

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Neuropathologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Werner Paulus

Die Chondrokalzinose der Bandscheibe – Klinische Korrelate

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Jana Wagner-Hülsbusch
geb. Wagner

aus Kustanaj, Kasachstan

2020

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. Frank U. Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Werner Paulus

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Holling

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2020

Aus dem Universitätsklinikum Münster - Institut für Neuropathologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Werner Paulus
Referent: Univ.-Prof. Dr. Werner Paulus
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Holling

Zusammenfassung

Die Chondrokalzinose der Bandscheibe – Klinische Korrelate

Wagner-Hülsbusch, Jana

Einleitung: Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, inwiefern Korrelationen zwischen der Chondrokalzinose in Bandscheibengewebe und den Parametern Eingangsjahr, Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht, Klinik (aus der die Probe stammt), institutsinterner Befunder, spinale Höhe, vorherige Operationen auf selber Höhe, Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen, Diszitis und elastisches Band bestehen. **Material und Methode:** Daten der internen Datenbank für Bandscheibenbefunde des Instituts für Neuropathologie Münster wurden bzgl. der zu untersuchenden Parameter kategorisiert. Insgesamt sind 5431 Befunde aus den Jahren 2012-2016 mittels binär logistischer Regression univariat und multivariat ausgewertet worden. Testresultate mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant bezeichnet. **Ergebnisse:** Die Regressionsergebnisse zeigen, dass die Parameter Eingangsjahr ($p=0,013$), Alter ($p=0,000$), spinale Höhe ($p=0,001$), vorherige Operation auf selber Höhe ($p=0,000$) und Diszitis ($p=0,037$) eine signifikante statistische Korrelation zu Chondrokalzinose in der Bandscheibe aufweisen. Diszitis scheint der einzige Parameter zu sein bei dem statistisch gesehen ein mindernder Effekt bezüglich Chondrokalzinose auftritt. Die restlichen untersuchten Parameter besitzen statistisch gesehen keine relevante Korrelation zu Chondrokalzinose in Bandscheiben. **Diskussion:** Die positive Korrelation zwischen Chondrokalzinose und den oben genannten Parametern kann durch die Literatur vielfach bestätigt werden. Es existieren viele Beobachtungen darüber, dass Kristallablagerungen häufiger vorkommen je älter ein Patient ist. Zervikale und lumbale Bandscheiben sind häufiger betroffen als thorakale. Wenig Evidenz existiert bislang bezüglich der Untersuchung von mehreren Bandscheiben gleichzeitig. Auch wird eine vorherige Operation als ein starker Risikofaktor in der Literatur diskutiert. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen um zu klären, inwieweit Diszitis einen möglicherweise mindernden Effekt auf Kristallablagerungen in Bandscheiben hat. Die Ursache und Entstehung von kristallinen Strukturen in Bandscheiben ist ebenfalls noch nicht geklärt. Theorien dazu betrachten die Rolle von MMP's, Zytokinen, TNF- α , Prostaglandin E2 und Interleukinen. Ob Trauma oder Operation ein Auslöser oder Konsequenz der Kristalle sind wird ebenfalls diskutiert.

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2020

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Die Chondrokalzinose der Bandscheibe – Klinische Korrelate“

im

Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Münster

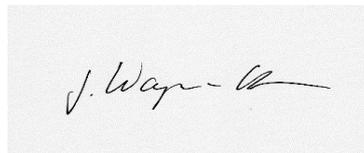
unter Anleitung von

Univ.-Prof Dr. med. Werner Paulus

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 14.02.2020

Ort, Datum



Jana Wagner-Hülsbusch

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildungsverzeichnis..... | v |
| Tabellenverzeichnis..... | vi |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1. Was ist Chondrokalzinose? | 1 |
| 1.2. Fragestellung und Ziel der Analyse | 4 |
| 2. Material und Methode..... | 6 |
| 2.1. Patientenauswahl & Einschlusskriterien..... | 6 |
| 2.2. Datenherkunft..... | 7 |
| 2.3. Statistische Analyse mit SPSS..... | 7 |
| 2.3.1. Univariate Analyse | 8 |
| 2.3.2. Multivariate Analyse, rückwärts | 8 |
| 3. Ergebnisse | 9 |
| 3.1. Patientengut allgemein | 9 |
| 3.2. Univariate Analyse | 9 |
| 3.2.1. Chondrokalzinose und das Eingangsjahr..... | 9 |
| 3.2.2. Chondrokalzinose und das Alter | 11 |
| 3.2.3. Chondrokalzinose und die Klinik..... | 14 |
| 3.2.4. Chondrokalzinose und das Geschlecht | 17 |
| 3.2.5. Chondrokalzinose und der Befunder | 19 |
| 3.2.6. Chondrokalzinose und die spinale Höhe..... | 22 |
| 3.2.7. Chondrokalzinose und vorherige OP auf selber Höhe | 24 |
| 3.2.8. Chondrokalzinose und Diszitis | 26 |
| 3.2.9. Chondrokalzinose und Fibrohistiozytäre Organisation..... | 28 |
| 3.2.10. Chondrokalzinose und Knochen..... | 29 |
| 3.2.11. Chondrokalzinose und Elastisches Band | 31 |
| 3.3. Multivariate Analyse | 33 |
| 3.3.1. Chondrokalzinose und alle patientenspezifischen Parameter..... | 33 |
| 3.3.2. Chondrokalzinose und alle zu untersuchenden Parameter..... | 34 |
| 3.4. Vergleich der univariaten Analysen zur multivariaten Analyse | 36 |
| 3.4.1. Vergleich bei „Eingangsjahr“ | 37 |

| | |
|--|---|
| 3.4.2. Vergleich bei „Alter“ | 37 |
| 3.4.3. Vergleich bei „spinale Höhe“ | 38 |
| 3.4.4. Vergleich bei „vorherige OP selbe Höhe“ | 38 |
| 3.4.5. Vergleich bei „Diszitis“ | 39 |
| 3.4.6. Vergleich bei „Befunder“ | 39 |
| 3.5. Vergleich des Erklärungsgehaltes der beiden multivariaten Modelle | 40 |
| 3.6. Modell zur Berechnung der Chance auf Chondrokalzinose | 42 |
| 4. Diskussion..... | 44 |
| 4.1. Zusammenfassung | 44 |
| 4.2. Material und Methode..... | 44 |
| 4.3. Statistisch relevante Parameter | 45 |
| 4.3.1. Chondrokalzinose und das Eingangsjahr..... | 45 |
| 4.3.2. Chondrokalzinose und das Alter | 46 |
| 4.3.3. Chondrokalzinose und die spinale Höhe..... | 47 |
| 4.3.4. Chondrokalzinose und vorherige Operation auf selber Höhe | 48 |
| 4.3.5. Chondrokalzinose und Diszitis | 50 |
| 4.4. Sonstige Übereinstimmungen und Unterschiede zur Literatur | 50 |
| 4.5. Erklärungsansätze zur Kristallbildung in Bandscheiben aus der Literatur | 51 |
| 4.6. Ausblick | 56 |
| Literaturverzeichnis..... | 58 |
| Lebenslauf | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| Danksagung..... | 63 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1 Bandscheibengewebe unter Lichtmikroskop; HE-Färbung; mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Neuropathologie Münster | 3 |
| Abb. 2 Bandscheibengewebe unter Polarisationsmikroskop; HE-Färbung; mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Neuropathologie Münster..... | 4 |
| Abb. 3 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose 2012-2016 in % | 11 |
| Abb. 4 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Altersgruppen in % | 13 |
| Abb. 5 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Kliniken | 17 |
| Abb. 6 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Geschlechter in % | 18 |
| Abb. 7 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Befunder in % | 21 |
| Abb. 8 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die spinale Höhe in % | 24 |
| Abb. 9 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von vorheriger Operation in selber Höhe in % | 26 |
| Abb. 10 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von Diszitis in % | 27 |
| Abb. 11 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abh. von fibrohistiozytärer Organisation in % | 29 |
| Abb. 12 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von Knochenanteilen in % | 31 |
| Abb. 13 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit vom elastischen Band in % | 32 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tab. 1 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des Eingangsjahres..... | 9 |
| Tab. 2 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Eingangsjahr..... | 10 |
| Tab. 3 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des Alters..... | 12 |
| Tab. 4 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter | 13 |
| Tab. 5 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Klinik..... | 14 |
| Tab. 6 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Klinik..... | 15 |
| Tab. 7 In Schritt 2 entfernte Variablen: Klinik..... | 16 |
| Tab. 8 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des Geschlechts..... | 17 |
| Tab. 9 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Geschlecht. | 18 |
| Tab. 10 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Befunder | 19 |
| Tab. 11 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Befunder | 20 |
| Tab. 12 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Befunder | 20 |
| Tab. 13 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der spinalen Höhe | 22 |
| Tab. 14 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Spinale Höhe..... | 23 |
| Tab. 15 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von vorheriger OP auf selber Höhe | 25 |
| Tab. 16 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Vorherige OP Selbe Höhe | 25 |
| Tab. 17 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Diszitis..... | 26 |
| Tab. 18 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Diszitis..... | 27 |
| Tab. 19 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Fibrohistiozytären Organisation..... | 28 |
| Tab. 20 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Fibrohistiozytäre Organisation | 28 |
| Tab. 21 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von Knochen/Knochenmark/Knochenmehl..... | 30 |
| Tab. 22 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Knochen, Knochenmehl, Knochenmark..... | 30 |
| Tab. 23 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des elastischen Bands | 31 |
| Tab. 24 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Elastisches Band..... | 32 |

| | |
|---|----|
| Tab. 25 Variablen: Spinale Höhe, Alter, Geschlecht, Elastisches Band, Knochen, Knochenmehl/-mark, Fibrohistiozytäre Organisation, Diszitis, Vorherige OP selbe Höhe..... | 33 |
| Tab. 26 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Eingangsjahr, Alter, Spinale Höhe, Klinik, vorherige OP selbe Höhe, Diszitis, Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen/ Knochenmehl/ Knochenmark, Elastisches Band, Geschlecht, Befunder | 35 |
| Tab. 27 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Eingangsjahr“ | 37 |
| Tab. 28 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Alter“ | 37 |
| Tab. 29 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „spinale Höhe“ | 38 |
| Tab. 30 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „vorherige OP selbe Höhe“ | 38 |
| Tab. 31 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Diszitis“ | 39 |
| Tab. 32 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Befunder“ | 40 |

1. Einleitung

1.1. Was ist Chondrokalzinose?

Aus dem rheumatologischen Formenkreis sind viele verschiedene Kristallarthropathien bekannt. Diese Erkrankungen sind charakterisiert von Kristallablagerungen im artikulären Gewebe und daraus resultierenden Beschwerden. Zu den bekanntesten Vertretern dieser Art zählt die Gicht. Bei Gicht handelt es sich um eine Erkrankung des Purinstoffwechsels, bei der es zu vermehrter Harnsäureproduktion kommt. Dadurch kommt es zu einer Ablagerung von Natriummonourat, welches sich in Gelenken, Schleimbeuteln, Sehnenscheiden oder den ableitenden Harnwegen anreichert und zu einer Entzündungsreaktion führt. Ursächlich dafür ist eine hohe Purinzufuhr in der Nahrung, Leukose, verringerte renale Harnsäureausscheidung oder Zytostatikatherapie. Auch eine familiäre hereditäre Hyperurikämie wird beschrieben. Charakteristikum der Gicht sind der Befall des Großzehengrundgelenks und weiteren Gelenken, die Deformation und Zerstörung dieser Gelenke und die Ausbildung von sogenannten Gichttophi. Letztere finden sich vor allem in Weichteilen und in knöchernen Anteilen und sind als subkutane Knoten am betroffenen Gelenk erkennbar. Ein typischer Gichtanfall ist gekennzeichnet durch Überwärmung, Rötung, Schwellung und Schmerzen im betroffenen Gelenk. Die Diagnose der Gicht setzt den Nachweis von nadelförmigen Natriummonourat Kristallen voraus, welche im polarisierten Licht eine Doppelbrechung aufweisen. Weiteres Merkmal hierbei ist das Vorhandensein von stark entzündlichem Gewebe unter dem Mikroskop. Kommen Arthropathie und Hyperurikämie zusammen spricht man vom klinischen Bild der Gicht. (48,57)

Auch die Chondrokalzinose zählt zu den sogenannten Kristallablagerungserkrankungen. Hierbei handelt es sich um die Ablagerung von Kalziumpyrophosphatkristallen in Gelenkknorpel, Synovialmembranen, Menisken und Ligamenten. (17,19)

Im internationalen Sprachgebrauch nutzt man die Bezeichnung „calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD)“ als allgemeinen Oberbegriff für jegliche Ausprägungen der Chondrokalzinose. (50) Rosenthal und Ryan (2001) definierten diesbezüglich vier ätiologische Klassifikationen für CPP Erkrankungen: eine hereditäre - familiäre Form, eine idiopathische Form, eine aufgrund von metabolischen Vorerkrankungen resultierende Form und eine aufgrund von Trauma oder Operation entstandene Form der Chondrokalzinose. (44) In der

deutschen Literatur unterscheidet man zwischen zwei Ausprägungen von Chondrokalzinose, die primäre und sekundäre Chondrokalzinose. Zu der primären Form zählen die Pseudogicht, Kristallsynovitis, Pyrophosphatarthropathie, und die „calcium pyrophosphate deposition disease“ CPPD. (17,29) Sporadisch, idiopathisch auftretende Gelenksbeschwerden zusammen mit klinisch-radiologischen Symptomen sprechen in der Regel für eine primäre Chondrokalzinose. Der Kristallbefall beschränkt sich auf Faser- und Hyalinknorpel sowie periartikuläre Strukturen. Typische Beschwerden ähneln den Symptomen eines akuten Gichtanfalls. Dazu zählen das plötzliche Auftreten von starken Schmerzen, Überwärmung, Rötung und Schwellung am betroffenen Gelenk. (21) Aus diesem Grund wird diese Form der Chondrokalzinose auch Pseudogicht genannt. (17,29) Die Ablagerungen finden sich vor allem in den großen und kleinen peripheren Gelenken wie Knie, Hüfte, Schulter, Hände, Ellbogen oder Sprunggelenke. (21,52,54) Auch eine familiäre Häufung wird in der Literatur diskutiert. Die hereditäre Form einer Chondrokalzinose ist jedoch eher selten. (19,21,52)

Bei der sekundären Form der Chondrokalzinose beobachtet man die Assoziation zu anderen Erkrankungen. Diese symptomatische Chondrokalzinose kann Ausdruck einer Hämochromatose, eines Hyperparathyreoidismus oder einer Hypophosphatasie sein. Hypomagnesiämie, Ochronose und Morbus Wilson sind weitere mögliche Ursachen für die klinische Assoziation zur Chondrokalzinose. (17,21,29,37,54) In diesen Fällen ist die Kristallablagerung demnach ein Symptom der Vorerkrankung.

Im Unterschied zu dem Großteil der Autoren, welche Chondrokalzinose, Pseudogicht und Kristallarthritis synonym verwenden, beschreiben einige Chondrokalzinose als rein radiologischen Terminus. (45,52,54) Betrachtet man das Wort selbst setzt es sich zusammen aus dem Griechischen Wort *Chondron* = Knorpel und *Kalzinose* = Verkalkung. (31) Genau genommen ist mit dem Ausdruck Chondrokalzinose also nur eine Verkalkung des Faserknorpels und des hyalinen Knorpels gemeint. (5) Diese Verkalkungen findet man in der radiologischen Diagnostik auf dem Röntgen- oder MRT-Bild. Eine weitere Option Chondrokalzinose zu diagnostizieren kann die Begutachtung von Knorpelgewebe oder Gelenksflüssigkeit mithilfe eines Polarisationsmikroskops sein. (54) Einzig der Nachweis von doppeltbrechenden Kristallen unter dem Polarisationsmikroskop dient als diagnostischer Hinweis auf eine tatsächliche Kristallablagerungskrankheit. (21,52,54,57) Die Eigenschaft der Doppelbrechung ist spezifisch bei Kalziumpyrophosphatkristallen vertreten. (17) Neben diesen können aber auch weitere Kristalltypen, zum Beispiel Harnsäurekristalle, zeitgleich in einer

Probe auftreten und im Polarisationsmikroskop sichtbar werden. Kalziumpyrophosphatkristalle werden als rhomboid-förmig bis stäbchenförmig beschrieben, was die Unterscheidung zu Harnsäurekristallen erleichtert, welche länger und nadelförmiger erscheinen. (50) Kalziumpyrophosphatkristalle zeigen zudem eher eine bläuliche Farbe, während Harnsäurekristalle eher gelblich sind. (47) Nach wie vor ist die Ätiologie der Chondrokalzinose bzw. der Kristallablagerungen in Bandscheiben unbekannt. (5)

Die untenstehende Abbildung 1 zeigt einen typischen Bandscheibenbefund aus dem neuropathologischen Institut Münster unter dem Lichtmikroskop.

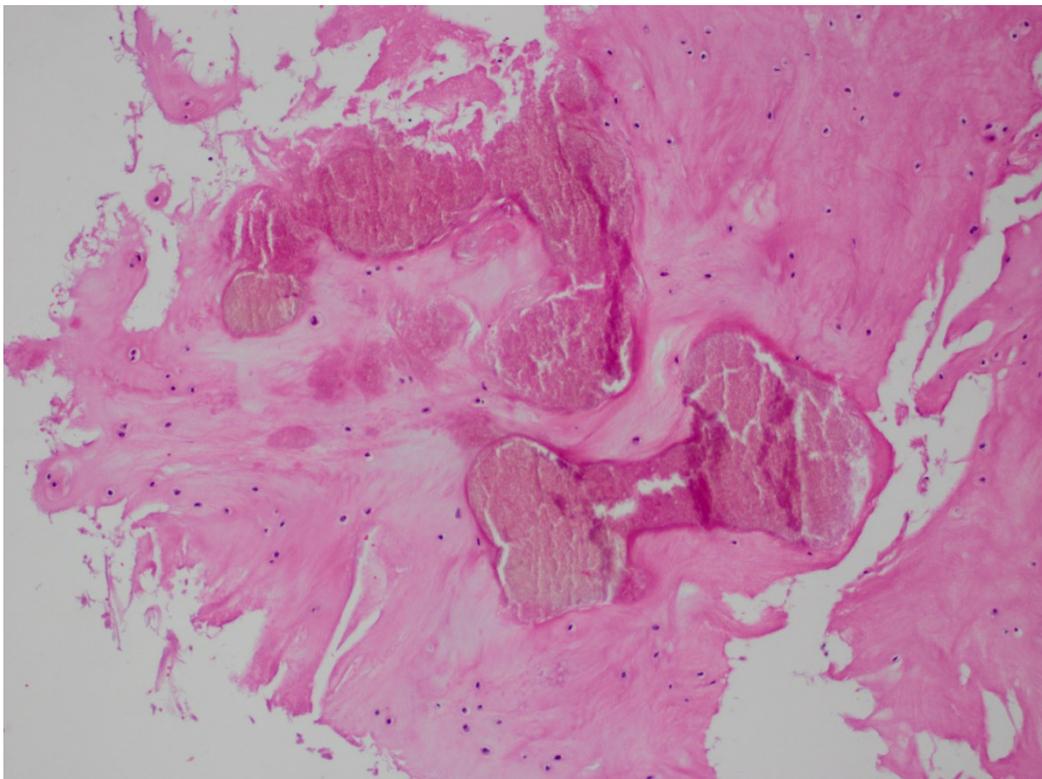


Abb. 1 Bandscheibengewebe unter Lichtmikroskop; HE-Färbung; mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Neuropathologie Münster



Abb. 2 Bandscheibengewebe unter Polarisationsmikroskop; HE-Färbung; mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Neuropathologie Münster

Abbildung 2 zeigt eine Bandscheibe unter dem Polarisationsmikroskop. Auffällig hierbei sind die multiplen kleinen Ansammlungen von hellen Bereichen (Pfeil). Diese Bereiche sind Kristallablagerungen, die im polarisierten Licht doppelbrechende Eigenschaften haben und sich daher auf dieser Abbildung so darstellen. Wenn in der Befundung einer Bandscheibenprobe diese Kristalle zu sehen sind, wird der Befund mit der zusätzlichen Diagnose „Chondrokalzinose“ versehen.

