

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
an der Universität Tübingen

Biomarker-Analyse nach Zell-basierter Therapie
der humanen Bandscheibendegeneration

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Burzler, Manuel Johannes
2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Bernd Rolauffs
2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Wülker

Tag der Disputation: 07.11.2016

Widmung

Tiefe Dankbarkeit und die Widmung dieser Arbeit gilt meinen Eltern Jutta Burzler und Henning Müller-Burzler, sowie meinen Großeltern Heidi und Johann Burzler, die mir erst das Studium der Humanmedizin und somit auch die Möglichkeit dieser Doktorarbeit gegeben haben.

Ich danke euch von Herzen für eure Liebe, Unterstützung und Ratschläge während dieser gesamten Zeit.

In Liebe euer Sohn und Enkel

Inhaltsverzeichnis

Widmung.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	X
Abkürzungsverzeichnis.....	XVI
1 Wirbelsäule.....	1
1.1 Aufbau der Wirbelsäule.....	1
1.2 Anatomie und Physiologie der gesunden Bandscheibe.....	3
1.3 Gefäßversorgung der gesunden Bandscheibe.....	3
1.4 Nervenversorgung der gesunden Bandscheibe.....	3
2 Lumbale Bandscheibe.....	4
2.1 Degeneration der lumbalen Bandscheibe.....	4
2.2 Pathophysiologie des Degenerationsprozesses der Bandscheibe.....	5
2.3 Klinische Symptomatik des Lumbalsyndroms.....	5
2.4 Diagnostik.....	6
2.4.1 MRT-Diagnostik.....	6
2.5 Mögliche Marker zur Erkennung der Bandscheibendegeneration.....	7
2.5.1 Synthesemarker von Kollagen Typ II.....	8
2.5.1.1 PIIANP (N-terminal propeptides of type IIA procollagen).....	8
2.5.1.2 CPII (PIICP, Chondrocalcin).....	8
2.5.2 Degradationsmarker.....	8
2.5.2.1 C2C.....	8
2.5.2.2 C1, 2C (COL2-3/4Cshort).....	9
2.5.2.3 CTX-II.....	9
2.5.2.4 COL2-1/ COL2-1 NO2.....	10
2.5.2.5 HELIX-II.....	10
2.5.2.6 Serum Calcium Konzentration.....	10
2.5.2.7 TIINE.....	10
2.5.2.8 Keratansulfat.....	11
2.5.3 Abbaumarker des Aggrecans.....	11
2.5.3.1 CS846 (Chondroitinsulfat).....	11
2.5.4 Entzündungsmarker.....	11
2.5.4.1 YKL-40 (humanes Glykoprotein-39).....	11
2.5.4.2 Hyaluronsäure.....	12
2.5.5 Andere wichtige Marker.....	12
2.5.5.1 COMP.....	12
2.5.5.2 CTX-I (alpha-CTX).....	13
2.5.5.3 NTX-I.....	13
3 Therapie der Erkrankung.....	14
3.1 Konservativ.....	14
3.2 Operativ.....	14
3.2.1 Minimalinvasive Behandlung.....	14
3.2.2 Offene operative Behandlung.....	15
3.2.3 Fusionsoperationen.....	15
3.2.4 Bandscheibenprothesen.....	16
3.3 Zellbasierte Bandscheibentherapie.....	16

4	Innovative Entwicklung Novocart Disc	17
5	Ziel der Studie	18
6	Material und Methoden	18
6.1	Messdaten und Patientenpopulation	18
6.2	Studienablauf	18
6.3	Statistische Auswertung	21
6.3.1	Statistische Auswertung der Biomarker	21
6.3.2	Statistische Auswertung der MRT Daten	22
6.4	gewählte Marker	23
6.4.1	Biomarker	23
6.4.1.1	BAP (Bone alkaline phosphatase)	24
6.4.1.2	BMP-2	25
6.4.1.3	MMP-3	25
6.4.1.4	TGF- β (transforming growth factor)	25
6.4.1.5	Cathepsin K	26
6.4.1.6	Zytokine	26
6.4.1.6.1	Interferon gamma	27
6.4.1.6.2	Rantes	27
6.4.1.6.3	Interleukine	28
6.4.1.6.4	TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha)	28
6.4.1.7	Kreatinin	29
6.4.1.8	VEGF (Vascular endothelial growth factor)	29
6.4.2	Gewählte Marker in der MRT Diagnostik	30
6.4.2.1	Modic Score	30
6.4.2.2	Pfirman Score	30
6.4.2.3	T2/T2 error Relaxationszeit im MRT	30
7	Statistische Ergebnisse	32
7.1	Ergebnisse aus Markern in Expansionsüberständen/Zellkultur	32
7.1.1	BAP in Zellkultur	32
7.1.2	BMP-2 in Zellkultur	32
7.1.3	Cathepsin K in Zellkultur	33
7.1.4	MMP-3 in Zellkultur	33
7.1.5	TGF1- β in Zellkultur	34
7.1.6	TGF- β 2 in Zellkultur	35
7.1.7	TGF3- β in Zellkultur	35
7.2	Biomarker gemessen in Zellkultur und Serum	36
7.2.1	COMP in Zellkultur und Serum	36
7.2.2	CS846 in Zellkultur und Serum	39
7.2.3	Hyaluronsäure in Zellkultur und Serum	43
7.2.4	YKL-40 in Zellkultur und Serum	47
7.2.5	VEGF in Zellkultur und Serum	50
7.2.6	IL-1 β In Zellkultur und Serum	54
7.2.7	IL-1ra in Zellkultur und Serum	54
7.2.8	IL-4 im Serum und Zellkultur	57
7.2.9	IL-6 im Serum und Zellkultur	58
7.2.10	IL-8 im Serum und Zellkultur	59
7.2.11	IL-10 im Serum und Zellkultur	61

7.2.12	Interferon-gamma im Serum und Zellkultur	62
7.2.13	TNF-alpha im Serum und Zellkultur.....	63
7.2.14	RANTES im Serum und Zellkultur	64
7.3	Biomarker gemessen im Serum	65
7.3.1	CPII im Serum	65
7.3.2	PIIANP im Serum	68
7.4	Biomarker gemessen im Serum und Urin	71
7.4.1	C2C im Serum und Urin	71
7.4.1.1	C2C Urin Messungen.....	71
7.4.1.2	C2C Serum Messungen.....	71
7.4.2	CPII/ C2C Ratio im Serum.....	74
7.4.3	CTX-I im Serum und Urin	75
7.4.4	CTX-II im Serum und Urin	82
7.4.5	NTX-I im Serum und Urin	89
7.5	Biomarker gemessen im Urin	97
7.5.1	Creatinin im Urin.....	97
7.6	Ergebnisse der MRT Datenanalysen.....	100
7.6.1	Dorsale Disc Protrusion.....	100
7.6.1.1	Vergleiche der Biomarker in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion	100
7.6.1.2	Korrelationen der Biomarker zu der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion	101
7.6.1.3	Volumenunterschiede in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion	102
7.6.1.4	T2 error/ T2 Relaxationszeit- Unterschiede in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion.....	102
7.6.2	Ergebnisse der Volumina der Bandscheiben	103
7.6.2.1	Unterschiede der gemessenen Volumina der Bandscheiben im Zeitverlauf	103
7.6.2.2	Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina zentrale Bandscheibe	103
7.6.2.3	Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der kranialer Bandscheibe	104
7.6.3	Ergebnisse des Modic Scores	106
7.6.3.1	Unterschiede im Modic Score im Zeitverlauf.....	106
7.6.3.2	Korrelationen zwischen Biomarker und dem Modic Score.....	106
7.6.4	Ergebnisse des Pfirman Scores	109
7.6.4.1	Unterschiede im Pfirman Score im Zeitverlauf.....	109
7.6.4.2	Korrelationen der Biomarker mit dem Pfirman Score	109
7.6.5	Ergebnisse der T2/T2 error Relaxationszeiten	112
7.6.5.1	Unterschiede der T2/T2 error Relaxationszeiten im Zeitverlauf	112
7.6.5.2	Korrelationen zwischen T2/T2 error Relaxationszeit und der zentralen/kranialen Bandscheibe	112
8	Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse	115
8.1	Signifikante Unterschiede der Biomarker	115
8.1.1	COMP	115

8.1.1.1	Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA	115
8.1.1.2	Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	115
8.1.2	VEGF.....	116
8.1.2.1	Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA	116
8.1.2.2	Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)	117
8.1.2.3	Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	117
8.1.3	Zytokine	118
8.1.3.1	IL-1ra.....	118
8.1.3.1.1	Signifikante Unterschiede zwischen IL-1ra und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe	118
8.1.3.2	IL-4.....	118
8.1.3.2.1	Signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze	118
8.1.3.3	TNF-alpha	118
8.1.3.3.1	Signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze	118
8.1.4	CPII.....	119
8.1.4.1	Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA	119
8.1.4.2	Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)	119
8.1.4.3	Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	120
8.1.5	C2C	121
8.1.5.1	Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA	121
8.1.5.2	Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)	121
8.1.6	CTX-I.....	121
8.1.6.1	Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA	121
8.1.6.2	Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	121
8.1.6.3	Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	122

8.1.6.4	CTX-II.....	123
8.1.6.5	Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA	123
8.1.7	NTX-I	123
8.1.7.1	Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA	123
8.1.7.2	Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)	124
8.1.7.3	Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	125
8.2	Signifikante Korrelationen der Biomarker	126
8.2.1	MMP-3.....	126
8.2.1.1	Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und MMP-3	126
8.2.2	Hyaluronsäure	126
8.2.2.1	Signifikante Korrelationen zwischen Bandscheibenvolumina und HA	126
8.2.2.2	Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und HA	126
8.2.3	COMP.....	126
8.2.3.1	Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und COMP.....	126
8.2.4	CS846.....	127
8.2.4.1	Signifikante Korrelationen zwischen T2 error Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und CS846.....	127
8.2.5	YKL-40.....	127
8.2.5.1	Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und YKL-40	127
8.2.6	Zytokine	127
8.2.6.1	VEGF	127
8.2.6.1.1	Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und VEGF	127
8.2.6.1.2	Korrelationen zwischen VEGF und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe.....	127
8.2.6.1.3	Signifikante Korrelationen zwischen T2 error der kranialen Bandscheibe und VEGF	128
8.2.6.2	IL-1ra.....	128
8.2.6.2.1	Signifikante Korrelationen zwischen IL-1ra und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe	128
8.2.6.3	Interferon-gamma.....	128
8.2.6.3.1	Signifikante Korrelationen zwischen Interferon-gamma und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe	128
8.2.7	CPII.....	128
8.2.7.1	Signifikante Korrelationen zwischen T2 Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und CPII.....	128
8.2.8	PIIANP.....	129

8.2.8.1	Signifikante Korrelationen zwischen T2 error Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und PIIANP	129
8.2.8.2	Signifikante Korrelationen zwischen T2 error Relaxationszeit der kranialen Bandscheibe und PIIANP	129
8.2.9	C2C	129
8.2.9.1	Signifikante Korrelationen zwischen T2 Relaxationszeit und C2C	129
8.2.10	CTX-I	129
8.2.10.1	Signifikante Korrelationen der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA.....	129
8.2.10.2	Signifikante Korrelationen der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	130
8.2.10.3	Signifikante Korrelationen bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)	131
8.2.10.4	Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und CTX-I	131
8.2.10.5	Signifikante Korrelationen zwischen T2 Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und CTX-I	132
8.2.11	CTX-II	132
8.2.11.1	Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und CTX-II	132
8.2.12	NTX-I	132
8.2.12.1	Signifikante Korrelationen der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA.....	132
8.2.12.2	Signifikante Korrelationen der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA).....	133
8.2.12.3	Signifikante Korrelationen bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)	133
8.2.12.4	Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und NTX-I	133
8.2.13	Creatinin	133
8.2.13.1	Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und Creatinin	133
9	Diskussion.....	134
10	Zusammenfassung	143
11	Literaturverzeichnis.....	145

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Danksagung

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER BMP-2 MESSUNGEN JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IN ZELLKULTUR MIT STANDARDFEHLER.	32
ABBILDUNG 2 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER MMP-3 MESSUNGEN JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IN ZELLKULTUR MIT STANDARDFEHLER.	33
ABBILDUNG 3 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER TGF- β 1 MESSUNGEN JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IN ZELLKULTUR MIT STANDARDFEHLER.	34
ABBILDUNG 4 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER TGF- β 2 MESSUNGEN JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IN ZELLKULTUR MIT STANDARDFEHLER.	35
ABBILDUNG 5 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER COMP MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IM EXPANSIONSÜBERSTAND (ZELLKULTUR) UND ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7 IM SERUM.	36
ABBILDUNG 6 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER CS846 MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IM EXPANSIONSÜBERSTAND (ZELLKULTUR) UND ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7 IM SERUM.	39
ABBILDUNG 7 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER YKL-40 MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IM EXPANSIONSÜBERSTAND (ZELLKULTUR) UND ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7 IM SERUM.	47
ABBILDUNG 8 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER VEGF MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE IM EXPANSIONSÜBERSTAND (ZELLKULTUR) UND ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7 IM SERUM.	50
ABBILDUNG 9 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER IL1-RA MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7 IM SERUM.	54
ABBILDUNG 10 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER IL-4 SERUM MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7.	57
ABBILDUNG 11 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER IL-6 SERUM MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7.	58

ABBILDUNG 12 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER IL-8 SERUM MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7.	59
ABBILDUNG 13 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER TNF-ALPHA SERUM MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6 UND TAG VISITE 7.	63
ABBILDUNG 14 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER CPII MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM SERUM.	65
ABBILDUNG 15 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER PIIANP MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM SERUM.	68
ABBILDUNG 16 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER C2C MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM SERUM.	71
ABBILDUNG 17 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER CTX-I MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM SERUM.	75
ABBILDUNG 18 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER CTX-I MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM URIN.	75
ABBILDUNG 19 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER CTX-II MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE IM SERUM.	82
ABBILDUNG 20 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER CTX II MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM URIN.	82
ABBILDUNG 21 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER NTX I MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM SERUM.	89
ABBILDUNG 22 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER NTX I MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM URIN.	89
ABBILDUNG 23 ZEIGT JEWEILS DEN MITTELWERT DER CREATININ MESSUNGEN MIT STANDARDFEHLER JEDER EINZELNEN PATIENTENGRUPPE ZUM ZEITPUNKT TAG 0, TAG REOP, TAG VISITE, TAG VISITE 5, TAG VISITE 6, TAG VISITE 7 IM URIN.	97

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: NDISC STUDIENABLAUF	20
TABELLE 2: AUSGEWÄHLTE BIOMARKER DER NDISC STUDIE (TABELLE I)	23
TABELLE 3: AUSGEWÄHLTE BIOMARKER DER NDISC STUDIE(TABELLE II)	23
TABELLE 4: AUSGEWÄHLTE BIOMARKER DER NDISC STUDIE (TABELLE III)	24
TABELLE 5: VERGLEICHE VON COMP IM SERUM (TABELLE I)	37
TABELLE 6: VERGLEICHE VON COMP IM SERUM (TABELLE II)	37
TABELLE 7: VERGLEICHE VON COMP IM SERUM BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	38
TABELLE 8: VERGLEICHE VON COMP IM SERUM BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	38
TABELLE 9: VERGLEICHE VON CS 846 IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE I)	40
TABELLE 10: VERGLEICHE VON CS 846 IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE II)	40
TABELLE 11: VERGLEICHE VON CS 846 IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE III)	41
TABELLE 12: VERGLEICHE VON CS 846 IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT)	41
TABELLE 13: VERGLEICHE VON CS 846 IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT)	42
TABELLE 14: VERGLEICHE VON CS846 IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	42
TABELLE 15: VERGLEICHE VON HA IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE I)	43
TABELLE 16: VERGLEICHE VON HA IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE II)	44
TABELLE 17: VERGLEICHE VON HA IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE III)	45
TABELLE 18: VERGLEICHE VON HA IM SERUM UND ZELLKULTUR	45
TABELLE 19: VERGLEICHE VON HA IM SERUM BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT)	46
TABELLE 20: VERGLEICHE VON HA IM SERUM BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	46
TABELLE 21: VERGLEICHE VON YKL-40 IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE I)	47
TABELLE 22: VERGLEICHE VON YKL-40 IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE II)	48
TABELLE 23: VERGLEICHE VON YKL-40 IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE III)	48

TABELLE 24: VERGLEICHE VON YKL-40 IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT) (TABELLE I)	49
TABELLE 25: VERGLEICHE VON YKL-40 IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT) (TABELLE II)	49
TABELLE 26: VERGLEICHE VON YKL-40 IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT)	50
TABELLE 27: VERGLEICHE VON VEGF IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE I)	51
TABELLE 28: VERGLEICHE VON VEGF IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE II)	51
TABELLE 29: VERGLEICHE VON VEGF IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE III)	52
TABELLE 30: VERGLEICHE VON VEGF IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT)	52
TABELLE 31: VERGLEICHE VON VEGF IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	53
TABELLE 32: KORRELATIONEN ZWISCHEN VEGF ZELLKULTUR UND SERUM	53
TABELLE 33: VERGLEICHE VON IL-1RA IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE I)	55
TABELLE 34: VERGLEICHE VON IL-1RA IM SERUM UND ZELLKULTUR (TABELLE II)	55
TABELLE 35: VERGLEICHE VON IL-1RA IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT)	56
TABELLE 36: VERGLEICHE VON IL-1RA IM SERUM UND ZELLKULTUR BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	56
TABELLE 37: VERGLEICHE VON IL-4 IM SERUM	57
TABELLE 38: VERGLEICHE VON IL-6 IN ZELLKULTUR	58
TABELLE 39: VERGLEICHE VON IL-6 IM SERUM	59
TABELLE 40: VERGLEICHE VON IL-8 IN ZELLKULTUR	60
TABELLE 41: VERGLEICHE VON IL-8 IM SERUM	60
TABELLE 42: VERGLEICHE VON IL-10 IM SERUM	61
TABELLE 43: VERGLEICHE VON IL-10 IM SERUM BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT)	61
TABELLE 44: VERGLEICHE VON IL-10 IM SERUM BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	62
TABELLE 45: VERGLEICHE VON TNF-ALPHA IM SERUM	63
TABELLE 46: KORRELATIONEN ZWISCHEN TNF ALPHA ZELLKULTUR UND SERUM	64
TABELLE 47: VERGLEICHE VON CPII IM SERUM (TABELLE I)	66
TABELLE 48: VERGLEICHE VON CPII IM SERUM (TABELLE II)	66

TABELLE 49: VERGLEICHE VON CPII IM SERUM BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT).....	67
TABELLE 50: VERGLEICHE VON CPII IM SERUM BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	67
TABELLE 51: VERGLEICHE VON PIIANP IM SERUM (TABELLE I).....	68
TABELLE 52: VERGLEICHE VON PIIANP IM SERUM (TABELLE II).....	69
TABELLE 53: VERGLEICHE VON PIIANP IM SERUM BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT).....	69
TABELLE 54: VERGLEICHE VON PIIANP IM SERUM BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN.....	70
TABELLE 55: VERGLEICHE VON C2C IM SERUM (TABELLE I).....	72
TABELLE 56: VERGLEICHE VON C2C IM SERUM (TABELLE II).....	72
TABELLE 57: VERGLEICHE VON C2C IM SERUM BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT).....	73
TABELLE 58: VERGLEICHE VON C2C IM SERUM BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	73
TABELLE 59: CPII/C2C VERHÄLTNIS IM SERUM	74
TABELLE 60: VERGLEICHE VON CTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE I).....	76
TABELLE 61: VERGLEICHE VON CTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE II).....	77
TABELLE 62: VERGLEICHE VON CTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE III)....	78
TABELLE 63: VERGLEICHE VON CTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE IV) ...	79
TABELLE 64: VERGLEICHE VON CTX-I IM SERUM UND URIN BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT) (TABELLE I).....	80
TABELLE 65: VERGLEICHE VON CTX-I IM SERUM UND URIN BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT) (TABELLE II).....	80
TABELLE 66: VERGLEICHE VON CTX-I IM SERUM UND URIN BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN.....	81
TABELLE 67: SIGNIFIKANTE KORRELATIONEN ZWISCHEN CTX-I SERUM UND URIN	81
TABELLE 68: VERGLEICHE VON CTX-II IM SERUM UND URIN.....	84
TABELLE 69: VERGLEICHE VON CTX-II IM SERUM UND URIN BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT).....	84
TABELLE 70: VERGLEICHE VON CTX-II IM SERUM UND URIN BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN.....	85
TABELLE 71: VERGLEICHE VON CTX-II IM URIN (TABELLE I).....	85
TABELLE 72: VERGLEICHE VON CTX-II IM URIN I(TABELLE II).....	86
TABELLE 73: VERGLEICHE VON CTX-II IM URIN BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT).....	86
TABELLE 74: VERGLEICHE VON CTX-II IM URIN BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN	87
TABELLE 75: KORRELATIONEN ZWISCHEN CTX-II SERUM UND URIN	88
TABELLE 76: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE I).....	90

TABELLE 77: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE II).....	91
TABELLE 78: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE III)....	92
TABELLE 79: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN (TABELLE IV) ...	93
TABELLE 80: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT) (TABELLE I).....	94
TABELLE 81: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (TABELLE II).....	94
TABELLE 82: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (TABELLE I).....	95
TABELLE 83: VERGLEICHE VON NTX-I IM SERUM UND URIN BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (TABELLE II).....	95
TABELLE 84: SIGNIFIKANTE KORRELATIONEN ZWISCHEN NTX-I SERUM UND URIN.....	96
TABELLE 85: VERGLEICHE VON VEGF IM URIN (TABELLE I).....	98
TABELLE 86: VERGLEICHE VON VEGF IM URIN (TABELLE II).....	98
TABELLE 87: VERGLEICHE VON VEGF IM URIN BEI GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN (OHNE/MIT ANSCHLUSSDEGENERATION GEPOOLT).....	99
TABELLE 88: VERGLEICHE VON VEGF IM URIN BEI VOLL GEPOOLTEN PROBANDENGRUPPEN.....	99
TABELLE 97: VOLUMENUNTERSCHIEDE IN DER EINTEILUNG OHNE/MIT BANDSCHEIBENPROTRUSION.....	102
TABELLE 98: T2 ERROR/ T2 RELAXOMETRIEZEITUNTERSCHIEDE IN DER EINTEILUNG OHNE/MIT BANDSCHEIBENPROTRUSION.....	102
TABELLE 99: UNTERSCHIEDE DER GEMESSENEN VOLUMINA DER BANDSCHEIBEN IM ZEITVERLAUF.....	103
TABELLE 100: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER ZENTRALER BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE I).....	103
TABELLE 101: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER ZENTRALER BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE II).....	103
TABELLE 102: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER ZENTRALER BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE III).....	104
TABELLE 103: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER ZENTRALER BANDSCHEIBE AM TAG VISITE.....	104
TABELLE 104: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE I).....	104
TABELLE 105: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE II).....	104
TABELLE 106: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE III).....	105
TABELLE 107: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND VOLUMINA DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG VISITE.....	105

TABELLE 108: UNTERSCHIEDE IM MODIC SCORE IM ZEITVERLAUF	106
TABELLE 109: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE I)...	106
TABELLE 110: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE II)..	107
TABELLE 111: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE III)	107
TABELLE 112: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE I)....	107
TABELLE 113: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE II)...	107
TABELLE 114: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE III)..	108
TABELLE 115: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG VISITE	108
TABELLE 116: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND MODIC SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG VISITE	108
TABELLE 117: UNTERSCHIEDE IM PFIRMAN SCORE IM ZEITVERLAUF.....	109
TABELLE 118: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE I)	109
TABELLE 119: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE II)	109
TABELLE 120: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE III)	110
TABELLE 121: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE I)	110
TABELLE 122: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE II)	110
TABELLE 123: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE III)	110
TABELLE 124: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER ZENTRALEN BANDSCHEIBE AM TAG VISITE	111
TABELLE 125: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND PFIRMAN SCORE DER KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG VISITE	111
TABELLE 126: UNTERSCHIEDE DER T2/T2 ERROR RELAXATIONSZEITEN IM ZEITVERLAUF	112
TABELLE 127: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND T2/T2 ERROR RELAXATIONSZEIT DER ZENTRALEN BZW. KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE I).....	112
TABELLE 128: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND T2/T2 ERROR RELAXATIONSZEIT DER ZENTRALEN BZW. KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE II).....	113

TABELLE 129: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND T2/T2 ERROR RELAXATIONSZEIT DER ZENTRALEN BZW. KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP_(TABELLE III).....	113
TABELLE 130: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND T2/T2 ERROR RELAXATIONSZEIT DER ZENTRALEN BZW. KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG REOP (TABELLE IV).....	113
TABELLE 131: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND T2/T2 ERROR RELAXATIONSZEIT DER ZENTRALEN BZW. KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG VISITE (TABELLE I).....	114
TABELLE 132: KORRELATIONEN ZWISCHEN BIOMARKER UND T2/T2 ERROR RELAXATIONSZEIT DER ZENTRALEN BZW. KRANIALEN BANDSCHEIBE AM TAG VISITE (TABELLE II).....	114

Abkürzungsverzeichnis

BAP	Bone alkaline phosphatase
BMP-2	Bone morphogenic protein
Bzw.	Beziehungsweise
COMP	Cartilage oligomeric matrix protein
CPII	Chondrocalcin
CS 846	Chondroitinsulfat
CTX-I	Carboxy-Terminal Telepeptides of Type I Collagen
CTX-II	Carboxy-Terminal Telepeptides of Type II Collagen
h	Stunde
HA	Hyaluronsäure
IL-10	Interleukin 10
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL1-ra	Interleukin 1- Rezeptorantagonist
mA	Mit Anschlussdegeneration
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MMP-3	Matrix-metalloproteinase-3
Modic Score	Score entwickelt von Dr. Michael Modic
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCs	mesenchymale Zellen
N.	Nervus
Ndisc basic	Novocart Disc-Implantat ohne autologe Chondrozyten
Ndisc	Novocart Disc
Ndisc plus	Novocart Disc-Implantat mit autologen Chondrozyten
ng	Nanogramm
NMI	Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut der Universität Tübingen

oA	Bandscheibe ohne Anschlussdegeneration
OA	Osteoarthritis
p-Wert	Signifikanzwert
Pfirman Score	Score nach Pfirman et al...
pg	Pikogramm
PIIANP	N-terminal propeptides of type IIA procollagen
RA	Rheumatoide Arthritis
RANTES	Regulated on activation,normal T cell expressed and secreted
S	Messungen im Serum gemessen
S_U	Messungen m Serum und Urin gemessen
TETEC	Tissue Engineering Technologies
TGF- β	Transforming growth factor
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
U	Messungen in Urin gemessen
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WOMAC Score	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
YKL-40	Humanes Glykoprotein-39
Z	Messungen in Zellkultur gemessen
Z_S	Messungen in Zellkultur und Serum gemessen
μ mol	Mikromol

1 Wirbelsäule

1.1 Aufbau der Wirbelsäule

Die Wirbelsäule ist ein aus sieben Halswirbeln, zwölf Brustwirbeln, fünf Lendenwirbeln, dem Kreuzbein und dem Steißbein gegliederter Stab. Sie besitzt eine doppelt gekrümmte Eigenform. Die Krümmungen entstehen durch die Gestalt der Wirbelkörper, der Bandscheiben und des dazugehörigen Bandapparats. Sie besitzt im Hals- (1. Bis 6. Halswirbel) und im Lendenbereich (9. Brustwirbel bis 5. Lendenwirbel) jeweils eine Lordose und im Brust- (6. Halswirbel bis 9. Brustwirbel) und im Sakralbereich eine Kyphose. Diese Tatsache verleiht der Wirbelsäule eine doppelte S-Form und mit Hilfe der Bandscheiben besitzt sie eine federnde Wirkung, die Stöße sehr gut abfangen kann.

