notohamiprodjo und Dr. Sven S. Walter ermittelten die Interrater-Daten. Das Konsensus-Reading wurde von Dr. Sven S. Walter und mir durchgeführt.

Die klinischen Kovariablen, die für die statistische Auswertung benötigt wurden, waren im Vorhinein im Rahmen der KORA-Studie erhoben worden und standen in der Datenbank bereit.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. rer. med. Roberto Lorbeer, Mitarbeiter des Instituts für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, im Rahmen der Datenauswertung für die geplante wissenschaftliche Publikation als Teil der KORA-Studie nach Entwicklung durch mich, Christian Klinger und Dr. Sven S. Walter. Die Tabellen wurden von mir, teils in Zusammenarbeit mit Dr. Sven S. Walter, entworfen. Die Abbildungen 4, 7 und 8 wurden von mir erstellt. Die restlichen Abbildungen entstammen den angegebenen Quellen.

Die Literaturrecherche für die hier vorliegende Arbeit habe ich selbstständig durchgeführt.

Ich versichere, die hier vorliegende Arbeit selbstständig verfasst zu haben (Korrekturen und Anregungen durch Dr. Sven S. Walter) und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 20.08.2020

Christian Klinger

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Mike Notohamiprodjo für die Ermöglichung dieser Dissertation und für seine Unterstützung während des Projektes. In selber Weise danke ich meinem Betreuer Dr. Sven Stephan Walter, der immer für mich erreichbar war und, wenn notwendig, engagiert mit Rat und Tat zur Seite stand. Des Weiteren danke ich Dr. rer. med. Roberto Lorbeer für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Ein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Helmholtz Zentrum München, sowie allen anderen Mitwirkenden an der KORA-MRT-Studie, die die hier vorliegende Arbeit erst möglich gemacht haben.

Ich danke meinen Eltern und meinen Schwestern für ihre Unterstützung und dafür, dass sie immer für mich da sind.

Ganz besonders danke ich auch meiner Frau Carmen für ihre Liebe, ihre Zeit und Geduld und ihre wertvollen Beiträge bei der Erstellung dieser Arbeit.