1.2. Fragestellung und Ziel der Analyse

Das grundlegende Ziel der Arbeit ist es die Korrelation von dem Auftreten von Chondrokalzinose zu verschiedenen (klinischen) Parametern zu untersuchen und so zum Verständnis der CPPD beizutragen. Dazu wird auf die Datenbank des Instituts für Neuropathologie Münster auf die Jahre 2012-2016 zurückgegriffen. Jedes Jahr werden dort im Schnitt 1086,2 Bandscheibenproben aus vielen verschiedenen Kliniken Deutschlands zusammengetragen. Diese Proben werden von Neuropathologen standardisiert untersucht

und in eine institutsinterne Datenbank (Nexus) aufgenommen. Bei der mikroskopisch-histologischen Befundung fallen immer wieder Befunde mit doppelbrechenden Kristallen auf, welche unter dem Polarisationsmikroskop sichtbar werden. Hierbei gehen die Befunder des Instituts stets von einer in der Bandscheibe enthaltenen Chondrokalzinose aus und orientieren sich somit an der Literatur (Quellen). Diese Befunde werden mit der zusätzlichen Diagnose „degeneriertes Bandscheibengewebe mit Chondrokalzinose“ aufgeführt. Diese Arbeit untersucht das Auftreten eben dieser Diagnose. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sich die beobachteten Kristallablagerungen der Bandscheibe stark von dem bisherigen beschriebenen Auftreten von Chondrokalzinose bzw. Pseudogicht in anderen Gelenken und Geweben unterscheiden. Zum einen enthalten die Bandscheiben keine inflammatorischen Merkmale, wie es sonst für eine Pseudogicht üblich sein kann. Zum anderen berichten Autoren von einer eher seltenen spinalen Manifestation, welche zumeist klinisch stumm verläuft und häufig nur ein radiologischer Zufallsbefund ist. (21,23,50)

Auch die Kristallformation in Bandscheiben unterscheidet sich von Kalziumpyrophosphat-kristallablagerungen in von Pseudogicht betroffenem Gewebe. Die Kristalle, welche das Merkmal der Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop zeigen, weisen zunehmend eher rhomboide Formen auf. Eine Variation von unterschiedlicher Größe und Morphologie der Kristalle beschreiben Gruber et al. sowie Lee et al. (24,33)

Die statistische Korrelationsanalyse der Arbeit analysiert mit welchen klinischen und nicht-klinischen Parametern die Chondrokalzinose in Bandscheiben korreliert. Hervorzuheben ist hierbei, dass im Zuge dessen einzelne Parameter, welche vormals in der Literatur für sich allein diskutiert und analysiert wurden, hier parallel mit anderen Parametern analysiert und getestet werden. Untersucht werden elf Parameter die sich im Rahmen der Befundung ergeben: Eingangsjahr, Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht, Klinik, institutsinterner Befunder, spinale Höhe, vorherige Operationen auf selber Höhe, Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen, Diszitis und elastisches Band. Diese werden statistisch mittels Regressionsanalyse erfasst. Signifikante und damit statistisch im Zusammenhang zu Chondrokalzinose der Bandscheibe stehende Parameter werden im Kontext wissenschaftlicher Literatur diskutiert. Letztlich wird auch die Hypothese diskutiert, ob es sich in den untersuchten Bandscheiben überhaupt um eine Chondrokalzinose handelt und welche Ursachen für kristalline Ablagerungen in menschlichen Bandscheiben infrage kommen.

2. Material und Methode

2.1. Patientenauswahl & Einschlusskriterien

Die zu untersuchenden Patientendaten wurden der institutsinternen Datenbank „Nexus“ aus dem Institut für Neuropathologie Münster entnommen. Die Suche konzentrierte sich ausschließlich auf Befunde der Jahre 2012 bis 2016 (01.01.2012-31.12.2016). Unter Eingabe des Suchkriteriums „Chondrokalzinose“ und mit dem Vermerk, dass nur Befunde von Bandscheibenproben gefiltert werden, konnte eine große Menge an Befunden dargestellt werden. Insgesamt sind 5431 Befunde in die mittels einer Microsoft Excel® (2010, Microsoft Corporation) Tabelle erstellten Datenbank aufgenommen worden. Es wurden nur Befunde aufgenommen welche die Einschlusskriterien erfüllen konnten. Jeder Befund sollte eine genaue Information zu folgenden Parametern aussagen können:

- das Eingangsjahr des Befundes
- das Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt
- das Geschlecht des Patienten
- die Klinik aus der der Befund stammt
- der institutsinterne Befunder der Probe
- die spinale Höhe aus der die Probe stammt
- sind vorherige Operationen an derselben Stelle bekannt
ja/nein
- histologisch gesichert: Chondrokalzinose ja/nein
- histologisch gesichert: Fibrohistiozytäre Organisation ja/nein
- histologisch gesichert: Knochen, Knochenmark, Knochenmehl
ja/nein
- histologisch gesichert: Elastisches Band ja/nein

Es wurden nur die Befunde in die Untersuchung mit einbezogen, bei denen alle relevanten Informationen vollständig zu entnehmen waren. Befunde bei denen zu mindestens einem Parameter keine Aussage getroffen werden konnte wurden nicht berücksichtigt. Von insgesamt 5759 in der Datenbank gefundenen Befunden mit den Suchkriterien „Bandscheibe“ und „Chondrokalzinose“ konnten 5431 in die Untersuchung übernommen werden. Das entspricht 94,35% der Bandscheibenbefunde in den Jahren 2012-2016.

2.2. Datenherkunft

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Datenerhebung Patientendaten aus der institutsinternen Datenbank verwendet. Mithilfe des Institutsprogramms „Nexus“, welches das Arbeitsprogramm und eine Datenbank für sämtliche Befunde des Instituts für Neuropathologie darstellt, wurde gezielt nach dem Einschlusskriterium „Chondrokalzinose“ innerhalb der Bandscheibenbefunde gesucht. Die Befunde werden als Gewebeproben von unterschiedlichen Kliniken aus Deutschland dem Institut für Neuropathologie nach einer Bandscheiben Operation zugesandt. Die Proben werden standardisiert befundet und als elektronischer Befund im „Nexus“ gespeichert. Jeder Befund entspricht einer im Institut examinieren Gewebeprobe einer oder mehrerer Bandscheiben und enthält wesentliche Informationen über die Patientendaten, die klinische Angabe der Gewebeprobe, einen makroskopischen Befund, einen histologischen Befund, eine Beurteilung durch einen Facharzt für Neuropathologie sowie die abschließende Diagnose.

2.3. Statistische Analyse mit SPSS

Die gesammelten Daten wurden mithilfe einer Excel Tabelle kategorisiert dargestellt. Um Zusammenhänge zwischen der Zielgröße, der Chondrokalzinose und den restlichen Parametern zu untersuchen empfiehlt sich eine binär logistische Regression mit der Software SPSS (Version IBM SPSS Statistics 24, Jahr 2016). Die binär logistische Regression ist insbesondere bei Untersuchungen sinnvoll bei denen ein Zusammenhang zwischen einer Zielgröße, hier die Chondrokalzinose, und einem oder mehreren weiteren Parametern, der sogenannten Variable, ermittelt werden soll. Das Ziel der Untersuchung ist eine statistisch signifikante Korrelation aufzuzeigen zwischen der Zielgröße und den Parametern. (30) Um die Ergebnisse der Analyse anschaulich darzustellen werden Grafiken wie Histogramme verwendet. So lassen sich die Untersuchungsergebnisse einfach und konkret zusammenfassen. (6)

Alle Analysen sind explorativ. Explorative Datenanalyse ist vor allem dann sinnvoll, wenn wenig Wissen über die Korrelation von unterschiedlichen Daten vorhanden ist. (27,41)

Testresultate mit einem p-Wert $\leq 0,05$ (lokales Signifikanzniveau) werden als statistisch auffällig bezeichnet. Das Odds Ratio (Quotenverhältnis) wird für jede Analyse und jede Variable einzeln angegeben und liegt zwischen 0 und Unendlich. Es wird angenommen, dass ein Odds Ratio ≤ 1 die Chance für das Auftreten der untersuchten Variable erniedrigt und ein Odds Ratio ≥ 1 die

Chance für das Auftreten der untersuchten Variable erhöht. Bei einem Odds Ratio von 1 besteht ein gleiches Quotenverhältnis. (10)

2.3.1. Univariate Analyse

In der univariaten Analyse wird der Zusammenhang zwischen nur zwei Variablen untersucht. Diese sind die zu beschreibende Variable, welche erklärt werden soll, und die abhängige Variable, welche einen potentiellen Erklärungsgehalt besitzt. Die Regressionsanalyse gibt einen Schätzer für die Stärke und Richtung des Zusammenhangs zwischen den beiden Variablen. Anders als eine einfache Korrelationsanalyse gibt die Regressionsanalyse aber auch Bestimmtheitsmaße, wie das Signifikanzniveau, R^2 oder die Likelihood an, um die Güte der erklärenden Variable zu bestimmen. (22)

2.3.2. Multivariate Analyse, rückwärts

Die multivariate Analyse untersucht den Zusammenhang zwischen einer zu erklärenden Variable und mehr als einer abhängigen Variable. In dieser Arbeit wird diese Methode genutzt um ein Modell zur Bestimmung der Chance auf Chondrokalzinose aufzustellen. Liegen mehrere abhängige Variablen vor, ist es möglich von diesen systematisch welche auszuschließen.

In dieser Arbeit wird die Rückwärtssuche (Rückwärts LR) oder auch Rückwärtsselektion im Kontext einer Multivariaten-Logistischen Regression genutzt. Hierbei wird initial angenommen, dass alle vorliegenden Variablen einen relevanten Erklärungsgehalt besitzen. Der Erklärungsgehalt wird hierbei über die Likelihood des Modells als Zielgröße gemessen. Diese Statistik misst den Informationsgehalt des gesamten Modells. (7) Anschließend werden Variablen aus dem Modell entfernt, eine multivariate Analyse durchgeführt und die Änderung in der Likelihood gemessen. Wenn das Modell gemessen an dieser Änderung signifikant schlechter ist, also die Likelihood stark gefallen ist, wird die Variable nicht ausgeschlossen, andernfalls wird diese entfernt. (1)

Prinzipiell sollte bei der multivariaten Analyse darauf geachtet werden in welcher Reihenfolge die Variablen in das Modell aufgenommen werden. Idealerweise sollte es keine hochgradigen Zusammenhänge zwischen den zu untersuchenden Variablen untereinander geben. Diese könnten ansonsten einen Einfluss auf die Gesamtanalyse bewirken. Gibt es keine Zusammenhänge der Variablen spielt die Reihenfolge des Einschlusses keine Rolle (1).

3. Ergebnisse

3.1. Patientengut allgemein

Die Patientendaten wurden aus der „Nexus“ Datenbank entnommen, dem institutsinternen Arbeitsprogramm des Instituts für Neuropathologie Münster. Die Daten werden zunächst mittels einer univariaten logistischen Regression analysiert und im Anschluss in einer multivariaten Analyse untersucht.

Im Folgenden wird Chondrokalzinose in Abhängigkeit verschiedener Variablen untersucht. Unter „Befunde mit Chondrokalzinose“ ist die absolute Zahl der Befunde, welche die Diagnose „Chondrokalzinose“ erhalten haben, bezogen auf die Gesamtanzahl der Probanden, die die entsprechende Ausprägung in der untersuchten Variable besitzen, angegeben. Dahinter findet sich in runden Klammern der prozentuale Anteil ebendieser Befunde bezogen auf die entsprechende Variable.

3.2. Univariate Analyse

3.2.1. Chondrokalzinose und das Eingangsjahr

Im Schnitt sind pro Jahr 1086,2 Bandscheibenbefunde im Institut eingegangen. Davon enthielten durchschnittlich 69 (6,34%) die Diagnose Chondrokalzinose. Die genaue Verteilung der Befunde über die Eingangsjahre ist in der untenstehenden Tabelle und Abbildung 3 dargestellt. Es sind 5431 Beobachtungen in die Untersuchung eingeflossen. Von diesen sind insgesamt 345 Befunde mit Chondrokalzinose in den Jahren 2012-2016 diagnostiziert worden.

| Eingangsjahr | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt (% von 5431) |
|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 2012 | 63 (5,48%) | 1150 (21,17%) |
| 2013 | 52 (5,49%) | 947 (17,44%) |
| 2014 | 62 (5,44%) | 1140 (20,99%) |
| 2015 | 77 (7,28%) | 1057 (19,46%) |
| 2016 | 91 (8,00%) | 1137 (20,94%) |

Tab. 1 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des Eingangsjahres

Im Schnitt wurden pro Jahr 6,3% der Befunde mit der Diagnose Chondrokalzinose versehen. 93,7% beinhalten diese Diagnose demnach nicht. Die meisten Befunde dieser Untersuchung

sind mit 1150 Befunden im Jahr 2012 eingegangen, die wenigsten 2013 mit 947 Befunden. Dennoch ist für jedes Jahr der relative Anteil an der Anzahl der gesamten Befunde mit ca. 20% relativ stabil.

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Eingangsjahr“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 2:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|--------------------------------------|---|---------------|
| Schritt 1a | Eingangsjahr (0, Referenz) = 2012 | 1 / [NA; NA] | 0,028 |
| | Eingangsjahr (1) = 2013 | 1,002 / [0,687; 1,463] | 0,990 |
| | Eingangsjahr (2) = 2014 | 0,992 / [0,692; 1,423] | 0,967 |
| | Eingangsjahr (3) = 2015 | 1,356 / [0,961; 1,912] | 0,083 |
| | Eingangsjahr (4) = 2016 | 1,501 / [1,077; 2,093] | 0,017 |
| | Konstante | 0,058 | 0,000 |

Tab. 2 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Eingangsjahr

Die Ergebnisse zeigen statistische Auffälligkeiten bezüglich des Eingangsjahres der Probe. Insbesondere zeigt die Analyse für die Jahre 2012 und 2016 mit p-Werten von 0,028 und 0,017 eine statistische Auffälligkeit. Es ist ein Anstieg der Diagnosehäufigkeit zwischen den Jahren 2014 und 2015 (+1,84%) und zwischen 2015 und 2016 (+0,72%) zu erkennen. Im direkten Vergleich der Jahre 2012 und 2016 fällt auf, dass sich bei ähnlich hoher Befundzahl die Diagnosehäufigkeit um 2,52% erhöht hat. Dieses Muster ist auch in Abbildung 3, welche die relative Häufigkeit von diagnostizierten Chondrokalzinosefällen über die Jahre zeigt, zu erkennen. Wie die Abbildung zeigt, scheint es besonders in den letzten beiden Jahren vermehrt zu Diagnosen gekommen zu sein. Das Odds Ratio für den Parameter Eingangsjahr unterscheidet sich innerhalb der Jahre und tendiert dazu pro Jahr anzusteigen. Für 2012, welches die Referenz darstellt, liegt es bei 1. Hier wird kein 95% Konfidenzintervall angegeben. Im Jahr 2013 ist es 1,002 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0,687 und 1,463. Für das Jahr 2014 gibt die Analyse ein Odds Ratio von 0,992 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0,692 und 1,423 an. Das Odds Ratio für 2015 liegt bei 1,356 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0,961 und 1,912 und für 2016 bei 1,501 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 1,077 und 2,093. Das Intercept, also die Konstante, für den

Parameter Eingangsjahr wird mit 0,058 angegeben. Damit besteht in der univariaten Analyse eine statistische Korrelation zwischen der Diagnosehäufigkeit von Chondrokalzinose und dem Datum.

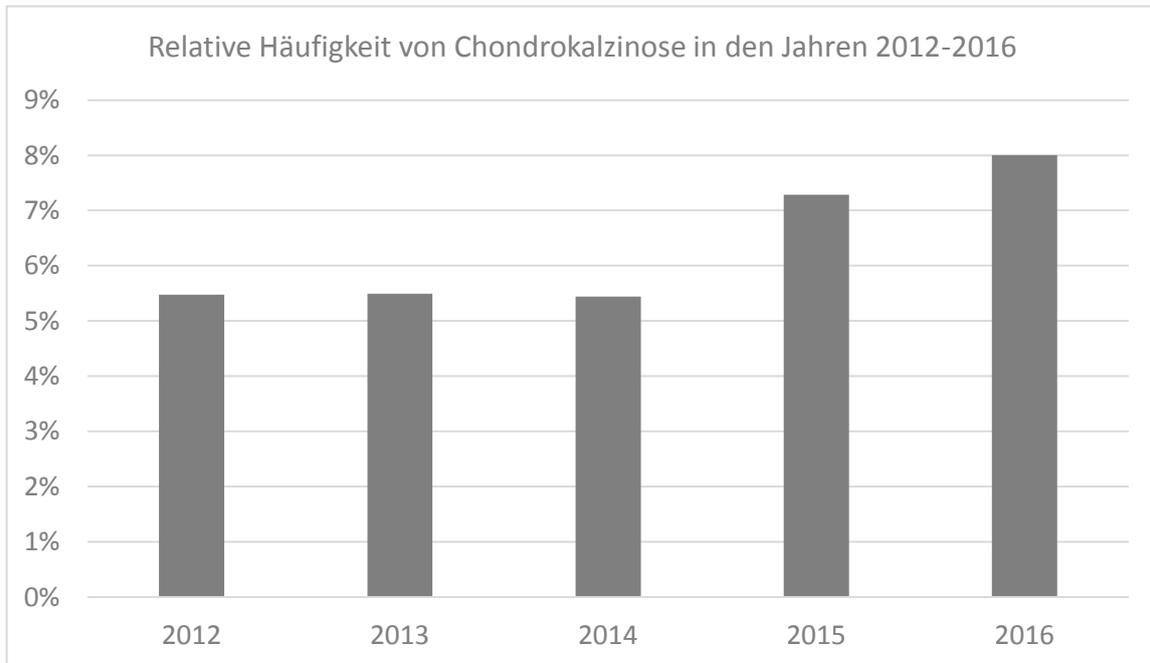


Abb. 3 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose 2012-2016 in %

3.2.2. Chondrokalzinose und das Alter

Die Altersverteilung liegt zwischen 11 und 92 Jahren. Das mittlere Alter beträgt 55,6 Jahre bei einem Median von 55 und einer Standardabweichung von 14,84.

Der einfacheren statistischen Auswertung wegen wurde das Alter in Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bildet die Probanden zwischen 11 und 40 Jahren. Die Einteilung der ersten Gruppe wurde auf Grund der geringen Befundmenge in diesen Altersklassen getroffen. Ab einem Alter von 41 bis zu einem Alter von 80 Jahren wurden die Probanden jeweils in Jahrzehnten zusammengefasst. Damit umfasst die zweite Altersgruppe die 41-50 Jährigen, die dritte Gruppe die 51-60 Jährigen, die vierte Gruppe die 61-70 Jährigen und die fünfte Gruppe die 71-80 Jährigen. Die letzte und sechste Gruppe bilden die 81-100 Jährigen, welche aus denselben Gründen wie die erste Gruppe in der Altersspanne breiter gefasst ist. Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt, dass mit 1332 (24,53%) die Gruppe der 51-60 Jährigen die

meisten eingegangenen Befunde, gefolgt von den 41-50 Jährigen mit 1191 (21,93%), darstellt. Der Anstieg der Befunde verläuft ähnlich einer parabelförmigen Kurve. Denn für die jüngeren und älteren Altersgruppen wurden weniger Befunde aufgenommen als für die mittelalten.

Ein anderes Bild zeigt sich bei der relativen Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Altersgruppen, wie auch Abbildung 4 zeigt. Hier lässt sich ein starker monotoner Anstieg beobachten. So beträgt die relative Häufigkeit in der Gruppe der 11-40 Jährigen 0,79%, in der Gruppe der 51-60 Jährigen 5,56% und in der letzten Altersgruppe der 81-100 Jährigen 18,32%.

| Gruppe | Alter | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt (% von 5431) |
|---------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 0 | 11-40 Jährige | 7 (0,79%) | 888 |
| 1 | 41-50 Jährige | 29 (2,43%) | 1191 |
| 2 | 51-60 Jährige | 74 (5,56%) | 1332 |
| 3 | 61-70 Jährige | 71 (7,51%) | 945 |
| 4 | 71- 80 Jährige | 129 (14,49%) | 890 |
| 5 | 81-100 Jährige | 35 (18,32%) | 191 |

Tab. 3 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des Alters

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Alter“ spiegelt die Beobachtung eines starken Anstiegs von Chondrokalzinosefällen wieder und zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 4:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|--------------------------------|---|---------------|
| Schritt 1a | Altersgruppe (0) (Referenz) | 1 / [NA; NA] | 0,000 |
| | Altersgruppe (1) | 3,140 / [1,369; 7,201] | 0,007 |
| | Altersgruppe (2) | 7,401 / [3,393; 16,142] | 0,000 |
| | Altersgruppe (3) | 10,224 / [4,677; 22,350] | 0,000 |
| | Altersgruppe (4) | 21,338 / [9,912; 45,938] | 0,000 |
| | Altersgruppe (5) | 28,387 / [12,387; 65,053] | 0,000 |

| | | | |
|--|-----------|-------|-------|
| | Konstante | 0,008 | 0,000 |
|--|-----------|-------|-------|

Tab. 4 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter

An den p-Werten lässt sich verdeutlichen, dass jede Altersgruppe statistisch auffällig ist. Anhand der prozentualen Verteilung ist zu erkennen, dass es in der Tat einen kontinuierlichen Anstieg der Befunde mit Chondrokalzinose gibt. Die steigenden Odds Ratios zeigen: Je älter desto häufiger wird Chondrokalzinose diagnostiziert. Demnach hat die Altersgruppe der 41-50 Jährigen im Vergleich zu den 11-40 Jährigen ein 3,14-faches Risiko eine Chondrokalzinose zu haben, was umgerechnet einer Wahrscheinlichkeit von 2,5% entspricht. Das Odds Ratio liegt bei 3,14 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 1,369 und 7,201. Bei den 51-60 Jährigen steigt dieses Risiko bereits auf das 7,4-fache an (5,9%), mit einem Odds Ratio von 7,401 und einem 95% Konfidenzintervall von 3,393 und 16,142. In der Altersgruppe der 61-70 Jährigen ist es das 10,2-fache (8,1%), Odds Ratio bei 10,224 und dem 95% Konfidenzintervall von 4,677 und 22,350, bei den 71-80 Jährigen mehr als doppelt so hoch bei 21,3 (17%), Odds Ratio bei 21,338 mit einem 95% Konfidenzintervall von 9,912 und 45,938. Die 81-100 Jährigen haben mit 28,4 (22,7%) das höchste Risiko eine Chondrokalzinose befundet zu bekommen, hier liegt das Odds Ratio demnach bei 28,387 und einem 95% Konfidenzintervall 12,387 und 65,053. Da Altersgruppe (0) die Referenz darstellt hat sie ein Odds Ratio von 1. Das Alter hat somit laut univariater Analyse eine positive statistische Korrelation zur Chondrokalzinose.