Jeder einzelne Wirbel hat seine eigene Form, wodurch er makroskopisch klar seiner Gruppe zugeordnet werden kann. Die Wirbelkörper werden nach kaudal immer massiver, weil sie physiologisch eine immer größere werdende Last zu tragen haben.

Die Wirbelsäule ist in 25 Bewegungssegmente - zwischen den 24 präsakralen Wirbeln und dem 5. Lendenwirbel und dem Sakrum gegliedert. Ein Bewegungssegment besteht jeweils aus den beiden benachbarten Wirbeln, der dazwischenliegenden Bandscheibe und den zur Bandscheibe gehörenden Wirbelbogengelenken.

Die Wirbelbogengelenke eines Bewegungssegmentes, die *Articulationes zygapophysiales*, befinden sich jeweils zwischen dem *Processus articularis inferior* des oberen Wirbelkörpers und dem *Processus articularis superior* des unteren Wirbelkörpers. Ihr Bewegungsumfang ist gering und die Richtung der Bewegung richtet sich nach der Stellung der jeweiligen Gelenkflächen.

Der Bandapparat macht die Wirbelsäule zu einer geschlossenen Einheit. Dieser Bandapparat besteht aus Längsbändern, den *Ligamenta flava*, und einigen Einzelbändern. Die Längsbänder werden in das vordere *Ligamentum longitudinale anterius*, welches als *Ligamentum sacrococcygeum anterius* am Steißbein endet, und dem hinterem *Ligamentum longitudinale posterius* unterteilt. Diese sind jeweils an der Vorder- bzw. Rückseite der Wirbelkörper befestigt.

Bei den Ligamenta flava handelt es sich um elastische Bänder zwischen benachbarten Wirbelbögen.

Die Einzelbänder werden in Ligg. intertransversaria, Ligg. interspinalia, Ligg. supraspinalia, Lig. nuchae und Ligg. sacrococcygea unterteilt [1].

Der Wirbelkanal enthält das Rückenmark mit seinen Häuten, die vordere und hintere Wurzel, und den Plexus venosus vertebralis internus. Aus dem Rückenmark ziehen auf der Höhe jedes Segments die dazugehörigen Radix anterior und Radix posterior. Diese bilden zusammen den N. spinalis [2].

Die Incisurae vertebrales inferior et superior zweier benachbarter Wirbel bilden zusammen mit dem hinteren Anteil des Wirbelkörpers, der Bandscheibe, den Pediculi arcus vertebrae, dem Processus articularis superior et inferior, den Gelenkkapseln der Wirbelbogengelenken und den Ligg. flava jeweils die Foramina intervertebralia [1].

Im Foramen intervertebrale befindet sich das Ganglion spinale. Durch das Foramen intervertebrale zieht der N. spinalis hindurch. Kurz nach dem Austritt aus dem Foramen teilt sich der N. spinalis in 4 kleine Äste auf:

- Ramus posterior, der die autochthone Rückenmuskulatur und die dazugehörigen Hautsegmente versorgt.
- Ramus anterior, der die Intercostalmuskulatur und zwei Hautnerven (Ramus cutaneus lateralis und Ramus cutaneus anterior) versorgt.
- Rr. communicantes bilden eine Verbindung zum Grenzstrang des Sympathicus.
- Ramus meningeus, der die Rückenmarkshäute Dura mater, Arachnoidea mater und Pia mater sowie das Periost des Wirbelkanals sensibel versorgt [3].

Die Blutversorgung der Wirbelsäule wird über die Arteria spinalis anterior und die Arteriae spinales posteriores gesichert. Diese drei Arterien werden von den Arteriae vertebrales, Arteriae intercostales, Arteriae lumbales und Arteriae sacrales gespeist. Der Abfluss des Blutes wird über einen dichten Venenplexus gewährleistet, der in die Vena spinalis anterior und die Venae spinales posteriores abfließt [4].

1.2 Anatomie und Physiologie der gesunden Bandscheibe

Die Bandscheiben liegen zwischen den Deckplatten der Wirbelkörper und sind mit diesen verwachsen. Sie lassen sich in den äußeren Anulus fibrosus und den Kern Nucleus pulposus gliedern und bestehen vor allem aus Kollagen Typ I, Typ II und dem Proteoglykan Aggrecan [5].

Wie der Name schon sagt, ist der Anulus fibrosus ein Ring aus Faserknorpel, dessen Kollagenfasern mit den gegenüberliegenden Deckplatten der Wirbelkörper fest verwachsen sind. Sein größter Bestandteil ist Kollagen Typ I [5].

Der Nucleus pulposus ist ein gallertiger Kern, der seinen embryologischen Ursprung aus der Chorda dorsalis hat. Die komplette Bandscheibe wird ab dem 4. Lebensjahr nicht mehr mit Gefäßen, sondern durch Diffusion versorgt. Nimmt der Druck der Bandscheibe zum Beispiel beim Liegen ab, diffundieren Wasser und Nährstoffe in den Nucleus pulposus. Erhöht sich der Druck wieder auf die Bandscheibe, gibt der Nucleus pulposus Nährstoffe und Wasser ab. Es wird angenommen, dass diese zyklischen Bewegungen eine Rolle beim Transport von größeren Molekülen spielen [6].

1.3 Gefäßversorgung der gesunden Bandscheibe

Der Nucleus pulposus enthält unabhängig vom Lebensalter weder Lymph- noch Blutgefäße. Im Anulus fibrosus sind Blutgefäße hingegen bis zum 20. Lebensjahr anzufinden und in der knorpeligen Abschlussplatte befinden sich Gefäße bis zum 30. Lebensjahr [6].

1.4 Nervale Versorgung der gesunden Bandscheibe

In der Peripherie des Anulus fibrosus liegen wenig Nerven, allerdings wurde ein nicht myelinisiertes Axonennetzwerk in dessen äußeren Hälfte gefunden. Weder der innere Teil des Anulus fibrosus noch der ganze Nucleus pulposus sind innerviert [6].

2 Lumbale Bandscheibe

2.1 Degeneration der lumbalen Bandscheibe

Bei aufrechtem Gang während des Tages ist die Wirbelsäule starken Belastungen ausgesetzt, wobei die größten axialen Druckbelastungen im lumbosakralen Bereich auftreten. Daraus resultieren Verschleißerscheinungen der Bewegungssegmente, von denen vor allem die Bandscheiben betroffen sind [7].

Schon ab der Geburt altert die Bandscheibe. Mit Beginn der vierten Lebensdekade wandelt sich der Nucleus pulposus fortschreitend in fibröses Gewebe um. Außerdem verliert er zunehmend seine Fähigkeit, Wasser zu binden [8]. In einer T2 gewichteten Kernspintomographie kann man diesen Wasserverlust erkennen [9].

Die Fibroblasten und Chondrozyten werden nicht ausreichend ernährt und es kommt zur Faserbildung niedrigerer Qualität. Diese Fasertypen halten dem Ausdehnungsdruck dann nicht mehr stand. Meistens beginnt die Degeneration daher mit Spaltbildungen bzw. Rissen im Anulus fibrosus.

Unter axialem Druckeinfluss oder plötzlichen Belastungen drängt sich der Nucleus pulposus in diese Risse ein und kann später zu einer Protrusion oder einem Bandscheibenkollaps führen. Als Folge kann es zur Einklemmung des zugehörigen Spinalnervs kommen [2].

Wasserverlust und Bandscheibenprolapse führen zu einer Segmentinstabilität und es kommt in diesem Bereich der Wirbelsäule zu unphysiologischen Bewegungen. Dies ist das häufigste Stadium, in dem Patienten wegen radikulärer Symptome therapeutisch geholfen werden muss.

Nach dem 60. Lebensjahr schreitet die Spondylose fort und trägt zur Teilversteifung der Wirbelsäule bei [10].

2.2 Pathophysiologie des Degenerationsprozesses der Bandscheibe

Die Degeneration der Bandscheibe hat eine komplexe multifaktorielle Genese, in der verschiedene Pathomechanismen von Bedeutung sind. Entzündungsprozesse spielen dabei eine wichtige Rolle. Sie induzieren Schmerz als auch Veränderungen auf zellulärer, biochemischer und morphologischer Ebene. Das Resultat ist eine unterschwellige chronische Entzündung der Bandscheibe, die unter anderem durch proinflammatorische Signale oder Matrix-abbauende Metalloproteinasen (MMPs) ausgelöst wird. Diese Prozesse stören die Homöostase des Bandscheibengewebes und induzieren einen katabolen Zustand.

Während des Degenerationsprozesses sinkt der Gehalt der wasserbindenden und funktionell relevanten Glycosaminoglykane innerhalb des Nucleus pulposus. Dadurch verringert sich der Wassergehalt des Nucleus pulposus, gefolgt vom Verlust der biomechanischen Funktion als Stoßdämpfer und als intervertebraler Abstandshalter.

Des Weiteren ändert sich das biochemische Milieu: Änderungen des pH-Werts in einen sauren Bereich und die Senkung der Diffusionskapazität der Nährstoffe in die Bandscheibe bewirken eine niedrigere zelluläre Ernährung der Bandscheibenzellen und führen zum Zelltod. Weitere wichtige Folgen der fortlaufenden Bandscheibendegeneration sind eine Einwanderung von Blutgefäßen in die gefäßfreie Bandscheibe, eine Neo-Innervation der normalerweise nicht innervierten Bandscheibe, eine Fibrosierung der Bandscheibe sowie die Bildung von Osteophyten. Zusammen können diese pathologischen Zustände schwere Rückenschmerzen verursachen [11-14].

2.3 Klinische Symptomatik des Lumbalsyndroms

Die Symptome sind abhängig von ihrer Lokalisation und Schwere der Protrusion bzw. des Prolapses. Symptome variieren individuell zwischen vollkommener Schmerzfreiheit, sehr starken ausstrahlenden Schmerzen in bestimmte Regionen, Parästhesien, Schwäche in bestimmten Muskeln, pathologischen Reflexerscheinungen bis hin zur Blaseninkontinenz.

Lediglich Bandscheibenverlagerungen nach dorsal verursachen Schmerzen, weil nur dort schmerzempfindliche Strukturen vorzufinden sind.

Typisch für lumbale Bandscheibenvorfälle sind ein plötzliches Auftreten (als Lumbago bezeichnet), ein wechselhafter Verlauf, eine Positionsabhängigkeit sowie eine Schmerzverstärkung durch Husten, Niesen und Pressen.

Die Schmerzen entstehen bei Reizung der Nervenwurzel. Diese können entlang des Versorgungsgebiets des Spinalnervs ausstrahlen, was als Lumboischialgie bezeichnet wird. Primär kann es zu Sensibilitätsstörungen in dem entsprechend versorgten Dermatom kommen. Diese können sich je nach Grad der Schädigung des Spinalnervs als Kribbelparästhesien oder Hypästhesien zeigen. Wird die Nervenwurzel stärker komprimiert kann es zu motorischen Ausfällen und zu Reflexstörungen entsprechend innervierter Muskeln (Kennmuskeln) kommen. Bei chronischer Schädigung der Nervenwurzel können eine Atrophie der entsprechenden Muskeln sowie eine Verstärkung der Paresen die Folge sein. Ein bevorstehender Wurzeltod ist zu erwarten, wenn nach einer schweren bestehenden Parese eine vollkommene Schmerzfreiheit ohne therapeutisches Eingreifen entsteht [15].

2.4 Diagnostik

2.4.1 MRT-Diagnostik

Die MRT-Diagnostik ist die am häufigsten verwendete Methode, um eine Bandscheibendegeneration spezifisch zu beurteilen. Basierend auf Protonendichte, Wassergehalt und chemischer Umgebung zeigt das MRT die Hydratation und Morphologie der Bandscheiben. Eine normale Bandscheibe zeigt in T2 gewichteten Bildern ein helles Signal vom Nucleus pulposus und den inneren Fasern des Anulus fibrosus. Das Signal von den äußeren Fasern des Anulus ist sehr gering. Im gesunden Zustand der Bandscheibe zeigt der Kern des Nucleus pulposus ein horizontales dunkles Signal.

Hat ein Patient eine Bandscheibendegeneration, zeigt das MRT in T2 Wichtung ein geringeres Signal aus dem Nucleus pulposus und den inneren Fasern des Anulus. Bei fortgeschrittener Bandscheibendegeneration ist der Signalunterschied zwischen inneren und äußeren Fasern des Anulus sehr gering. Ebenfalls ist eine Abnahme der Höhe der Bandscheibe bei fortgeschrittener Degeneration zu erkennen. Allerdings wird der frühe Verlust der Signalintensität nicht automatisch von einer Reduktion der Bandscheibenhöhe begleitet [16].

2.5 Mögliche Marker zur Erkennung der Bandscheibendegeneration

Biologische Marker sind Moleküle oder Bruchstücke davon. Ihren Ursprung haben sie in der extrazellulären Matrix haben [17].

Sie können in Körperflüssigkeiten, zum Beispiel im Serum, im Urin oder in der Synoviaflüssigkeit, nachgewiesen werden. Sind sie dort vorhanden, zeigen sie Vorgänge von Synthese, Zerlegung oder den Umsatz von speziellen Matrixproteinen an. Es wird angenommen, dass diese Biomarker neue Informationen liefern können, den Grad einer Bandscheibendegeneration zu beurteilen [5]. Die Bandscheibe besteht laut Studien hauptsächlich aus Kollagen Typ I, Kollagen Typ II und aus dem Proteoglykan Aggrecan [18]. Weil diese Marker nicht ausschließlich aus der Bandscheibe stammen, sondern unter anderem auch in normalem Gelenkknorpel vorkommen, zeigen die Messungen im Serum und Urin somit nur den Gesamtumsatz des Körpers an.

Im folgenden Kapitel sollen passende Biomarker beschrieben werden. Einige dieser Biomarker wurden am besten in Studien über rheumatoide Arthritis (RA) und Osteoarthritis (OA) untersucht.

2.5.1 Synthesemarker von Kollagen Typ II

2.5.1.1 PIIANP (N-terminal propeptides of type IIA procollagen)

PIIANP ist eine von zwei Splicevarianten des Prokollagens Typ II und enthält eine globuläre cysteinreiche Aminosäuresequenz. Es wird während der fetalen Entwicklung und der Knorpelheilung synthetisiert [19].

Im Vergleich von Patienten mit OA im Knie bzw. RA zu gesunden Probanden war die PIIANP-Serumkonzentration erniedrigt [20].

In einer Studie wurde gezeigt, dass die Serumkonzentration von PIIANP unter einer bestimmten Tagesrhythmik steht [21]. Je höher die PIIANP-Ausgangskonzentrationen bei OA im Knie waren, umso progressiver war der Krankheitsverlauf [19, 22].

2.5.1.2 CII (PIICP, Chondrocalcin)

Die CII Serum Konzentration zeigt die Kollagen-II-Syntheseaktivität in einem gesunden Knorpel und kranken Knorpel (mit OA) auf. CII besitzt eine Halbwertszeit von ca. 18 Stunden [23]. Die CII-Konzentration der Synovialflüssigkeit war bei OA-Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden erhöht [24]. Bei den im Verlauf von 4 Jahren ermittelten Daten von Patienten mit Knie-OA konnte eine Korrelation der synovialen CII-Ausgangskonzentration mit radiologischen Befunden (joint space narrowing) dargestellt werden [25].

2.5.2 Degradationsmarker

2.5.2.1 C2C

Bei dem Epitop C2C handelt es sich um einen Biomarker, der die primäre Spaltung von Typ II Kollagen anzeigt und deshalb als Degradationsmarker des

Knorpels gilt [26]. Studien haben gezeigt, dass die Konzentration von C2C im Gelenkknorpel bei OA erhöht ist [27]. Auch bei Patienten mit RA zeigten erhöhte C2C-Werte eine Progression des Gelenkschadens an [28]. Des Weiteren korrelierte die Serumkonzentration von C2C mit den Auswertungen von T2-gewichteten MRT-Darstellungen [29]. Über das Verhältnis der C2C-Konzentration zu CPII-Konzentration im Serum könnte der weitere Krankheitsverlauf bei Patienten mit OA im Knie voraus gesagt werden [30].

2.5.2.2 C1, 2C (COL2-3/4Cshort)

C1, 2C ist ein Epitop des Kollagens Typ II, das bei Kollagenasespaltung freigesetzt wird. Es ist bei OA-Patienten im Knorpel erhöht [31].

2.5.2.3 CTX-II

Das Epitop CTX-II wird beim Untergang von Kollagen Typ II freigesetzt [32]. CTX-II-Konzentrationen waren bei Patienten im Urin bei Knie-OA erhöht. Mit Hilfe des Markers PIIANP im Serum könnte man eventuell eine Progression von Knie-OA vorhersagen [22]. CTX-II im Serum könnte laut Sowa et al. ein vielversprechender Marker für intervertebrale Bandscheibendegeneration sein [33].

2.5.2.4 COL2-1/ COL2-1 NO2

COL2-1 ist ein Epitop des Typ II Kollagens und COL2-1 NO2 dessen nitrierte Form, die als prädiktive Marker für Knie OA in Frage kommen [34]. Im Serum von OA- und RA-Patienten konnte eine erhöhte Konzentration festgestellt werden [35]. Bei Patienten mit Knie-OA korrelierten der über ein Jahr gemessene Anstieg von COL2-1 und COL2-1 NO2 im Urin mit einem progressiven Krankheitsverlauf. Ebenfalls korrelierten die Werte mit Ergebnissen des WOMAC Scores [36]. COL2-1 NO2 zeigte bei OA und RA Korrelationen mit der Serumkonzentration von CRP [35].

2.5.2.5 HELIX-II

Helix-II ist ein Epitop an der alpha-helikalen Region des Kollagens Typ II. Es eignet sich zur spezifischen Messung des Kollagen-Typ-II-Zerfalls im Serum, Urin und in der Synoviaflüssigkeit. Es ist ein Marker für beginnende Knorpelläsionen [37]. Die Patienten mit Knie-OA und beginnender RA zeigten erhöhte Werte im Urin im Vergleich zu gesunden Probanden. Hohe HELIX-II-Konzentrationen bei RA-Patienten korrelieren mit einem steigendem Progressionsrisiko [38]. Einer Studie zufolge wird die Spezifität des Antikörpers in Assays hingegen in Frage gestellt [39].

2.5.2.6 Serum Calcium Konzentration

In einer Studie wurde festgestellt, dass die Serum-Calcium-Konzentration mit dem Grad der Bandscheibendegeneration korreliert [40].

2.5.2.7 TIINE

Es handelt sich um eine intrahelikale Sequenz, die spezifisch im Kollagen Typ II vorkommt und im Urin gemessen werden kann [41]. Es handelt sich jedoch nicht um einen konstanten Marker zur Beurteilung der Progression von Knie-OA [42].

2.5.2.8 Keratansulfat

Keratansulfat wird bei der Spaltung von Proteoglykanen freigesetzt [43]. Die Serumkonzentration korreliert mit dem Grad des Knorpelschadens und war signifikant erhöht im frühen Stadium der Knorpelschädigung [44].

2.5.3 Abbaumarker des Aggrecans

Ist der Knorpel geschädigt, kommt es zu einem erhöhten Umsatz von Aggrecan. Das Molekül ist größer als die bereits vorhandenen Aggrecanmoleküle in der Matrix [45].

2.5.3.1 CS846 (Chondroitinsulfat)

Das Epitop CS846 wird als so genannter Umsatzmarker von neugebildetem Aggrecan verwendet, wenn die Synthese von Aggrecan erhöht ist. CS846 kann mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Bei Heilungsprozessen des Knorpels, während des Wachstums und bei erwachsenen OA Patienten konnten erhöhte CS846-Konzentrationen getestet werden [45]. Die Konzentration von CS846 war nach Verletzungen des Kniegelenks, sowie bei OA im Knie in der Gelenkflüssigkeit erhöht [46].

2.5.4 Entzündungsmarker

2.5.4.1 YKL-40 (humanes Glykoprotein-39)

Die Bildung von YKL-40 findet in synovialen Fibroblasten und Chondrozyten statt [47]. Einer Studie zufolge scheint es die Matrixsynthese in degenerierendem Knorpel zu aktivieren und somit ein wichtiger Baustein der Reparaturbestrebungen des Knorpels zu sein [48]. Erhöhte synoviale YKL-40-Werte können ein Marker für den Grad der Entzündung sein [49]. Eine Korrelation zum Ent-

zündungsmarker CRP lässt vermuten, dass YKL-40 als Entzündungsmarker bei OA und RA verwendet werden könnte [50]. Bei Knie-OA-Patienten im Spätstadium konnte man von YKL-40 eine erhöhte Konzentration im Serum und die zehnfache Konzentration davon in der Synoviaflüssigkeit erkennen [51].

2.5.4.2 Hyaluronsäure

Hyaluronsäure (HA) ist ein großes Zuckerpolymer, das ein Hauptbestandteil von Proteoglykanen ist [52]. Es ist ein Serummarker für Gelenksynovitis [53] und geeignet Hüft-OA-Progression [54] und Knie-OA Progression[55] zu beurteilen. In vitro konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung der HA in Zellkultur von Chondrozyten die Expression des Insulin-like-growth Faktor 1 (IGF-1) erniedrigt und dass dabei vergleichsweise mehr Chondrozyten ihren Phänotyp änderten ohne HA in Zellkultur [56].

2.5.5 Andere wichtige Marker

2.5.5.1 COMP

Der Biomarker COMP (cartilage oligomeric matrix protein) ist ein Biomarker, der beim Knorpelabbau erhöht ist. COMP wird von Knorpelzellen, Synovialzellen und Osteoblasten produziert [57, 58]

In einer Studie wurde beobachtet, dass hohe COMP-Ausgangskonzentrationen auf einen progressiven Krankheitsverlauf von OA hindeuteten [59]. Ebenfalls stieg die Serumkonzentration von COMP bei progressiven Krankheitsverläufen von OA-Patienten an. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Serumkonzentration von COMP ebenfalls bei Entzündungen der Synoviamembran erhöht sein kann [60].

Bei Patienten mit Bandscheibenherniation kann COMP, in spinaler Flüssigkeit gemessen, ein prädiktiver Marker sein [61].

2.5.5.2 CTX-I (alpha-CTX)

Das Telopeptid CTX-I wird beim Abbau von Kollagen Typ I freigesetzt. Er zeigt einen erhöhten Knochenabbau an [62]. CTX-I ist ebenfalls bei Knochenbrüchen erhöht [63]. CTX-I besitzt einen stark ausgeprägten Tagesrhythmus [64]. Es steht mit dem Verlust von Knorpelgewebe in Verbindung [65].

2.5.5.3 NTX-I

Auch bei NTX-I handelt es sich um ein Telopeptid, das beim Knochenabbau erhöht ist. Ebenso steht es mit dem Verlust von Knorpelgewebe in Verbindung [65]. NTX-I -Messungen im Urin besitzen ebenfalls einen ausgeprägten Tagesrhythmus [66].

3 Therapie der Erkrankung

Wichtig für die Entscheidung der richtigen Therapie ist das Ausmaß der klinischen Symptomatik. Zusätzlich muss die Lokalisation, Größe und Morphologie des Bandscheibenvorfalls berücksichtigt werden [67].

3.1 Konservativ

Die konservative Therapie des Bandscheibenvorfalls beruht auf dem Prinzip, den Circulus vitiosus zu durchbrechen. Dieser sieht in der Praxis zumeist wie folgt aus:

Prolaps-Schmerz-Muskelverspannung-Fehlhaltung-Verstärkung des Prolaps.

In der konservativen Therapie werden manuelle Therapie, Physiotherapie, Wärmetherapie, Elektrotherapie, Massage, dynamisches Krafttraining, Akupunktur, medikamentöse Therapie und zusätzlich teilweise Ruhigstellung durch orthopädische Orthesen angewandt. In der medikamentösen Therapie werden Analgetika, Steroide und Entzündungshemmer eingesetzt [68].

3.2 Operativ

In der operativen Versorgung stehen die minimalinvasive Behandlungsmöglichkeit und die offene Operation zur Verfügung.

3.2.1 Minimalinvasive Behandlung

In der minimalinvasiven Therapie gibt es einige Therapiemöglichkeiten. Jedoch basieren nicht alle auf einer wirksamen Evidenz.

Die Epidural Single-Shot Therapie und die lumbale Spinalnervenanalgesie zeigen neben der Chemonukleolyse die beste Wirkung, wobei die Nebenwirkungen der Chemonukleolyse größer sind. Perkutane Lasernukleotomie und perkutane Nukleotomie zeigen keine Wirkung. Die Behandlung der Facetten durch Infiltration, die Elektrokoagulation und die intradiskale elektrothermale Therapie zeigen ebenfalls wenig Wirkung und gehen mit stärkeren Nebenwirkungen einher als die Epidural Single-Shot Therapie und die lumbale Spinalnervenanalge-

sie. Eine weitere wirksame Behandlungsmöglichkeit ist der Epiduralkatheter, der jedoch einige Nebenwirkungen hat. Schlussfolgernd kann man folgendes sagen: Wenn eine Operation nicht zwingend erforderlich ist, sollte nach einem Versagen der konservativen Therapie eine periradikuläre Therapie angewandt werden [69].

3.2.2 Offene operative Behandlung

In der operativen Behandlung wird zwischen Mikro- und Makrochirurgie unterschieden. Der Unterschied besteht darin, dass in der Mikrochirurgie ein schmalerer Zugang ausreicht. Wenige der klinischen Symptome gelten als Indikation zur Operation. Zu den Indikationen für eine OP gehören Kaudasymptome, starke Schmerzen, Nervendehnungsschmerzen und motorische Störungen. Ein starker Prädiktor zur operativen Intervention ist ein frühpositiver Dehnungsschmerz des Lasègue-Tests. Ein Schmerz-Parese-Score hilft zwischen absoluter und relativer Indikation bzw. zwischen einer Kontraindikation zu entscheiden. Die alleinige bildgebende Diagnostik des lumbalen Bandscheibenvorfalles stellt nur in wenigen Fällen eine absolute Indikation zur Operation dar.

Bei der offenen Bandscheibenoperation werden nach Eröffnung des ventralen Epiduralraumes des Wirbelkanals die mobilen Bandscheibenanteile extrahiert [70]. Nur freie Bandscheibenfragmente werden entfernt. Eine Studie von Fountas im Jahre 2004 zeigte, dass eine vollkommene Ausräumung keine besseren Ergebnisse erbrachte [71].

3.2.3 Fusionsoperationen

Eine Fusionsoperation wird auch Versteifungsoperation oder Spondylodese genannt. Sie werden eingeteilt in eine ventrale, dorsale oder dorsoventrale Spondylodese. Sie kann entweder implantatfrei oder implantathaltig erfolgen. Eine Indikation zur Versteifung ist erst nach genauer Befragung und Untersuchung des Patienten gegeben und muss genau abgewägt werden. Starker Leidensdruck und ein identifizierbares instabiles Segment sind Indikationen für

eine Versteifungsoperation. Ein Versuch der Ruhigstellung des Lumbalbereichs mit einem Beckenbeingips kann bei der Entscheidung helfen [72].

3.2.4 Bandscheibenprothesen

Es wird zwischen Teilprothesen und Totalendoprothesen unterschieden. Teilprothesen versuchen den Nucleus pulposus zu ersetzen und sind meistens einteilig aufgebaut. Die Totalendoprothesen, die meist dreiteilig sind, ersetzen die ganze entfernte Bandscheibe.

Die wichtigste Indikation ist eine symptomatische, degenerative, monosegmentale Instabilität der LWS zwischen L2 und S1, in einigen Fällen im Segment L4/L5.

Klare Kontraindikationen sind Osteoporose, Infektionen, Fehlen von Wirbelgelenken, Spinalarthrose, Spinalkanalstenose, Frakturen der Wirbelsäule, Deformitäten der LWS, Tumore oder Missbildungen der LWS.

Nur unter bestimmten Voraussetzungen wird eine Prothese eingebaut:

Der Patient wurde vergeblich 6 Monate konservativ therapiert, gibt auf einer visuellen Schmerz-Analogskala einen konstanten Schmerz von über 5 an und ist zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr [73].

3.3 Zellbasierte Bandscheibentherapie

Es gibt eine Menge neuer Forschungen im Bereich der regenerativen Bandscheibentherapie. Hier soll nur auf die Transplantation von Zellen in das Bandscheibengewebe eingegangen werden.

Ein Therapieansatz ist die Transplantation von geeigneten Zellen in die degenerierte Bandscheibe [74]. Als geeignete Zellen zeigten sich kultivierte autologe Chondrozyten [75, 76], mesenchymale Stammzellen [77, 78] sowie Nucleus-pulposus-Zellen [79]. Autologe Zellen werden verwendet, um allergische Reaktionen zu vermeiden. Dabei stellt sich jedoch eine Veränderung des Phänotyps der Chondrozyten während der Kultivierung als Problem dar [80]. Mit Hilfe von

zugefügten Wachstumsfaktoren versucht man dieses Problem zu lösen [81]. Umso vorteilhafter gestaltet sich die Verwendung von mesenchymalen Stammzellen aufgrund ihrer Pluripotenz und guten Verfügbarkeit aus verschiedenen Geweben, wie zum Beispiel aus dem Knochenmark. Mesenchymale Stammzellen besitzen die Eigenschaft, sich unter anderem in Chondrozyten, Osteoblasten oder Osteozyten zu differenzieren [82]. Auch dieser Prozess ist mit geeigneten Wachstumsfaktoren lenkbar [83].

Als Problem stellte sich jedoch heraus, dass nach Implantation zwischen 35 und 50% der Zellen wieder aus dem Implantationskanal herausgedrückt wurden [84].

Um dieses Problem zu beheben, suchte man passende Trägersubstanzen, wie Chitosane [85], Albumin oder Hyaluron [86], die in flüssiger Form in den Nucleus pulposus gespritzt werden und erst an gewünschter Stelle aushärten [87]. In neuesten Studien wird ein Trägergel mit zusätzlich besiedelten Zellen getestet [86, 88].

4 Innovative Entwicklung Novocart Disc

Die Firma TETEC (Tissue Engineering Technologies) AG aus Reutlingen haben in Kooperation mit NMI (Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen) ein zellbasiertes Bandscheibenimplantat namens Novocart Disc (Ndisc) entwickelt. Dieses Implantat besteht aus einer albuminbasierten Trägersubstanz und einem Hydrogel mit zugefügten autologen Chondrozyten. Diese Komponenten werden, in einer Doppelkammerspritze getrennt voneinander liegend, in den Nucleus pulposus injiziert. Erst im Nucleus pulposus gehen beide Komponenten eine Bindung ein und härten aus. Zur weiteren Untersuchung dieses Implantats wurde das Hydrogel in einer Studie geeigneten Probanden injiziert, denen zu festgelegten Zeitpunkten Urin und Serum abgenommen wurden.

5 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Messungen der Biomarker aus Zellkulturüberständen, Serum und Urin und den MRT-Daten der Probanden zu bestimmten Zeitpunkten statistisch auszuwerten. Es sollten geeignete Biomarkerkandidaten identifiziert werden, die mit dem klinischen Verlauf nach Ndisc-Implantation korrelieren, um den Verlauf repräsentativ mit einem bestimmten Marker abbilden zu können. Zusätzlich sollten eine Vielzahl von Zellkultur-, Serum- und Urinmarkern miteinander korreliert werden, um klinische Verläufe möglicherweise nur im Urin oder in Zellkulturen erkennen zu können.

6 Material und Methoden

6.1 Messdaten und Patientenpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden klinische Daten von 20 Probanden (N=20) statistisch ausgewertet, bei denen eine Therapie mit Ndisc basic (ohne autologen Chondrozyten) oder Ndisc plus (mit autologen Chondrozyten) in einer Studie der TETEC AG durchgeführt wurde.

Eventuell geeignete Probanden mit LWS Bandscheibenleiden wurden angesprochen und auf die Studie aufmerksam gemacht. Bei Einwilligung der Probanden wurden sie einer ausführlichen Anamnese (Zeitpunkt in Studie: Tag Screening) und einer MRT-LWS-Bilddiagnostik unterzogen, die sie als geeignet oder ungeeignet für die Studie einstuft.

6.2 Studienablauf

Die geeigneten Probanden wurden, abhängig von der Auswertung der MRT Untersuchung (Tag Screening), entweder in die Gruppe ohne Anschlussdegeneration der zu behandelnden Bandscheibe oder in die Gruppe mit Anschlussdegeneration der zu behandelnden Bandscheibe eingeteilt. Anschließend wurden die Probanden entweder in die Gruppe eingeteilt, die ein

Implantat ohne zugefügten autologen Chondrozyten (Ndisc basic) oder ein Implantat mit zugefügten autologen Chondrozyten (Ndisc plus) erhalten sollten.

Daraus ergaben sich vier Gruppen:

- Ndisc basic ohne Anschlussdegeneration einer Bandscheibe (N=4)
- Ndisc basic mit Anschlussdegeneration einer Bandscheibe (N=5)
- Ndisc plus ohne Anschlussdegeneration einer Bandscheibe (N=9)
- Ndisc plus mit Anschlussdegeneration einer Bandscheibe (N=2)

Maximal 45 Tage nach dem Screening wurden die Patienten mit Hilfe einer Sequestrektomie (Tag 0) behandelt, wobei Gewebe für die autologe In-vitro-Zellproliferation gewonnen wurde. Vor der Sequestrektomie erhielten die Probanden nochmal eine MRT Bildgebungen, außer das Screening war am gleichen Tag oder drei Tage später. Ebenfalls wurden den Probanden kurz vor der OP Blut- und Urin- Proben abgenommen, um diese auf bestimmte Biomarker testen zu können.

Nach 90 ± 15 Tage (Tag REOP) nach der Sequestrektomie wurden erneut Blut- und Urin-Proben von den Probanden genommen und es wurden wieder MRT-Bildgebungen der Wirbelsäule durchgeführt. Anschließend wurde ihnen das autologe Zellimplantat bzw. Implantat injiziert. Im Verlauf von jeweils 42 ± 7 Tagen (Tag Visite), 90 ± 7 Tage (Tag Visite 5), 180 ± 14 Tage (Tag Visite 6) und 365 ± 7 Tage (Tag Visite 7) nach der Transplantation wurden den Patienten jeweils Blut- und Urin-Proben entnommen und einer MRT-Bildgebung gemacht.

Zusätzlich wurden 48 Stunden und 21 Tage nach der Implantation MRT-Daten erhoben.

Aus dem Expansionsüberstand der Zellkulturen, die in dieser Arbeit als „Zellkultur“ gekennzeichnet werden, wurden weitere Messungen zu bestimmten Markern durchgeführt. Diese Messungen wurden am Tag ReOP durchgeführt.

Tabelle 1: Ndisc Studienablauf

Tag	1	2a	2b=Tag 0	3a= ReOP	3b	3k	3l	4= Visite	5=Visite 5	6=Visite 6	7=Visite 7
Events	Screening	Baseline	SR/ Tissue	Unters.	Transplant.	48 hrs nach Transplant.	21 d nach Transplant.	42± 7Tage (1,5 Monate)	90± 7 Tage (3 Monate)	180 ± 14 Tage (6 Monate)	365 ± 14Tage (12 Monate)
MRT	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biomarker			x	x				x	x	x	x
Marker in Expansionüberstand der Zellkultur				x							
SR= Sequestrektomie		Tissue= Gewebegewinnung		Transplant.= Transplantation des Implantats							

6.3 Statistische Auswertung

Zur Analyse der Daten wurde die Version 2.5 des Statistik Programms SigmaStat (Systat, USA) und Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, USA) genutzt. Bei der Auswertung der Messdaten in Excel wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler verwendet. Die Daten wurden auf Normalverteilung analysiert (Kolmogorov-Smirnov-Test). Weil mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen wurden, wurde der ANOVA-on-Ranks-Test und der geeignete Post-Hoc-Test (Dunn's Test) verwendet. Korrelationen wurden mit Hilfe des Spearman-on-Ranks-Test (bei nicht normal verteilten Daten) oder der Pearson-Product-Moment-Test (bei normal verteilten Daten) verwendet. Unterschiede wurden als statistisch signifikant bei einem p-Wert $< 0,05$ betrachtet.

6.3.1 Statistische Auswertung der Biomarker

Zur Darstellung des Zeitverlaufs der Mittelwerte der Biomarker wurden Diagramme mit Excel erstellt.

Es wurde nach signifikanten Unterschieden im Zeitverlauf (Tag 0 bis Tag Visite 7) innerhalb einer Probandengruppe und Unterschiede zwischen den vier verschiedenen Probandengruppen gesucht.

Anschließend wurden die Gruppen Ndisc basic ohne/mit Anschlussdegeneration und Ndisc plus ohne/mit Anschlussdegeneration miteinander gepoolt und es wurde erneut auf signifikante Unterschiede im Zeitverlauf einer gepoolten Probandengruppe und zwischen den beiden gepoolten Probandengruppen untersucht.

Danach wurden Ndisc basic mit Ndisc plus gepoolt und auf Unterschiede im Zeitverlauf untersucht.

Im Falle von signifikanten Unterschieden eines Biomarkers wurde nach Korrelationen zwischen den Zellkulturen, Urin- und Serumproben gesucht.

6.3.2 Statistische Auswertung der MRT Daten

Für diese Arbeit ausgewertete Daten aus der MRT Diagnostik waren:

- Volumina der Bandscheiben (in mm^3 angegeben) der zentral Disc (behandelte Bandscheibe) und der davon kaudal bzw. kranial liegenden Disc
- Modic Score der zentral, kaudal und kranialen Disc
- Pfirman Score der zentral, kaudal und kranialen Disc
- Dorsale Protrusion der zentral, kaudal und kranialen Disc
- T2 und T2 error Relaxationszeit (in ms angegeben) der zentral, kaudal und kranialen Disc

Es wurde nach signifikanten Unterschieden in jeder dieser Kriterien sowie nach Korrelationen zwischen allen Biomarkern und diesen Kriterien gesucht.

6.4 gewählte Marker

6.4.1 Biomarker

Tabelle 2: Ausgewählte Biomarker der Ndisc Studie (Tabelle I)

Analyt		Transforming growth factor beta (TGFβ) %	Quantikine BMP-2 Immunoassay	Entzündungs marker #	Bonespecific Alkaline Phosphatase (BAP)	CathepsinK	MMP-3
Marker Typ		Wachstumsfakt or	Wachstumsfakt or	Zytokine	Enzym (Knochen-Marker)	Enzym (Knochen-Marker / arth.	Enzym
Messung in (Nachweisgrenze in Assay)	Urin						
	Serum			x			
	Expansions-Überstand (Zellkultur)	x	x (55pg/ml)	x	x (1,8 U/l)	x (9,9pmol/l)	x (30pg/ml)
% TGFβ-1, TGFβ-2, TGFβ-3		# RANTES, IFN-gamma, IL-1 beta, IL-1ra, IL-4, IL-6,IL-8, IL-10,TNF-alpha, VEGF					
Nachweisgrenze in Serum:		RANTES: 5pg/ml; IFN-gamma: 3pg/ml; IL-1 beta: 10pg/ml; IL-1ra: 29pg/ml; IL-4: 14pg/ml; IL-6: 22pg/ml; IL-8: 14pg/ml; IL-10: 10pg/ml; TNF-alpha: 18pg/ml; VEGF: 12pg/ml					
Nachweisgrenze in Zellk.:		TGFβ-1: 33pg/ml; TGFβ-2:45pg/ml;TGFβ-3: 56pg/ml; RANTES: 5pg/ml; IFN-gamma: 5pg/ml; IL-1 beta: 3pg/ml; IL-1ra: 22pg/ml; IL-4: 12pg/ml;IL-6: 6pg/ml; IL-8: 4pg/ml; IL-10: 3pg/ml; TNF-alpha: 5pg/ml; VEGF: 3pg/ml					

Die obige Tabelle zeigt die ausgewählten Biomarker der Ndisc Studie mit ihren jeweiligen Nachweisgrenzen im ELISA Test.

Tabelle 3: Ausgewählte Biomarker der Ndisc Studie(Tabelle II)

Analyt		Collagen Type II Cleavage (C2C)	YKL-40	CS846	Hyaluronsäure (HA)	Cartilage Oligomeric Matrix Protein (hCOMP)
Marker Typ		Matrix	Matrix	Matrix	Matrix	Matrix
Messung in (Nachweisgrenze in Assay)	Urin	x (156pg/ml)				
	Serum	x (9ng/ml)	x (18 ng/ml)	x (15 ng/ml)	x (13,5 ng/ml)	x (9,0 ng/ml)
	Expansions-Überstand (Zellkultur)		x (18 ng/ml)	x (15 ng/ml)	x (13,5 ng/ml)	x (9,0 ng/ml)
Hinweis: angegebene Nachweisgrenzen von Anylaten aus dem Urin sind noch nicht mit Creatinin normalisiert.						

Die obige Tabelle zeigt die ausgewählten Biomarker der Ndisc Studie mit ihren jeweiligen Nachweisgrenzen im ELISA Test.

Tabelle 4: Ausgewählte Biomarker der Ndisc Studie (Tabelle III)

Analyt		Procollagen II C-Propeptid (CP II)	Kollagen Typ II A N-Propeptid (PIIANP)	hum. C-telopeptide of Type I Collagen (CTX I)	hum. C-telopeptide of Type II Collagen (CTX-II)	hum. N-telopeptide of Type I Collagen (NTX-I)	Creatinin
Marker Typ		Matrix	Matrix	Matrix	Matrix	Matrix	Normalisierung s-Parameter
Messung in (Nachweisgrenze in Assay)	Urin			x (9,3 µg/l)	x (0,3 ng/ml)	x (30 nM BCE)	x (0,55 mM)
	Serum	x (28 ng/ml)	x (300 ng/ml)	x (62 pg/ml)	x (0,28 ng/ml) (0,63 ng/ml) *	x (4,5 nM BCE)	
	Expansions-Überstand (Zellkultur)						
* 0,28 ng/ml für Messungen zu Zeitpunkten Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite; 0,63 ng/ml zu Zeitpunkten Tag Visite 5-7							
Hinweis: angegebene Nachweisgrenzen von Anylaten aus dem Urin sind noch nicht mit Creatinin normalisiert.							

Die obige Tabelle zeigt die ausgewählten Biomarker der Ndisc Studie mit ihren jeweiligen Nachweisgrenzen im ELISA Test.

Hinweis zur Validierung der Nachweisgrenzen in ELISA TESTS:

Wegen der Vielzahl der untersuchten Analyte wurde der kleinste Wert des Standards als Nachweisgrenze verwendet, falls sich dieser mit einer vertretbaren Streuung (CV) und Recovery stabil abbilden ließ.

Biomarker, die noch nicht in obigen Kapiteln erläutert wurden, werden hier in einer kleiner Zusammenfassung vorgestellt.

6.4.1.1 BAP (Bone alkaline phosphatase)

BAP ist eine Isoform der tissue nonspecific alkalinen Phosphatase, die eine von vier bekannten Formen der alkalinen Phosphatasen ist.

BAP wird vor allem von Osteoblasten produziert und gilt als Marker für die Knochenbildung [89]. Allerdings wird BAP auch von hypertrophierten Chondrozyten synthetisiert [90] und ist somit nicht erwünscht in Zellkulturen von Chondrozyten.

6.4.1.2 BMP-2

BMPs (Bone morphogenic proteins) gehören zu der TGF- β -Gruppe der Wachstumsfaktoren. Sie spielen eine wichtige Rolle in vielen Signalwegen des Körpers. Vor allem BMP-2 ist involviert beim Knochenaufbau und bei der Regeneration, Differenzierung und Apoptose von Knorpelzellen [91, 92]. BMP-2 induziert mesenchymale Zellen (MSCs) zu Chondrozyten zu differenzieren [93], stimuliert die Proteoglykansynthese und induziert die endochondrale Ossifikation. Eine hohe BMP-2-Konzentration von 100 ng/ml kann die Chondrozytenproliferation in vitro inhibieren [81, 94]. BMP-2-Expression von Chondrozyten in vitro wird assoziiert mit einem stabilen Implantat in vivo [95].

6.4.1.3 MMP-3

MMP-3 (Matrix-metalloproteinase-3) gehört zur Enzymfamilie der Matrix-Metalloproteinasen. Es spaltet Kollagen Typ II und ist somit am Knorpelabbau beteiligt [96]. Es wird in vitro als Qualitätsmarker der Chondrozyten benutzt. MMP-3 Sekretion sinkt bei Dedifferenzierung der Chondrozyten [97]. Hyaluronsäure reguliert die Synthese von MMP-3 nach unten und wird durch IL-1 β induziert [98].

6.4.1.4 TGF- β (transforming growth factor)

Es sind bis jetzt drei Isoformen von TGF- β bekannt: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. Sie nehmen eine wichtige Rolle im Wachstum und in der Entwicklung von Zellen ein. Sie besitzen drei Hauptaktivitäten: Inhibition der Proliferation vieler Zelltypen, Stimulation des mesenchymalen Zellwachstums, Einflussnahme auf immunsuppressive Wege und die Beschleunigung der Bildung von extrazellulärer Matrix [99].

TGF- β 1 und TGF- β 2 spielen laut Goessler et al. keine Rolle beim Dedifferenzierungsprozess der Chondrozyten in Kultur. Allerdings ist eine erhöhte Expression von TGF- β 3 bei dedifferenzierten Chondrozyten zu erkennen [100].

Zum Beispiel neutralisiert TGF- β 1 in vitro komplett den Stimulationseffekt der Proteoglykansynthese von BMP-4 [81] oder induziert die Synthese von COMP [58].

Die Kombination von BMP-2 und TGF- β 3 in vitro induzieren MSCs sich zu Chondrozyten zu differenzieren [93].

6.4.1.5 Cathepsin K

Cathepsin K ist eine wichtige Cystein-Protease, die von Chondrozyten, Osteoklasten und synovialen Makrophagen synthetisiert wird. Sie spaltet Kollagen und spielt eine wichtige Rolle im Abbau von Knorpel [101].

Um das Problem der Dedifferenzierung der Chondrozyten in vitro zu überwinden, fand man in Studien heraus, dass die Expression von Cathepsin K eine Schlüsselrolle einnimmt. Überexpression von Cathepsin K führte zu verringerter Matrixproduktion in humanen Chondrozyten in vitro und schlechter Bildung von Knorpel in vivo. Dem gegenüber konnten Chondrozyten mit ausgeschaltetem Cathepsin-Gen (Knock-down des Cathepsin-Gens) besser ihren eigenen Phänotypen halten und dedifferenzierten in vitro nicht mehr so schnell. Sie zeigten eine höhere Gen- und Proteinexpression von Kollagen II und Aggrecan im Vergleich zu den Kontrollzellen. Nach der Implantation zeigten sie einen besser geformten Knorpel, der mehr Gewicht und Gehalt von Glykosaminoglykanen aufwies als die Kontrollgruppe ohne knock-down-Chondrozyten.