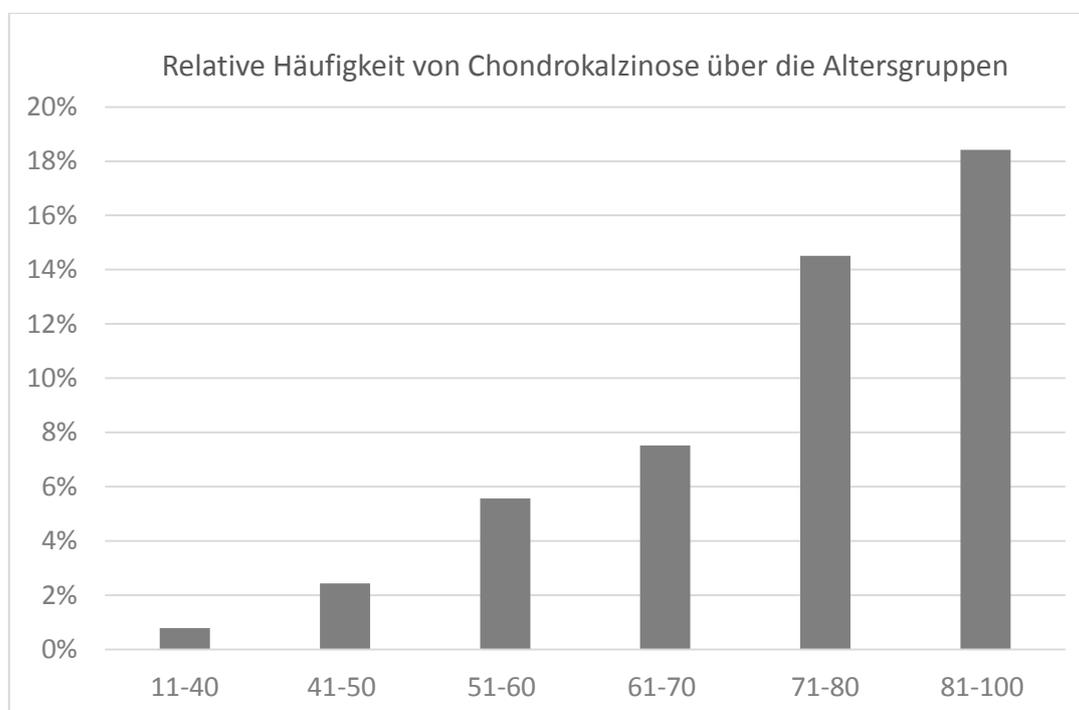


Abb. 4 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Altersgruppen in %

3.2.3. Chondrokalzinose und die Klinik

Das Institut für Neuropathologie hat im untersuchten Zeitraum von 2012-2016 von insgesamt 18 Kliniken aus Deutschland Gewebeproben von Bandscheiben zur Untersuchung erhalten. Die Kliniken werden aus Datenschutzgründen in Tabelle 5 codiert angegeben.

| Codierung für Klinik | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt |
|----------------------|------------------------------|----------------|
| A | 0 | 6 |
| B | 1 (50%) | 2 |
| C | 19 (6,76%) | 281 |
| D | 0 | 9 |
| E | 5 (6,1%) | 82 |
| F | 187 (6%) | 3117 |
| G | 1 (6,67%) | 15 |
| H | 0 | 1 |
| I | 37 (6,86%) | 539 |
| J | 3 (23,08%) | 13 |
| K | 20 (9,8%) | 204 |
| L | 0 | 6 |
| M | 0 | 1 |
| N | 10 (5,59%) | 179 |
| O | 4 (12,9%) | 31 |
| P | 0 | 1 |
| Q | 58 (6,15%) | 943 |
| R | 0 | 1 |

Tab. 5 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Klinik

| Gruppe Klinik | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt (% von 5431) |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 0 (A,B,D,H,J,L,M,P,R) | 4 (10%) | 40 |
| 1 (C) | 19 (6,76%) | 281 |
| 2 (E) | 5 (6,1%) | 82 |
| 3 (F) | 187 (6%) | 3117 (57,39%) |

| | | |
|-------|------------|-----|
| 4 (I) | 37 (6,86%) | 539 |
| 5 (K) | 20 (9,8%) | 204 |
| 6 (N) | 10 (5,59%) | 179 |
| 7 (O) | 4 (12,9%) | 31 |
| 8 (Q) | 58 (6,15%) | 943 |

Tab. 6 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Klinik

Zur besseren Übersicht und statistischen Auswertung wurden die Kliniken mit weniger als 16 zugeschickten Befunden in eine Gruppe 0 zusammengefasst.

Wie Tabelle 6 zeigt, sind die Kliniken nicht alle gleich stark vertreten. So stellt etwa Klinik (3) mit 3117 Befunden über die Hälfte aller in die Untersuchung eingeflossenen Beobachtungen. 187 Befunde enthalten die Diagnose Chondrokalzinose was 6% der Befunde aus Klinik (3) entspricht. Danach folgen die Kliniken (8) und (4) mit 943 und 539 Befunden. Alle anderen Kliniken enthalten für sich genommen weniger als 300 Befunde.

Der prozentuale Anteil der Chondrokalzinosebefunde bei sämtlichen Kliniken mit einer hohen Stichprobenzahl ist geringer als der von Kliniken mit geringer Stichprobenanzahl. Kliniken mit mehr als 50 zugesandten Proben besitzen eine Diagnosehäufigkeit von unter 10%. Dagegen enthalten die Kliniken mit weniger zugesandten Befunden (Gruppe 0, Gruppe 7) im Vergleich prozentual betrachtet mehr Chondrokalzinosed Diagnosen: 4 von 40 (10%) und 4 von 31 (12,9%) Befunde mit Chondrokalzinose. Diesen Zusammenhang spiegelt auch Abbildung 5 wieder.

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Klinik“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 7:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|----------------------|---|---------------|
| Schritt 1a | Klinik (0, Referenz) | 1 / [NA; NA] | 0,432 |
| | Klinik (1) | 0,725 / [0,259; 2,032] | 0,541 |
| | Klinik (2) | 0,649 / [0,179; 2,358] | 0,512 |
| | Klinik (3) | 0,638 / [0,252; 1,619] | 0,345 |
| | Klinik (4) | 0,737 / [0,277; 1,960] | 0,541 |
| | Klinik (5) | 1,087 / [0,389; 3,040] | 0,874 |

| | | | |
|------------|------------|------------------------|-------|
| Schritt 2a | Klinik (6) | 0,592 / [0,193; 1,812] | 0,358 |
| | Klinik (7) | 1,481 / [0,367; 5,981] | 0,581 |
| | Klinik (8) | 0,655 / [0,252; 1,706] | 0,387 |
| | Konstante | 0,100 | 0,000 |
| | Konstante | 0,068 | 0,000 |

Tab. 7 In Schritt 2 entfernte Variablen: Klinik

Nach statistischer Analyse ergibt sich für die Kliniken ein recht homogenes Bild. Keine Klinik ist statistisch auffällig, die Streuung der p-Werte liegt zwischen 0,345 und 0,874. Somit sind alle Koeffizienten insignifikant. Die Variable wird im Verlauf der Analyse vom Programm in einer Rückwärtssuche entfernt. Unter „Schritt 2a“ ist nur die Konstante übrig. Dies bedeutet, dass die Variable keine relevante statistische Bedeutung aufweist. Betrachtet man das Odds Ratio haben die Kliniken unterschiedliche Werte. Für Klinik (0) als Referenz gilt ein Odds Ratio von 1. Für die Kliniken (1), (2), (3), (4), (6), (8) sind Odds Ratios zwischen 0,592 und 0,737 angegeben. Die Kliniken (5) und (7) zeigen ein höheres Odds Ratio mit 1,087 und 1,481. Aber hier reichen die 95% Konfidenzintervalle von 0,389 bis 3,040 bei Klinik (5) und von 0,367 bis 5,981 bei Klinik (7), so dass kein Rückschluss über den Einfluss der Wahl der Klinik getroffen werden kann. Das Intercept liegt im ersten Schritt bei 0,100 mit einem p-Wert von 0,000. Im zweiten Schritt ist die Variable entfernt und das verbliebene Intercept sinkt auf einen Wert von 0,068 mit einem gleichbleibenden p-Wert von 0,000. Insgesamt betrachtet ergibt die univariate Analyse der Klinik keine statistische Korrelation zu Chondrokalzinose.

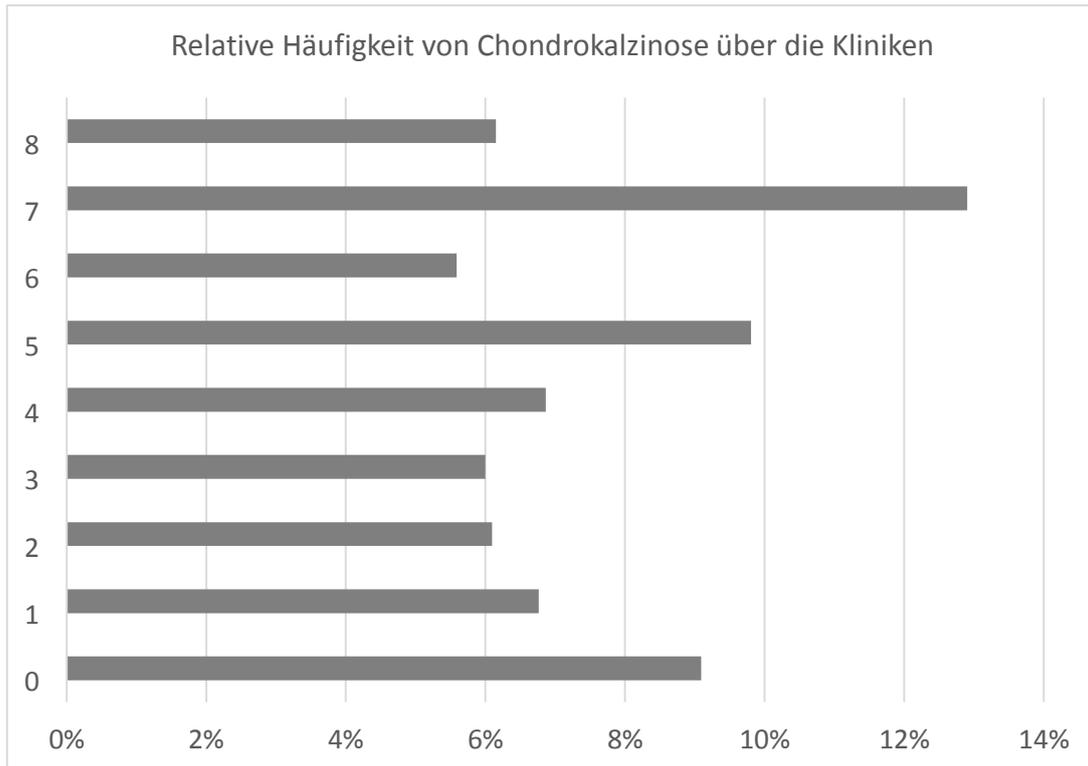


Abb. 5 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Kliniken

3.2.4. Chondrokalzinose und das Geschlecht

Die Befundanzahl teilt sich in 2891 männliche und 2540 weibliche Patienten im oben genannten Zeitraum. Das entspricht einer Verteilung von 53,23% Männeranteil und 46,77% Frauenanteil in dieser Untersuchung. Wie Tabelle 8 und Abbildung 6 zeigen, ähnelt sich die relative Häufigkeit der Befunde mit der Diagnose Chondrokalzinose bei beiden Geschlechtern. Genauer, diese liegt bei 6,19% bei den Männern und 6,54% bei den Frauen. Somit scheint die Verteilung der Chondrokalzinose auf die Geschlechter sehr homogen.

| Geschlecht | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt (% von 5431) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|
| männlich | 179 (6,19%) | 2891 (53,23%) |
| weiblich | 166 (6,54%) | 2540 (46,77%) |

Tab. 8 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des Geschlechts

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Geschlecht“ spiegelt die obigen Beobachtungen wieder und zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 9:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|------------|--|--------|
| Schritt 1a | Geschlecht | 1,059 / [0,852; 1,318] | 0,604 |
| | Konstante | 0,066 | 0,000 |
| Schritt 2a | Konstante | 0,068 | 0,000 |

Tab. 9 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Geschlecht.

Laut statistischer Analyse ist der Parameter „Geschlecht“ nicht statistisch auffällig, der p-Wert liegt bei 0,604 und das Odds Ratio bei 1,059 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0,85 2 und 1,318. Im ersten Schritt beträgt das Intercept 0,066 und der p-Wert 0,000. Durch das Entfernen der Variable in der Analyse (mittels Rückwärtssuche) ändert sich die Konstante im zweiten Schritt auf 0,068 bei gleichbleibendem p-Wert. Somit ergibt sich laut univariater Analyse keine positive Korrelation zwischen dem „Geschlecht“ und Chondrokalzinose.

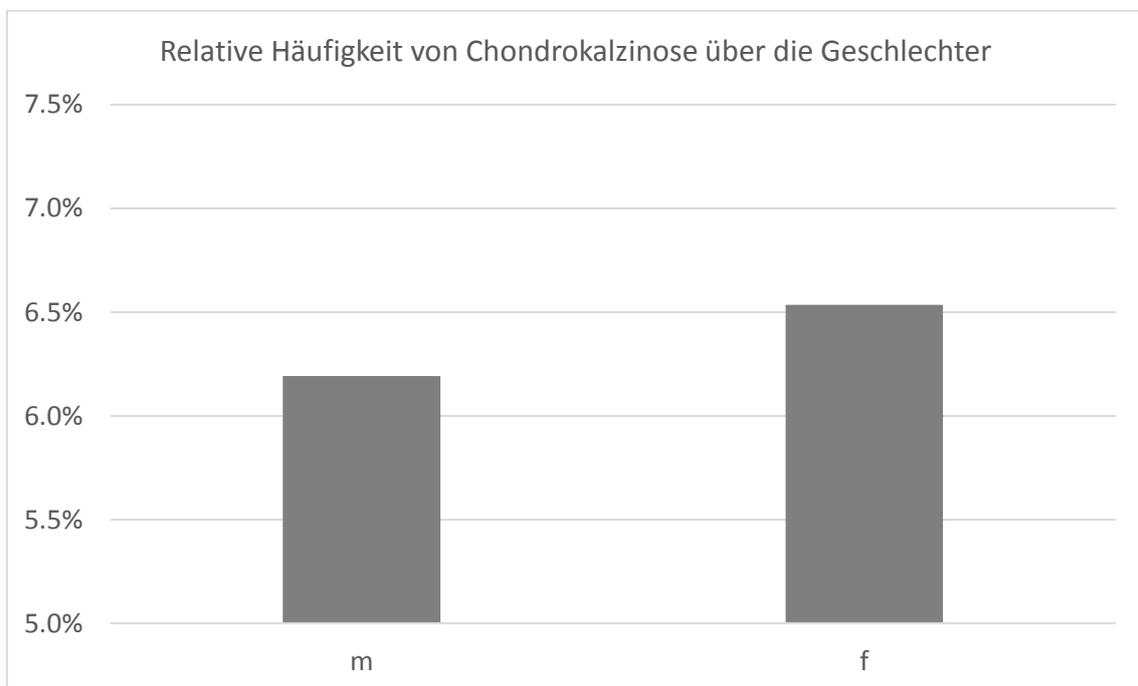


Abb. 6 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Geschlechter in %

3.2.5. Chondrokalzinose und der Befunder

Insgesamt sind 12 Befunder in die Untersuchung eingeflossen. Mit Befunder ist derjenige Arzt gemeint, der den Befund im Institut für Neuropathologie erstellt hat. Der Befunder wird aus Datenschutzgründen ebenfalls codiert in Tabelle 10 angegeben.

| Codierung für Befunder | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt |
|------------------------|------------------------------|----------------|
| A | 3 (5,88%) | 51 |
| B | 18 (5,33%) | 338 |
| C | 92 (8,53%) | 1079 |
| D | 26 (8,67%) | 300 |
| E | 52 (6,72%) | 774 |
| F | 63 (7,01%) | 899 |
| G | 0 | 2 |
| H | 55 (4,41%) | 1246 |
| I | 0 | 1 |
| J | 0 | 5 |
| K | 12 (3,36%) | 357 |
| L | 24 (6,33%) | 379 |

Tab. 10 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Befunder

Zur besseren Übersicht wurden die Befunder mit ≤ 51 Befunden in eine Gruppe 0 zusammengefasst. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der Chondrokalzinosebefunde in Abhängigkeit vom Befunder. Insgesamt liegt die Spanne der relativen Häufigkeit von Befunden mit Chondrokalzinose zwischen 3,36% und 8,67%. Dabei fällt auf, dass die Diagnosehäufigkeit sehr unregelmäßig ausfällt. Dies wird in Abbildung 7 verdeutlicht. Auch fällt auf, dass die Diagnosehäufigkeit allenfalls schwach mit der Zahl der Befunde zusammenfällt. So hat Befunder 2 mit 1079 Beobachtungen eine Diagnosehäufigkeit von 8,53%. Befunder 6, welcher die meisten Befunde erstellte, hat hingegen bei 1246 Proben eine Chondrokalzinosequote von 4,41% und somit eine nur annähernd halb so hohe Häufigkeit.

| Gruppe Befunder | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt |
|-----------------|------------------------------|----------------|
| 0 (A, G, I, J) | 3 (5,08%) | 59 |
| 1 (B) | 18 (5,33%) | 338 |
| 2 (C) | 92 (8,53%) | 1079 |
| 3 (D) | 26 (8,67%) | 300 |
| 4 (E) | 52 (6,72%) | 774 |
| 5 (F) | 63 (7,01%) | 899 |
| 6 (H) | 55 (4,41%) | 1246 |
| 7 (K) | 12 (3,36%) | 357 |
| 8 (L) | 24 (6,33%) | 379 |

Tab. 11 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Befunder

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Befunder“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 12:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|---------------------------|--|--------|
| Schritt 1a | Befunder (0, Referenz) | 1 / [NA; NA] | 0,001 |
| | Befunder (1) | 1,050 / [0,299; 3,682] | 0,939 |
| | Befunder (2) | 1,740 / [0,534; 5,668] | 0,358 |
| | Befunder (3) | 1,771 / [0,518; 6,055] | 0,362 |
| | Befunder (4) | 1,344 / [0,407; 4,442] | 0,627 |
| | Befunder (5) | 1,407 / [0,428; 4,621] | 0,574 |
| | Befunder (6) | 0,862 / [0,262; 2,841] | 0,807 |
| | Befunder (7) | 0,649 / [0,178; 2,374] | 0,514 |
| | Befunder (8) | 1,262 / [0,368; 4,330] | 0,711 |
| | Konstante | 0,054 | 0,000 |

Tab. 12 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Befunder

Die Regressionsanalyse spiegelt die vorangegangenen Beobachtungen wieder. Keiner der Befunder 1-8 besitzt eine signifikante Odds Ratio. Dies wird aus den p-Werten offensichtlich, welche deutlich über dem gesetzten Signifikanzniveau liegen. Die Variable Befunder (0) hat als

Referenz ein Odds Ratio von 1 und einen p-Wert von 0,001. Die Befunder (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) und (8) zeigen p-Werte zwischen 0,358 und 0,939 mit Odds Ratios zwischen 0,649 und 1,771. Für diese Befunder sind sehr breite Konfidenzintervalle zwischen 0,178 und 6,055 zu finden. Zudem besitzen alle 95% Konfidenzintervalle eine untere Grenze die weit unter 1 liegt (maximal 0,518) und eine obere Grenze die weit über 1 liegt (minimal 2,374). Die geschätzte Konstante liegt beim Parameter „Befunder“ bei 0,054 mit einem p-Wert von 0,000 und ist alleinig statistisch auffällig. Die Analyse ergibt somit keine statistische Korrelation zwischen dem „Befunder“ und Chondrokalzinose.

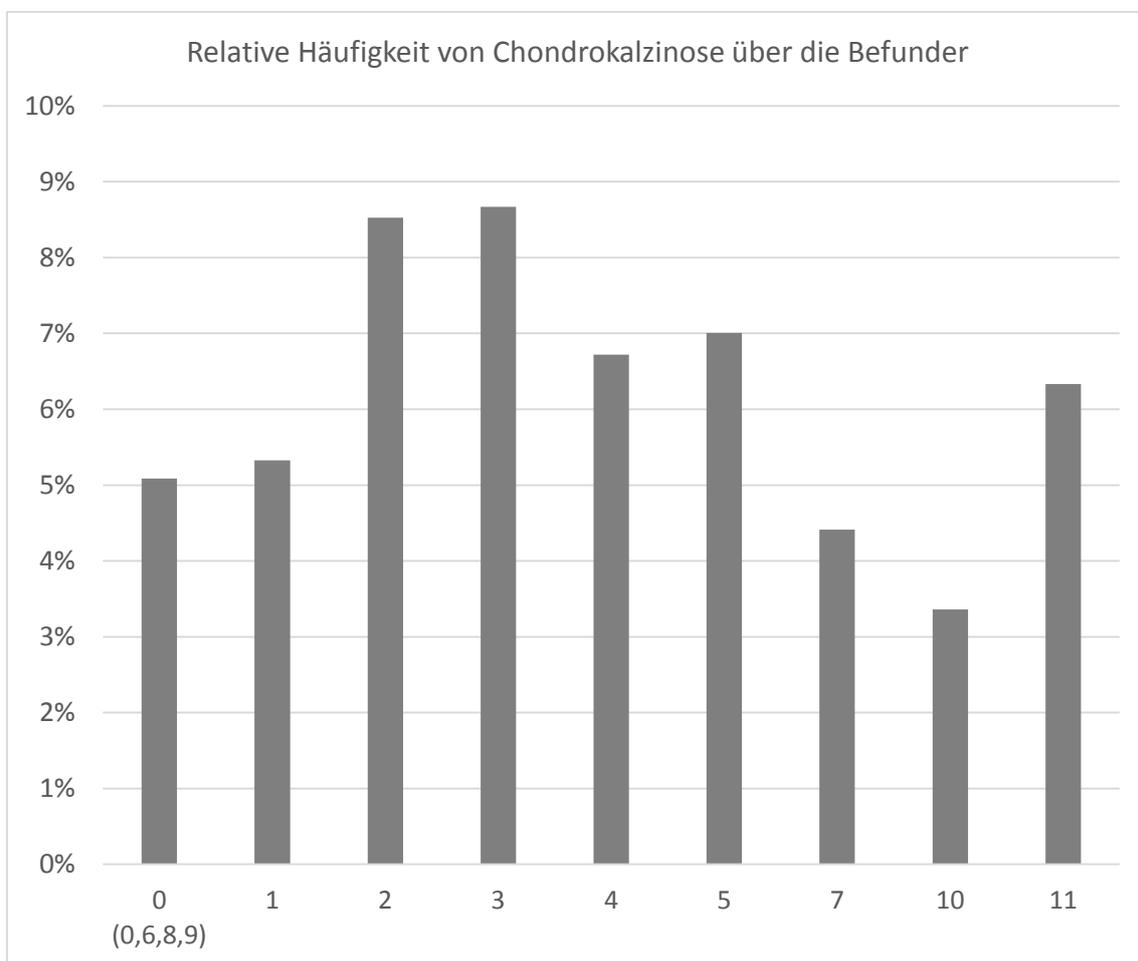


Abb. 7 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die Befunder in %

3.2.6. Chondrokalzinose und die spinale Höhe

Die Region der entnommenen und untersuchten Gewebeprobe stellt in den Befunden die spinale Höhe dar. Sie wird entweder als Einfachnennung (z.B.: C4/5) oder als Mehrfachnennung (z.B.: C4/5 und C5/6) beschrieben. Dabei müssen die Regionen nicht zwangsläufig direkt untereinander liegen. Auch Befunde wie zum Beispiel C3/4 und L4/5 ließen sich in den Daten finden und wurden unter der Klassifizierung „Mehrfachnennung“ aufgenommen. Zur besseren Übersicht und statistischen Auswertung wurde dieser Parameter in vier Gruppen aufgeteilt. Die Aufteilung orientiert sich an der anatomischen Verteilung der Wirbelsäule. Die erste Gruppe enthält die oberen Bandscheiben (C1/2-C7/T1), die zweite Gruppe die mittleren Bandscheiben (T1/2-T12/L1) und die dritte Gruppe die Bandscheiben im unteren Rückenbereich (L1/2-S1/2). Die Gruppen 1-3 enthalten nur Einfachnennungen. Die Mehrfachnennungen sind in Gruppe 4 enthalten.