Dies deutet darauf hin, dass durch das Ausschalten des Cathepsin-K-Gens in gewonnen menschlichen Chondrozyten eine bessere Qualität des Knorpelimplantats bereitgestellt werden kann [102].

6.4.1.6 Zytokine

Zytokine spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von inflammatorischen Gelenkentzündungen und dem damit verbundenen Knorpelverlust. Sie stimulieren die Produktion von proinflammatorischen Mediatoren, inhibieren die Syn-

these von extrazellulärer Matrix, Erhöhen die Synthese von MMPs und hemmen Inhibitoren der MMPs [103].

In vitro haben Zytokine einen großen Effekt auf den Stoffwechsel von Knorpelgewebe [104]. Auf einige Zytokine soll hier näher eingegangen werden, die für diese Arbeit wichtig sind.

6.4.1.6.1 Interferon gamma

Interferon gamma ist ein Zytokin mit einer Reihe von Effekten auf Chondrozyten in vitro.

Interferon gamma stimuliert die synoviale Fibroblasten-Proliferation [105] und inhibiert die Synthese von Kollagenasen in Chondrozyten [104] und Synoviazellen [106]. In vitro unterdrückt Interferon gamma die Metalloproteinase-Produktion und verringert die Freisetzung von Glykosaminoglykanen von Knorpelfragmenten in Kultur.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Interferon gamma eine mögliche Rolle in der Begrenzung des Knorpelabbaus spielt [104].

6.4.1.6.2 Rantes

Rantes gehört zu den Chemokinen, die eine Untergruppe der Zytokine sind, und lockt primär Monozyten, Eosinophile und T-Zellen an.

Es wird von vielen Zellen produziert, insbesondere von aktivierten T-Zellen und cytokin-aktivierten Chondrozyten [103]. Rantes ist in normalen Chondrozyten nicht vorhanden, erst nach Stimulation mit IL-1 in vitro konnte man eine Expression von Rantes erkennen. Rantes war erhöht in Knorpel von OA-Patienten [103].

6.4.1.6.3 Interleukine

Interleukine sind eine Untergruppe der Zytokine. Sie besitzen komplexe immunmodulatorische Funktionen, die pro- und antiinflammatorische Effekte haben können.

IL-1 β besitzt eine stark proinflammatorische Wirkung in vivo. Ein Verlust von Proteoglykanen im Gelenkknorpel ist unter intraartikulärer Einspritzung von IL-1 β zu erkennen. Es wird angenommen, dass IL-1 eine wichtige Schlüsselfunktion im Entzündungsprozess von degenerierten Bandscheiben inne hat [12].

Bei **IL1-ra** handelt es sich um einen IL-1-Rezeptorantagonist, der eine antiinflammatorische Wirkung besitzt. IL-1ra ist bei Entzündungen degenerierter Bandscheiben erhöht, jedoch konnte kein Anstieg der Expression bei Zunahme der Entzündung gezeigt werden [12]. Laut Gorth et al. besitzt IL-1ra eine dämpfende Wirkung auf die abbauende Wirkung von IL-1 β am Nucleus pulposus [107].

IL-4 ist assoziiert mit der Differenzierung von T-Helferzellen (TH2) und spielt eine wichtige Rolle bei allergischen Entzündungen. Es besitzt eine wichtige Funktion als Modulator. Es fungiert als Inhibitor von IL-1 β , antagonisiert die Wirkung von TNF-alpha und induziert die Produktion von IL1-ra [108].

Auch **IL-6** spielt ebenfalls eine Rolle bei Entzündungen, Immunantworten, Zelldifferenzierungen und dem Überleben von Zellen. Eine Produktion von IL-6 wird durch IL-1, TNF-alpha, Interferon gamma beschleunigt. IL6 wirkt sich negativ auf den Knorpelmetabolismus aus [109].

IL-8 ist ein Chemokin und hilft bei der Rekrutierung von Leukozyten in die Entzündung.

IL-10 besitzt sehr wichtige antiinflammatorische und immunsuppressive Funktionen im menschlichen Organismus [104, 110].

6.4.1.6.4 TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha)

TNF-alpha ist ein multifunktionales Zytokin, das bei Entzündungen beteiligt ist. TNF-alpha wird von Bandscheibenzellen und von Immunzellen, wie Makropha-

gen, Monozyten, Dendritischen Zellen, B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen produziert [12].

Es suppremiert die Synthese von Proteoglykanen, abhängig von der Konzentration im In-Vitro-Versuch, und induziert die IL-6 Produktion [111]. Hergestellte TNF-alpha Antikörper können Entzündungen unterdrücken und eine Schutzwirkung auf den Knorpel haben - vorausgesetzt die Knorpeldegeneration wird durch eine TNF-alpha-getriggerte Entzündung verursacht [112].

6.4.1.7 Kreatinin

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatinphosphats. Es wird konstant über die Niere glomerulär ausgeschieden und ist ein wichtiger Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion. Die Referenzwerte im Serum liegen zwischen 45-90 µmol/l für Frauen und 60-110 µmol/l für Männer [113]. Um unabhängig von der individuellen glomerulären Filtrationsrate Werte von Biomarkern aus dem Urin zu erhalten, werden Biomarker mit Hilfe des Creatininwertes normalisiert [114].

6.4.1.8 VEGF (Vascular endothelial growth factor)

VEGF ist ein Wachstumsfaktor, der eine große Rolle bei der Angiogenese und während der endochondralen Entwicklung von Knorpel zu Knochen einnimmt. In vitro wird VEGF von hypertrophierten dedifferenzierenden Chondrozyten gebildet [115].

6.4.2 Gewählte Marker in der MRT Diagnostik

6.4.2.1 Modic Score

Bei der Modic Klassifikation werden Auffälligkeiten des Knochenmarks der angrenzenden Wirbel im MRT in 3 Typen unterteilt [116]:

- Typ I: Einsprossung von vaskularisiertem, Gadolinium aufnehmendem Gewebe in das angrenzende Knochenmark mit Signalintensitätsanstieg im T₂-gewichteten Bild und Signalintensitätsabnahme im T₁-gewichteten Bild.
- Typ II: Fettige Degeneration des Knochenmarks mit Signalintensitätsanstieg im T₁-gewichteten Bild und mäßig hyperintensivem bis isointensem Signal im T₂-gewichteten Bild.
- Typ III: Zunehmende Sklerose und Vernarbung des Markraumes mit Signalintensitätsabfall in allen Gewichtungen.

Der Modic Score zeigt bei beschwerdefreien Patienten eine prognostische Aussagekraft bei zervikalen Bandscheibensyndromen [117]. Die klinische Relevanz ist jedoch gering [116].

6.4.2.2 Pfirman Score

Pfirman et al. entwickelte ein Bewertungssystem für die lumbale Bandscheibendegeneration auf Basis von MR-Signalintensität in T2-Wichtung, Scheibenstruktur, Unterscheidung zwischen Zellkern und Faserring und Bandscheibenhöhe. Der Pfirman Score wird in fünf Grade unterteilt [118].

6.4.2.3 T2/T2 error Relaxationszeit im MRT

Die T2-Relaxationszeit wurde aufgrund einer Studie von Perry et al. in das Ndisc-Studiendesign aufgenommen. Diese Studie besagt, dass lumbale Bandscheiben mit Hilfe von T2-Relaxationszeiten exakt klassifiziert werden können [119].

Die T2 Relaxationszeit (in ms gemessen) bezogen auf die Bandscheibe sagt etwas über den Wassergehalt der Bandscheibe aus. Degenerierte Bandscheiben sind dehydriert und weisen im Vergleich zu einer gesunden Bandscheibe kürzere T2 Relaxationszeiten auf. Die Standardabweichung der T2 Relaxationszeit wird als T2 error Relaxationszeit in dieser Arbeit bezeichnet.

7 Statistische Ergebnisse

Im Folgenden werden alle Ergebnisse in Tabellen und Abbildungen dargestellt.

7.1 Ergebnisse aus Markern in Expansionsüberständen/Zellkultur

7.1.1 BAP in Zellkultur

Es konnten in sieben von zwanzig Probanden Werte (Mittelwert: 14,8 pg/h/Mio. Z.) mit Hilfe des ELISA-Tests in den Expansionsüberständen detektiert werden. Die restlichen Messungen lagen unter der Nachweisgrenze.

7.1.2 BMP-2 in Zellkultur

Drei der zwanzig Probanden lagen unter der Nachweisgrenze in Messungen der Zellkultur (Expansionsüberstand).

Im Vergleich von Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc Plus oA und Ndisc Plus mA untereinander ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,424$).

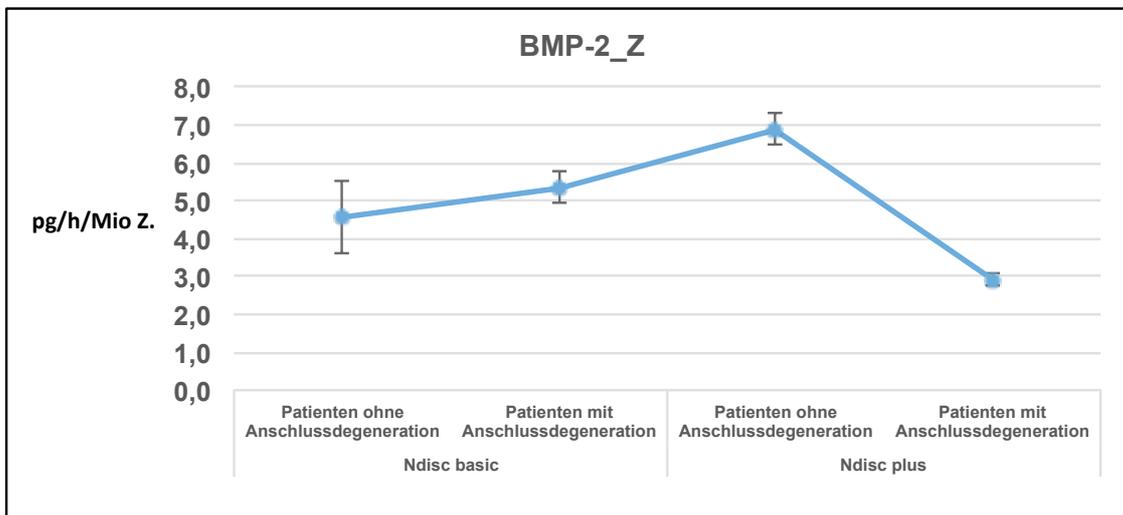


Abbildung 1 zeigt jeweils den Mittelwert der BMP-2 Messungen jeder einzelnen Patientengruppe in Zellkultur mit Standardfehler.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

7.1.3 Cathepsin K in Zellkultur

Es konnten keine Werte mit Hilfe des ELISA-Tests in den Expansionsüberständen detektiert werden. Alle lagen unter der Nachweisgrenze.

7.1.4 MMP-3 in Zellkultur

Im Vergleich von Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc Plus oA und Ndisc Plus mA untereinander ergab keinen signifikanten Unterschied. ($p= 0,304$).

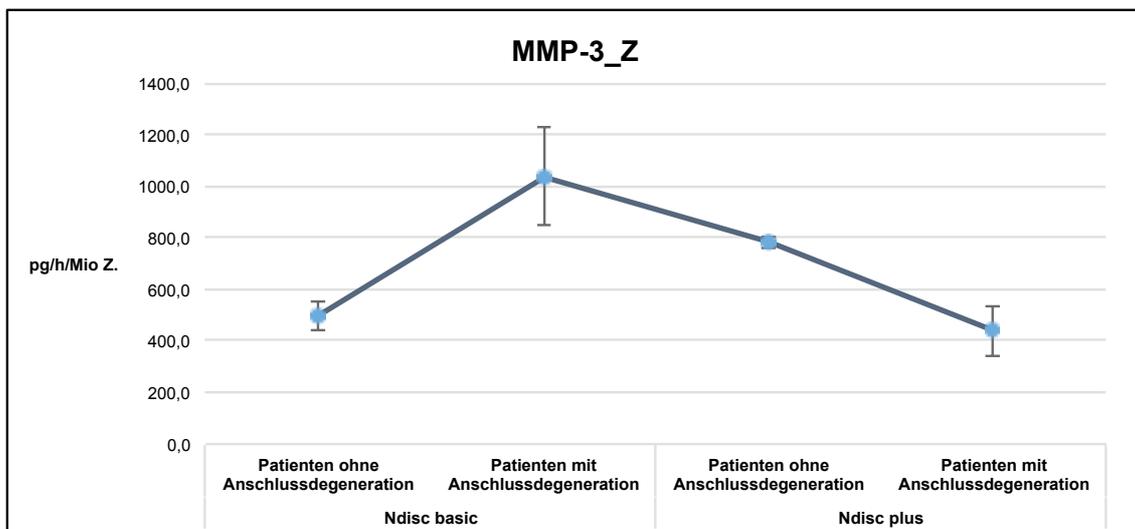


Abbildung 2 zeigt jeweils den Mittelwert der MMP-3 Messungen jeder einzelnen Patientengruppe in Zellkultur mit Standardfehler.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

7.1.5 TGF1-β in Zellkultur

Im Vergleich von Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc Plus oA und Ndisc Plus mA untereinander ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,709$).

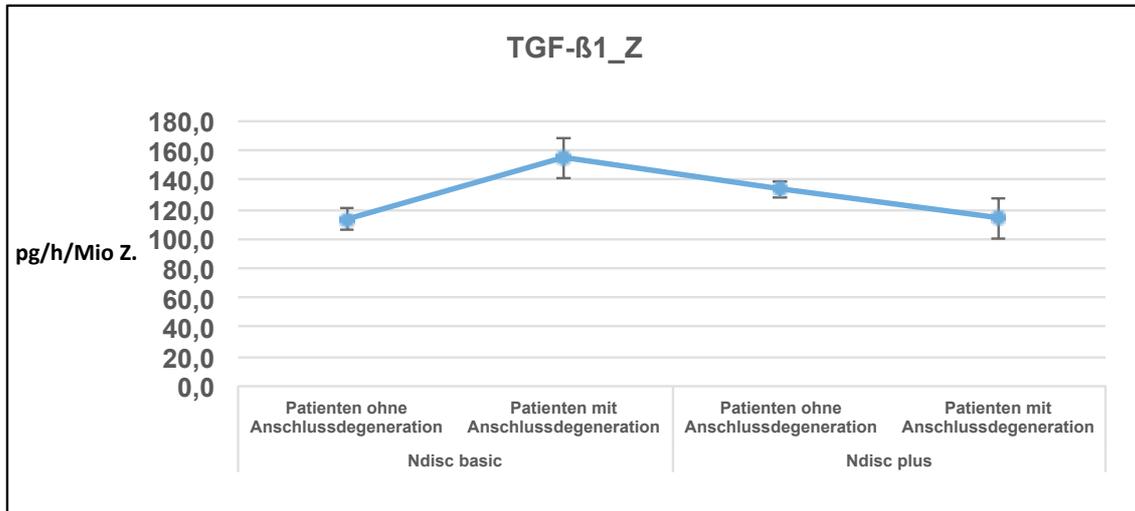


Abbildung 3 zeigt jeweils den Mittelwert der TGF-β1 Messungen jeder einzelnen Patientengruppe in Zellkultur mit Standardfehler.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

7.1.6 TGF-β2 in Zellkultur

Im Vergleich von Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc Plus oA und Ndisc Plus mA untereinander ergab keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,709$).

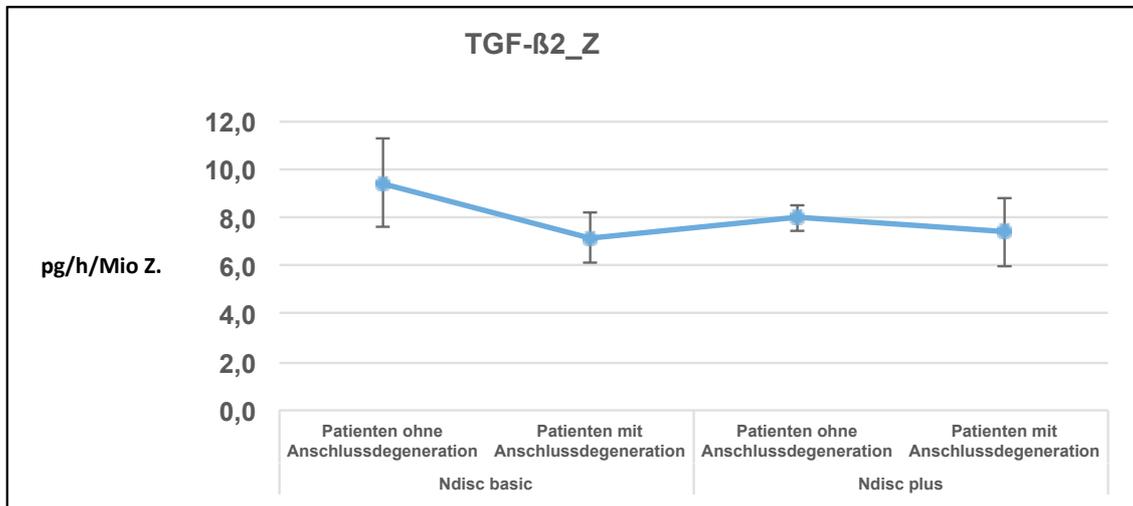


Abbildung 4 zeigt jeweils den Mittelwert der TGF-β2 Messungen jeder einzelnen Patientengruppe in Zellkultur mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

7.1.7 TGF3-β in Zellkultur

Es konnten keine Werte mit Hilfe des ELISA-Tests in den Zellkulturüberständen detektiert werden. Alle lagen unter der Nachweisgrenze.

7.2 Biomarker gemessen in Zellkultur und Serum

7.2.1 COMP in Zellkultur und Serum

Alle ermittelten Werte mit Hilfe des ELISA-Tests aus dem Expansionsüberständen kamen aus dem Kontrollmedium und sollten daher nicht beachtet werden.

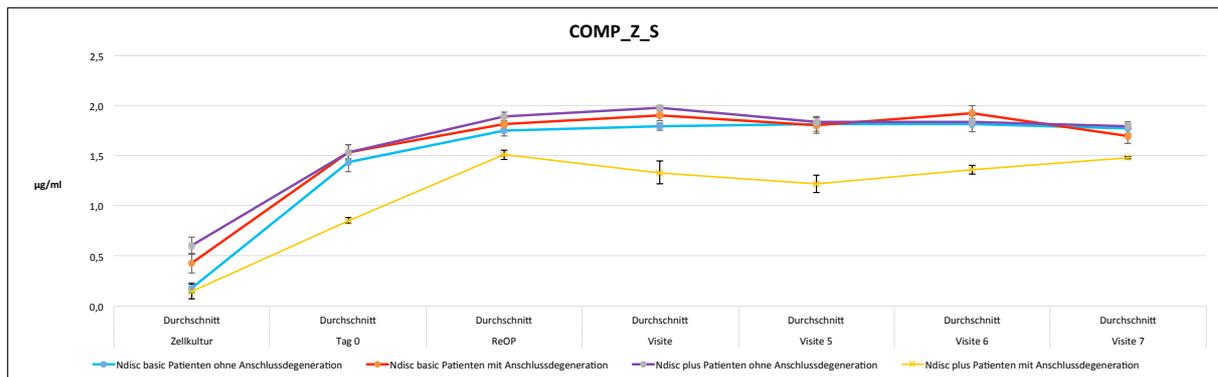


Abbildung 5 zeigt jeweils den Mittelwert der COMP Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe im Expansionsüberstand (Zellkultur) und zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7 im Serum.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 5: Vergleiche von COMP im Serum (Tabelle I)

COMP_S		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x				0,269				0,269			
	Ndisc basic mA	0,085	x				0,357				0,357		
	Ndisc plus oA	0,085	0,085	x		No						0,026	
	Ndisc plus mA	0,085	0,085	0,085	x								0,2
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,269				x				0,269			
	Ndisc basic mA		x			0,369	x			0,369			
	Ndisc plus oA			No		0,369		x		0,369			
	Ndisc plus mA				0,2	0,369	0,369	0,369	x	0,369	0,369		0,2
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,269				0,269				x	No	No	No
	Ndisc basic mA		0,357				0,357			No	x	No	No
	Ndisc plus oA			0,026				No		No	No	x	No
	Ndisc plus mA				0,2				0,2	No	No	0,04	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,558				0,558				0,558			
	Ndisc basic mA		0,459				0,459				0,459		
	Ndisc plus oA			0,074				0,113				0,074	
	Ndisc plus mA				0,113				0,194				0,113
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,558				0,558				0,558			
	Ndisc basic mA		0,459				0,459				0,459		
	Ndisc plus oA			0,074				0,074				0,074	
	Ndisc plus mA				0,113				0,194				0,113
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,558				0,558				0,558			
	Ndisc basic mA		0,459				0,459				0,459		
	Ndisc plus oA			0,074				0,074				0,074	
	Ndisc plus mA				0,113				0,194				0,113

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von COMP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 6: Vergleiche von COMP im Serum (Tabelle II)

COMP_S		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,558				0,558				0,558			
	Ndisc basic mA		0,459				0,459				0,459		
	Ndisc plus oA			0,074				0,074				0,074	
	Ndisc plus mA				0,113				0,113				0,113
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,558				0,558				0,558			
	Ndisc basic mA		0,459				0,459				0,459		
	Ndisc plus oA			0,074				0,074				0,074	
	Ndisc plus mA				0,113				0,113				0,113
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,558				0,558				0,558			
	Ndisc basic mA		0,459				0,459				0,459		
	Ndisc plus oA			0,074				0,074				0,074	
	Ndisc plus mA				0,113				0,113				0,113
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x				0,558				0,558			
	Ndisc basic mA	0,196	x				0,459				0,459		
	Ndisc plus oA	0,196	0,196	x				0,074				0,074	
	Ndisc plus mA	0,196	0,196	0,196	x				0,113				0,113
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,558				x				0,558			
	Ndisc basic mA		0,459			0,348	x				0,459		
	Ndisc plus oA			0,074		0,348		0,348				0,074	
	Ndisc plus mA				0,113	0,348	0,348	0,348	x				0,113
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,558				0,558				x	0,48	0,48	0,48
	Ndisc basic mA		0,459				0,459			0,48	x	0,48	0,48
	Ndisc plus oA			0,074				0,074		0,48	0,48	x	0,48
	Ndisc plus mA				0,113				0,113	0,48	0,48	0,48	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von COMP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 7: Vergleiche von COMP im Serum bei gepoolten Probandengruppen

COMP_S		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x	0,698	x	No	No	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374
	Ndisc plus	0,698	x	No	0,676	0,676	x	No	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	x	No	x	0,676	x	No	0,982	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374
	Ndisc plus	No	0,676	x	0,676	x	0,982	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097
Serum Tag Visite	Ndisc basic	No	No	x	No	x	0,982	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097
	Ndisc plus	No	0,676	x	0,676	x	0,982	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	x	0,599	0,374	0,097	0,374	0,097
	Ndisc plus	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,599	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	x	0,434	0,374	0,097
	Ndisc plus	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,434	0,374	0,097	0,374
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	x	0,805
	Ndisc plus	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,374	0,097	0,805	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von COMP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 8: Vergleiche von COMP im Serum bei voll gepoolten Probandengruppen

COMP_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	0,002	0,002	x	x	x
Serum Tag Re-OP	0,002	x	No	x	x	x
Serum Tag Visite	0,002	No	x	x	x	x
Serum Visite 5	x	x	x	x	x	x
Serum Visite 6	x	x	x	x	x	x
Serum Visite 7	x	x	x	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von COMP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.2.2 CS846 in Zellkultur und Serum

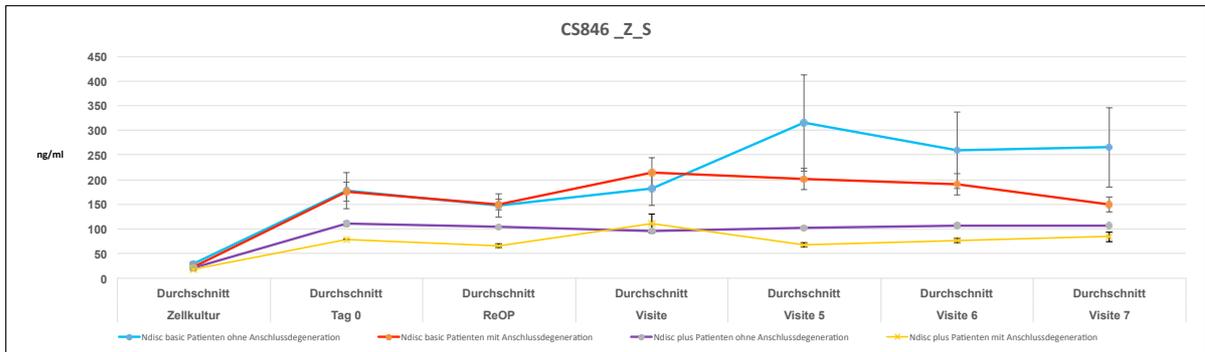


Abbildung 6 zeigt jeweils den Mittelwert der CS846 Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe im Expansionsüberstand (Zellkultur) und zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7 im Serum. Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

Tabelle 9: Vergleiche von CS 846 im Serum und Zellkultur (Tabelle I)

CS846_Z_5		Zellkultur			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	x	0,729	0,729	0,729
	Ndisc basic mA	0,729	x	0,729	0,729
	Ndisc plus oA	0,729	0,729	x	0,729
	Ndisc plus mA	0,729	0,729	0,729	x
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x			
	Ndisc basic mA		0,008		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				0,162
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	No			
	Ndisc basic mA		0,008		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				0,162
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	x			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				0,162
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,103			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			0,001	
	Ndisc plus mA				0,298
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,103			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			0,001	
	Ndisc plus mA				0,298
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,103			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			0,001	
	Ndisc plus mA				0,298

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CS 846 im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 10: Vergleiche von CS 846 im Serum und Zellkultur (Tabelle II)

CS846_Z_5		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	x				No				x			
	Ndisc basic mA		0,008				0,008				No		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,162				0,162				0,162
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x	0,189	0,189	0,189	0,994	0,725	0,633	0,533	0,994	0,725	0,633	0,533
	Ndisc basic mA	0,189	x	0,189	0,189		x				x		
	Ndisc plus oA	0,189	0,189	x	0,189			x				x	
	Ndisc plus mA	0,189	0,189	0,189	x				x				x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,994				x	0,19	0,19	0,19	0,994	0,725	0,633	0,533
	Ndisc basic mA		0,725				x				x		
	Ndisc plus oA			0,633			0,19	x				x	
	Ndisc plus mA				0,533		0,19	0,19	x				0,533
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,994				0,994	0,725	0,633	0,533	x	0,903	0,903	0,903
	Ndisc basic mA		0,725				x				x		
	Ndisc plus oA			0,633				x			0,903	x	
	Ndisc plus mA				0,533				x		0,903	0,903	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,974				0,974	0,969	0,475	0,653	0,974	0,969	0,475	0,653
	Ndisc basic mA		0,969				x				x		
	Ndisc plus oA			0,475				x				x	
	Ndisc plus mA				0,653				x				0,653
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,974				0,974	0,969	0,475	0,653	0,974	0,969	0,475	0,653
	Ndisc basic mA		0,969				x				x		
	Ndisc plus oA			0,475				x				x	
	Ndisc plus mA				0,653				x				0,653
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,974				0,974	0,969	0,475	0,653	0,974	0,969	0,475	0,653
	Ndisc basic mA		0,969				x				x		
	Ndisc plus oA			0,475				x				x	
	Ndisc plus mA				0,653				x				0,653

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CS 846 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 11: Vergleiche von CS 846 im Serum und Zellkultur (Tabelle III)

CS846_Z_S		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	0,103				0,103				0,103			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus mA		0,001		0,298		0,001		0,298		0,001		0,298
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,974				0,974				0,974			
	Ndisc basic mA		0,969				0,969				0,969		
	Ndisc plus oA			0,475				0,475				0,475	
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,974				0,974				0,974			
	Ndisc basic mA		0,969				0,969				0,969		
	Ndisc plus oA			0,475				0,475				0,475	
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,974				0,974				0,974			
	Ndisc basic mA		0,969				0,969				0,969		
	Ndisc plus oA			0,475				0,475				0,475	
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x				0,974				0,974			
	Ndisc basic mA		0,168 x		0,168		0,969				0,969		
	Ndisc plus oA			0,168 x	0,168			0,475				0,475	
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,974				x				0,974			
	Ndisc basic mA		0,969				0,338 x		0,338		0,969		
	Ndisc plus oA			0,475				0,338 x	0,338			0,475	
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,974				0,974				x			
	Ndisc basic mA		0,969				0,969				0,181 x		0,181
	Ndisc plus oA			0,475				0,475				0,181 x	0,181

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CS 846 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 12: Vergleiche von CS 846 im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

CS846_Z_S		Zellkultur		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP	
	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc plus
Zellkultur	Ndisc basic	x		<0.001		<0.001	
	Ndisc plus	0,235 x	0,235		<0.001		<0.001
Serum Tag 0	Ndisc basic	<0.001		x	0,21	No	
	Ndisc plus		<0.001		0,21 x		No
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	<0.001		No		x	0,068
	Ndisc plus		<0.001		No		0,068 x
Serum Tag Visite	Ndisc basic	<0.001		x		x	
	Ndisc plus		<0.001		x		x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	x		0,993		0,993	
	Ndisc plus		<0.001		0,619		0,619
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	<0.001		0,993		0,993	
	Ndisc plus		<0.001		0,619		0,619
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	<0.001		0,993		0,993	
	Ndisc plus		<0.001		0,619		0,619

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CS 846 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 13: Vergleiche von CS 846 im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

CS846_Z_S		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Zellkultur	Ndisc basic	<0.001		x		<0.001		<0.001	
	Ndisc plus		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Serum Tag 0	Ndisc basic	x		0,993		0,993		0,993	
	Ndisc plus		x		0,619		0,619		0,619
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	x		0,993		0,993		0,993	
	Ndisc plus		x		0,619		0,619		0,619
Serum Tag Visite	Ndisc basic	x	0,676	0,993		0,993		0,993	
	Ndisc plus	0,676	x		0,619		0,619		0,619
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,993		x	0,138	0,993		0,993	
	Ndisc plus		0,619	0,138	x				0,619
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,993		0,993		x	0,305	0,993	
	Ndisc plus		0,619		0,619	0,305	x		0,619
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,993		0,993		0,993		x	0,453
	Ndisc plus		0,619		0,619		0,619	0,453	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CS 846 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert \geq 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 14: Vergleiche von CS846 im Serum und Zellkultur bei voll gepoolten Probandengruppen

CS846_Z_S		Zellkultur	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Zellkultur		x	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag 0		<0.001	x	0,861	0,861	0,988	0,988	0,988
Serum Tag Re-OP		<0.001	0,861	x	0,861	0,988	0,988	0,988
Serum Tag Visite		<0.001	0,861	0,861	x	0,988	0,988	0,988
Serum Visite 5		<0.001	0,988	0,988	0,988	x	0,988	0,988
Serum Visite 6		<0.001	0,988	0,988	0,988	0,988	x	0,988
Serum Visite 7		<0.001	0,988	0,988	0,988	0,988	0,988	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CS 846 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert \geq 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.2.3 Hyaluronsäure in Zellkultur und Serum

Hinweis: Viele Werte im Serum lagen unterhalb der Nachweisgrenze.

Tabelle 15: Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur (Tabelle I)

HA_Z_5		Zellkultur			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	x	0,074	0,074	0,074
	Ndisc basic mA	0,074	x	0,074	0,074
	Ndisc plus oA	0,074	0,074	x	0,074
	Ndisc plus mA	0,074	0,074	0,074	x
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,119			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,119			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			No	
	Ndisc plus mA				x
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,119			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,119			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,119			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,119			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			No	
	Ndisc plus mA				x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests

Tabelle 16: Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur (Tabelle II)

HA_Z_S		Serum Tag 0				Serum Tag ReOP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA		<0.001				No				<0.001		
	Ndisc plus mA			x				x				x	
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x	0,424	0,424	0,424	1				1			
	Ndisc basic mA	0,424	x	0,424	0,424		0,733				0,733		
	Ndisc plus oA	0,424	0,424	x	0,424			0,631				0,631	
	Ndisc plus mA	0,424	0,424	0,424	x				x				x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,057				x	0,681	0,681	0,681	1			
	Ndisc basic mA		0,733			0,681	x	0,681	0,681		0,733		
	Ndisc plus oA			0,631		0,681	0,681	x	0,681			0,631	
	Ndisc plus mA				x	0,681	0,681	0,681	x				x
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	1				1				x	x	x	x
	Ndisc basic mA		0,733				0,733			x	x	x	x
	Ndisc plus oA			0,631				0,631		x	x	x	x
	Ndisc plus mA				x				x	x	x	x	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA			No				No			No		
	Ndisc plus mA				x				x				x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA			No				No			No		
	Ndisc plus mA				x				x				x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA			No				No			No		
	Ndisc plus mA				x				x				x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von HA im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 17: Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur (Tabelle III)

HA_Z_S		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA		<0,001				No	No			No	No	
	Ndisc plus mA			x					x				x
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA		No				No	No			No	No	
	Ndisc plus mA			x					x				x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA		No				No	No			No	No	
	Ndisc plus mA			x					x				x
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,119				0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA		No				No	No			No	No	
	Ndisc plus mA			x					x				x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x	0,879	0,879	0,879	0,119				0,119			
	Ndisc basic mA	0,879	x	0,879	0,879		No				No		
	Ndisc plus oA	0,879	0,879	x	0,879			No				No	
	Ndisc plus mA	0,879	0,879	0,879	x				x				x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,119				x	0,357	0,357	0,357	0,119			
	Ndisc basic mA	No				0,357	x	0,357	0,357		No		
	Ndisc plus oA		No			0,357	0,357	x	0,357			No	
	Ndisc plus mA			x		0,357	0,357	0,357	x				x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,119				0,119				x	0,993	0,993	0,993
	Ndisc basic mA	No					No			0,993	x	0,993	0,993
	Ndisc plus oA		No					No		0,993	0,993	x	0,993
	Ndisc plus mA			x					x	0,993	0,993	0,993	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von HA im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 18: Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur

HA_Z_S		Zellkultur		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Zellkultur	Ndisc basic	x		x		x	
	Ndisc plus		x		<0,001		<0,001
Serum Tag 0	Ndisc basic	x		x		x	
	Ndisc plus		<0,001		x		x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	x		x		x	
	Ndisc plus		<0,001		x		x
Serum Tag Visite	Ndisc basic	x		x		x	
	Ndisc plus		<0,001		x		x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	x		x		x	
	Ndisc plus		<0,001		x		x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	x		x		x	
	Ndisc plus		<0,001		x		x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	x		x		x	
	Ndisc plus		x		x		x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 19: Vergleiche von HA im Serum bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

HA_Z_S		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Zellkultur	Ndisc basic	x		x		x		x	
	Ndisc plus		<0.001		<0.001		<0.001		x
Serum Tag 0	Ndisc basic	x		x		x		x	
	Ndisc plus		x		x		x		x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	x		x		x		x	
	Ndisc plus		x		x		x		x
Serum Tag Visite	Ndisc basic	x		x		x		x	
	Ndisc plus		x		x		x		x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	x		x		x		x	
	Ndisc plus		x		x		x		x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	x		x		x		x	
	Ndisc plus		x		x		x		x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	x		x		x		x	
	Ndisc plus		x		x		x		x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 20: Vergleiche von HA im Serum bei voll gepoolten Probandengruppen

HA_Z_S	Zellkultur	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Zellkultur	x	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag 0	<0.001	x	0,457	0,457	0,189	0,189	0,189
Serum Tag Re-OP	<0.001	0,457	x	0,457	0,189	0,189	0,189
Serum Tag Visite	<0.001	0,457	0,457	x	0,189	0,189	0,189
Serum Visite 5	<0.001	0,189	0,189	0,189	x	0,189	0,189
Serum Visite 6	<0.001	0,189	0,189	0,189	0,189	x	0,189
Serum Visite 7	<0.001	0,189	0,189	0,189	0,189	0,189	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von HA im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.2.4 YKL-40 in Zellkultur und Serum

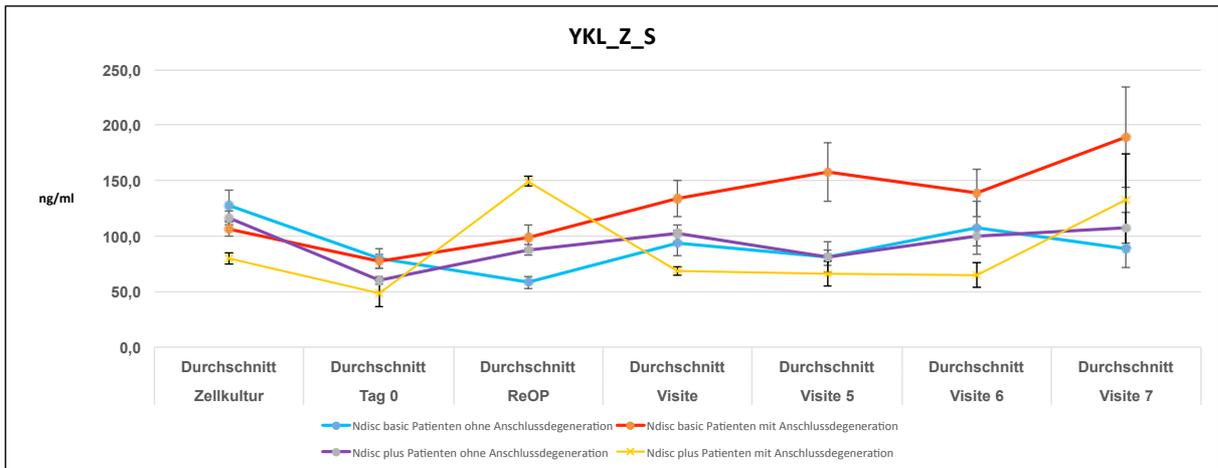


Abbildung 7 zeigt jeweils den Mittelwert der YKL-40 Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe im Expansionsüberstand (Zellkultur) und zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7 im Serum.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 21: Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur (Tabelle I)

YKL-40 Z_S	Zellkultur			
	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	x	0,778	0,778	0,778
Ndisc basic mA	0,778	x	0,778	0,778
Ndisc plus oA	0,778	0,778	x	0,778
Ndisc plus mA	0,778	0,778	0,778	x
Serum Tag 0	0,266	0,54	0,205	0,21
Serum Tag Re-OP	0,266	0,54	0,205	0,21
Serum Tag Visite	0,266	0,54	0,205	0,21
Serum Tag Visite 5	0,778	0,982	0,592	0,504
Serum Tag Visite 6	0,778	0,982	0,592	0,504
Serum Tag Visite 7	0,778	0,982	0,592	0,504

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert $<0,05$, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 22: Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur (Tabelle II)

YKL-40 Z_S		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	0,266				0,266				0,266			
	Ndisc basic mA		0,54				0,54				0,54		
	Ndisc plus oA			0,205				0,205				0,205	
	Ndisc plus mA				0,21				0,21				0,21
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x		0,652	0,652	0,652		0,467		0,467		0,467	
	Ndisc basic mA		0,652 x		0,652	0,652		0,425		0,425		0,21	
	Ndisc plus oA			0,652 x		0,652		0,21		0,21		0,21	
	Ndisc plus mA				0,652 x		0,2		0,2		0,2		0,2
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,467				x	0,176	0,176	0,176	0,467		0,467	
	Ndisc basic mA		0,425				0,176 x	0,176	0,176		0,425		0,21
	Ndisc plus oA			0,21				0,176 x	0,176		0,21		0,21
	Ndisc plus mA				0,2				0,176 x			0,2	0,2
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,467				x	0,715	0,715	0,715	x	0,715	0,715	0,715
	Ndisc basic mA		0,425				0,715 x	0,715	0,715		0,715 x	0,715	0,715
	Ndisc plus oA			0,21				0,715 x	0,715		0,715 x	0,715	0,715
	Ndisc plus mA				0,2				0,715 x			0,715 x	0,715
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,914				0,914				0,914			
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,96			0,96				0,96		
	Ndisc plus mA				0,465		0,465				0,465		0,465
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,914				0,914				0,914			
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,96			0,96				0,96		
	Ndisc plus mA				0,465		0,465				0,465		0,465
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,914				0,914				0,914			
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,96			0,96				0,96		
	Ndisc plus mA				0,465		0,465				0,465		0,465

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 23: Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur (Tabelle III)

YKL-40 Z_S		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	0,778				0,778				0,778			
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,592				0,592				0,592	
	Ndisc plus mA				0,504				0,504				0,504
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,914				0,914				0,914			
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,96			0,96				0,96		
	Ndisc plus mA				0,465		0,465				0,465		0,465
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,914				0,914				0,914			
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,96			0,96				0,96		
	Ndisc plus mA				0,465		0,465				0,465		0,465
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,914				0,914				0,914			
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,96			0,96				0,96		
	Ndisc plus mA				0,465		0,465				0,465		0,465
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x		0,437	0,437	0,914				0,914			
	Ndisc basic mA		0,437 x		0,437		0,983				0,983		
	Ndisc plus oA			0,437 x		0,437		0,96			0,96		
	Ndisc plus mA				0,437 x		0,465				0,465		0,465
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,914				x	0,838	0,838	0,838	0,914		0,983	
	Ndisc basic mA		0,983				0,838 x	0,838	0,838		0,983		0,96
	Ndisc plus oA			0,96			0,838	0,838 x	0,838		0,96		0,465
	Ndisc plus mA				0,465		0,838	0,838	0,838 x		0,465		0,465
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,914				0,914				x	0,899	0,899	0,899
	Ndisc basic mA		0,983				0,983				0,899 x	0,899	0,899
	Ndisc plus oA			0,96			0,96				0,899	0,899 x	0,899
	Ndisc plus mA				0,465		0,465				0,899	0,899	0,899 x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 24: Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt) (Tabelle I)

YKL-40 Z_S		Zellkultur		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Zellkultur	Ndisc basic	x	0,425	0,738		0,738	
	Ndisc plus	0,425	x		0,386		0,386
Serum Tag 0	Ndisc basic	0,738		x	0,223	0,929	
	Ndisc plus		0,386	0,223	x		0,386
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,738		0,929		x	0,533
	Ndisc plus		0,386		0,619	0,533	x
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,738		0,929		0,929	
	Ndisc plus		0,386		0,619		0,619
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,738		0,929		0,929	
	Ndisc plus		0,386		0,619		0,619
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,738		0,929		0,929	
	Ndisc plus		0,386		0,619		0,619
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,738		0,929		0,929	
	Ndisc plus		0,386		0,619		0,619

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 25: Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt) (Tabelle II)

YKL-40 Z_S		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Zellkultur	Ndisc basic	0,738		0,738		0,738		0,738	
	Ndisc plus		0,386		0,386		0,386		0,386
Serum Tag 0	Ndisc basic	0,929		0,929		0,929		0,929	
	Ndisc plus		0,386		0,619		0,619		0,619
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,929		0,929		0,929		0,929	
	Ndisc plus		0,386		0,619		0,619		0,619
Serum Tag Visite	Ndisc basic	x	0,305	0,929		0,929		0,929	
	Ndisc plus	0,305	x		0,619		0,619		0,619
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,929		x	0,186	0,929		0,929	
	Ndisc plus		0,619	0,186	x		0,619		0,619
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,929		0,929		x	0,364	0,929	
	Ndisc plus		0,619		0,619	0,364	x		0,619
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,929		0,929		0,929		x	0,825
	Ndisc plus		0,619		0,619		0,619	0,825	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 26: Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

YKL-40 Z_S	Zellkultur	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Zellkultur	x	0,061	0,061	0,061	0,293	0,293	0,293
Serum Tag 0	0,061	x	0,066	0,066	0,796	0,796	0,796
Serum Tag Re-OP	0,061	0,066	x	0,066	0,796	0,796	0,796
Serum Tag Visite	0,061	0,066	0,066	x	0,796	0,796	0,796
Serum Visite 5	0,293	0,796	0,796	0,796	x	0,796	0,796
Serum Visite 6	0,293	0,796	0,796	0,796	0,796	x	0,796
Serum Visite 7	0,293	0,796	0,796	0,796	0,796	0,796	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von YKL-40 im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbco-diert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.2.5 VEGF in Zellkultur und Serum

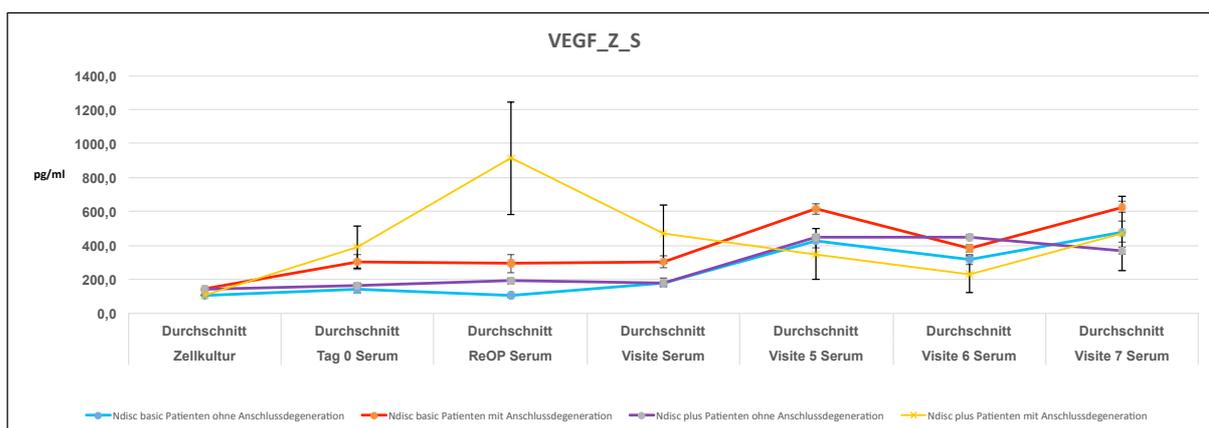


Abbildung 8 zeigt jeweils den Mittelwert der VEGF Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe im Expansionsüberstand (Zellkultur) und zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7 im Serum.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 27: Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur (Tabelle I)

VEGF_Z_S		Zellkultur			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	x	0,112	0,112	0,112
	Ndisc basic mA	0,112	x	0,112	0,112
	Ndisc plus oA	0,112	0,112	x	0,112
	Ndisc plus mA	0,112	0,112	0,112	x
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,637			
	Ndisc basic mA		0,271		
	Ndisc plus oA			0,82	
	Ndisc plus mA				0,267
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,637			
	Ndisc basic mA		0,271		
	Ndisc plus oA			0,82	
	Ndisc plus mA				0,267
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,637			
	Ndisc basic mA		0,271		
	Ndisc plus oA			0,82	
	Ndisc plus mA				0,267
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				0,595
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	x			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				0,595
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	x			
	Ndisc basic mA		No		
	Ndisc plus oA			<0.001	
	Ndisc plus mA				0,595

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 28: Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur (Tabelle II)

VEGF_Z_S		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	0,637				0,637				0,637			
	Ndisc basic mA		0,271				0,271				0,271		
	Ndisc plus oA			0,82				0,82				0,82	
	Ndisc plus mA				0,267				0,267				0,267
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x	0,234	0,234	0,234	0,511				0,511			
	Ndisc basic mA	0,234	x	0,234	0,234		0,878				0,878		
	Ndisc plus oA	0,234	0,234	x	0,234			0,727				0,727	
	Ndisc plus mA	0,234	0,234	0,234	x				0,8				0,8
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,511				x	0,195	0,195	0,195	0,511			
	Ndisc basic mA		0,878			0,195	x	0,195	0,195		0,878		
	Ndisc plus oA			0,727		0,195	0,195	x	0,195			0,727	
	Ndisc plus mA				0,8	0,195	0,195	0,195	x				0,8
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,511				0,511				x	0,406	0,406	0,406
	Ndisc basic mA		0,878				0,878			0,406	x	0,406	0,406
	Ndisc plus oA			0,727				0,727		0,406	0,406	x	0,406
	Ndisc plus mA				0,8				0,8	0,406	0,406	0,406	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		No				No				No		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,738				0,738				0,738
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		No				No				No		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,738				0,738				0,738
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		No				No				No		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,738				0,738				0,738

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 29: Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur (Tabelle III)

VEGF_Z_S		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Zellkultur	Ndisc basic oA	x				x				x			
	Ndisc basic mA	No				No				No			
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,595				0,595				0,595
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA												
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,738				0,738				0,738
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA												
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,738				0,738				0,738
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA												
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,738				0,738				0,738
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x				No				No			
	Ndisc basic mA												
	Ndisc plus oA	0,506	x	0,506	0,506	0,506				0,506			
	Ndisc plus mA	0,506	0,506	x	0,506	0,506				0,506			
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No				x				No			
	Ndisc basic mA					0,173	x	0,173	0,173	0,173			
	Ndisc plus oA					0,173	0,173	x	0,173	0,173			
	Ndisc plus mA					0,173	0,173	0,173	x	0,173			
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No				No				x			
	Ndisc basic mA									0,452	x	0,452	0,452
	Ndisc plus oA									0,452	0,452	x	0,452
	Ndisc plus mA									0,452	0,452	0,452	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 30: Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

VEGF_Z_S		Zellkultur	Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	
Zellkultur	Ndisc basic	x												
	Ndisc plus	0,07	x	0,229	0,858	0,229	0,858	0,229	0,858	<0.001	0,002	No	<0.001	
Serum Tag 0	Ndisc basic	0,229		x	0,621	0,336	0,848	0,336	0,848	<0.001		x	<0.001	
	Ndisc plus	0,858	0,858	0,621	x	0,848	0,848	0,848	0,848			x	x	
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,229		0,336		x	0,732	0,336	0,848	<0.001		No	<0.001	
	Ndisc plus	0,858	0,858	0,848	0,848	0,732	x	0,848	0,848			x	x	
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,229		0,336	0,848	0,336	0,848	x	0,47	0,47	x	x	No	
	Ndisc plus	0,858	0,858	0,848	0,848	0,848	0,848	0,47	x	0,47	x	x	x	
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	<0.001		<0.001		<0.001		x	0,256	0,256	x	x	x	
	Ndisc plus	0,002	0,002	x		x		x	0,256	0,256	x	x	x	
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	No		x		No		x	x	x	x	x	x	
	Ndisc plus			x	x	x		x	x	x	x	x	x	
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	<0.001		<0.001		<0.001		No	x	x	x	x	x	
	Ndisc plus	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	0,178	

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

TABELLE 31: Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur bei voll gepoolten Probandengruppen

VEGF_Z_S	Zellkultur	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Zellkultur	x	0,405	0,405	0,405	<0,001	<0,001	<0,001
Serum Tag 0	0,405	x	0,656	0,656	<0,001	No	<0,001
Serum Tag Re-OP	0,405	0,656	x	0,656	<0,001	x	<0,001
Serum Tag Visite	0,405	0,656	0,656	x	<0,001	x	<0,001
Serum Visite 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x	x
Serum Visite 6	<0,001	No	x	x	x	x	x
Serum Visite 7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von VEGF im Serum und Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 32: Korrelationen zwischen VEGF Zellkultur und Serum

VEGF Zellkultur vs Serum		Serum					
		Tag 0	Tag ReOp	Tag Visite	Tag Vis 5	Tag Vis 6	Tag Vis 7
Zellkultur							
Correlation Coefficient		-0,302	-0,224	-0,0498	0,0169	-0,00317	-0,237
p-Wert		0,196	0,343	0,835	0,943	0,989	0,314
Serum Tag0							
Correlation Coefficient		x	0,832	0,833	0,188	-0,135	0,236
p-Wert		x	5,35E-06	5,19E-06	0,428	0,571	0,316
Serum Tag ReOP							
p-Wert		x	x	0,854	-0,278	-0,372	-0,158
				1,68E-06	0,236	0,106	0,505
Serum Tag Visite							
Correlation Coefficient				x	-0,152	-0,393	0,0165
p-Wert				x	0,523	0,0866	0,945
Serum Tag Vis 5							
Correlation Coefficient					x	0,457	0,777
p-Wert					x	0,0427	5,59E-05
Serum Tag Vis 6							
Correlation Coefficient						x	0,0914
p-Wert						x	0,702
Serum Tag Vis 7							
Correlation Coefficient							x
p-Wert							x

Die obige Tabelle zeigt p-Werte und Korrelations-Koeffizient (Correlation coefficient) der Korrelationen zwischen VEGF Zellkultur und VEGF Serum zu bestimmten Zeitpunkten, sowie p-Werte und Korrelations-Koeffizient zu Korrelationen zwischen den einzelnen Zeitpunkten im VEGF Serum bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$) Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte < 0,05 Signifikanzniveau.