Die Ergebnisse in Tabelle 13 und die Darstellung in Abbildung 8 zeigen eine eindeutige Hierarchie der Proben: die meisten eingegangenen und hier untersuchten Proben entstammen der lumbalen Region der Wirbelsäule mit 3868 Befunden, das entspricht 71,22% aller in die Untersuchung einbezogenen Befunde. Gefolgt von der zervikalen Region mit 942 Befunden ist dies die am zweithäufigsten untersuchte Bandscheibenregion und entspricht 17,34% aller eingeschlossenen Befunde. 86 Befunde entstammen der thorakalen Region und haben daher den geringsten Anteil. Mit 535 Befunden sind Mehrfachnennungen vertreten was 9,35% der Gesamtbefundanzahl ausmacht. Auffällig hierbei ist der überdurchschnittlich hohe Anteil an Chondrokalzinosebefunden mit 10,65% bei Mehrfachnennung. Die häufigste Anzahl an Chondrokalzinosediagnosen findet sich also in dieser Gruppe. Zu 6,05% findet man Chondrokalzinose im lumbalen Bereich und zu 5,52% im zervikalen. Der thorakale Bereich ist mit 2,33% selten von Chondrokalzinose betroffen.

| Spinale Höhe | Befunde mit Chondrokalzinose | Befunde gesamt (% von 5431) |
|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 1 (C1/2-C7/T1) | 52 (5,52%) | 942 (17,34%) |
| 2 (T1/2-T12/L1) | 2 (2,33%) | 86 (1,58%) |
| 3 (L1/2-S1/2) | 234 (6,05%) | 3868 (71,22%) |
| 4 (Mehrfachnennungen) | 57 (10,65%) | 535 (9,85%) |

Tab. 13 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der spinalen Höhe

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Spinale Höhe“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 14:

| Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|----------------------------|--|--------|
| Spinale Höhe (1, Referenz) | 1 / [NA; NA] | 0,000 |
| Spinale Höhe (2) | 0,408 / [0,098; 1,703] | 0,219 |
| Spinale Höhe (3) | 1,102 / [0,809; 1,502] | 0,538 |
| Spinale Höhe (4) | 2,041 / [1,379; 3,020] | 0,000 |
| Konstante | 0,058 | 0,000 |

Tab. 14 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Spinale Höhe.

Insgesamt spiegelt die Analyse die obigen Beobachtungen wieder. Mit einem p-Wert von 0,219 und 0,538 sind die Gruppen (2) und (3) nicht statistisch auffällig. In diesen Gruppen werden nicht mehr Chondrokalzinosefälle diagnostiziert als in der ersten Gruppe. Die Odds Ratio liegt hier bei 0,408 (2) mit einem 0,098 bis 1,703 im 95% Konfidenzintervall und bei 1,102 (3) mit einem 0,809 bis 1,502 im 95% Konfidenzintervall. Für Gruppe (1) wird ein p-Wert von 0,000 angegeben. Vergleicht man die Odds Ratios der Gruppen 1-3 wird deutlich, dass es keinen Unterschied in der Chance des Auftretens von Chondrokalzinose gibt, da die Odds Ratios alle insignifikant sind. Somit ergibt sich für die Gruppen 1-3 keine statistische Korrelation mit Chondrokalzinose.

Ein anderes Bild zeigt sich bei der letzten Gruppe. Für Gruppe (4) offenbart die Analyse Koeffizienten mit einem p-Wert von 0,000. Dies liegt unter dem gesetzten Signifikanzniveau von 0,05 und ist somit statistisch auffällig. In Gruppe (4) liegt das Odds Ratio bei 2,041 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,379 bis 3,020. Das Intercept liegt bei 0,058 mit einem p-Wert von 0,000. Statistisch betrachtet zeigt die Berechnung also eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von Chondrokalzinose und den Mehrfachnennungen. Die Wahrscheinlichkeit ist um das 2,041-fache höher, dass Chondrokalzinose in mehreren Lokalisationen gleichzeitig gefunden wird, als bei Einfachnennung (Gruppe 1-3).

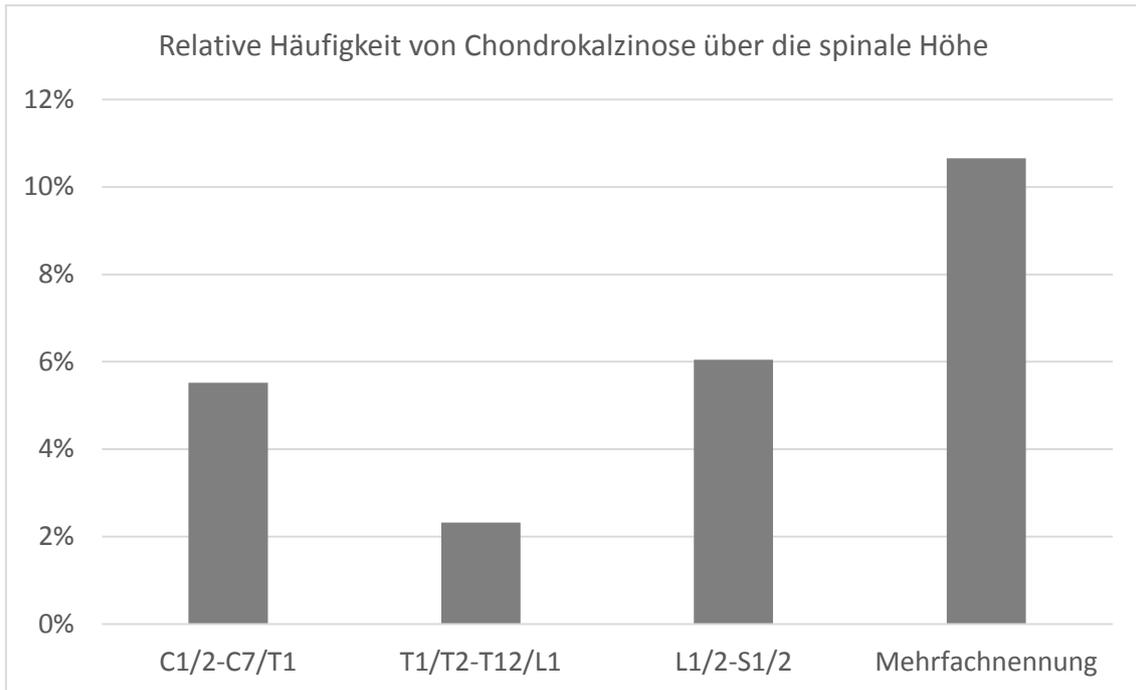


Abb. 8 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose über die spinale Höhe in %

3.2.7. Chondrokalzinose und vorherige OP auf selber Höhe

In diesem Kapitel wird untersucht ob eine vorhergegangene Operation auf derselben spinalen Höhe einen Einfluss auf das Vorliegen von Chondrokalzinose besitzt. Wann diese Operation durchgeführt wurde, wird in der folgenden Analyse nicht berücksichtigt. Die Operation ist demnach mit einem Rezidiv gleichzusetzen. Befunde in denen deutlich dokumentiert wurde, dass es sich um ein Rezidiv handelt oder bereits vorherige Befunde in der gleichen Operationshöhe bestanden, wurden als „ja“ für den Parameter „Vorherige OP selbe Höhe“ gewertet.

Der Parameter ist binär codiert, die Antwortmöglichkeiten sind ja oder nein.

Wie Tabelle 15 zeigt, teilen sich die Befunde in 573 Befunde mit Rezidiven (10,55%) und 4858 Befunde ohne bekannte vorherige Operation (89,45%) auf. Der Großteil der eingegangenen Befunde ist demnach eine Erstoperation. Die Verteilung der Chondrokalzinosefälle wird in Abbildung 9 dargestellt. Die Rezidive enthalten 54 Fälle von Chondrokalzinose, was einem relativen Anteil von 9,42% entspricht. Verglichen mit dem Anteil der Chondrokalzinosebefunde mit denen, die keine vorherige OP in derselben Höhe aufweisen, liegt der prozentuale Anteil

nur bei 5,99%. Somit ergibt sich eine Differenz von +3,43% wenn vorherige OP und Chondrokalzinose zusammen vorliegen.

| Vorherige OP auf selber Höhe | Befunde mit Chondrokalzinose | | Befunde gesamt (% von 5431) |
|------------------------------|------------------------------|------|-----------------------------|
| | Ja | Nein | |
| Ja | 54 (9,42%) | 519 | 573 (10,55%) |
| Nein | 291 (5,99%) | 4567 | 4858 (89,45%) |

Tab. 15 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von vorheriger OP auf selber Höhe

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „vorherige OP selbe Höhe“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 16:

| Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|-------------------------|--|--------|
| Vorherige OP selbe Höhe | 1,633 / [1,205; 2,214] | 0,002 |
| Konstante | 0,064 | 0,000 |

Tab. 16 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Vorherige OP Selbe Höhe

Insgesamt spiegelt die binärlogistische Regression die vorrangegangenen Beobachtungen wieder. Der p-Wert von 0,002 zeigt eine statistische Signifikanz bezüglich dieses Parameters und Chondrokalzinose. Das Odds Ratio liegt hier bei 1,633 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 1,205 und 2,214. Das Intercept liegt bei 0,064 Odds Ratio. Es kann also von einer statistischen Korrelation zwischen vorheriger OP selber Höhe und Chondrokalzinose ausgegangen werden. Die Beobachtungen zeigen, dass die Häufigkeit für Chondrokalzinose mit vorhandenen vorherigen Operationen um 3,43% steigt.

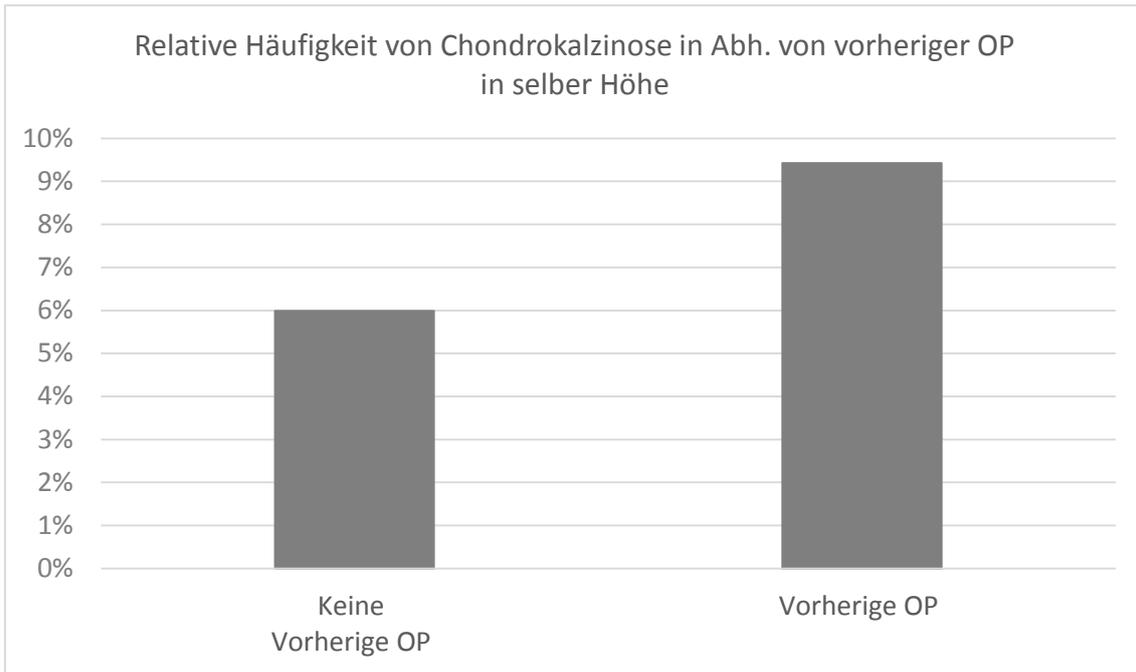


Abb. 9 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von vorheriger Operation in selber Höhe in %

3.2.8. Chondrokalzinose und Diszitis

Der Parameter Diszitis stellt eine histologisch unter dem Lichtmikroskop sichtbare Entzündung der Bandscheibenprobe dar. Er ist binär codiert.

Wie Tabelle 17 zeigt ist die Diszitis in nur wenigen Befunden zu finden. In 83 Befunden wurde dies diagnostiziert, das sind 1,53% aller einbezogenen Befunde. Weiter ist festzuhalten, dass in der Gruppe der Probanden mit Diszitis bei 3 Befunden eine Chondrokalzinose gefunden wurde. Dies entspricht einer Quote von 3,61%. Bei den Probanden ohne Diszitis ist die Häufigkeit von Chondrokalzinose höher und liegt bei 6,39%. Diese ungleiche Verteilung wird auch in Abbildung 10 dargestellt.

| Diszitis | Befunde mit Chondrokalzinose | | Befunde gesamt (% von 5431) |
|----------|------------------------------|------|-----------------------------|
| | Ja | Nein | |
| Ja | 3 (3,61%) | 80 | 83 (1,53%) |
| Nein | 342 (6,39%) | 5006 | 5348 (98,47%) |

Tab. 17 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Diszitis

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Diszitis“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 18:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|-----------|--|--------|
| Schritt 1a | Diszitis | 0,549 / [0,172; 1,747] | 0,310 |
| | Konstante | 0,068 | 0,000 |
| Schritt 2a | Konstante | 0,068 | 0,000 |

Tab. 18 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Diszitis.

Die Regression rechnet die Diszitis als Parameter innerhalb der Rückwärtssuche heraus. Diese hat keinen statistisch auffälligen p-Wert (0,310) und eine Odds Ratio von 0,549 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,172 bis 1,747. Somit ist die Odds Ratio nicht von 1 zu unterscheiden. Das Intercept zeigt in beiden Analyseschritten ein Odds Ratio von 0,068 und einen signifikanten p-Wert von 0,000. Demnach ergibt sich keine statistische Korrelation zwischen „Diszitis“ und Chondrokalzinose in der univariaten Analyse.

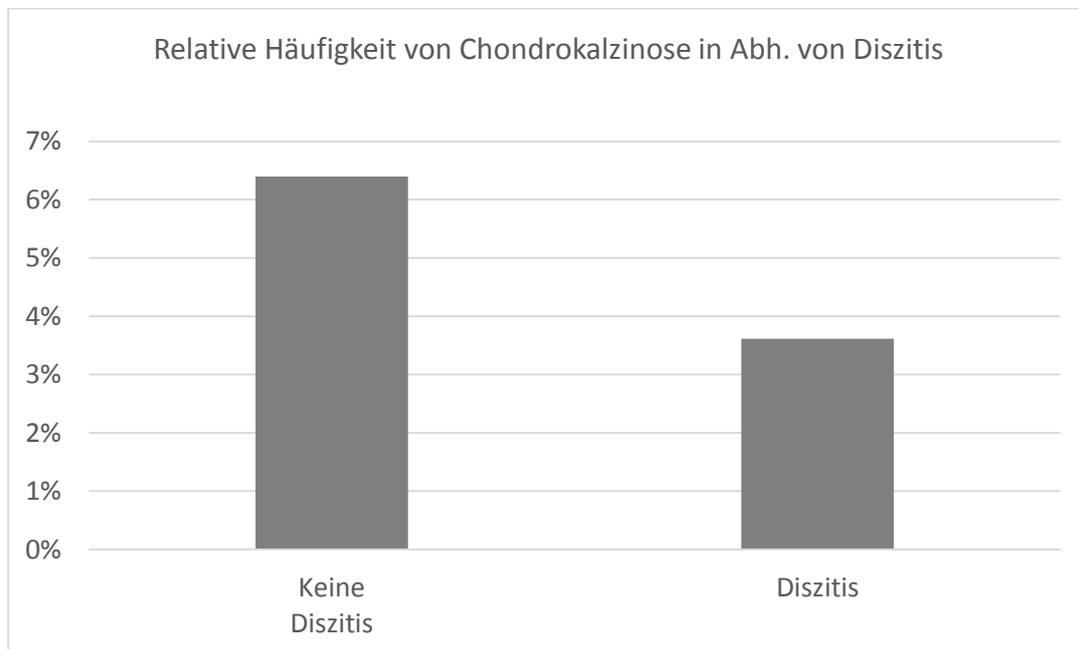


Abb. 10 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von Diszitis in %

3.2.9. Chondrokalzinose und Fibrohistiozytäre Organisation

Die Fibrohistiozytäre Organisation ist eine histologisch sichtbare Zellformation innerhalb der Bandscheibe. Auch dieser Parameter ist binär codiert.

Tabelle 19 dokumentiert 2959 vorliegende Befunde mit Fibrohistiozytärer Organisation. Dies entspricht 54,48% der 5431 Befunde. Somit enthält etwas mehr als die Hälfte der Befunde diesen histologischen Parameter. Des Weiteren sind in dieser Gruppe 197 Befunde mit Chondrokalzinose vertreten, welche 6,66% der 2959 Befunde ausmachen. 148 Befunde enthalten Chondrokalzinose aber keine Fibrohistiozytäre Organisation. Die relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit vom untersuchten Parameter ist in Abbildung 11 zu finden.

| Fibrohistiozytäre Organisation | Befunde mit Chondrokalzinose | | Befunde gesamt (% von 5431) |
|--------------------------------|------------------------------|------|-----------------------------|
| | Ja | Nein | |
| Ja | 197 (6,66%) | 2762 | 2959 (54,48%) |
| Nein | 148 (5,99%) | 2324 | 2472 (45,52%) |

Tab. 19 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit der Fibrohistiozytären Organisation

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Fibrohistiozytäre Organisation“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 20:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|--------------------------------|--|--------|
| Schritt 1a | Fibrohistiozytäre Organisation | 1,120 / [0,899; 1,396] | 0,313 |
| | Konstante | 0,064 | 0,000 |
| Schritt 2a | Konstante | 0,068 | 0,000 |

Tab. 20 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Fibrohistiozytäre Organisation

Die Regression zeigt, dass „Fibrohistiozytäre Organisation“ für das Auftreten von Chondrokalzinose keinen signifikanten Einfluss besitzt. Der p-Wert für diesen Parameter beträgt 0,313 und ist damit nicht statistisch auffällig. Zudem rechnet ihn die Regression in der Rückwärtssuche heraus, sodass nur die Konstante übrigbleibt. Diese besitzt im ersten Schritt eine Odds Ratio von 0,064 und im zweiten Schritt von 0,068. Das Odds Ratio für

Fibrohistiozytäre Organisation liegt bei 1,120, das 95% Konfidenzintervall dazu zwischen 0,899 und 1,396. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse lässt sich eine statistische Korrelation zwischen der „Fibrohistiozytären Organisation“ und Chondrokalzinose ausschließen.