7.2.6 IL-1 β In Zellkultur und Serum

IL-1 β in Zellkultur und Serum lag bis auf sehr wenige Ausnahmen unter der Nachweisgrenze des ELISA Tests. Hier wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

7.2.7 IL-1ra in Zellkultur und Serum

Das Signal der Messungen in Zellkultur kommt aus dem Kontrollmedium und werden daher nicht beachtet.

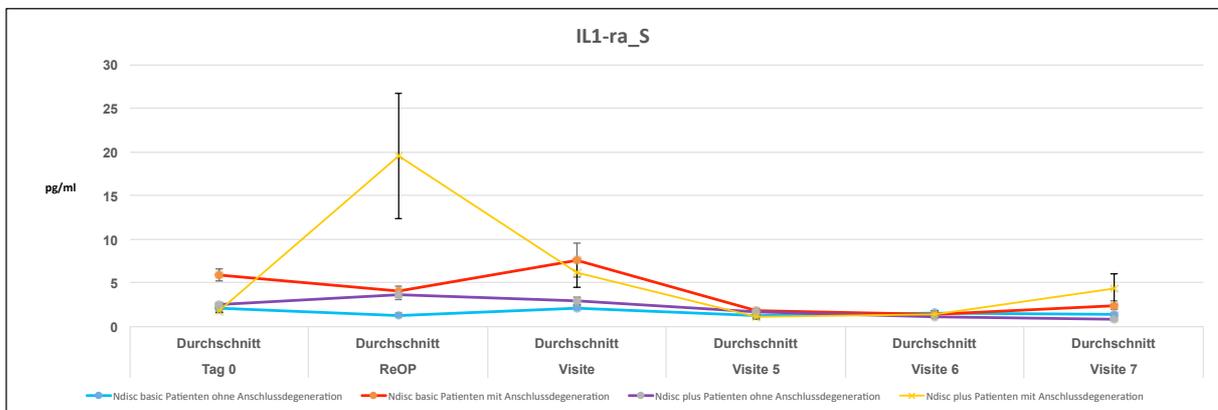


Abbildung 9 zeigt jeweils den Mittelwert der IL1-ra Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7 im Serum. Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbige miteinander verbunden.

Tabelle 33: Vergleiche von IL-1ra im Serum und Zellkultur (Tabelle I)

IL-1ra_5		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x				0,51				0,51			
	Ndisc basic mA	0,135	x			0,613				0,613			
	Ndisc plus oA	0,135	0,135	x		0,937				0,937			
	Ndisc plus mA	0,135	0,135	0,135	x	0,2				0,2			
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,51			x	0,08	0,08	0,08		0,51			
	Ndisc basic mA	0,613			0,08	x	0,08	0,08		0,613			
	Ndisc plus oA	0,937			0,08	0,08	x	0,08		0,937			
	Ndisc plus mA	0,2			0,08	0,08	0,08	x		0,2			
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,51			0,51				x	0,48	0,48	0,48	0,48
	Ndisc basic mA	0,613			0,613				0,48	x	0,48	0,48	0,48
	Ndisc plus oA	0,937			0,937				0,48	0,48	x	0,48	0,48
	Ndisc plus mA	0,2			0,2				0,48	0,48	0,48	x	0,48
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,882			0,882				0,882				
	Ndisc basic mA	0,122			0,122				0,122				
	Ndisc plus oA	0,288			0,288				0,288				
	Ndisc plus mA	0,257			0,257				0,257				
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,882			0,882				0,882				
	Ndisc basic mA	0,122			0,122				0,122				
	Ndisc plus oA	0,288			0,288				0,288				
	Ndisc plus mA	0,257			0,257				0,257				
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,882			0,882				0,882				
	Ndisc basic mA	0,122			0,122				0,122				
	Ndisc plus oA	0,288			0,288				0,288				
	Ndisc plus mA	0,257			0,257				0,257				

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-1ra im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 34: Vergleiche von IL-1ra im Serum und Zellkultur (Tabelle II)

IL-1ra_5		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,882				0,882				0,882			
	Ndisc basic mA	0,122				0,122				0,122			
	Ndisc plus oA	0,288				0,288				0,288			
	Ndisc plus mA	0,257				0,257				0,257			
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,882				0,882				0,882			
	Ndisc basic mA	0,122				0,122				0,122			
	Ndisc plus oA	0,288				0,288				0,288			
	Ndisc plus mA	0,257				0,257				0,257			
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,882				0,882				0,882			
	Ndisc basic mA	0,122				0,122				0,122			
	Ndisc plus oA	0,288				0,288				0,288			
	Ndisc plus mA	0,257				0,257				0,257			
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x	0,549	0,549	0,549	0,882				0,882			
	Ndisc basic mA	0,549	x	0,549	0,549	0,122				0,122			
	Ndisc plus oA	0,549	0,549	x	0,549	0,288				0,288			
	Ndisc plus mA	0,549	0,549	0,549	x	0,257				0,257			
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,882				0,882	0,882	0,882	0,882	0,882			
	Ndisc basic mA	0,122				0,882	x	0,882	0,882	0,882			
	Ndisc plus oA	0,288				0,882	0,882	x	0,882	0,882			
	Ndisc plus mA	0,257				0,882	0,882	0,882	x	0,257			
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,882				0,882				x	0,131	0,131	0,131
	Ndisc basic mA	0,122				0,122				0,131	x	0,131	0,131
	Ndisc plus oA	0,288				0,288				0,131	0,131	x	0,131
	Ndisc plus mA	0,257				0,257				0,131	0,131	0,131	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-1ra im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 35: Vergleiche von IL-1ra im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

IL-1ra_S		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x											
	Ndisc plus	0,169	x		0,758		0,847		0,418		0,162		0,418
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,758		x		0,849		0,758		0,418		0,418	
	Ndisc plus		0,847		0,849	x		0,847		0,162		0,162	0,162
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,758			0,758		x		0,621		0,418		0,418
	Ndisc plus		0,847		0,847		0,621	x		0,162		0,162	0,162
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,418			0,418		0,418		x		0,425		0,418
	Ndisc plus		0,162		0,162		0,162		0,425	x		0,162	0,162
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,418			0,418		0,418		0,418		x		0,418
	Ndisc plus		0,162		0,162		0,162		0,162		0,385	x	0,385
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,418			0,418		0,418		0,418		0,418		x
	Ndisc plus		0,162		0,162		0,162		0,162		0,162		0,063

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-1ra im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 36: Vergleiche von IL-1ra im Serum und Zellkultur bei gepoolten Probandengruppen

IL-1ra_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	0,92	0,92	x	x	x
Serum Tag Re-OP	0,92	x	0,92	x	x	x
Serum Tag Visite	0,92	0,92	x	x	x	x
Serum Visite 5	x	x	x	x	x	x
Serum Visite 6	x	x	x	x	x	x
Serum Visite 7	x	x	x	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-1ra im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.2.8 IL-4 im Serum und Zellkultur

Im Expansionsüberstand lagen alle Messungen unter der Nachweisgrenze. Im Serum konnten einige Konzentrationen bis Tag Visite nachgewiesen werden. Ab Tag Visite 5 lagen alle Werte unter der Nachweisgrenze. Bei der Auswertung wurden nur Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze (10 von 20 Probanden) beachtet.

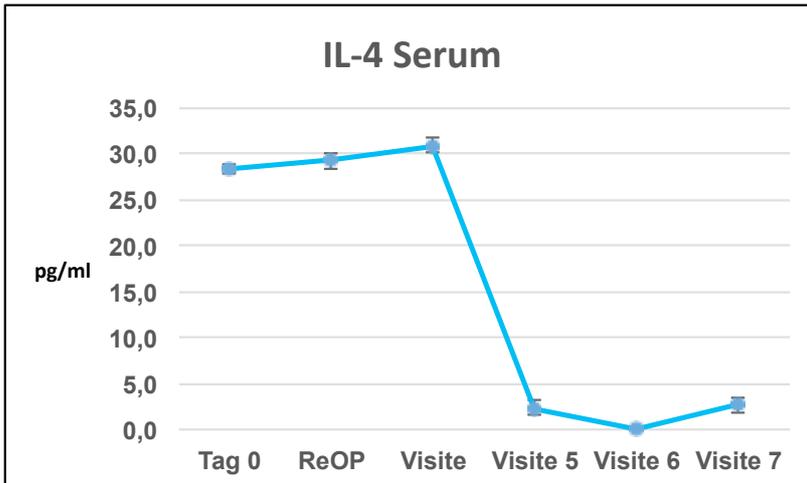


Abbildung 10 zeigt jeweils den Mittelwert der IL-4 Serum Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7. Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

Tabelle 37: Vergleiche von IL-4 im Serum

IL-4_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	No	No	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Re-OP	No	x	No	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Visite	No	No	x	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Visite 5	<0.001	<0.001	<0.001	x	No	No
Serum Visite 6	<0.001	<0.001	<0.001	No	x	No
Serum Visite 7	<0.001	<0.001	<0.001	No	No	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-4 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Test.

7.2.9 IL-6 im Serum und Zellkultur

IL-6 konnte nur vereinzelt im Serum nachgewiesen werden, die restlichen Messungen lagen unter der Nachweisgrenze. Bei der statistischen Auswertung der Seren wurden nur Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze (5 von 20 Probanden) beachtet.

Im Expansionsüberstand konnte IL-6 bei allen Probanden nachgewiesen werden.

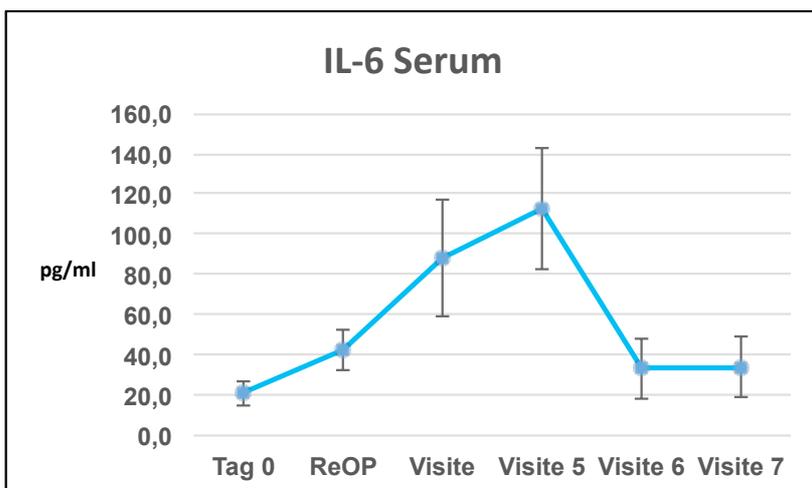


Abbildung 11 zeigt jeweils den Mittelwert der IL-6 Serum Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 38: Vergleiche von IL-6 in Zellkultur

IL-6_Z	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Ndisc basic oA	x	0,997	0,997	0,997
Ndisc basic mA	0,997	x	0,997	0,997
Ndisc plus oA	0,997	0,997	x	0,997
Ndisc plus mA	0,997	0,997	0,997	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-6 in Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Test.

Tabelle 39: Vergleiche von IL-6 im Serum

IL-6_s	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	0,664	0,664	0,664	0,664	0,664
Serum Tag Re-OP	0,664	x	0,664	0,664	0,664	0,664
Serum Tag Visite	0,664	0,664	x	0,664	0,664	0,664
Serum Visite 5	0,664	0,664	0,664	x	0,664	0,664
Serum Visite 6	0,664	0,664	0,664	0,664	x	0,664
Serum Visite 7	0,664	0,664	0,664	0,664	0,664	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-6 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Test.

7.2.10 IL-8 im Serum und Zellkultur

IL-8 konnte nur vereinzelt im Serum nachgewiesen werden, die restlichen Messungen lagen unter der Nachweisgrenze. Bei der statistischen Auswertung der Seren wurden nur Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze (15 von 20 Probanden) beachtet.

Im Expansionsüberstand konnte IL-8 bei allen Probanden nachgewiesen werden.

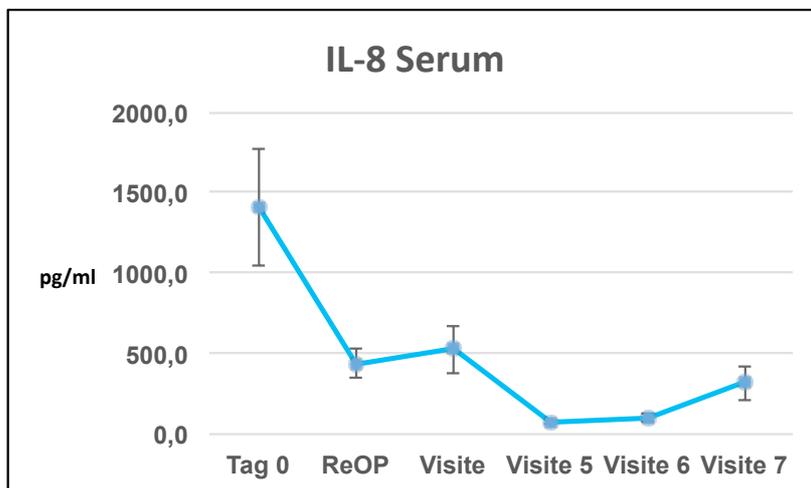


Abbildung 12 zeigt jeweils den Mittelwert der IL-8 Serum Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 40: Vergleiche von IL-8 in Zellkultur

IL-8_Z	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Ndisc basic oA	x	0,073	0,073	0,073
Ndisc basic mA	0,073	x	0,073	0,073
Ndisc plus oA	0,073	0,073	x	0,073
Ndisc plus mA	0,073	0,073	0,073	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-8 in Zellkultur zu verschiedenen Zeitpunkten bei Probanden mit Werten über der. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Test.

Tabelle 41: Vergleiche von IL-8 im Serum

IL-8_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	No	No	No	No	No
Serum Tag Re-OP	No	x	No	No	No	No
Serum Tag Visite	No	No	x	No	No	No
Serum Visite 5	No	No	No	x	No	No
Serum Visite 6	No	No	No	No	x	No
Serum Visite 7	No	No	No	No	No	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-8 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Test.

7.2.11 IL-10 im Serum und Zellkultur

Gemessene Konzentrationen von IL-10 aus dem Expansionsüberstand kamen zu 75% bis 100% aus dem Kontrollmedium. Und werden daher nicht statistisch ausgewertet.

Es konnten einige IL-10 Konzentrationen im Serum bis Tag Visite detektiert werden. Nach Tag Visite konnten keine IL-10 Konzentrationen nachgewiesen werden.

Tabelle 42: Vergleiche von IL-10 im Serum

IL-10_Z_S		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x	0,951	0,951	0,951	1	0,826			1	0,826		
	Ndisc basic mA	0,951 x		0,951	0,951			0,988				0,988	
	Ndisc plus oA	0,951	0,951 x		0,951				0,933				0,933
	Ndisc plus mA	0,951	0,951	0,951 x									0,933
Serum Tag Re-O	Ndisc basic oA	1				x	0,89	0,89	0,89	1	0,826		
	Ndisc basic mA		0,826			0,89 x		0,89	0,89			0,826	
	Ndisc plus oA			0,988		0,89	0,89 x		0,89				0,988
	Ndisc plus mA				0,933	0,89	0,89	0,89 x					
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	1				1	0,826			x	0,885	0,885	0,885
	Ndisc basic mA		0,826					0,988		0,885 x		0,885	0,885
	Ndisc plus oA			0,988					0,988	0,885	0,885 x		0,885
	Ndisc plus mA				0,933					0,933	0,885	0,885	0,885 x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-10 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 43: Vergleiche von IL-10 im Serum bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

IL-10_Z_S		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x	0,922		0,86		0,86
	Ndisc plus	0,922 x			0,957		0,957
Serum Tag Re-	Ndisc basic		0,86	x	0,948		0,86
	Ndisc plus		0,957	0,948 x			0,957
Serum Tag Visite	Ndisc basic		0,86		0,86	x	0,592
	Ndisc plus		0,957		0,957	0,592 x	

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-10 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 44: Vergleiche von IL-10 im Serum bei voll gepoolten Probandengruppen

IL-10_Z_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite
Serum Tag 0	x	0,722	0,722
Serum Tag Re-OP	0,722	x	0,722
Serum Tag Visite	0,722	0,722	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von IL-10 im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.2.12 Interferon-gamma im Serum und Zellkultur

Im Expansionsüberstand konnten in zehn von zwanzig Probanden Konzentrationen (Mittelwert: 5,7 pg/ml) gemessen, die restlichen Messungen lagen unter der Nachweisgrenze.

Im Serum konnten keine Werte detektiert werden. Alle lagen unter der Nachweisgrenze.

Aus diesem Grund wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

7.2.13 TNF-alpha im Serum und Zellkultur

TNF alpha konnte nur zehn von zwanzig Probandenseren bis zum Zeitpunkt Tag Visite und detektiert werden und lag ab den Zeitpunkt Tag Visite 5 unterhalb der Nachweisgrenze. In Zellkultur konnte nur vereinzelt in sehr wenigen (7 von 20) Expansionsüberständen TNF alpha detektiert werden und lag sonst unter der Nachweisgrenze.

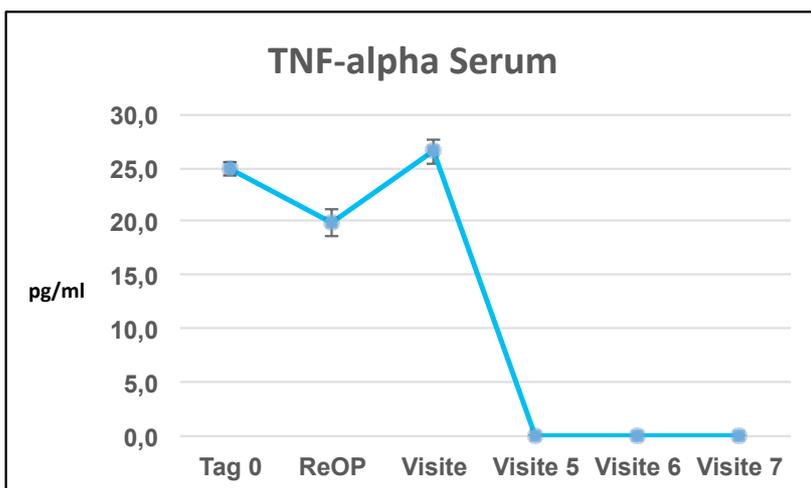


Abbildung 13 zeigt jeweils den Mittelwert der TNF-alpha Serum Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6 und Tag Visite 7. Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 45: Vergleiche von TNF-alpha im Serum

TNF-alpha_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	No	No	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Re-OP	No	x	No	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Visite	No	No	x	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Visite 5	<0.001	<0.001	<0.001	x	No	No
Serum Visite 6	<0.001	<0.001	<0.001	No	x	No
Serum Visite 7	<0.001	<0.001	<0.001	No	No	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von TNF-alpha im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Test.

Tabelle 46: Korrelationen zwischen TNF alpha Zellkultur und Serum

TNF alpha Zellkultur vs Serum	Serum	Tag	Tag			
	Tag 0	ReOP	Visite	Tag Vis 5	Tag Vis 6	Tag Vis7
Zellkultur						
Correlation Coefficient	0,274	0,46	0,569	--	--	--
p-Wert	0,444	0,181	0,0863	--	--	--

Die obige Tabelle zeigt p-Werte und Korrelations-Koeffizient (Correlation coefficient) der Korrelationen zwischen TNF-alpha Zellkultur und TNF-alpha Serum zu bestimmten Zeitpunkten bei Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$).

7.2.14 RANTES im Serum und Zellkultur

Im Expansionsüberstand kamen 80% bis 100 % Prozent aus dem Kontrollmedium. Im Serum lagen alle Werte über der Nachweisgrenze und müssen in nächsten Messungen stärker verdünnt werden. Aus diesen Gründen wurde RANTES nicht statistisch ausgewertet.

7.3 Biomarker gemessen im Serum

7.3.1 CPlI im Serum

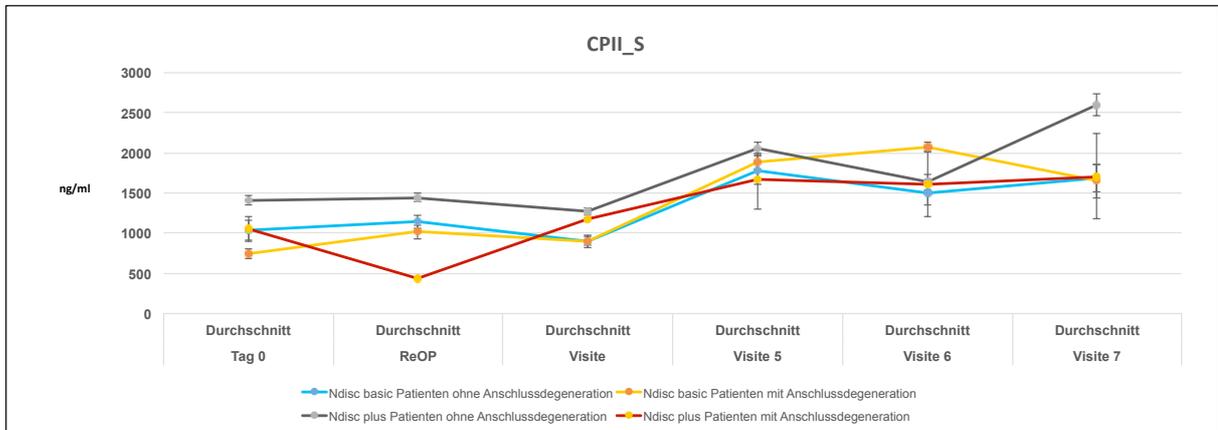


Abbildung 14 zeigt jeweils den Mittelwert der CPlI Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Serum. Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 47: Vergleiche von CPII im Serum (Tabelle I)

CPII_5		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x				0,764				0,764			
	Ndisc basic mA		0,171				0,556				0,556		
	Ndisc plus oA			x				0,761				0,761	
	Ndisc plus mA				x				0,333				0,333
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA					x				0,764			
	Ndisc basic mA		0,556				0,081	x			0,556		
	Ndisc plus oA			x			0,081		x		0,761		
	Ndisc plus mA				x		0,081			x			0,333
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA									x			
	Ndisc basic mA		0,556				0,556				0,175	x	
	Ndisc plus oA			x				0,761			0,175		x
	Ndisc plus mA				x				0,333		0,175		0,175
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA												
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			No				No				No	
	Ndisc plus mA				0,444				0,444				0,444
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA												
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			No				No				No	
	Ndisc plus mA				0,444				0,444				0,444
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA												
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA				0,003				0,003				0,003
	Ndisc plus mA					0,444			0,444				0,444

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CPII im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 48: Vergleiche von CPII im Serum (Tabelle II)

CPII_5		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA					0,314				0,314			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			No				No				0,003	
	Ndisc plus mA				0,444				0,444				0,444
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA					0,314				0,314			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			No				No				0,003	
	Ndisc plus mA				0,444				0,444				0,444
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA					0,314				0,314			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			No				No				0,003	
	Ndisc plus mA				0,444				0,444				0,444
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x				0,87				0,314			
	Ndisc basic mA		0,87	x		0,87					x		
	Ndisc plus oA				0,87		0,87	x				No	
	Ndisc plus mA					0,87		0,87	x				0,444
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA					0,314				0,314			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			No			0,666	x		0,666		0,666	
	Ndisc plus mA				0,444		0,666		0,666	x	0,666		0,444
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA					0,314				x			
	Ndisc basic mA		x				x				0,367	x	
	Ndisc plus oA			No				No			0,367		0,367
	Ndisc plus mA				0,444		0,666		0,666	x	0,367		0,367

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CPII im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 49: Vergleiche von CPII im Serum bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

CPII_S	Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	x											
Ndisc basic		0,051 x										
Ndisc plus			0,532	0,913	0,532	0,913	0,001	No	0,001	No	No	0,002
Serum Tag Re-OP			x				No	No	No	No	No	
Ndisc basic		0,532		0,46 x								0,002
Ndisc plus			0,913		0,532	0,913						
Serum Tag Visite					x		No	No	No	No	No	
Ndisc basic		0,532										0,002
Ndisc plus			0,913		0,913	0,047 x	0,047					
Serum Tag Visite 5			No	No	No	No	x	0,47 x	0,47	No	No	
Ndisc basic		0,001										
Ndisc plus			No	No	No	No						
Serum Tag Visite 6			No	No	No	No	No	0,58 x	0,58	No	No	
Ndisc basic		0,001										
Ndisc plus			No	No	No	No						
Serum Tag Visite 7			No	No	No	No	No			x	0,141 z	0,141
Ndisc basic												
Ndisc plus			0,002		0,002	0,002	No					

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CPII im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 50: Vergleiche von CPII im Serum bei voll gepoolten Probandengruppen

CPII_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	0,873	0,873	<0,001	x	<0,001
Serum Tag Re-OP	0,873	x	0,873	<0,001	x	
Serum Tag Visite	0,873	0,873	x	<0,001	x	<0,001
Serum Visite 5	<0,001	<0,001	<0,001	x	x	x
Serum Visite 6	x	x	x	x	x	x
Serum Visite 7	<0,001	x	<0,001	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CPII im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.3.2 PIIANP im Serum

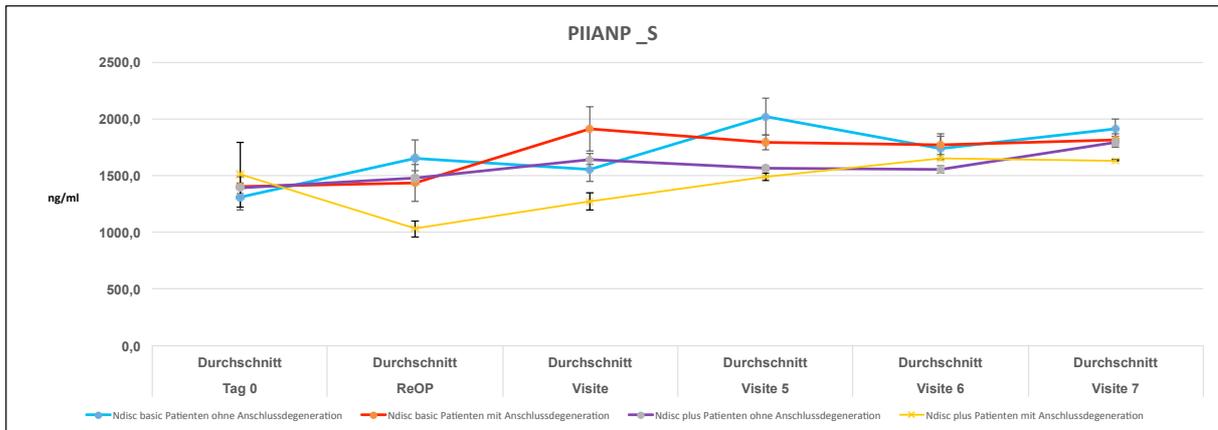


Abbildung 15 zeigt jeweils den Mittelwert der PIIANP Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Serum. Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden

Tabelle 51: Vergleiche von PIIANP im Serum (Tabelle I)

PIIANP Serum	Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	x	0,973	0,973	0,973	0,704	0,591	0,527	0,8	0,704	0,591	0,527	0,8
Serum Tag Re-OP	0,704	0,591	0,527	0,8	x	0,761	0,761	0,761	0,704	0,591	0,527	0,8
Serum Tag Visite	0,704	0,591	0,527	0,8	0,704	0,591	0,527	0,8	x	0,691	0,691	0,691
Serum Tag Visite 5	0,583	0,761	0,537	0,284	0,583	0,761	0,537	0,284	0,583	0,761	0,537	0,284
Serum Tag Visite 6	0,583	0,761	0,537	0,284	0,583	0,761	0,537	0,284	0,583	0,761	0,537	0,284
Serum Tag Visite 7	0,583	0,761	0,537	0,284	0,583	0,761	0,537	0,284	0,583	0,761	0,537	0,284

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von PIIANP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 52: Vergleiche von PIIANP im Serum (Tabelle II)

PIIANP Serum		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,583				0,583				0,583			
	Ndisc basic mA		0,761				0,761				0,761		
	Ndisc plus oA			0,537				0,537				0,537	
	Ndisc plus mA				0,284				0,284				0,284
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,583				0,583				0,583			
	Ndisc basic mA		0,761				0,761				0,761		
	Ndisc plus oA			0,537				0,537				0,537	
	Ndisc plus mA				0,284				0,284				0,284
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,583				0,583				0,583			
	Ndisc basic mA		0,761				0,761				0,761		
	Ndisc plus oA			0,537				0,537				0,537	
	Ndisc plus mA				0,284				0,284				0,284
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x	0,233	0,233	0,233	0,583				0,583			
	Ndisc basic mA	0,233	0,233	0,233	0,233		0,761				0,761		
	Ndisc plus oA	0,233	x	x	0,233			0,537				0,537	
	Ndisc plus mA	0,233	0,233	0,233	x				0,284				0,284
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,583				x	0,626	0,626	0,626	0,626	0,583		
	Ndisc basic mA		0,761			0,626	x	0,626	0,626		0,761		
	Ndisc plus oA			0,537		0,626	0,626	x	0,626			0,537	
	Ndisc plus mA				0,284	0,626	0,626	0,626	x				0,284
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,583				0,583				x	0,833	0,833	0,833
	Ndisc basic mA		0,761				0,761			0,833	x	0,833	0,833
	Ndisc plus oA			0,537				0,537		0,833	0,833	x	0,833
	Ndisc plus mA				0,284				0,284	0,833	0,833	0,833	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von PIIANP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 53: Vergleiche von PIIANP im Serum bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

PIIANP Serum		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x		0,523		0,523		0,399		0,399		0,399	
	Ndisc plus	0,909	x	0,601		0,601		0,543		0,543		0,543	
Serum Tag Re-	Ndisc basic	0,523		x	0,66	0,523		0,399		0,399		0,399	
	Ndisc plus	0,601		0,66	x	0,601		0,543		0,543		0,543	
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,523		0,523		x	0,559	0,399		0,399		0,399	
	Ndisc plus	0,601		0,601		0,559	x	0,543		0,543		0,543	
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,399		0,399		0,399		x	0,051	0,399		0,399	
	Ndisc plus	0,543		0,543		0,543		0,051	x	0,543		0,543	
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,399		0,399		0,399		0,399		x	0,205	0,399	
	Ndisc plus	0,543		0,543		0,543		0,399		0,205	x	0,543	
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,399		0,399		0,399		0,399		0,399		x	0,445
	Ndisc plus	0,543		0,543		0,543		0,543		0,543		0,445	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von PIIANP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 54: Vergleiche von PIIANP im Serum bei voll gepoolten Probandengruppen

PIIANP Serum	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	0,403	0,403	0,054	0,054	0,054
Serum Tag Re-OP	0,403	x	0,403	0,054	0,054	0,054
Serum Tag Visite	0,403	0,403	x	0,054	0,054	0,054
Serum Visite 5	0,054	0,054	0,054	x	0,054	0,054
Serum Visite 6	0,054	0,054	0,054	0,054	x	0,054
Serum Visite 7	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von PIIANP im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert $< 0,05$, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.4 Biomarker gemessen im Serum und Urin

7.4.1 C2C im Serum und Urin

7.4.1.1 C2C Urin Messungen

In Urinmessungen kam es im ELISA Test zu keinem Farbumschlag in 2 von 3 Tests. Assay war nicht vertrauenswürdig und wurde abgebrochen.

7.4.1.2 C2C Serum Messungen

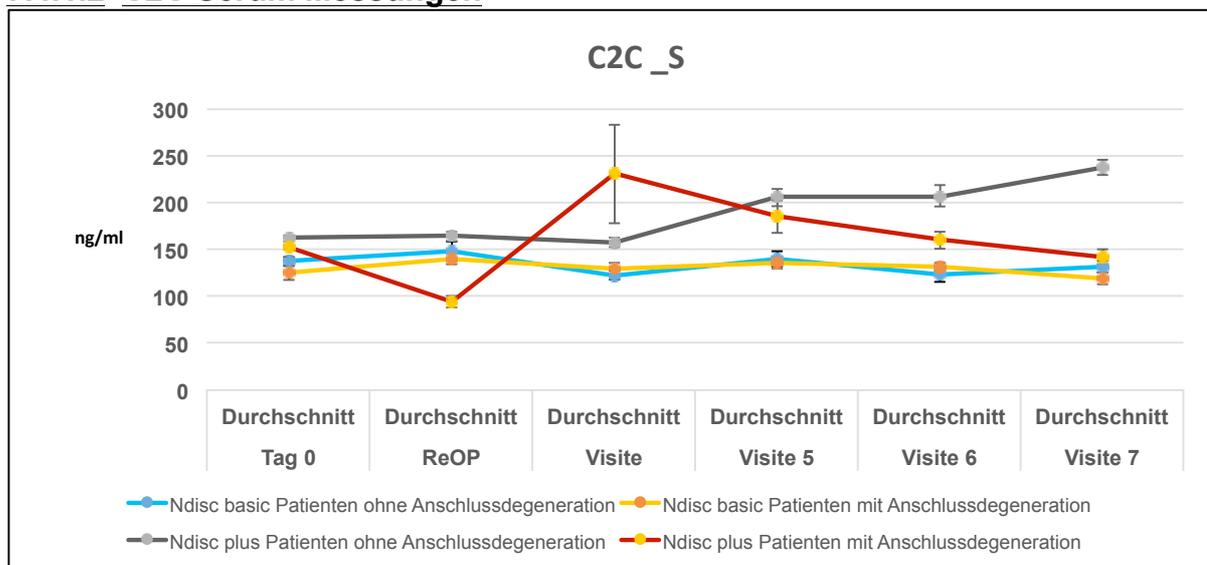


Abbildung 16 zeigt jeweils den Mittelwert der C2C Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Serum.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 55: Vergleiche von C2C im Serum (Tabelle I)

c2c_s		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x				0,538				0,538			
	Ndisc basic mA	0,328	x			0,816				0,816			
	Ndisc plus oA	0,328	0,328	x		0,946				0,946			
	Ndisc plus mA	0,328	0,328	x	x	0,333				0,333			
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,538				x				0,538			
	Ndisc basic mA	0,816	x			0,277	x			0,277	x		
	Ndisc plus oA	0,946	0,946	x		0,277	0,277	x		0,277	0,277	x	
	Ndisc plus mA	0,333	0,333	x	x	0,277	0,277	0,277	x	0,333	0,333	x	x
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,538				0,538				x			
	Ndisc basic mA	0,816	x			0,816	x			0,499	x		
	Ndisc plus oA	0,946	0,946	x		0,946	0,946	x		0,499	0,499	x	
	Ndisc plus mA	0,333	0,333	x	x	0,333	0,333	x	x	0,499	0,499	x	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,876				0,876				0,876			
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,944	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,318	0,318	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,876				0,876				0,876			
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,944	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,318	0,318	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,876				0,876				0,876			
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,944	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,318	0,318	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von C2C im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 56: Vergleiche von C2C im Serum (Tabelle II)

c2c_s		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,876				0,876				0,876			
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,944	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,318	0,318	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,876				0,876				0,876			
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,944	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,318	0,318	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,876				0,876				0,876			
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,944	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,318	0,318	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x				0,876				0,876			
	Ndisc basic mA	0,349	x			0,944	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,349	0,349	x		0,318	0,318	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,349	0,349	0,349	x	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,876				x				0,876			
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,323	x			0,944	x		
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,323	0,323	x		0,318	0,318	x	
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,323	0,323	0,323	x	0,397	0,397	x	x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,876				0,876				x	No		0,005
	Ndisc basic mA	0,944	x			0,944	x			No	x		0,005
	Ndisc plus oA	0,318	0,318	x		0,318	0,318	x		0,005	0,005	x	No
	Ndisc plus mA	0,397	0,397	x	x	0,397	0,397	x	x	No	No	No	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von C2C im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 57: Vergleiche von C2C im Serum bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

C2C_s		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x			0,518		0,518		0,802		0,802		0,802
	Ndisc plus	0,07	x		0,713		0,713		0,399		0,399		0,399
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,518	0,713	x		0,713	0,518		0,802		0,802		0,802
	Ndisc plus							0,713	0,399		0,399		0,399
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,518	0,713	0,518		x		0,087	0,802		0,802		0,802
	Ndisc plus				0,713	0,087	x		0,399		0,399		0,399
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,802	0,399	0,802		0,802		x		0,063	0,802		0,802
	Ndisc plus				0,399	0,399	0,399	0,063	x		0,399		0,399
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,802	0,399	0,802		0,802		0,802		x		0,095	0,802
	Ndisc plus				0,399	0,399	0,399	0,802	0,399	0,095	x		0,399
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,802	0,399	0,802		0,802		0,802		0,802		x	0,003
	Ndisc plus				0,399	0,399	0,399	0,399	0,399	0,399	0,399	0,003	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von C2C im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 58: Vergleiche von C2C im Serum bei voll gepoolten Probandengruppen

C2C_s	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	0,858	0,858	0,916	0,916	0,916
Serum Tag Re-OP	0,858	x	0,858	0,916	0,916	0,916
Serum Tag Visite	0,858	0,858	x	0,916	0,916	0,916
Serum Visite 5	0,916	0,916	0,916	x	0,916	0,916
Serum Visite 6	0,916	0,916	0,916	0,916	x	0,916
Serum Visite 7	0,916	0,916	0,916	0,916	0,916	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von C2C im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests

7.4.2 CPII/ C2C Ratio im Serum

Tabelle 59: CPII/C2C Verhältnis im Serum

CPII/ C2C Ratio						
	Tag 0	Tag ReOP	Tag Visite	Stag Visite 5	Ta Visite 6	Tag Visite 7
Ndisc basic oA						
1 Ndisc basic oA	4,606149282	4,192290737	4,371246833	12,94746047	15,30825829	21,22953403
2 Ndisc Basic oA	9,5918475	9,873434608	10,03269284	14,69598528	18,05367124	15,0351725
3 Ndisc Basic oA	11,54304655	12,15718842	10,23150899	19,85319106	15,28711674	13,52966063
4 Ndisc Basic oA	3,287886164	6,349191295	5,159461568	5,810166221	3,989531898	4,488211756
Ndisc basic mA						
1 Ndisc basic mA	6,145601004	9,486040317	7,878452641	16,71343867	18,69195192	21,25671672
2 Ndisc basic mA	7,034391928	6,647511386	6,043546117	13,95343653	20,41927331	18,22463355
3 Ndisc basic mA	4,894236471	8,456370288	6,301257631	17,25840302	17,4548745	13,40430355
4 Ndisc basic mA	5,084702364	7,006602439	7,128663451	14,15523773	17,2419655	8,954350677
5 Ndisc basic mA	5,852653044	3,937041401	6,715125513	9,105705278	8,165082819	5,212790461
Ndisc plus oA						
1 Ndisc plus oA	8,752570329	7,287725156	7,66139206	15,09643807	18,35277283	22,03236417
2 Ndisc plus oA	8,125636626	6,221988716	8,054508842	17,1057867	12,91089245	x
3 Ndisc plus oA	10,12856813	12,77428558	9,318682956	16,71317963	16,82606116	20,92655955
4 Ndisc plus oA	8,950594452	11,1368532	10,82053671	8,683299903	7,841823813	8,358353549
5 Ndisc plus oA	13,02572047	8,094919447	5,956933139	7,970009453	6,142051445	7,117281929
6 Ndisc plus oA	5,595066769	9,332048435	7,563257247	9,803783226	x	7,523893176
7 Ndisc plus oA	9,53312974	7,32728833	9,05108833	8,206473933	5,882606737	x
8 Ndisc plus oA	7,402012632	8,330727894	7,321560412	5,659299215	4,04188107	6,115263283
9 Ndisc plus oA	5,394417944	7,867057444	6,312499064	16,25245995	13,70225365	16,26616855
Ndisc plus mA						
1 Ndisc plus mA	8,506926729	5,251205851	9,460274454	15,93698113	17,20569135	21,88171277
2 Ndisc plus mA	5,224010676	4,164752367	0,012452119	4,262151672	4,420260245	4,113854829

Die obige Tabelle zeigt das CPII/C2C Verhältnis jedes Probanden in seiner Gruppe. Bei Markierung „X“ konnte kein Wert ermittelt werden.

7.4.3 CTX-I im Serum und Urin

Hinweis: Im CTX-I Serum Ndisc plus mA am Tag ReOP alle Messungen unter Nachweisgrenze.

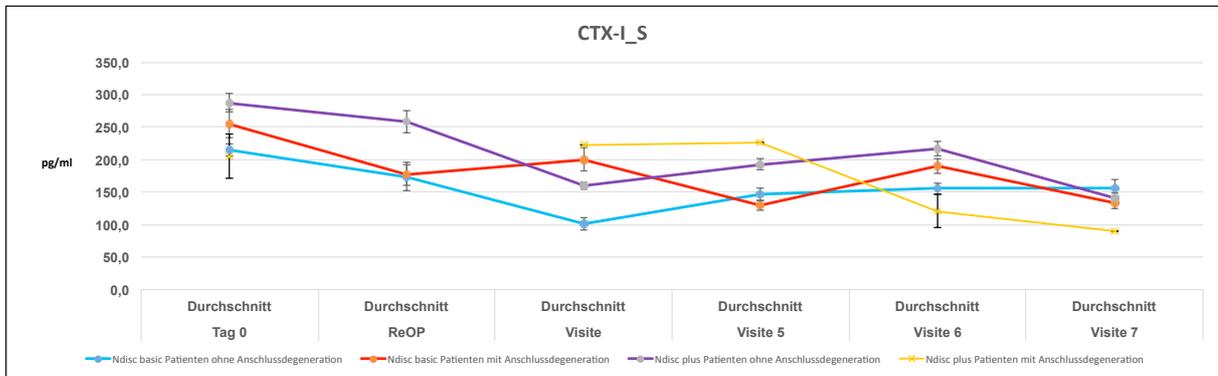


Abbildung 17 zeigt jeweils den Mittelwert der CTX-I Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Serum.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

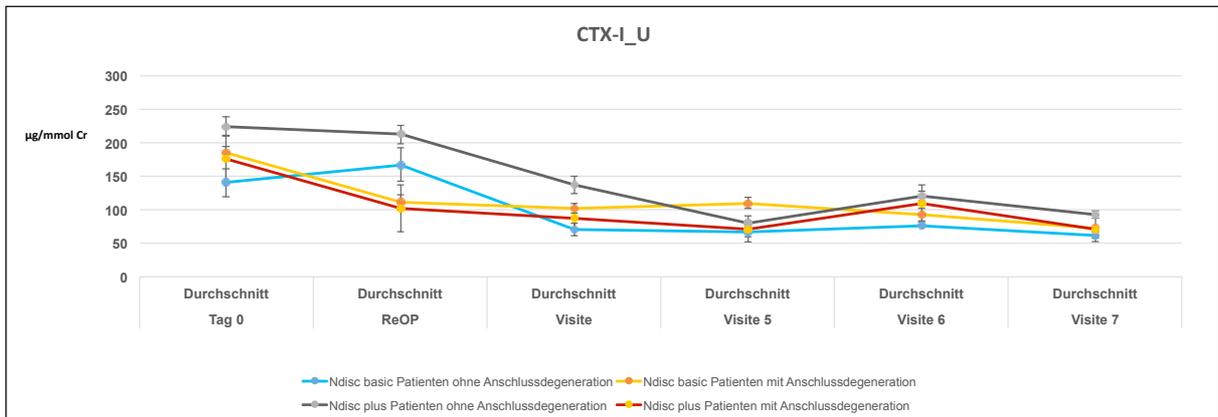


Abbildung 18 zeigt jeweils den Mittelwert der CTX-I Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Urin.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

Tabelle 60: Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin (Tabelle I)

CTX I_U_S		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x				0,204				0,204			
	Ndisc basic mA	0,725	x			0,471				0,471			
	Ndisc plus oA	0,725	0,725	x		0,175				0,175			
	Ndisc plus mA	0,725	0,725	0,725	x								x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,204				x				0,204			
	Ndisc basic mA	0,471	x			0,465	x			0,471			
	Ndisc plus oA	0,175	0,175	x		0,465	0,465	x		0,175			
	Ndisc plus mA				x	0,465	0,465		x				x
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,204				0,204				x		0,147	0,147
	Ndisc basic mA	0,471	x			0,471	x			0,147	x	0,147	0,147
	Ndisc plus oA	0,175	0,175	x		0,175	0,175	x		0,147	0,147	x	0,147
	Ndisc plus mA				x				x	0,147	0,147	0,147	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,348				0,348				0,348			
	Ndisc basic mA	0,174	x			0,174	x			0,174			
	Ndisc plus oA	0,214	0,214	x		0,214	0,214	x		0,214			
	Ndisc plus mA	0,506	0,506	0,506	x	0,506	0,506	0,506	x	0,506			0,506
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,348				0,348				0,348			
	Ndisc basic mA	0,174	x			0,174	x			0,174			
	Ndisc plus oA	0,214	0,214	x		0,214	0,214	x		0,214			
	Ndisc plus mA	0,506	0,506	0,506	x	0,506	0,506	0,506	x	0,506			0,506
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,348				0,348				0,348			
	Ndisc basic mA	0,174	x			0,174	x			0,174			
	Ndisc plus oA	0,214	0,214	x		0,214	0,214	x		0,214			
	Ndisc plus mA	0,506	0,506	0,506	x	0,506	0,506	0,506	x	0,506			0,506
Urin Tag 0	Ndisc basic oA	0,267				0,267				0,267			
	Ndisc basic mA	0,052	x			0,052	x			0,052	x		
	Ndisc plus oA	0,138	0,138	x		0,138	0,138	x		0,138	0,138	x	
	Ndisc plus mA	0,547	0,547	0,547	x	0,547	0,547	0,547	x	0,547	0,547	0,547	x
Urin Re-OP	Ndisc basic oA	0,267				0,267				0,267			
	Ndisc basic mA	0,052	x			0,052	x			0,052	x		
	Ndisc plus oA	0,138	0,138	x		0,138	0,138	x		0,138	0,138	x	
	Ndisc plus mA	0,547	0,547	0,547	x	0,547	0,547	0,547	x	0,547	0,547	0,547	x
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA	0,267				0,267				0,267			
	Ndisc basic mA	0,052	x			0,052	x			0,052	x		
	Ndisc plus oA	0,138	0,138	x		0,138	0,138	x		0,138	0,138	x	
	Ndisc plus mA	0,547	0,547	0,547	x	0,547	0,547	0,547	x	0,547	0,547	0,547	x
Urin Tag Visite 5	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA	x				x				x			
	Ndisc plus oA	<0,001				x				x			
	Ndisc plus mA	0,559				0,559				0,559			
Urin Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA	x				x				x			
	Ndisc plus oA	x				x				x			
	Ndisc plus mA	0,559				0,559				0,559			
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA	0,004				x				x			
	Ndisc plus oA	<0,001				x				x			
	Ndisc plus mA	0,559				0,559				0,559			