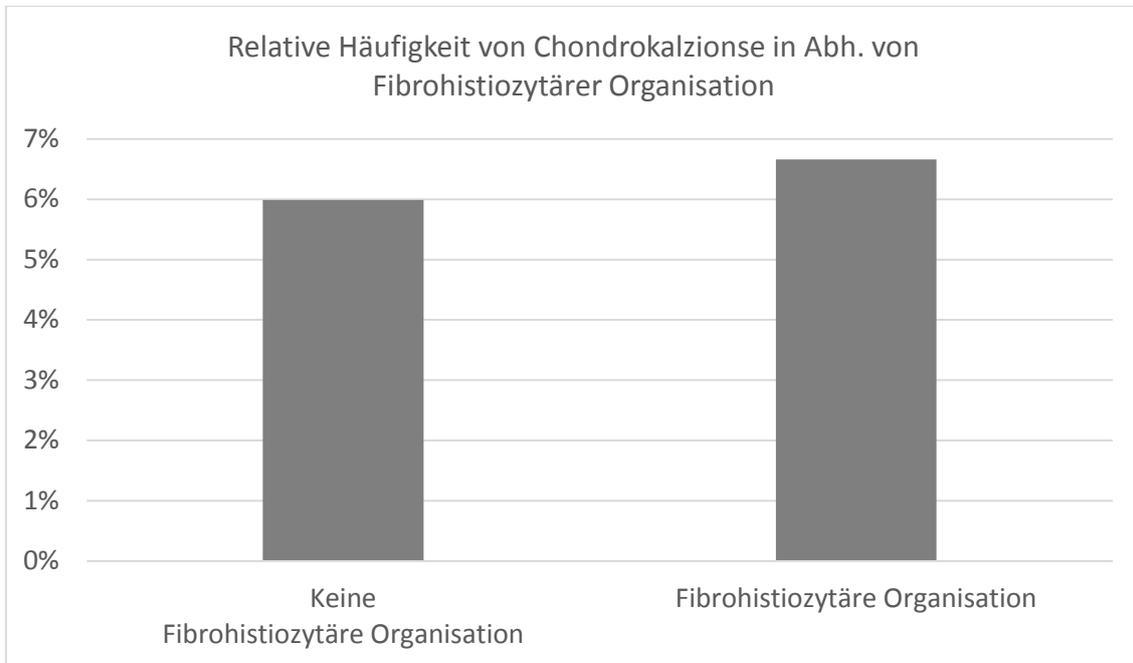


Abb. 11 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abh. von Fibrohistiozytärer Organisation in %

3.2.10. Chondrokalzinose und Knochen

Im histologischen Befund wird angegeben ob Zellen von Knochen mikroskopisch nachweisbar sind. Unter den Parameter Knochen fällt auch Knochenmehl und Knochenmark. Der Parameter ist binär codiert.

Tabelle 21 hält fest, dass sich insgesamt Knochenanteile in 22,15% der Befunde finden. Somit liegen 1203 Befunde mit dem Parameter Knochen vor. Ungefähr ein Viertel aller Befunde hat demnach Knochenanteile im histologischen Befund. In den restlichen 4228 Befunden findet sich kein Knochen. Von 1203 Befunden sind 84 mit Chondrokalzinose diagnostiziert, was 6,98% der positiven Knochenbefunde ausmacht. Ohne Chondrokalzinosediagnose sind 261 Befunde (6,17%). Die relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit vom Parameter „Knochen“ wird in Abbildung 12 dargestellt.

| Knochen/ Knochenmark/ Knochenmehl | Befunde mit Chondrokalzinose | | Befunde gesamt (% von 5431) |
|---|------------------------------|------|--------------------------------|
| | Ja | Nein | |
| Ja | 84 (6,98%) | 1119 | 1203 (22,15%) |
| Nein | 261 (6,17%) | 3967 | 4228 (77,85%) |

Tab. 21 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von Knochen/Knochenmark/Knochenmehl

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Knochen“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 22:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|---|--|--------|
| Schritt 1a | Knochen/ Knochenmark/ Knochenmehl | 1,141 / [0,884; 1,472] | 0,310 |
| Schritt 2a | Konstante | 0,066 | 0,000 |
| | Konstante | 0,068 | 0,000 |

Tab. 22 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Knochen, Knochenmehl, Knochenmark

Die univariate Analyse für den Parameter Knochen ergibt einen p-Wert von 0,310 und ist demnach nicht statistisch auffällig. Das dazugehörige Odds Ratio zeigt 1,141 an mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0,884 und 1,472. Auch hier wird der Parameter in der Rückwärtssuche herausgerechnet, sodass eine Konstante mit einem Odds Ratio von 0,68 und einem p-Wert von 0,000 bleibt. Somit ergibt sich laut univariater Analyse keine statistische Korrelation zwischen „Knochen/Knochenmark/Knochenmehl“ und Chondrokalzinose.

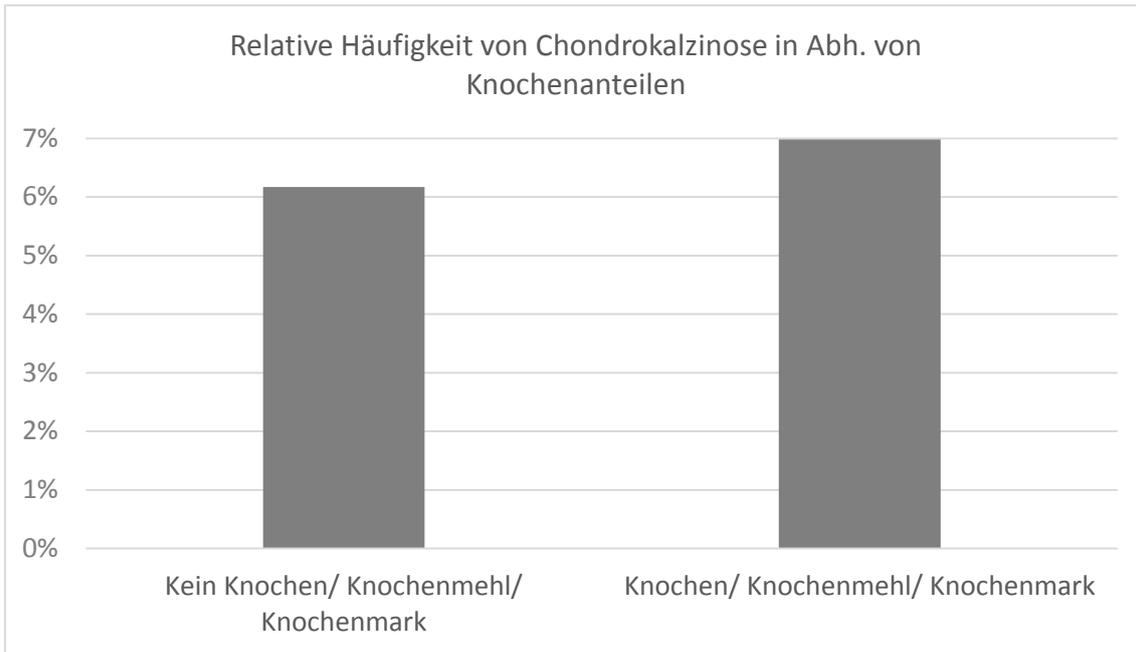


Abb. 12 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit von Knochenanteilen in %

3.2.11. Chondrokalzinose und Elastisches Band

Als letzter Parameter des histologischen Befundes liegt das elastische Band entweder vor oder nicht. Daher ist er auch binär codiert. Gemeint sind damit Anteile bzw. Zellen von elastischem Bindegewebe, welches vom Bandscheibenligament stammt.

Tabelle 23 zeigt, dass der Parameter „Elastisches Band“ in 483 Befunden vorliegt. Dies entspricht 8,89% aller Befunde. Die meisten Befunde, genauer 4948 also 91,11%, enthalten keine Anteile vom elastischen Band. Die relativen Häufigkeiten von Chondrokalzinose über die Gruppen werden in Abbildung 13 dargestellt. In 44 Fällen liegt neben dem elastischen Band zusätzlich eine Chondrokalzinose vor. Das macht einen Anteil von 9,11% aus. In 301 (6,08%) Befunden finden sich keine Chondrokalzinose und kein elastisches Band.

| Elastisches Band | Befunde mit Chondrokalzinose | | Befunde gesamt (% von 5431) |
|------------------|------------------------------|------|-----------------------------|
| | Ja | Nein | |
| Ja | 44 (9,11%) | 439 | 483 (8,89%) |
| Nein | 301 (6,08%) | 4647 | 4948 (91,11%) |

Tab. 23 Fälle von Chondrokalzinose in Abhängigkeit des elastischen Bands

Die univariate Analyse mittels binär logistischer Regression des Parameters „Elastisches Band“ zeigt folgende Ergebnisse in Tabelle 24:

| | Variable | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|------------|------------------|--|--------|
| Schritt 1a | Elastisches Band | 1,547 / [1,111; 2,155] | 0,010 |
| | Konstante | 0,065 | 0,000 |

Tab. 24 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Elastisches Band

Die Regressionsanalyse des Parameters zeigt einen p-Wert von 0,010. Dieser liegt unterhalb der gesetzten Signifikanzschwelle von 0,05 und ist somit statistisch auffällig. Das Odds Ratio für diese Variable liegt bei 1,547 mit dem 95% Konfidenzintervall von 1,111 bis 2,155. Die Regression gibt für die Konstante in diesem Fall einen Wert von 0,065 bei einem p-Wert von 0,000 an. Somit scheint laut univariater Analyse eine positive Korrelation zwischen „Elastisches Band“ und Chondrokalzinose zu bestehen.

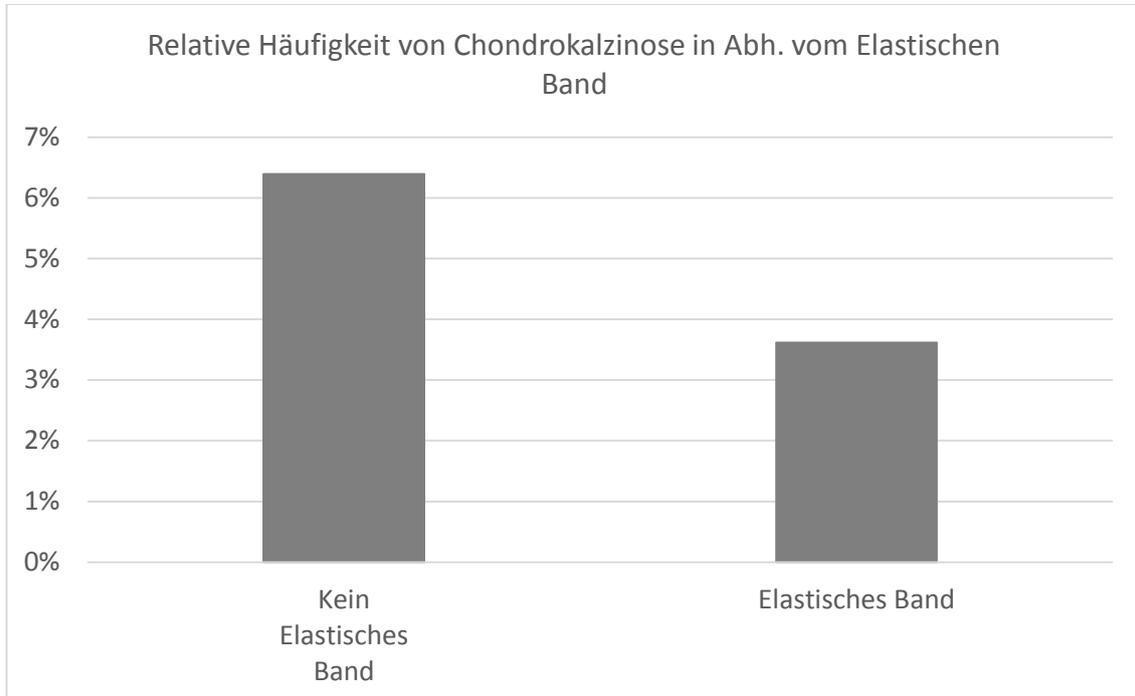


Abb. 13 Relative Häufigkeit von Chondrokalzinose in Abhängigkeit vom elastischen Band in %

3.3. Multivariate Analyse

3.3.1. Chondrokalzinose und alle patientenspezifischen Parameter

Die multivariate Analyse wurde zunächst nur mit den sieben patientenspezifischen klinischen Parametern erhoben. Dies gewährleistet eine einfachere Interpretierbarkeit für oder Übertragbarkeit auf andere Stichproben. Eingeflossene Parameter sind die spinale Höhe, das Alter, Diszitis, vorherige OP auf selber Höhe, Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen und elastisches Band. Im Folgenden wird diese Analyse auch kleines Modell genannt (Tabelle 25).

| Variablen in der Gleichung | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|----------------------------|--|------------------------------------|
| Spinale Höhe (1, Ref.) | 1 / [NA; NA] | 0,001 |
| Spinale Höhe (2) | 0,627 / [0,419; 0,938] | 0,023 |
| Spinale Höhe (3) | 0,189 / [0,044; 0,803] | 0,024 |
| Spinale Höhe (4) | 0,548 / [0,399; 0,752] | 0,000 |
| Alter (0, Referenz) | 1 / [NA; NA] | 0,000 |
| Alter (1) | 2,985 / [1,3; 6,854] | 0,010 |
| Alter (2) | 7,046 / [3,227; 15,386] | 0,000 |
| Alter (3) | 9,996 / [4,567; 21,876] | 0,000 |
| Alter (4) | 21,121 / [9,798; 45,531] | 0,000 |
| Alter (5) | 29,935 / [13,032; 68,762] | 0,000 |
| Diszitis | 0,324 / [0,1; 1,047] | 0,060 |
| Vorherige OP Selbe Höhe | 1,866 / [1,353; 2,572] | 0,000 |
| Konstante | 0,013 | 0,000 |
| Likelihood 2314,755 | Cox & Snell R ² 0,046 | Nagelkerke R ² 0,122 |

Tab. 25 Variablen: Spinale Höhe, Alter, Geschlecht, Elastisches Band, Knochen, Knochenmehl/-mark, Fibrohistiozytäre Organisation, Diszitis, Vorherige OP selbe Höhe

Nach der ersten multivariaten Regressionsanalyse zeigt sich, dass viele der untersuchten Parameter in der Rückwärtssuche ausgeschlossen wurden. Die übrig gebliebenen sind eindeutig statistisch auffällig. Dazu zählt der Parameter spinale Höhe, Alter, Diszitis und vorherige OP selbe Höhe. Bei der spinalen Höhe zeigen alle untersuchten Bereiche einen signifikanten p-Wert: spinale Höhe (1) mit 0,001, spinale Höhe (2) mit 0,023, spinale Höhe (3) mit 0,024 und spinale Höhe (4) mit 0,000. Die Odds Ratios liegen hier bei 0,627 (2), 0,189 (3) und 0,548 (4). Auch bei der Variable Alter findet sich eine p-Wert Verteilung von 0,000 bei Alter (0), (2), (3), (4), (5) und 0,010 bei Alter (1). Die dazugehörigen Odds Ratios liegen zwischen 1 und 29,935. Der p-Wert des Parameters vorherige OP selbe Höhe liegt ebenso bei 0,000. Hier liegt das Odds Ratio bei 1,899. Nur der p-Wert bei Diszitis ist mit 0,060 knapp über dem angestrebten Signifikanzniveau von 0,05 und somit schwach statistisch auffällig. Für Diszitis ist ein Odds Ratio von 0,324 angegeben. Es ist also klar erkennbar, dass es statistisch gesehen einen signifikanten Zusammenhang gibt zwischen Chondrokalzinose und den Parametern spinale Höhe, Alter und vorherige OP selbe Höhe.

Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen und elastisches Band sind klinische Parameter, welche statistisch gesehen keine Korrelation zu Chondrokalzinose aufweisen und von der Regression herausgerechnet werden. Hierbei ist festzuhalten, dass alle ausgeschlossenen Parameter, mit Ausnahme von elastisches Band, auch in der univariaten Analyse nicht statistisch auffällig waren.

3.3.2. Chondrokalzinose und alle zu untersuchenden Parameter

In einem weiteren Schritt wurde die multivariate Analyse mit allen elf erhobenen Parametern wiederholt. Im Vergleich zu der Analyse aus dem vorherigen Kapitel wurden also auch die Kliniken, Befunder und das Eingangsjahr mit einbezogen. Im Folgenden wird diese Analyse auch großes Modell genannt (Tabelle 26).

| Variablen in der Gleichung | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
|----------------------------|--|--------|
| Eingangsjahr (0, Ref.) | 1 / [NA; NA] | 0,037 |
| Eingangsjahr (1) | 0,986 / [0,664; 1,464] | 0,945 |
| Eingangsjahr (2) | 0,964 / [0,659; 1,410] | 0,850 |
| Eingangsjahr (3) | 1,477 / [0,965; 2,261] | 0,073 |
| Eingangsjahr (4) | 1,640 / [1,109; 2,424] | 0,013 |

| | | |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Alter (0) | 1 / [NA; NA] | 0,000 |
| Alter (1) | 2,959 / [1,287; 6,802] | 0,011 |
| Alter (2) | 7,001 / [3,203; 15,300] | 0,000 |
| Alter (3) | 10,030 / [4,578; 21,972] | 0,000 |
| Alter (4) | 20,512 / [9,503; 44,278] | 0,000 |
| Alter (5) | 29,954 / [13,011; 68,960] | 0,000 |
| Spinale Höhe (1) | 1 / [NA; NA] | 0,001 |
| Spinale Höhe (2) | 0,292 / [0,068; 1,254] | 0,098 |
| Spinale Höhe (3) | 0,883 / [0,638; 1,221] | 0,452 |
| Spinale Höhe (4) | 1,580 / [1,052; 2,374] | 0,028 |
| Vorherige OP selbe Höhe | 1,904 / [1,376; 2,634] | 0,000 |
| Diszitis | 0,286 / [0,088; 0,929] | 0,037 |
| Befunder (0, Referenz) | 1 / [NA; NA] | 0,001 |
| Befunder (1) | 1,373 / [0,376; 5,010] | 0,631 |
| Befunder (2) | 1,721 / [0,504; 5,882] | 0,386 |
| Befunder (3) | 2,183 / [0,609; 7,828] | 0,231 |
| Befunder (4) | 1,034 / [0,290; 3,678] | 0,959 |
| Befunder (5) | 1,624 / [0,470; 5,608] | 0,443 |
| Befunder (6) | 0,899 / [0,260; 3,112] | 0,867 |
| Befunder (7) | 0,828 / [0,215; 3,192] | 0,784 |
| Befunder (8) | 1,039 / [0,276; 3,915] | 0,955 |
| Konstante | 0,005 | 0,000 |
| Likelihood 2280,124 | Cox & Snell R ² 0,052 | Nagelkerke R ² 0,138 |

Tab. 26 In Schritt 1 eingegebene Variablen: Eingangsjahr, Alter, Spinale Höhe, Klinik, vorherige OP selbe Höhe, Diszitis, Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen/ Knochenmehl/ Knochenmark, Elastisches Band, Geschlecht, Befunder

Elf Parameter wurden in die multivariate Analyse mit einbezogen. Davon wurden Geschlecht, Klinik, Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen und elastisches Band vom Programm im Verlauf der Rückwärtssuche entfernt, sodass das Eingangsjahr, das Alter, die spinale Höhe, vorherige

OP selbe Höhe, die Diszitis und der Befunder übrig bleiben. Weiterhin sind die meisten dieser Parameter statistisch auffällig. Dazu zählt das Datum, besonders das Jahr 2012 und 2016 mit p-Werten von 0,037 (0) und 0,013 (4), sowie das Alter (0), (2), (3), (4), (5) mit 0,000 und 0,011 bei Alter (1), die spinale Höhe, vor allem (1) mit 0,001 und (4) mit 0,028, ebenso vorherige OP selbe Höhe mit dem p-Wert 0,000 und die Diszitis mit 0,037. Der Befunder wird im großen Modell nicht aus der Analyse herausgerechnet, hat jedoch keine relevanten p-Werte. Weshalb dies so ist lässt sich nicht genau erklären.

Die Konstante der beiden Modelle unterliegt einer Veränderung des Odds Ratio. Dieser sinkt von 0,013 auf 0,005, der p-Wert ändert sich nicht und bleibt 0,000.

Die Odds Ratios werden im nachfolgenden Kapitel eingehend beschrieben und ihren Pendanten aus der univariaten Analyse gegenübergestellt.

Die Klinik, Fibrohistiozytäre Organisation, der Knochen und das elastische Band zählen zu den Parametern die statistisch gesehen keine positive Aussage über einen Zusammenhang zur Chondrokalzinose treffen. Daher werden sie im Laufe der Analyse vom Programm aus der Berechnung entfernt.

3.4. Vergleich der univariaten Analysen zur multivariaten Analyse

Der Vergleich der univariaten mit der multivariaten Analyse ist sinnvoll, da so das Zusammenspiel der Parameter untersucht werden kann. So kann etwa analysiert werden ob der Erklärungsgehalt einer Variablen aus der univariaten Analyse denselben Bestand hat, sobald auch andere Parameter in die Analyse einbezogen werden. Durch diesen Vergleich kann kontrolliert werden inwieweit Zusammenhänge unter den Parametern untereinander für die Ergebnisse der univariaten Regression verantwortlich sind. Denn es könnte theoretisch sein, dass zwei Parameter hochgradig voneinander abhängen aber nur einer von beiden tatsächlich mit Chondrokalzinose assoziiert ist. (6)

Verglichen werden Veränderungen der statistischen Werte der multivariaten Analyse des großen Modells im Gegensatz zur univariaten Analyse der einzelnen Parameter (Tabellen 27-32). Wird ein Wert als gestiegen beschrieben, so ist er in der multivariaten Analyse gestiegen. Genauso ist es für Werte die gesunken sind. Beschriebene Veränderungen beziehen sich demnach auf die multivariate Analyse.

3.4.1. Vergleich bei „Eingangsjahr“

| Variable | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | |
|----------|--|--------|--|------------|
| | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p- Wert |
| 2012 | 1 / [NA; NA] | 0,028 | 1 / [NA; NA] | 0,037 |
| 2013 | 1,002 / [0,687; 1,463] | 0,990 | 0,986 / [0,664; 1,464] | 0,945 |
| 2014 | 0,992 / [0,692; 1,423] | 0,967 | 0,964 / [0,659; 1,410] | 0,850 |
| 2015 | 1,356 / [0,961; 1,912] | 0,083 | 1,477 / [0,965; 2,261] | 0,073 |
| 2016 | 1,501 / [1,077; 2,093] | 0,017 | 1,640 / [1,109; 2,424] | 0,013 |

Tab. 27 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Eingangsjahr“

Bei dem Vergleich der Analysen findet man für diesen Parameter geringe Unterschiede in den p-Werten und Odds Ratios. Diese liegen für die Jahre 2012 und 2016 innerhalb des Signifikanzniveaus und weiterhin unter 0,05, hier gibt es wenig Veränderung. Das Odds Ratio der Jahre 2013 und 2014 ist gesunken und das der Jahre 2015 und 2016 gestiegen. Keine Veränderung ist signifikant, da die Odds Ratios der univariaten Regression in den Konfidenzintervallen der multivariaten Regression liegen und umgekehrt.

3.4.2. Vergleich bei „Alter“

| Variable | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | |
|----------|--|--------|--|--------|
| | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
| 11-40 | 1 / [NA; NA] | 0,000 | 1 / [NA; NA] | 0,000 |
| 41-50 | 3,140 / [1,369; 7,201] | 0,007 | 2,959 / [1,287; 6,802] | 0,011 |
| 51-60 | 7,401 / [3,393; 16,142] | 0,000 | 7,001 / [3,203; 15,300] | 0,000 |
| 61-70 | 10,224 / [4,677; 22,350] | 0,000 | 10,030 / [4,578; 21,972] | 0,000 |
| 71-80 | 21,338 / [9,912; 45,938] | 0,000 | 20,512 / [9,503; 44,278] | 0,000 |
| 81-100 | 28,387 / [12,387; 65,053] | 0,000 | 29,954 / [13,011; 68,960] | 0,000 |

Tab. 28 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Alter“

Für das Alter ergeben sich wenige Unterschiede im p-Wert. In Gruppe (1) steigt der p-Wert von 0,007 auf 0,011, der Rest ändert sich nicht. Alle p-Werte liegen weiterhin unterhalb des Signifikanzniveaus. Die Werte für das Odds Ratio sinken in den Gruppen (1) - (4) und steigen bei Gruppe (5) leicht an. Keine Veränderung ist signifikant, da die Odds Ratios der univariaten Regression in den Konfidenzintervallen der multivariaten Regression liegen und umgekehrt.

3.4.3. Vergleich bei „spinale Höhe“

| Variable | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | |
|----------|--|------------|--|------------|
| | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p- Wert | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p- Wert |
| (1) | 1 / [NA; NA] | 0,000 | 1 / [NA; NA] | 0,001 |
| (2) | 0,408 / [0,098; 1,703] | 0,219 | 0,292 / [0,068; 1,254] | 0,098 |
| (3) | 1,102 / [0,809; 1,502] | 0,538 | 0,883 / [0,638; 1,221] | 0,452 |
| (4) | 2,041 / [1,379; 3,020] | 0,000 | 1,580 / [1,052; 2,374] | 0,028 |

Tab. 29 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „spinale Höhe“

Die p-Werte von (1) und (4) steigen gering, wohingegen die p-Werte von (2) und (3) leicht sinken. Weiterhin sind die Gruppen (1) und (4) statistisch auffällig. In allen Gruppen sinkt das berechnete Odds Ratio in der multivariaten Analyse. Auch hier ist keine Veränderung signifikant, da die Odds Ratios der univariaten Regression in den Konfidenzintervallen der multivariaten Regression liegen und umgekehrt.

3.4.4. Vergleich bei „vorherige OP selbe Höhe“

| Variable | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | |
|----------------------------|--|--------|--|--------|
| | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
| Vorherige OP selbe Höhe | 1,633 / [1,205; 2,214] | 0,002 | 1,904 / [1,376; 2,634] | 0,000 |

Tab. 30 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „vorherige OP selbe Höhe“

Bei diesem Parameter sinkt der p-Wert im Vergleich der Analysen von 0,002 auf 0,000 sehr gering und ist somit in der multivariaten Berechnung stärker statistisch auffällig. Das Odds Ratio steigt leicht. Die Veränderung ist nicht signifikant, da die Odds Ratios der univariaten Regression in dem Konfidenzintervall der multivariaten Regression liegen und umgekehrt.

3.4.5. Vergleich bei „Diszitis“

| Variable | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | |
|----------|--|------------|--|--------|
| | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p- Wert | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
| Diszitis | 0,549 / [0,172; 1,747] | 0,310 | 0,286 / [0,088; 0,929] | 0,037 |

Tab. 31 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Diszitis“

Der p-Wert sinkt deutlich von 0,310 auf 0,037 unter das Signifikanzniveau. In der multivariaten Analyse zeigt diese Variable demnach einen statistisch auffälligen Wert. Auch das Odds Ratio sinkt von 0,549 auf 0,286. Dennoch ist die Veränderung nicht signifikant, da die Odds Ratios der univariaten Regression in dem Konfidenzintervall der multivariaten Regression liegen und umgekehrt.

3.4.6. Vergleich bei „Befunder“

| Variable | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | |
|---------------------------|--|--------|--|--------|
| | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert | Odds-Ratio / 95% Konfidenzintervall für EXP(B) | p-Wert |
| Befunder (0, Referenz) | 1 / [NA; NA] | 0,001 | 1 / [NA; NA] | 0,001 |
| Befunder (1) | 1,050 / [0,299; 3,682] | 0,939 | 1,373 / [0,376; 5,010] | 0,631 |
| Befunder (2) | 1,740 / [0,534; 5,668] | 0,358 | 1,721 / [0,504; 5,882] | 0,386 |
| Befunder (3) | 1,771 / [0,518; 6,055] | 0,362 | 2,183 / [0,609; 7,828] | 0,231 |
| Befunder (4) | 1,344 / [0,407; 4,442] | 0,627 | 1,034 / [0,290; 3,678] | 0,959 |
| Befunder (5) | 1,407 / [0,428; 4,621] | 0,574 | 1,624 / [0,470; 5,608] | 0,443 |
| Befunder (6) | 0,862 / [0,262; 2,841] | 0,807 | 0,899 / [0,260; 3,112] | 0,867 |

| | | | | |
|--------------|------------------------|-------|------------------------|-------|
| Befunder (7) | 0,649 / [0,178; 2,374] | 0,514 | 0,828 / [0,215; 3,192] | 0,784 |
| Befunder (8) | 1,262 / [0,368; 4,330] | 0,711 | 1,039 / [0,276; 3,915] | 0,955 |

Tab. 32 Vergleich der Odds Ratios und p-Werte von univariater und multivariater Analyse für „Befunder“

Bei den Befundern ergeben sich einige Unterschiede zwischen den Analysen. Für Befunder (0) ändert sich nichts. Die p-Werte von Befunder (1) und (3) sinken, bleiben aber außerhalb des Signifikanzniveaus. Die Odds Ratios der beiden Gruppen steigen. Bei den Befundern (2), (4) und (8) erhöht sich der p-Wert und das Odds Ratio erniedrigt sich. Bei den Befundern (5), (6) und (7) steigen p-Wert und Odds Ratio. Keine Veränderung in den Odds Ratios ist als signifikant zu beurteilen, da die Odds Ratios der univariaten Regression in den Konfidenzintervallen der multivariaten Regression liegen und umgekehrt.

Durch das Entfernen der Variablen „Klinik“, „Fibrohistiozytäre Organisation“, „Knochen“, „elastisches Band“ und „Geschlecht“ in der multivariaten Analyse kann hier kein Vergleich mit den univariaten Analysen erfolgen. Statistisch betrachtet liefern sie keinen weiteren Informationsgehalt bezüglich der Fragestellung und werden daher vom Programm herausgerechnet.

3.5. Vergleich des Erklärungsgehaltes der beiden multivariaten Modelle

Die Likelihood (Gütekriterium) des patientenspezifischen Modells aus Abschnitt 4.1 beträgt 2314,755, wohingegen die Likelihood des Modells mit allen untersuchten Parametern aus Abschnitt 4.2 2280,124 beträgt. Dies zeigt, dass gemessen an der Likelihood das kleine Modell dem großen Modell in seinem Informationsgehalt überlegen ist. Andererseits zeigen die Cox & Snell R^2 -Werte dahingehend in eine andere Richtung. Das Cox & Snell R^2 des großen Modells ist mit 0,052 höher als das Cox & Snell R^2 des patientenspezifischen Modells mit 0,046. Beim R^2 nach Nagelkerke bietet sich ein ähnliches Bild. Hier beträgt der Wert für das große Modell 0,138 und für das kleine Modell 0,122.

Mithilfe des R^2 -Wertes nach Nagelkerke kann man die Effektstärke der Modelle berechnen. Dieser kann in eine Effektstärke f nach Cohen (1992) umgerechnet werden. Somit ergibt sich die Gleichung:

$$f = \sqrt{\frac{R^2}{1 - R^2}}$$

Der Wertebereich liegt zwischen 0 und unendlich. Die Beurteilung für die Ausprägung des Effekts orientiert sich an der Einteilung nach Cohen (1988): $f=0,10$ → schwacher Effekt, $f=0,25$ → mittlerer Effekt, $f=0,40$ → starker Effekt. (7)

Für das kleine Modell, mit einem R^2 nach Nagelkerke ergibt sich eine Effektstärke von $f=0,37$ und für das große Modell eine Effektstärke von $f=0,40$. Somit entspricht das Ergebnis für das kleine Modell nach Cohen einem eher starken Effekt und für das große Modell eindeutig einem starken Effekt.

Insgesamt lässt sich also der Informationsgehalt des einen Modells nicht über den Informationsgehalt des anderen stellen. Damit ist nicht klar welches Modell besser geeignet ist die Daten zu beschreiben und beide können genutzt werden, um das Auftreten von Chondrokalzinose zu untersuchen.

Dazu passt auch das Bild, dass die Koeffizienten, die in beiden Modellen signifikant sind, sehr nahe beieinanderliegen. So liegen die p-Werte im kleinen Modell für die Variable „spinale Höhe (4)“ bei 0,000 und im Großen bei 0,028. Gleichzeitig ändert sich die Odds Ratio aber von 0,548, mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,399 bis 0,752, auf 1,580 (mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,052 bis 2,374). So hat dieser Parameter im großen Modell weiterhin eine statistische Signifikanz und eine höhere Wahrscheinlichkeit in Assoziation mit Chondrokalzinose zu stehen. Anders sieht es beim „Alter“ aus. Die Koeffizienten unterliegen im großen Modell kaum Veränderungen, sodass die p-Werte und Odds Ratios nahezu gleich bleiben. Die p-Werte liegen im kleinen Modell bei 0,000 und 0,010, im großen Modell bei 0,000 und 0,011. Es ist davon auszugehen, dass diese Variable in beiden Modellen einen gleich starken Erklärungsgehalt aufzeigt. Dasselbe gilt für „vorherige OP selbe Höhe“, auch hier bleiben die Werte sehr ähnlich mit einem p-Wert von 0,000 und einem Odds Ratio von 1,866 (kleines Modell) sowie 1,904 (großes Modell). Für den Parameter „Diszitis“ liegen auch Unterschiede vor, jedoch in umgekehrter Weise. Hier ist die Variable im großen Modell mit einem p-Wert von 0,037 (im Gegensatz zum kleinen Modell mit 0,060) statistisch auffällig. Die Odds Ratios hingegen ändern sich wenig mit 0,324 im kleinen und 0,286 im großen Modell. Anhand der Werte der beiden Modelle zeigt sich, dass „Diszitis“ im großen Modell eine höhere statistische Auffälligkeit hat.

3.6. Modell zur Berechnung der Chance auf Chondrokalzinose

Mithilfe der erarbeiteten Ergebnisse aus der multivariaten Analyse aus Abschnitt 3.3.2. lässt sich nun eine mathematische Formel konstruieren, mit der die Chance auf Chondrokalzinose berechnet werden kann. Die Gleichung bestimmt sich aus der multivariaten Analyse aller Parameter und jeder untersuchte Parameter fließt durch sein aus der Analyse geschätztes Odds Ratio hinein. Sie lässt sich vereinfacht als eine Grundwahrscheinlichkeit multipliziert mit den einzelnen Odds Ratios der Parameter auffassen.

In die unten aufgeführte Gleichung fließen nur die Variablen hinein, welche nach der multivariaten Analyse mit allen Parametern aus Abschnitt 3.3.2. als signifikant eingestuft wurden. Insgesamt besitzt die Gleichung die Form:

$$\text{Chance auf Chondrokalzinose} = e^{\text{Konstante}} \times \text{Odds Ratio [Variable]}$$

Somit ergibt sich die Gleichung:

$$\begin{aligned} \text{Chance auf Chondrokalzinose} = & e^{0,005} \\ & \times 1,640 \text{ [falls Eingangsjahr = (4)]} \\ & \times 2,959 \text{ [falls Alter = (1)]} \\ & \times 7,001 \text{ [falls Alter = (2)]} \\ & \times 10,030 \text{ [falls Alter = (3)]} \\ & \times 20,512 \text{ [falls Alter = (4)]} \\ & \times 29,954 \text{ [falls Alter = (5)]} \\ & \times 1,580 \text{ [falls spinale Höhe = (4)]} \\ & \times 1,904 \text{ [falls vorherige OP selbe Höhe = ja]} \\ & \times 0,286 \text{ [falls Diszitis = ja]} \end{aligned}$$

Wenn nur die patientenspezifischen signifikanten Variablen aus Abschnitt 3.3.2. berücksichtigt und das Modell neu geschätzt wird besitzt die Gleichung die Form:

$$\begin{aligned} \text{Chance auf Chondrokalzinose} = & e^{0,013} \\ & \times 2,985 \text{ [falls Alter = (1)]} \\ & \times 7,046 \text{ [falls Alter = (2)]} \\ & \times 9,996 \text{ [falls Alter = (3)]} \\ & \times 21,121 \text{ [falls Alter = (4)]} \end{aligned}$$

- x 29,935 [falls Alter = (5)]
- x 1,580 [falls spinale Höhe = (4)]
- x 1,904 [falls vorherige OP selbe Höhe = ja]
- x 0,286 [falls Diszitis = ja]

Mit dieser Gleichung lässt sich theoretisch die Chance eines beliebigen Befundes Chondrokalzinose zu haben errechnen. Die Formel ermöglicht es eine Aussage darüber zu treffen, wie hoch die Chance bei Vorliegen bestimmter Faktoren auf Chondrokalzinose ist. Aus der Chance lässt sich so für beliebige Variablenkonstellationen eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Chondrokalzinose errechnen. Definitionsgemäß bezeichnet die Chance ein Wahrscheinlichkeitsverhältnis (6)

$$Chance = \frac{Wahrscheinlichkeit \text{ Ereignis tritt ein}}{1 - Wahrscheinlichkeit \text{ Ereignis tritt ein}}$$

Diese Formel kann zugunsten der Wahrscheinlichkeit eines Eintritts des Ereignisses, hier Vorliegen von Chondrokalzinose, umgestellt werden:

$$Wahrscheinlichkeit \text{ Ereignis tritt ein} = \frac{Chance}{1 + Chance}$$

Diese zeigt die statistische Eintrittshäufigkeit für das Ereignis.

Der Einfluss einer Variable lässt sich am ehesten durch sein Odds Ratio als x-fache Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Chondrokalzinose bei Vorliegen dieser Variable verstehen. Für einen Befund aus dem Jahr 2016 ist demnach die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Chondrokalzinose um das 1,640-fache höher als für einen Befund aus dem Referenzjahr 2012. Wenn ein Befund Mehrfachnennungen der spinalen Lokalisation enthält erhöht sich die Wahrscheinlichkeit um das 1,580-fache das Chondrokalzinose vorliegt. Sollte ein Rezidiv vorliegen beträgt die Wahrscheinlichkeit das 1,904-fache für Chondrokalzinose. Für Diszitis wurde mit 0,286 eine Odds Ratio <1 bestimmt. Somit sinkt beim Vorliegen von Diszitis die Wahrscheinlichkeit für eine Chondrokalzinose um ungefähr den Faktor 2/3 (0,75). Hier hat ein Faktor also einen mindernden Effekt: Falls Diszitis vorliegt ist es unwahrscheinlicher, dass gleichzeitig auch Chondrokalzinose vorliegt. Anhand des Alters lässt sich mithilfe der Odds Ratio gut erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit eine Chondrokalzinose befundet zu bekommen monoton ansteigt. Dies zeigt eine starke statistische Korrelation zwischen dem Alter und Chondrokalzinose.

4. Diskussion

In diesem Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst und im Kontext der Literatur diskutiert. Des Weiteren wird diskutiert wieso sich Kristalle überhaupt in Bandscheiben bilden können und welche Fragen noch offen sind, die weiterer Studien bedürfen.

4.1. Zusammenfassung

Diese Untersuchung befasst sich mit Kristallablagerungen in menschlichen Bandscheiben und möglichen Zusammenhängen zu klinischen Parametern. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, inwiefern Korrelationen zwischen der Chondrokalzinose in Bandscheibengewebe und den Parametern Eingangsjahr, Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht, Klinik, institutsinterner Befunder, spinale Höhe, vorherige Operationen auf selber Höhe, Fibrohistiozytäre Organisation, Knochen, Diszitis und elastisches Band bestehen. Hierzu wurde eine Datenbank erstellt, basierend auf Bandscheibenbefunden des Instituts für Neuropathologie Münster, in welcher die zu untersuchenden Parameter kategorisiert eingetragen wurden. Insgesamt sind 5431 Befunde aus den Jahren 2012-2016 statistisch erfasst worden. Die Daten dieser Befunde wurden anschließend mittels binär logistischer Regression univariat und multivariat statistisch analysiert. Die Regressionsergebnisse zeigen, dass die Parameter Eingangsjahr, Alter, spinale Höhe, vorherige Operation auf selber Höhe und Diszitis eine signifikante statistische Korrelation zu Chondrokalzinose in der Bandscheibe aufweisen. Diszitis scheint der einzige Parameter zu sein bei dem statistisch gesehen ein mindernder Effekt bezüglich Chondrokalzinose auftritt.

4.2. Material und Methode

Besonders hervorzuheben bezüglich der Wertigkeit dieser Analyse ist die Tatsache, dass mit 5431 Befunden ein besonders großes Datenkollektiv genutzt werden konnte. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit konnten nur vergleichbare Studien mit einem Stichprobenumfang von maximal 985 Befunden gefunden werden. (42) Damit umfasst diese Arbeit knapp das Fünffache an Befunden wie verwandte Studien. Es werden gleichzeitig viele verschiedene Parameter in Korrelation zu Chondrokalzinose gesetzt, wodurch ein Zusammenhang dieser Parameter parallel untersucht werden kann. Viele Quellen konzentrierten sich in ihren Studien allein auf histologische Merkmale (24,42) oder behandeln isoliert die Expression von bestimmten Markern wie TGF- β 1, ANK, ALP, ENPP-1 im intervertebralen Gewebe. (51)

Die statistische Richtigkeit wurde durch allgemeingültige statistische Tests, wie zB. Chi-Quadrat Test und Effektstärke f nach Cohen gewährleistet. Auch die Auswahl des Analyseverfahrens erfolgte im Hinblick auf die Anwendung von Daten, welche man bezüglich ihres Zusammenhangs untersuchen wollte. Gerade für solche Fragestellungen bieten sich Regressionsanalysen an. Besonders bei kategorialen Antwortmöglichkeiten (ja/nein, m/w) verwendet man eine binär logistische Regressionsanalyse, um Daten statistisch zu analysieren. (27,30)

Da es sich bei dieser Untersuchung um eine statistische Analyse einer Korrelation handelt, darf man nicht zwangsläufig von einem klinisch bedeutsamen Zusammenhang ausgehen. (7) Dazu bedarf es weiterer klinischer Untersuchungen prospektiven Charakters, idealerweise mit Kontrollgruppen.

4.3. Statistisch relevante Parameter

4.3.1. Chondrokalzinose und das Eingangsjahr

Die statistische Analyse zeigt, dass das Eingangsjahr eine signifikante Korrelation zur Chondrokalzinose der Befunde aufweist. Es wird deutlich, dass in den Jahren 2012-2016 die Anzahl der Chondrokalzinose Diagnosen ansteigt, die Menge an zugesandten Befunden aber in etwa gleich bleibt. So werden in jedem Jahr zwischen 947 und 1150 Befunde berücksichtigt. Es bleibt jedoch unklar womit sich der Anstieg in der Diagnose von Chondrokalzinose begründen lässt. Möglicherweise wurde mit der Zeit verstärkt in der Befundung von Bandscheiben darauf geachtet nach doppeltbrechendem Material zu suchen. Die Neuropathologen des Instituts für Neuropathologie Münster erhalten jede Bandscheibe zugeschnitten aus einem Paraffinblock und befunden jedes Mal nach den gleichen Kriterien. Andererseits könnten aber auch nicht betrachtete Umwelteinflüsse für den beobachteten Anstieg von Chondrokalzinose verantwortlich sein. Zum jetzigen Zeitpunkt findet sich in der Literatur keine Evidenz bezüglich des Datums.

Bereits 1957 beobachteten die Autoren Sitaj und Zitnan eine Kristallarthritis, gekennzeichnet von pathologisch-anatomischen Einheiten, welche klinische und radiologische Symptome mit sich brachte. (19) Die ersten Beschreibungen von Chondrokalzinose wurden unter anderem von McCarty 1962 berichtet. Dieser beschrieb Kalziumpyrophosphatkristalle innerhalb von Gelenken. (50,52)

4.3.2. Chondrokalzinose und das Alter

Zu dem Parameter Alter zeigt die Chondrokalzinose eine hohe statistische Affinität auf. Die Ergebnisse zeigen, dass mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit eine Chondrokalzinose in der Bandscheibe zu finden stark ansteigt. Die untersuchten Befunde machen deutlich, dass sich der prozentuale Anteil von Chondrokalzinose in älteren Altersgruppen (10 Jahres Intervall) im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen zum Teil verdoppelt. Somit liegt ein exponentieller Zusammenhang zwischen Alter und der Chance auf ein Auftreten von Chondrokalzinose vor. Die höchste Chance eine Chondrokalzinose befundet zu bekommen haben die 81-100 Jährigen. Diese Altersgruppe weist im Vergleich zu den unter 40 Jährigen eine fast 30-fach erhöhte Chance auf. In der Altersgruppe mit den meisten Befunden insgesamt, den 51-60 Jährigen, zeigt die Analyse eine 7-fach erhöhte Chance auf Chondrokalzinose in der Bandscheibe. Das mittlere Alter der betroffenen Patienten liegt bei 55,6 Jahren.

Die Korrelation von Chondrokalzinose und hohem Alter wurde schon mehrfach dokumentiert. Die Ergebnisse dieser Analyse decken sich vielfach mit Berichten aus der Literatur. Diverse Autoren berichten etwa von einem positiven Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und Kristallablagerungen in Bandscheiben. (4,24,25,32,34,42,43,45,47)

Rosenthal et al. hält fest, dass die CPPD-Erkrankung als Alterskrankheit zu sehen ist und eher selten bei Patienten unter 60 Jahren auftritt. (45) Auch Announ et al. weisen darauf hin, dass die Prävalenz von Kristallablagerungen in der Allgemeinbevölkerung mit dem Alter zunimmt. Ihre Untersuchungen zeigen, dass 10-15% der 65-75 Jährigen und sogar mehr als 40% der über 80 Jährigen Chondrokalzinose aufweisen. (4) Andere Autoren schildern abweichende prozentuale Verteilungen von Chondrokalzinose. Gerster et al. sehen die Häufigkeit von Chondrokalzinose vor allem in der zweiten Lebenshälfte und beobachten eine Verteilung von 6% bei den 60-70 Jährigen und 30% bei den über 80 Jährigen. (20) Manche Beobachtungen gehen sogar davon aus, dass bei den über 85 Jährigen Patienten mehr als 40% oder 50% röntgenologische Merkmale einer Chondrokalzinose vorliegen. (45,47) In der Studie von Pytel et al. lag das mittlere Alter der Patienten bei 52,4 Jahren. (42) Dies entspricht fast dem ermittelten mittleren Alter der Patienten dieser Untersuchung. Auch ist festzuhalten, dass in dieser Untersuchung der Anstieg der relativen Häufigkeit von Chondrokalzinose ähnlich extrem ausfällt. In der vorliegenden Stichprobe beträgt die Häufigkeit in der Altersgruppe der 41- bis 50-Jährigen 2,47% und in der Altersgruppe der 81- bis 100-Jährigen 18,32%.

Als altersbedingtes Phänomen beschreiben Lee et al. und Mohr et al. die kristallinen Ablagerungen. (32,34) Grundsätzlich sind degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule und auch an Bandscheiben physiologische Prozesse, welche mit steigendem Alter auftreten und sich nicht verhindern lassen. (36,47) In der Regel sind diese weder pathologisch noch symptomatisch. (32,47,49) Auch Witteler (2009) beschreibt, dass Wirbelsäulen bereits nach dem 30. Lebensjahr degenerative Änderungen aufweisen. Nach dem 50. Lebensjahr enthalten 97% der Menschen degenerierte lumbale Bandscheiben. Aufgrund der starken mechanischen Leistung sind die zervikalen und lumbalen Wirbelsäulenbereiche besonders häufig von Degenerationen betroffen. (55)

4.3.3. Chondrokalzinose und die spinale Höhe

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen eine statistisch positive Korrelation zum Vorkommen von Chondrokalzinose in bestimmten spinalen Lokalisationen. In der zervikalen und lumbalen Region der Wirbelsäule findet man signifikant häufiger Chondrokalzinosebefunde als in der thorakalen Region. Mit mehr als 70% sind lumbale Bandscheibenproben mit Abstand die am häufigsten zugeschickten Gewebeproben, gefolgt von 17% zervikale Proben. Dies ist nicht verwunderlich, ca. 2/3 aller Bandscheibenvorfälle ereignen sich in der lumbalen Wirbelsäulenregion, bevorzugt regio L4/L5 und L5/S1. Die restlichen 1/3 betreffen die zervikalen Bandscheibenvorfälle. (12) Pytel et al. konnten in einer Studie mit 985 Bandscheibenproben ebenfalls beobachten, dass ca. 36% der Proben aus der zervikalen und ca. 62% aus der lumbalen Wirbelsäulenregion stammten. Kristallablagerungen vereinbar mit einer Kalziumpyrophosphatablagerung fanden sie in 29 Proben, dies entspricht 2,9%. (42) Die Inzidenz für Chondrokalzinose in dieser Untersuchung liegt bei 6,3%, also doppelt so hoch. Die meisten Kristalle wurden in der Lendenwirbelsäule gefunden. Jedoch war die spinale Lokalisation laut Pytel et al. nicht statistisch signifikant. (42) Auch Lee et al. beschreiben zufällige Ablagerungen von Chondrokalzinose in lumbalen Bandscheiben. (32) In der Brustwirbelsäule sind Kristallablagerungen laut Srinivasan et al. eher selten. (49) Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Eine Besonderheit im Rahmen von Kristallablagerung in der zervikalen Wirbelsäulenregion beschreiben unter anderem Petit, Feydy et al. und Weber. Das Vorhandensein von Kristallen um den Dens axis, besonders die Verkalkung des Ligamentums transversum, kann zum sogenannten „crowned dens syndrome“ führen. (15,35,39,53) Sanchez bezeichnet diese Form als eine besondere Manifestation von akuter Pseudogicht an der Wirbelsäule. (47) Die

klinischen Symptome reichen von plötzlich einsetzendem akuten Nackenschmerz, verminderte Beweglichkeit der Halswirbelsäule, neurologischen Symptomen, erhöhten Blutwerten und Fieber. (16,46,52) Häufig besteht eine klinische Ähnlichkeit zu einer Meningitis oder Spondylodiszitis, weshalb radiologische Diagnostik mittels Computertomographie notwendig ist, um solche Differentialdiagnosen auszuschließen. Meist sind davon ältere Patienten betroffen. (50,53)

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es tatsächlich einen statistisch relevanten Unterschied macht in welchem Bereich Chondrokalzinose diagnostiziert wird. Dies wird vor allem deutlich an der Mehrfachnennung. Bei Mehrfachnennung, also mehreren operierten Bandscheibenproben gleichzeitig, konnte statistisch relevant ($p= 0,000$) häufiger Chondrokalzinose nachgewiesen werden, als in Proben von nur einer Ebene. Der relative Anteil der Proben aus multiplen spinalen Höhen beträgt nur 9,85%, dies entspricht 535 Bandscheibenproben. Jedoch wurden hier mit 10,65% die meisten Chondrokalzinosebefunde erstellt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Wahrscheinlichkeit steigt Chondrokalzinose zu finden, wenn mehrere Bandscheiben gleichzeitig untersucht werden. Interessanterweise waren Mehrfachnennungen meist benachbarte Areale, so wie L3/L4 und L4/L5. Aber auch Höhen aus unterschiedlichen spinalen Regionen wurden angegeben. Es erfolgte jedoch keine genaue Erfassung welche spinale Höhe wie häufig und in welcher Kombination genannt wurde. In der Literatur finden sich keine konkreten Aussagen bezüglich des Auffindens von Kristallablagerungen in mehreren Bandscheiben gleichzeitig. Um dies genauer definieren zu können bedarf es weiterer Untersuchungen. Weber (2002) beschreibt, dass Verkalkungen des Anulus fibrosus bevorzugt auf der Höhe L2/L3 vorkommen. Weiterhin gibt er an, dass auch an eine polysegmentale Osteochondrose gedacht werden muss. Der Autor bezieht sich in seinem Artikel jedoch eindeutig auf die Pseudogicht als eigenständige Erkrankung und ihre Beteiligung an der Wirbelsäule. (52)

4.3.4. Chondrokalzinose und vorherige Operation auf selber Höhe

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass es einen relevanten Zusammenhang gibt zwischen dem Finden von Chondrokalzinose und der Tatsache, dass auf derselben spinalen Höhe bereits eine Operation stattgefunden hat. In der Datensammlung wurde jede wiederholt entnommene Probe, also das wiederholte Einsenden von Bandscheibengewebe derselben Region, als Rezidiv gewertet. Die Häufigkeit mit der Chondrokalzinose in bereits operierten Proben gefunden wird liegt 3,43% höher als bei nichtoperierten Proben. Diese Tatsache lässt sich auch statistisch

nachweisen. Es ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Kristallablagerung bei vorangegangener Operation, unabhängig von der untersuchten Region in der Wirbelsäule, steigt. Weshalb die Patienten operiert wurden wurde nicht erfasst und auch die Zeitspanne zwischen den Operationen wurde nicht berücksichtigt. Gegebenenfalls wären dies Faktoren die genauer in weiteren Studien untersucht werden könnten. Dies wäre besonders interessant im Hinblick darauf, dass es signifikant mehr Kristallablagerungen bei vorherigen durchgeführten Operationen gibt.

Ob eine Operation oder gar ein Trauma für das Vorliegen von Chondrokalzinose in der Bandscheibe eine Rolle spielt wurde von einigen Autoren untersucht. (3,8,14,32,42) Eine Studie von Andres und Trainer, die von Lee et al. beschrieben wird, zeigte ebenfalls, dass eine Gemeinsamkeit von sieben verschiedenen Patienten, bei denen Kristallablagerungen in der Bandscheibe gefunden wurde, eine vorherige Bandscheibenoperation auf dem gleichen Wirbelsäulenniveau war. Die Inzidenz der Ablagerungen war demnach auch erhöht im Vergleich zur Patientengruppe, welche die Ablagerungen ohne vorherige Operation zeigten. Der zeitliche Abstand zwischen einer Kristallablagerung und einer Operation oder eines Traumas ist für Lee et al. weiterhin unklar. Es wurden Zeiträume zwischen 10 Monaten und 27 Jahren nach Trauma oder Operation angegeben, was darauf hindeutet, dass Chondrokalzinose auch viele Jahre später gefunden werden kann. (32) Bereits 1980 vermuten Andres et al., dass Chondrokalzinose in Bandscheiben öfter bei Patienten zu finden sei, die einen chirurgischen Eingriff desselben oder benachbarten Bandscheibenniveaus hatten. Gleichzeitig waren weder klinische noch röntgenologische Anzeichen bei keinem der untersuchten Patienten sichtbar. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass die Operation als chirurgisches Trauma als Induktion für eine Kristallbildung und Kristallablagerung eine Rolle gespielt haben könnte. (3) Auch in anderen artikulären Strukturen werden ähnliche Beobachtungen gemacht. Rosenthal et al. beschreiben Kalziumpyrophosphatablagerungen in Kniegelenken nach Gelenktrauma. Auffällig ist, dass 20% der operierten Knie sogar nach 20 Jahren noch eine Chondrokalzinose zeigten, wohingegen nur 4% der nicht operierten Knie diese Kristalle aufwiesen. (45) Ob das Trauma selbst als mechanische Irritation des Bandscheibengewebes oder ein chirurgischer Eingriff die Ursache für das Vorhandensein von Chondrokalzinose in der Bandscheibe ist kann von Lee et al. nicht geklärt werden. Sie empfehlen jedoch, gerade bei Patienten mit früheren Bandscheibenoperationen auch an Pseudogicht als Differentialdiagnose zu denken. (32) Grundsätzlich finden sich Kristallablagerungen sowohl in nicht operierten Bandscheiben als auch in operierten, rezidivierenden Bandscheibenläsionen. Diese Analyse zeigt, dass die

Wahrscheinlichkeit eine Chondrokalzinose zu diagnostizieren bei bereits operierten Befunden deutlich ansteigt. Dies bestätigen auch Gruber et al. (24) Dennoch bedarf es weiterer Forschung um diese Frage abschließend klären zu können.

4.3.5. Chondrokalzinose und Diszitis

Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte ein scheinbar mindernder Effekt von Diszitis auf Chondrokalzinose in Bandscheiben gefunden werden. Es gibt mehr Fälle von Bandscheibengewebe mit Diszitis welche keine Chondrokalzinose aufweisen, als Proben mit Chondrokalzinose welche eine Diszitis aufweisen (Abb. 8.2). Je häufiger Diszitis vorhanden ist desto seltener findet sich Chondrokalzinose. Die Ursache hierfür ist nicht eindeutig erklärbar und die Literatur, welche zum Schreiben der Arbeit verfügbar ist, liefert wenig Evidenz bezüglich des Zusammenhangs von Diszitis und Chondrokalzinose. Unter Diszitis versteht sich im engeren Sinne am ehesten eine Spondylodiszitis. Ähnliches berichten Moshrif et al. bei der Untersuchung von CPPD in der Wirbelsäule. (35) Diese Diagnose ist in der Untersuchung eher selten, wobei nicht explizit nachgezählt wurde, wie häufig die Bandscheiben welche Diagnosen trugen. Mit einem p-Wert von 0,06 ist der Parameter schwach statistisch signifikant. Aber da er im großen Modell nicht entfernt wird scheint ein wichtiger Informationsgehalt daran zu hängen (p-Wert 0,037). Um zu überprüfen wie der Zusammenhang von Diszitis und Chondrokalzinose charakterisiert ist bedarf es weiterer Untersuchungen.

4.4. Sonstige Übereinstimmungen und Unterschiede zur Literatur

In dieser Untersuchung wird der prozentuale Anteil von Chondrokalzinosebefunden in Bandscheiben aus einer Datenbank mit 5431 Befunden bestimmt. Von 5431 gesammelten Befunden wird in 345 Fällen Chondrokalzinose diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 6,3% Chondrokalzinosehäufigkeit in den Bandscheiben der Datenbank des Neuropathologieinstituts. Lee et al. beschreiben die Häufigkeit von Kristallablagerungen in Bandscheiben zwischen 3,1% und 12,6%. (32) Mohr et al. stellten fest, dass Ablagerungen in ca. 4% der Bandscheiben, die nach einem Bandscheibenvorfall chirurgisch entfernt wurden, vorkommen. (34) In der Studie von Pytel et al. wird eine Häufigkeit von kristallinen Ablagerungen in 2,9% gefunden. Die Stichprobe dieser Studie ist, im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit, mit 985 Bandscheibenproben die vergleichsweise größte Stichprobe in der gefundenen Literatur. (42) Gruber et al. berichten in ihrer Studie sogar von 15% Häufigkeit der Kristallablagerungen. (24) Es ist festzuhalten, dass in der Literatur bislang keine einheitliche

Häufigkeit von Chondrokalzinose in der Bandscheibe beobachtet werden konnte. Dies könnte unter Umständen mit unterschiedlichen diagnostischen Methoden zusammenhängen. Grundsätzlich gilt das Vorhandensein von Kristallen, welche im polarisierten Licht doppeltbrechend erscheinen, als Nachweis für eine tatsächliche Kristallablagerung im Bandscheibengewebe. (52) Dies gilt für Kalziumpyrophosphatkristalle, aber auch für Harnsäurekristalle wie bei der Gicht. (33,47)

Für viele Autoren ist das Auffinden von Kristallablagerungen in den Bandscheiben ein Zufallsbefund. Diese Beobachtung teilen auch die Neuropathologen des Instituts, die die Ablagerungen unter dem Polarisationsmikroskop diagnostizieren. Auch im Rahmen von röntgenologischen Untersuchungen der Wirbelsäule, wie konventionellen Röntgenbildern, MRT Scans oder CT Scans, berichten einige Autoren von sichtbaren Ablagerungen zwischen den Gelenken. Gruber et al. berichten von einer Arbeit von Boden et al. bei der in 50% der MRT Scans von älteren Patienten Unregelmäßigkeiten in Bandscheiben aus der lumbalen Region gefunden wurden. (24) Schon 1994 können Bontoux et al. feststellen, dass Verkalkungen in Bandscheiben nicht symptomatisch und häufig nur ein zufälliger Befund bei Röntgenaufnahmen sind. Sie beobachten die Verkalkungen zudem vor allem in thorakalen und lumbalen Bandscheiben. (9) Ähnliches beschreiben Berlemann et al. 1998, die isolierte Kristallablagerungen in lumbalen Bandscheiben finden und es als Zufallsbefund deklarieren. Zudem vertreten sie die Meinung, dass die Ablagerungen nicht im Zusammenhang zu einer systemischen Erkrankung oder allgemeinen Arthropathie stehen. (8) Auch in der Studie von Lee et al. wird deutlich, dass eine grundsätzliche und symptomatische Beteiligung der Wirbelsäule eher selten ist. Auch hier gehen die Autoren von einem in der Regel zufälligen Befund in der alternden Wirbelsäule aus. (32) Gruber et al. untersuchen die Bandscheibenproben histologisch und können keine einzigartigen oder ungewöhnlichen Merkmale feststellen. (24)

4.5. Erklärungsansätze zur Kristallbildung in Bandscheiben aus der Literatur

Nachdem mit Hilfe dieser Analyse ein tieferer Einblick über die Zusammenhänge von Chondrokalzinose in Bandscheiben und anderen klinischen und nicht-klinischen Parametern gewährt werden kann, stellen sich dennoch weitere Fragen. Es erscheint beispielsweise notwendig, dass weitere Untersuchungen bezüglich der Kristallablagerung in Bandscheiben durchgeführt werden. Denn letztlich stellt sich die Frage warum es überhaupt zu einer

Kristallbildung und Ablagerung innerhalb der Bandscheiben kommt. Dafür gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze in der Literatur.

Zunächst muss jedoch die Frage geklärt werden woraus die Kristallablagerungen bestehen. Bezüglich der Chondrokalzinose als eigenständige systemische Erkrankung, der primären und sekundären Chondrokalzinose, ist bekannt, dass Kalziumpyrophosphatkristalle ursächlich für die vielfältigen Symptome sind. Ein betroffenes Gelenk (z.B. Kniegelenk) reagiert inflammatorisch auf das Vorhandensein der Kristalle, sehr ähnlich zu einem akuten Gichtanfall. Es ist bekannt, dass die Symptomatik solcher Anfälle aus der Phagozytose der Kristalle durch Makrophagen oder Synoviozyten resultiert. Dies setzt eine Immunreaktion in Gang welche letztlich für die Symptome und Gewebedestruktion verantwortlich ist. (21,47) Es existieren viele Berichte über solche Ablagerungen im hyalinen Gelenkknorpel und der Synovialmembran, welche in einem Gelenkpunktat mikroskopisch nachgewiesen werden können. (17,24)

Im Gegensatz dazu berichten manche davon, dass Verkalkungen des Faserknorpels, woraus Bandscheiben bestehen, nicht zur eigentlichen Chondrokalzinose gezählt werden sollten. Freyschmidt beschreibt eine regressive Faserknorpelverkalkung, vor allem bei älteren Menschen, die lokal begrenzt erscheint. Im Gegensatz betrifft Chondrokalzinose oft mehrere Gelenke gleichzeitig und befällt besonders hyalinen Knorpel. Allerdings erwähnt der Autor weiterhin, dass diese regressive Verkalkung auch als Differentialdiagnose zu einer Chondrokalzinose gesehen werden muss. Er beschreibt, dass auch ein Wirbelsäulenbefall möglich ist, vor allem der Befall des Faserknorpels. Dies kann polysegmental vorkommen und asymptomatisch sein. Weiterhin schildert er einen Befall der lumbalen Facettengelenke, welche jedoch symptomatisch eine Synovialitis auslösen können. (17) Passend dazu beschreiben Hawellek et al. von ihrer Untersuchung von post mortem entnommenen Bandscheibenproben aus L4/L5 welche zeigt, dass besonders Faserknorpel für Verkalkungen anfällig ist. Zudem halten sie fest, dass Knorpelverkalkungen der Bandscheiben nicht nur signifikant mit dem Alter korrelierten, sondern auch mit Vorhandensein von Degenerationen. Sie halten einen kausalen Zusammenhang zwischen Verkalkungen in lumbalen Bandscheiben und einer Degeneration lumbaler Bandscheiben für möglich. (26)

Lee et al. berichten in ihrer Studie von Kalziumpyrophosphatablagerungen im Anulus fibrosus als auch im Nucleus pulposus, was sie im Lichtmikroskop beobachten konnten. Diese zeigten klare abgegrenzte fokale Cluster mit schwacher Doppelbrechung. (33) Ein breites Spektrum

weiterer Studien belegen das Vorhandensein von Kalziumpyrophosphatkristallen in der Bandscheibe. (3,8,11,14,15,18,33,34,39,42,46,49,53,56)

Allerdings weisen einige Autoren auch auf die mögliche Ablagerung anderer Kristallarten hin. So berichten Feydy et al. von gleichzeitigem Vorkommen von Hydroxyapatitkristallen. (15) Ähnliches beschreiben Bontoux et al. (9) Berlemann et al. können zwei verschiedene Muster von Ablagerungen identifizieren: scharf begrenzte, abgerundete Ablagerungen und diffuse Ablagerungen. (8) Einen gänzlich anderen Ansatz beschreibt die Untersuchung von Gruber et al. Sie berichten von Beschreibungen von unregelmäßigen formlosen Ablagerungen, welche ebenso doppeltbrechendes Material enthielten. Ähnliche Merkmale zeigen Muster von Oxalatkristallen. (24) Das Auftreten von Kalziumoxalatkristallen ist auch in extrazellulärer Synovialflüssigkeit bekannt, wobei sie eine variable Form annehmen und ebenso doppeltbrechend erscheinen. (21)

Ein weiterer Ansatz von Lee et al. beschäftigt sich mit der Frage, ob es sich bei den Kristallen in Bandscheiben möglicherweise um Whitlockit Kristalle handelt. Sie beschreiben ihre Studie als erste, welche das Vorkommen von quaderförmigen Magnesium-Whitlockit-Kristallen in degenerierten Bandscheiben zeigt. Den Autoren fällt das Vorhandensein von kleinen Mengen Magnesium, Kalzium und Phosphor auf. Daraus folgern sie, dass auch eine gemischte Kristallformation möglich ist. Sowohl im Anulus fibrosus als auch im Nucleus pulposus der degenerierten Bandscheibenproben waren diese zu finden. In der Literatur werden Whitlockit Kristalle bereits im Femurkopfknochen beschrieben. Inwieweit sie an der Degeneration selbst beteiligt sind konnte bis dato nicht abschließend geklärt werden. (33) Aufdermaur et al. bestätigen diese Beobachtung. Sie beschreiben, dass neben Kalziumkarbonat, welches eine häufige Komponente der Bandscheibe ist, auch Whitlockite vorhanden sein können. (5) Zur genauen Klärung um welche Art von Kristallen es sich handelt bedarf es weiterer Studien.

Bezüglich der Form der kristallinen Ablagerungen existieren wiederum viele unterschiedliche Beobachtungen. Gruber et al. beschreiben zum einen lange und kleine einzelne triklinische Kristalle, welche in Vakuolen organisiert in Bandscheiben gefunden werden. Ebenso finden sie lange feine nadelförmige Kristalle, welche einzeln oder vielfach vorkommen und hohe Doppelbrechung aufweisen. (24) Petit et al. beschreiben die Kristalle rhomboid, auch stäbchenförmig im Längsschnitt und rhomboid im Querschnitt wird beschrieben. (33,39)

Die genaue Ursache für eine Kristallbildung in Bandscheibengewebe ist bis heute ungeklärt. Es existieren einige Aussagen darüber, wie es möglicherweise dazu kommt, dass kristalline Ablagerungen entstehen. Jedoch gibt es bislang wenig gesicherte Erkenntnisse. Daher ist es wichtig, um zu verstehen wieso Kristallarthropathien auch in Bandscheiben eine Rolle spielen, herauszufinden weshalb und wie sie sich dort bilden.

Beobachtungen von Pytel et al. gehen davon aus, dass die Bildung von kristallinen Ablagerungen erleichtert wird, wenn im avaskulären Bandscheibengewebe ein saures Milieu vorliegt. Der Autor berichtet aber auch von mechanischem Stress, Unterernährung des Gewebes und genetischen Faktoren als Verursacher von zellulären Veränderungen der Bandscheibe und ihrer extrazellulären Matrix. (42)

Gruber et al. berichten, dass in vitro Matrixmetalloproteinasen von Fibroblasten und Synoviozyten synthetisiert werden und dieses durch Kalziumkristalle induziert wird. Sie gehen davon aus, dass das Vorhandensein von Kristallablagerungen dazu führt, dass die Matrixmetalloproteinasen-Expression erhöht wird und gleichzeitig eine Veränderung der Genexpression der extrazellulären Matrix vorliegt. Dies konnte bereits in anderen Knorpelregionen gezeigt werden. Die Autoren sind der Meinung, dass aufgrund dieser Tatsache die Bandscheibe deutliche Einbußen der strukturellen Integrität aufweisen könnte und daher eher mit Einrissen und Degeneration des Faserknorpels zu kämpfen hat. Eine weitere Beobachtung ist das erhöhte Auftreten von Kalzium bindenden Proteinen, auch SPARC genannt (für S-100, Osteopontin und sekretiertes Protein das reich an Cystein ist). SPARC wird in der Bandscheibe durch Gruber et al. identifiziert. Es bindet Kalzium und ist Teil von physiologischer sowie pathologischer Matrixmineralisation. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen um herauszufinden, ob SPARC auch erhöht ist in Bandscheiben, die kristalline Ablagerungen aufweisen. (24)

Podichetty liefert einen ähnlichen Erklärungsansatz. In seinem Artikel beschreibt er, dass unter anderem die Abnahme von Proteoglykanen aus dem Nucleus pulposus bezüglich der Bandscheibendegeneration kritisch gesehen werden sollte. Aber auch er nennt die Akkumulation von Entzündungsmediatoren wie Matrixmetalloproteinasen, Interleukinen, Prostaglandin E2, Tumornekrosefaktor alpha, Zytokine und Stickstoffmonoxid als mögliche Verursacher von Bandscheibendegeneration. Dies wurde bei Gelenkknorpel bereits untersucht. Letztlich ist auch dieser Autor der Meinung, dass die Degeneration aufgrund der

oben genannten Mediatoren für strukturelle Defekte mit Funktionsverlust der Bandscheibe verantwortlich sein könnte. (40)

Bei kristallinduzierten Arthropathien, die durch akute Entzündungen und Gewebeschäden charakterisiert sind, ist bekannt, dass sowohl Myeloid-verwandte Proteine, Endothelin-1 als auch der Angriff des Komplementsystems auf die Membran als Initiatoren der Entzündung gelten. Darauf weisen Dalbeth und Haskard hin. (13) Ob diese Mediatoren auch eine Rolle in der Bandscheibe spielen bleibt zu klären.

Yayama et al. zeigt im Rahmen von immunhistologischen Untersuchungen, dass Kalziumkristallablagerungen vor allem in fibrösen Bändern des Ligamentum flavum auftritt. Diese weisen hypertrophe Chondrozyten auf. Sie folgern daraus, dass die Schädigung von elastischen Fasern der erste Schritt der Degeneration des Ligaments sein könnte. Die Bildung der Kristalle erfolgt durch die Chondrozyten durch Sekretion von Zytokinen. (56) In zwei Fällen wird durch Paolini et al. beobachtet, dass degenerative CPPD Ablagerungen am Ligamentum flavum histologisch nach einer Bandscheibenoperation direkt nachgewiesen werden können. (38) Bei diesen Untersuchungen handelt es sich allerdings um die Begutachtung der Ligamenta, nicht nur der Bandscheiben direkt.

Ein weiterer Ansatz die Chondrokalzinose in Bandscheiben zu erklären wird von Bontoux geliefert. Er beobachtet iatrogene Verkalkungen der Bandscheiben, welche vorher mittels Injektion eines lang wirkenden Kortikosteroids behandelt wurden. (9) Gösde berichtet von Ablagerungen von Hydroxylapatitkristallen nach Kortikoidinjektion. Jedoch bezieht die Autorin sich auf Patienten mit Apatitrheumatismus. (21) Es bleibt offen ob das Medikament für die Kristallablagerung ursächlich oder ob dies die Reaktion des Körpers darauf war. Auch wurde nicht geklärt ob die Verkalkung vielleicht vor der Injektion bereits bestand und die Beschwerden überhaupt erst verursacht hat.

Viele Autoren bemängeln fehlendes Interesse zur Forschung an Kristallablagerungen in Bandscheibengewebe. (2,17,24,42) Bislang existieren wenige große klinische Studien zu Chondrokalzinose in Bandscheiben. Doch genau die sind wichtig, um die oben genannten Wissenslücken zu füllen. Weber deutet darauf hin, dass die Erkrankung aufgrund des demografischen Wandels weiter an Bedeutung zunehmen wird, da sie vor allem bei älteren Patienten auftritt. (52) Auch Gruber et al. weisen darauf hin, dass es wichtig ist zu erforschen welchen schädlichen Effekt Kristallablagerungen auf Bandscheibenzellen und ihre

extrazelluläre Matrix haben können. (24) Pytel et al. propagieren ebenfalls ein besseres Verständnis der möglichen Veränderungen in Bandscheiben, auch im Hinblick auf potenzielle Behandlungsoptionen und chirurgische Operationstechniken. (42)

4.6. Ausblick

In dieser Arbeit werden die Zusammenhänge zwischen der Chondrokalzinose der Bandscheibe und klinischen Parametern untersucht und statistisch analysiert. Der Großteil der Ergebnisse deckt sich mit Studien aus der internationalen Literatur und stimmt mit Resultaten aus vielen unterschiedlichen Untersuchungen überein. Hierbei ist hervorzuheben, dass Parameter die in der Literatur einzeln betrachtet werden, in dieser Arbeit parallel analysiert werden. Dadurch kann die statistische Signifikanz der betrachteten Parameter unter Kontrolle auf andere Charakteristika gezeigt werden. Somit werden Erkenntnisse durch ein sehr großes Datenkollektiv statistisch bestätigt. Die dokumentierte gleichzeitige statistische Relevanz der aufgeführten Parameter ist ein entscheidender Beitrag dieser Arbeit. Man kann bei einem statistischen Zusammenhang natürlich nicht gleich von klinischer Relevanz sprechen. Jedoch decken sich die Ergebnisse dieser Untersuchung mit klinischen Studien anderer Autoren, weshalb dies als eine weitere Evidenz für einen klinischen Zusammenhang von den beschriebenen Parametern und Kristallablagerungen in Bandscheibengewebe durchaus als gegeben gesehen werden kann.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass noch in vielen Teilbereichen Forschungsbedarf besteht. Dazu zählen der scheinbar mindernde Effekt von Diszitis, der beobachtete zeitliche Effekt bezüglich des Erscheinungsjahres im Institut und ein höheres Vorkommen von Chondrokalzinose bei Mehrfachnennungen. Weiterhin ist mit zusätzlichen Studien zu klären ob Trauma oder Operation die Ursache oder die Folge von kristallinen Ablagerungen in Bandscheiben darstellt. Die genaue Pathogenese von Kalziumpyrophosphatkristallen in Bandscheiben ist ebenfalls Gegenstand für weitergehende Forschung.

Eine Frage die sich in der Literatur bislang nicht gestellt hat, ist die Tatsache ob es sich bei den kristallinen Ablagerungen in menschlichen Bandscheiben überhaupt um eine Chondrokalzinose handelt, also um eine weitere Form einer Kristallarthropathie. Diesbezüglich existiert keine einheitliche Definition zur Chondrokalzinose in Bandscheibengewebe, da mehrere Kristallarten, welche bereits in Bandscheiben identifiziert wurden, als Diagnose infrage

kommen. Selbst bei der Diagnostik von Kalziumpyrophosphatkristallen in Synovialflüssigkeitsproben gelingt der Nachweis von Kristallen nur bei einem Fünftel aller Kalziumpyrophosphatkristalle. (28,52) Es sind bei der Diagnostik von Bandscheibenproben daher weitere Methoden und Tests notwendig, um Kristallablagerungen richtig befunden und einordnen zu können. Damit könnte zum besseren allgemeinen Verständnis von kristallinen Ablagerungen in Bandscheibengewebe beigetragen werden.

Literaturverzeichnis

- (1) Universität Zürich (2018) Logistische Regressionsanalyse. URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse.html> [Abrufdatum: 08.01.2020]
- (2) Andrés M, Sivera F, Pascual E (2019) Progresses in the imaging of calcium pyrophosphate crystal disease. *Curr.Opin.Rheumatol.*: preprint
- (3) Andres TL, Trainer TD (1980) Intervertebral chondrocalcinosis: A coincidental finding possibly related to previous surgery. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 104 (5): 269-271
- (4) Announ N, Guerne PA (2007) Diagnosis and treatment of calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy. *Z.Rheumatol.* 66 (7): 573-4, 576-8
- (5) Aufdermaur M, Baur E, Fassbender HG, Geiler G, Höpker W, Meister HP, Mohr W, Stiehl P, Thurner J, Tillmann B, Töndury G (1984) Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren. In: *Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo, Bd. 18/1
- (6) Bauer G (2010) Graphische Darstellung regressionsanalytischer Ergebnisse. In: Springer (Hrsg) *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*. Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, Wiesbaden, S. 905-927
- (7) Baulig C, Al-Nawas B, Krummenauer F (2008) p-Werte – statistische Signifikanz ist keine klinische Relevanz! *Z. Zahnärztl. Impl.* 24 (2): 126-128
- (8) Berlemann U, Gries NC, Moore RJ, Fraser RD, Vernon-Roberts B (1998) Calcium pyrophosphate dihydrate deposition in degenerate lumbar discs. *Eur.Spine J.* 7 (1): 45-49
- (9) Bontoux D, Azais I, Lambert de Cursay G (1994) Disk calcinosis. *Rev.Prat.* 44 (2): 193-196
- (10) Bühl A, Zöfel P (2005) *SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. Pearson Education Deutschland, München, 9. Aufl.
- (11) Chou CW (1982) Pathological studies on calcification of the intervertebral discs. *Nihon Seikeigeka Gakkai.Zasshi.* 56 (4): 331-345
- (12) Clusmann H, Heidenreich A, Pallua N, Pape H, Tingart M (2012) *Chirurgie in 5 Tagen Orthopädie und Unfallchirurgie Plastische Chirurgie, Verbrennungschirurgie, Handchirurgie, Neurochirurgie, Urologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Bd. 2, 1. Aufl.
- (13) Dalbeth N, Haskard DO (2005) Inflammation and tissue damage in crystal deposition diseases. *Curr.Opin.Rheumatol.* 17 (3): 314-318
- (14) Ellman MH, Vazques LT, Brown NL, Mandel N (1981) Calcium pyrophosphate dihydrate deposition in lumbar disc fibrocartilage. *J.Rheumatol.* 8 (6): 955-958

- (15) Feydy A, Liote F, Carlier R, Chevrot A, Drape JL (2006) Cervical spine and crystal-associated diseases: imaging findings. *Eur.Radiol.* 16 (2): 459-468
- (16) Finckh A, Van Linthoudt D, Duvoisin B, Bovay P, Gerster J (2004) The cervical spine in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A prevalent case-control study. *J. Rheumatol* 31 (3): 545-549
- (17) Freyschmidt J (2008) Chondrokalzinose. In: Chondrokalzinose. Skeletterkrankungen Klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 3. Aufl., S. 844-853
- (18) Gerster JC, Perez-Sawka I, de Tribolet N (1990) Calcified thoracic herniated disk and chondrocalcinosis. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 120 (21): 798-800
- (19) Gerster JC, Fallet GH (2000) Chondrokalzinose. In: Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M (Hrsg) *Rheumatologie in Praxis und Klinik.* Thieme, Stuttgart, 2. Aufl., S. 834-843
- (20) Gerster JC (2004) Chondrocalcinosis: a disease frequently occurring in the second half of life. *Rev.Med.Suisse Romande* 124 (9): 557-559
- (21) Göttsche A (2007) Arthropathien durch Kalziumkristalle. In: Arthropathien durch Kalziumkristalle. *Medizinische Therapie 2007 | 2008.* Springer Berlin Heidelberg, Heidelberg, S. 554-558
- (22) Greene WH (2002) *Econometric Analysis.* Prentice Hall International, New York City, 5. Aufl.
- (23) Greminger P, Michel BA (2013) Entzündliche rheumatische Gelenkaffektionen - Chondrokalzinose (Pseudogicht). In: Edouard Battegay (Hrsg) *Siegenthalers Differentialdiagnose Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 20. Aufl., S. 369-370
- (24) Gruber HE, Norton HJ, Sun Y, Hanley EN,Jr (2007) Crystal deposits in the human intervertebral disc: implications for disc degeneration. *Spine J.* 7 (4): 444-450
- (25) Hameed M, Turkiewicz A, Englund M, Jacobsson L, Kapetanovic MC (2019) Prevalence and incidence of non-gout crystal arthropathy in southern Sweden. *Arthritis.Res.Ther.* 21 (1): 291-291
- (26) Hawellek T, Hubert J, Hischke S, Rolvien T, Krause M, Püschel K, Rütger W, Niemeier A (2017) Microcalcification of lumbar spine intervertebral discs and facet joints is associated with cartilage degeneration, but differs in prevalence and its relation to age. *J.Orthop.Res.* (35): 2692-2699
- (27) Heiler S, Michels P (1994) *Deskriptive und explorative Datenanalyse.* Oldenbourg, München, 1. Aufl.
- (28) Ivorra J, Rosas J, Pascual E (1999) Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent. *Ann.Rheum.Dis.* 58 (9): 582-584

- (29) Knitza J, Kleyer, Schett G, Manger B (2019) Chondrocalcinosis: idiopathic or manifestation of rare metabolic diseases? *Orthopade*. 48 (11): 949-956
- (30) Koch A (1998) Logistische Regression zur Modellierung von Binärdaten. URL: <http://de.saswiki.org/images/0/0b/2.KSFE-1998-Koch-Logistische-Regression-zur-Modellierung-von-Binärdaten.pdf> [Abrufdatum: 08.01.2020]
- (31) Langer HE, Spiecker F (2015) Chondrokalzinose – rheuma-online. URL: <https://www.rheuma-online.de/krankheitsbilder/chondrokalzinose/> [Abrufdatum: 08.01.2020]
- (32) Lee J, Cho KT, Kim EJ (2012) Cauda equina syndrome caused by pseudogout involving the lumbar intervertebral disc. *J.Korean Med.Sci*. 27 (12): 1591-1594
- (33) Lee RS, Kayser MV, Ali SY (2006) Calcium phosphate microcrystal deposition in the human intervertebral disc. *J.Anat*. 208 (1): 13-19
- (34) Mohr W, Oehler K, Hersener J, Wilke W (1979) Chondrocalcinosis of the intervertebral disks. *Z.Rheumatol*. 38 (1-2): 11-26
- (35) Moshrif A, Laredo JD, Bassiouni H, Abdelkareem M, Richette P, Rigon MR, Bardin T (2019) Spinal involvement with calcium pyrophosphate deposition disease in an academic rheumatology center: A series of 37 patients. *Semin.Arthritis Rheum*. 48 (6): 1113-1126
- (36) Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P (2014) Degenerative Gelenkerkrankungen. In: *Degenerative Gelenkerkrankungen. Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 7. Aufl., S. 181-181
- (37) Nowak P (2018) Hämochromatose assoziierte Arthropathie. *Ther.Umsch*. (75): 235-239
- (38) Paolini S, Ciappetta P, Principi M, Missori P, Delfini R (2005) Foraminal deposition of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in the thoracic spine: possible relationship with disc herniation and implications for surgical planning. Report of two cases. *J.Neurosurg.Spine* 2 (1): 75-78
- (39) Petit H, Marcellin L, Chatelus E (2017) Lumbar Spine Chondrocalcinosis. *J.Rheumatol*. 44 (8): 1288-1289
- (40) Podichetty VK (2007) The aging spine: the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Cell.Mol.Biol.(Noisy-le-grand)* 53 (5): 4-18
- (41) Polasek W (1994) EDA Explorative Datenanalyse. Einführung in die deskriptive Statistik. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2. Aufl.
- (42) Pytel P, Wollmann RL, Fessler RG, Krausz TN, Montag AG (2006) Degenerative Spine Disease: Pathologic Findings in 985 Surgical Specimens. *Amer.J.Clin.Pathol*. 125 (2): 193-202
- (43) Reuss-Borst M, Tausche AK (2018) Update on Gout and Calcium pyrophosphate deposition (CPPD). *Dtsch Med Wochenschr*. 143 (16): 1157-1166

- (44) Rosenthal AK, Ryan LM (2001) Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In: Koopman WJ (Hrsg) Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. Williams and Wilkins, Philadelphia, S. 2348-2371
- (45) Rosenthal AK, Ryan LM (2016) Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. N.Engl.J.Med. 374 (26): 2575-2584
- (46) Salzman M, Khan A, Symonds DA (1994) Calcium pyrophosphate arthropathy of the spine: case report and review of the literature. Neurosurgery 34 (5): 915-918
- (47) Sanchez E (2016) Die CPPD- Pseudogicht: Das Chamäleon unter den entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. 2 Der informierte Arzt: 16-21
- (48) Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P (2018) Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. Z.Gerontol.Geriater. 51 (5): 579-584
- (49) Srinivasan V, Kesler H, Johnson M, Dorfman H, Walter K (2012) Tophaceous pseudogout of the thoracic spine. Acta Neurochir. 154 (4): 747-750
- (50) Tausche AK, Aringer M (2014) Chondrokalzinose durch Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Ablagerung (CPPD) Vom radiologischen Zufallsbefund zur CPPD-Kristallarthritis. Z.Rheumatol. 4: 349-359
- (51) Tomaszewski KA, Adamek D, Pasternak A, Glowacki R, Tomaszewska R, Walocha JA (2014) Degeneration and calcification of the cervical endplate is connected with decreased expression of ANK, ENPP-1, OPN and TGF-beta1 in the intervertebral disc. Pol.J.Pathol. 65 (3): 210-217
- (52) Weber U (2002) Kalziumpyrophosphat Kristallarthritis. Swiss Med Forum 2 (39): 914-921
- (53) Weber M, Gerber H (1991) Acute cervical syndrome in chondrocalcinosis. 3 elderly patients with calcifications of the transverse atlantis ligament. Schweiz.Med.Wochenschr. 121 (18): 642-645
- (54) Weissbach S (2003) Histomorphologische Untersuchungen lumbaler Bandscheiben beim Altern und bei degenerativen Veränderungen [zugl. Dissertation]. Medizinischen Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität, München
- (55) Witteler A (2009) Vergleich von kernspintomographischen Befunden beim lumbalen Bandscheibenvorfall mit dem histopathologischen Korrelat nach Resektion [zugl. Disseration]. Ruhr-Universität Bochum, Bochum
- (56) Yayama T, Baba H, Furusawa N, Kobayashi S, Uchida K, Kokubo Y, et al. (2005) Pathogenesis of calcium crystal deposition in the ligamentum flavum correlates with lumbar spinal canal stenosis. Clin.Exp.Rheumatol. 23 (5): 637-643
- (57) Zustin J, Fürst M, Sauter G, Rütter W (2008) Kristallarthropathien. Z.Rheumatol. 67 (1): 47-50

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. Werner Paulus für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung in jeglichen Fragen und Belangen in dieser Zeit bedanken.

Bei Frau Dr. med. Katharina Heß bedanke ich mich für die Beantwortung der vielen Fragen rund um die Arbeit im Institut und die Bearbeitung meiner Daten in Nexus.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Robert Kwiecien.

Ein großes Dankeschön gilt Dr. med. dent. Stephan Althaus und dem gesamten Praxisteam der Zahnarztpraxis Althaus für die Motivation in der entscheidenden Phase. Ich hätte mir keinen besseren Mentor für meinen Start ins Berufsleben aussuchen können.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinem Ehemann Hendrik danken. Eure moralische Unterstützung, Geduld und Motivation im Studium und während der Promotion haben mich immer wieder angetrieben und dafür gesorgt, dass ich nie das Ziel aus den Augen verliere.