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests

Tabelle 61: Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin (Tabelle II)

CTX I U_5		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,348				0,348				0,348			
	Ndisc basic mA		0,174				0,174				0,174		
	Ndisc plus oA			0,214				0,214				0,214	
	Ndisc plus mA				0,506				0,506				0,506
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,348				0,348				0,348			
	Ndisc basic mA		0,174				0,174				0,174		
	Ndisc plus oA			0,214				0,214				0,214	
	Ndisc plus mA				0,506				0,506				0,506
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,348				0,348				0,348			
	Ndisc basic mA		0,174				0,174				0,174		
	Ndisc plus oA			0,214				0,214				0,214	
	Ndisc plus mA				0,506				0,506				0,506
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x				0,348				0,348			
	Ndisc basic mA		0,325		0,325		0,174				0,174		
	Ndisc plus oA			0,325	0,325			0,214				0,214	
	Ndisc plus mA				0,325				0,506				0,506
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,348				x				0,348			
	Ndisc basic mA		0,174				0,564		0,564		0,174		
	Ndisc plus oA			0,214				0,564	0,564			0,214	
	Ndisc plus mA				0,506				0,564				0,506
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,348				0,348				x		0,855	0,855
	Ndisc basic mA		0,174				0,174				0,855	x	0,855
	Ndisc plus oA			0,214				0,214				0,855	x
	Ndisc plus mA				0,506				0,506				0,855
Urin Tag 0	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Urin Re-OP	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Urin Tag Visite 5	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Urin Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests

Tabelle 62: Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin (Tabelle III)

CTX I U_S	Urin Tag 0				Urin Re-OP				Urin Tag Visite			
	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0		0,267	0,052	0,138	0,267	0,052	0,138	0,547	0,267	0,052	0,138	0,547
Serum Tag Re-OP		0,267	0,052	0,138	0,267	0,052	0,138	0,547	0,267	0,052	0,138	0,547
Serum Tag Visite		0,267	0,052	0,138	0,267	0,052	0,138	0,547	0,267	0,052	0,138	0,547
Serum Tag Visite 5	No	x	x		No	x	x		No	x	x	
Serum Tag Visite 6	No	x	x		No	x	x		No	x	x	
Serum Tag Visite 7	No	x	x		No	x	x		No	x	x	
Urin Tag 0	x	0,644	0,644	0,644	0,333	No			0,333	No	0,136	0,857
Urin Re-OP	0,333	No	0,136	0,857	x	0,369	0,369	0,369	0,267	0,333	No	0,857
Urin Tag Visite	0,333	No	0,136	0,857	0,333	No	0,136	0,857	x	0,548	0,548	0,548
Urin Tag Visite 5	0,234	0,064	0,009	0,849	0,234	0,064	No	0,849	0,234	0,064	No	0,849
Urin Tag Visite 6	0,234	0,064	No	0,849	0,234	0,064	No	0,849	0,234	0,064	No	0,849
Urin Tag Visite 7	0,234	0,064	No	0,849	0,234	0,064	No	0,849	0,234	0,064	No	0,849

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests

Tabelle 63: Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin (Tabelle IV)

CTX I_U_S		Urin Tag Visite 5				Urin Tag Visite 6				Urin Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x						
	Ndisc plus oA			<0.001								0,004	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				<0.001
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,559				0,559				0,559
Urin Tag 0	Ndisc basic oA		0,234				0,234				0,234		
	Ndisc basic mA			0,064				0,064				0,064	
	Ndisc plus oA				0,009			No				No	
	Ndisc plus mA					0,849			0,849				0,849
Urin Re-OP	Ndisc basic oA		0,234				0,234				0,234		
	Ndisc basic mA			0,064				0,064				0,064	
	Ndisc plus oA				No			No				No	
	Ndisc plus mA					0,849			0,849				0,849
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA		0,234				0,234				0,234		
	Ndisc basic mA			0,064				0,064				0,064	
	Ndisc plus oA				No			No				No	
	Ndisc plus mA					0,849			0,849				0,849
Urin Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x			0,334		0,334		0,334		0,234		
	Ndisc basic mA		0,334	x			0,334		0,334			0,064	
	Ndisc plus oA				0,334	x			0,334				No
	Ndisc plus mA						0,334	x					0,849
Urin Tag Visite 6	Ndisc basic oA		0,234			x		0,842		0,842		0,842	
	Ndisc basic mA			0,064			0,842	x		0,842		0,842	
	Ndisc plus oA				No				0,842	x		0,842	
	Ndisc plus mA						0,842		0,842		0,842	x	0,849
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic oA		0,234				0,234			x		0,658	
	Ndisc basic mA			0,064				0,064			0,658	x	0,658
	Ndisc plus oA				No			No			0,658		0,658
	Ndisc plus mA					0,849			0,849		0,658		0,658

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests

Tabelle 64: Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt) (Tabelle I)

CTX I U_5		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x	0,557	x	0,181	x	0,181	x	0,154	x	0,154	x	0,154
	Ndisc plus	0,557	x	0,198	x	0,198	x	0,158	x	0,158	x	0,158	0,158
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,181	0,198	x	0,208	x	0,181	x	0,154	x	0,154	x	0,154
	Ndisc plus	0,198	x	0,208	x	0,198	x	0,158	x	0,158	x	0,158	0,158
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,181	0,198	0,181	0,198	x	0,803	x	0,803	x	0,154	x	0,154
	Ndisc plus	0,198	x	0,198	x	0,803	x	0,158	x	0,158	x	0,158	0,158
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,154	0,158	0,154	0,158	0,154	0,158	x	0,1	x	0,1	x	0,154
	Ndisc plus	0,158	x	0,158	x	0,158	x	0,1	x	0,1	x	0,158	0,158
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,154	0,158	0,154	0,158	0,154	0,158	0,154	0,158	x	0,711	x	0,711
	Ndisc plus	0,158	x	0,158	x	0,158	x	0,158	x	0,711	x	0,711	0,158
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,154	0,158	0,154	0,158	0,154	0,158	0,154	0,158	0,154	0,158	x	0,645
	Ndisc plus	0,158	x	0,158	x	0,158	x	0,158	x	0,158	x	0,645	x
Urin Tag 0	Ndisc basic	0,088	0,312	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	0,312	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urin Re-OP	Ndisc basic	x	0,367	x	0,333	x	x	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	0,367	x	0,333	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urin Tag Visite	Ndisc basic	0,012	0,044	x	0,044	x	0,041	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	0,044	x	0,044	x	0,041	x	x	x	x	x	x	x
Urin Visite 5	Ndisc basic	0,001	<0,001	x	<0,001	x	x	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	<0,001	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urin Visite 6	Ndisc basic	0,001	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic	0,001	<0,001	x	x	x	x	x	0,001	x	x	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	x	x	x	x	0,001	x	x	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn´s Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 65: Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt) (Tabelle II)

CTX I U_5		Urin Tag 0		Urin Re-OP		Urin Tag Visite		Urin Visite 5		Urin Visite 6		Urin Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	0,088	0,312	x	x	0,012	0,038	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	Ndisc plus	0,312	x	x	x	0,038	x	<0,001	<0,001	x	x	<0,001	<0,001
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	x	0,367	x	0,333	x	x	x	<0,001	x	x	0,001	x
	Ndisc plus	0,367	x	0,333	x	x	x	<0,001	x	x	x	0,001	x
Serum Tag Visite	Ndisc basic	x	0,044	x	0,044	x	0,041	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	0,044	x	0,044	x	0,041	x	x	x	x	x	x	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,001	x
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,001	x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urin Tag 0	Ndisc basic	x	0,305	0,081	0,085	0,081	0,085	x	x	x	0,005	0,021	0,005
	Ndisc plus	0,305	x	0,085	0,085	0,085	0,085	x	x	0,005	0,021	0,005	0,005
Urin Re-OP	Ndisc basic	0,081	0,085	x	0,284	0,081	0,085	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	0,085	x	0,284	0,085	0,085	0,085	x	x	x	x	x	x
Urin Tag Visite	Ndisc basic	0,081	0,085	0,081	0,085	x	0,518	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	0,085	x	0,085	0,085	0,518	x	x	x	x	x	x	x
Urin Visite 5	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	x	0,365	x	x	x	x
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	0,365	x	x	x	x	x
Urin Visite 6	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,295	x	x
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	x	x	0,295	x	x	x
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic	0,021	0,005	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,305
	Ndisc plus	0,021	0,005	x	x	x	x	x	x	x	x	0,305	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn´s Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 66: Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin bei voll gepoolten Probandengruppen

CTX I U_S	Serum Tag 0	Serum Tag ReOP	Serum Tag Visite	Serum Tag Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7	Urin Tag 0	Urin Re-OP	Urin Tag Visite	Urin Visite 5	Urin Visite 6	Urin Visite 7
Serum Tag 0	x	No	0,041	x	x	0,016	x	NO	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Re-OP	No	x	No	x	x	x	x	x	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Visite	0,041	No	x	x	x	x	x	x	<0.001	No	<0.001	<0.001
Serum Visite 5	x	x	x	x	x	x	x	x	<0.001	No	<0.001	<0.001
Serum Visite 6	x	x	x	x	x	x	x	x	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Visite 7	0,016	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urin Tag 0	x	x	x	x	x	x	x	No	0,007	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Re-OP	NO	x	x	x	x	x	No	x	No	x	x	<0.001
Urin Tag Visite	<0.001	<0.001	x	x	x	x	0,007	No	x	x	x	x
Urin Visite 5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	x	<0.001	x	x	x	x	x
Urin Visite 6	<0.001	<0.001	No	No	<0.001	x	<0.001	x	x	x	x	x
Urin Visite 7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	x	<0.001	<0.001	x	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 67: signifikante Korrelationen zwischen CTX-I Serum und Urin

Ndisc basic und Ndisc plus gepoolt:									
CTX I Serum vs Urin									
	Tag 0	Tag ReOP	Tag Visite	Tag Visite 5	Tag Visite 6	Tag Visite 7			
Correlation Coefficient	0,528	0,836	0,523	0,461	0,758	0,651			
p-Wert	0,0167	0,00000453	0,0179	0,0405	0,000108	0,00343			
Ndisc basic mit/ohne Anschlussdegeneration gepoolt und Ndisc plus mit/ohne Anschlussdegeneration gepoolt									
Basic gepoolt		Tag ReOP	Plus gepoolt		Tag ReOP	Tag Visite	Tag Visit 5	Tag Visit 6	Tag Visite 7
Correlation Coefficient		0,827	Correlation Coefficient		0,851	0,618	0,911	0,861	0,82
p-Wert		0,00596	p-Wert		0,000882	0,0429	0,0000965	0,000664	0,00677
Kein Pooling									
Ndisc basic oA		Tag ReOP	Tag Visite 7						
Correlation Coefficient		0,962	0,983						
p-Wert		0,0381	0,0165						
Ndisc plus oA		Tag ReOP	Tag Visite	Tag Visit 5	Tag Visit 6	Tag Visite 7			
Correlation Coefficient		0,878	0,707	0,921	0,91	0,953			
p-Wert		0,00184	0,0333	0,000426	0,00065	0,000882			

Die obige Tabelle zeigt p-Werte und Korrelations-Koeffizient (Correlation coefficient) der Korrelationen zwischen CTX-I Serum und CTX-I Urin zu bestimmten Zeitpunkten für voll gepoolte Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt), für die gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA), Ndisc basic oA und Ndisc plus oA. Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte < 0,05 Signifikanzniveau.

7.4.4 CTX-II im Serum und Urin

Zu den Zeitpunkten Serum Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 waren alle Probanden unter der Nachweisgrenze. Daher wurde auf eine statistische Auswertung der Serumwerte an Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 verzichtet. Zum Zeitpunkt Serum Tag 0 lagen 8 von 20 Probanden, zum Zeitpunkt Tag ReOP 9 von 20 Probanden und zum Zeitpunkt Tag Visite 7 von 20 Probanden unter der Nachweisgrenze.

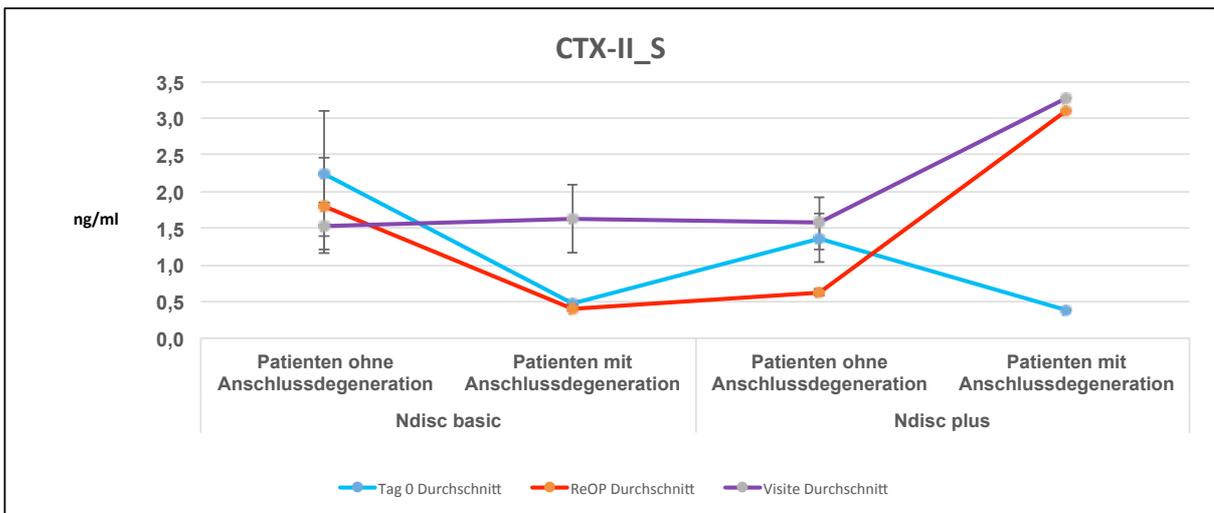


Abbildung 19 zeigt jeweils den Mittelwert der CTX-II Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite im Serum.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

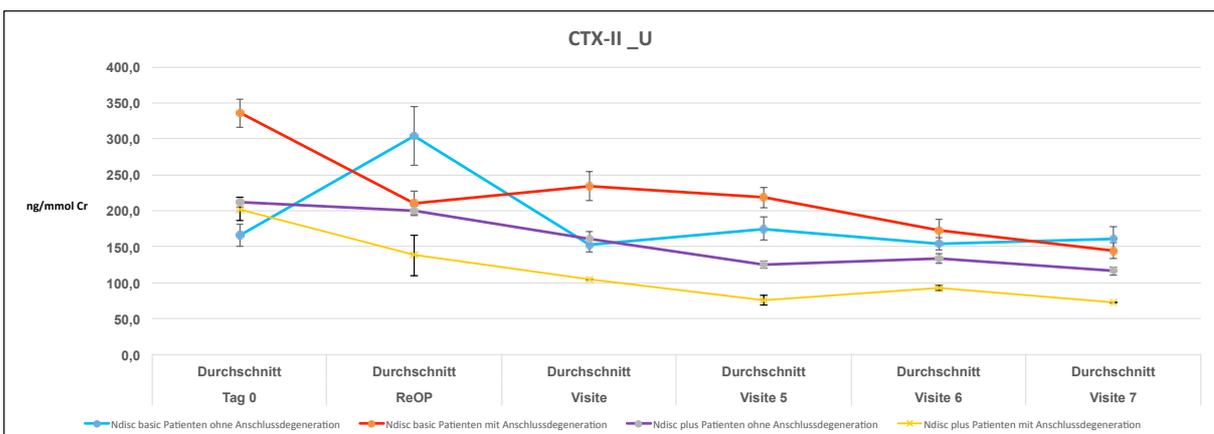


Abbildung 20 zeigt jeweils den Mittelwert der CTX II Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Urin.

Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden

Tabelle 68: Vergleiche von CTX-II im Serum und Urin

CTX II U_S		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
Serum Tag 0		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x				0,928				0,928			
	Ndisc basic mA	0,459	x			0,314				0,314			
	Ndisc plus oA	0,459	0,459	x				0,928				0,928	
	Ndisc plus mA	0,459	0,459		x				x				x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,928				x				0,928			
	Ndisc basic mA		0,314			0,249	x			0,249			
	Ndisc plus oA			0,928		0,249	0,249	x		0,249	0,249		0,928
	Ndisc plus mA				x	0,249	0,249		x	0,249	0,249		
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,928				0,928				x			
	Ndisc basic mA		0,314				0,314			0,586	x		0,586
	Ndisc plus oA			0,928				0,928		0,586	0,586	x	0,586
	Ndisc plus mA				x				x	0,586	0,586		0,586
Urin Tag 0	Ndisc basic oA	x				x							
	Ndisc basic mA		0,002				0,002						
	Ndisc plus oA			0,001				0,001			No		
	Ndisc plus mA				0,314				0,314				0,001
Urin Re-OP	Ndisc basic oA	No				x				x			
	Ndisc basic mA		x				No				x		
	Ndisc plus oA			0,001				0,001				0,001	
	Ndisc plus mA				0,314				0,314				0,314
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA	x				x				x			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			0,001				0,001				0,001	
	Ndisc plus mA				0,314				0,314				0,314

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-II im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 69: Vergleiche von CTX-II im Serum und Urin bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

CTX II U_S	Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Urin Tag 0		Urin Re-OP		Urin Tag Visite	
	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x					0,001		<0,001		<0,001	
	Ndisc plus	0,699	x	0,325		0,423	0,423	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,325		x	0,537	0,325	0,423	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
	Ndisc plus	0,423	0,423	0,537	x	0,423	0,423	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,325	0,325	0,325	x	0,945	0,945	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
	Ndisc plus		0,423	0,423	0,423	x	0,945	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Urin Tag 0	Ndisc basic	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	0,255	0,488	0,488	0,488	0,488
	Ndisc plus	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,255	x	0,243	0,243	0,243	0,243
Urin Re-OP	Ndisc basic	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,488	x	0,205	0,488	0,488	0,488
	Ndisc plus	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,243	0,243	x	0,205	0,243	0,243
Urin Tag Visite	Ndisc basic	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,488	0,488	0,488	x	0,221	0,221
	Ndisc plus	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,243	0,243	0,243	0,243	x	0,221

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-II im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 70: Vergleiche von CTX-II im Serum und Urin bei voll gepoolten Probandengruppen

CTX II U_S	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Urin Tag 0	Urin Re-OP	Urin Tag Visite
Serum Tag 0	x	0,143	0,143	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Re-OP	0,143	x	0,143	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Visite	0,143	0,143	x	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Tag 0	<0.001	<0.001	<0.001	x	0,119	0,119
Urin Re-OP	<0.001	<0.001	<0.001	0,119	x	0,119
Urin Tag Visite	<0.001	<0.001	<0.001	0,119	0,119	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-II im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 71: Vergleiche von CTX-II im Urin (Tabelle I)

CTX-II_U_S	Urin Tag 0				Urin Re-OP				Urin Tag Visite			
	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Urin Tag 0	x	0,024	No	No	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	0,334
Urin Re-OP	0,182	0,07	No	x	0,249	0,249	0,249	0,249	0,182	0,07	No	0,334
Urin Tag Visite	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	x	0,302	0,302	0,302	0,302
Urin Visite 5	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	0,334
Urin Visite 6	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	0,334
Urin Tag Visite 7	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	0,334	0,182	0,07	No	0,334

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von ICTX-II im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 72: Vergleiche von CTX-II im Urin I(Tabelle II)

CTX-II_U_S		Urin Visite 5				Urin Visite 6				Urin Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Urin Tag 0	Ndisc basic oA	0,182				0,182				0,182			
	Ndisc basic mA		0,07				0,07				0,07		
	Ndisc plus oA			No				No				No	
	Ndisc plus mA				0,334				0,334				0,334
Urin Re-OP	Ndisc basic oA	0,182				0,182				0,182			
	Ndisc basic mA		0,07				0,07				0,07		
	Ndisc plus oA			No				No				No	
	Ndisc plus mA				0,334				0,334				0,334
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA	0,182				0,182				0,182			
	Ndisc basic mA		0,07				0,07				0,07		
	Ndisc plus oA			No				No				No	
	Ndisc plus mA				0,334				0,334				0,334
Urin Visite 5	Ndisc basic oA	x	No	No	No	0,182				0,182			
	Ndisc basic mA	No	x	No	No		0,07				0,07		
	Ndisc plus oA	No	No	x	No			No				No	
	Ndisc plus mA	No	No	No	x				0,334				0,334
Urin Visite 6	Ndisc basic oA	0,182				x	0,379	0,379	0,379	0,182			
	Ndisc basic mA		0,07			0,379	x	0,379	0,379		0,07		
	Ndisc plus oA			No		0,379	0,379	x	0,379			No	
	Ndisc plus mA				0,334	0,379	0,379	0,379	x	0,379	x		0,334
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,182				0,182				x	0,485	0,485	0,485
	Ndisc basic mA		0,07				0,07			0,485	x	0,485	0,485
	Ndisc plus oA			No				No		0,485	0,485	x	0,485
	Ndisc plus mA				0,334				0,334	0,485	0,485	0,485	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von ICTX-II im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 73: Vergleiche von CTX-II im Urin bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

CTX II_U_S		Urin Tag 0		Urin Re-OP		Urin Tag Visite		Urin Visite 5		Urin Visite 6		Urin Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Urin Tag 0	Ndisc basic	x				0,488		0,488		0,243		0,197	
	Ndisc plus	0,255	x	0,488		0,243		0,197		0,001		0,197	
Urin Re-OP	Ndisc basic	0,488		x		0,205		0,488		0,243		0,197	
	Ndisc plus		0,243		0,205	x		0,243		0,197		0,197	
Urin Tag Visite	Ndisc basic	0,488		0,488		0,243		0,221		0,197		0,197	
	Ndisc plus		0,243		0,243	x	0,221	x	0,197		0,197		0,197
Urin Visite 5	Ndisc basic	0,197		0,197		0,197		x	0,006	x	0,197		0,197
	Ndisc plus		0,001		No	0,197		No		x	0,062		0,197
Urin Visite 6	Ndisc basic	0,197		0,197		0,197		0,197		0,062	x	0,197	
	Ndisc plus		0,001		No	0,197		No			x	0,169	x
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic	0,197		0,197		0,197		0,197		0,197		0,197	
	Ndisc plus		0,001		No	0,197		No			x	0,169	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-II im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 74: Vergleiche von CTX-II im Urin bei voll gepoolten Probandengruppen

CTX II U_s	Urin Tag 0	Urin Re-OP	Urin Tag Visite	Urin Visite 5	Urin Visite 6	Urin Visite 7
Urin Tag 0	x	0,119	0,119	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Re-OP	0,119	x	0,119	x	x	x
Urin Tag Visite	0,119	0,119	x	x	x	x
Urin Visite 5	<0.001	x	x	x	x	x
Urin Visite 6	<0.001	x	x	x	x	x
Urin Visite 7	<0.001	x	x	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von CTX-II im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 75: Korrelationen zwischen CTX-II Serum und Urin

CTX II Serum vs Urin	Serum		Urin		
	Tag ReOp	Tag Visite	Tag 0	Tag ReOp	Tag Visite
Serum Tag0					
Correlation Coefficient	0,149	0,154	-0,224	0,389	0,326
p-Wert	0,543	0,528	0,357	0,0993	0,173
Serum Tag ReOP	x				
Correlation Coefficient	x	0,275	0,164	-0,0882	0,088
p-Wert	x	0,254	0,502	0,72	0,72
Serum Tag Visite					
Correlation Coefficient		x	0,128	0,412	-0,0572
p-Wert		x	0,6	0,0793	0,816
Urin Tag0					
Correlation Coefficient			x	0,0762	0,595
p-Wert			x	0,749	0,00562
Urin Tag ReOP					
p-Wert				x	-0,0285
				x	0,905
Urin Tag Visite					
Correlation Coefficient					x
p-Wert					x

Die obige Tabelle zeigt p-Werte und Korrelations-Koeffizient (Correlation coefficient) der Korrelationen zwischen CTX II Serum und CTX II Urin zu bestimmten Zeitpunkten, sowie p-Werte und Korrelations-Koeffizient zu Korrelationen zwischen den einzelnen Zeitpunkten im CTX II Serum und Urin bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$) Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.4.5 NTX-I im Serum und Urin

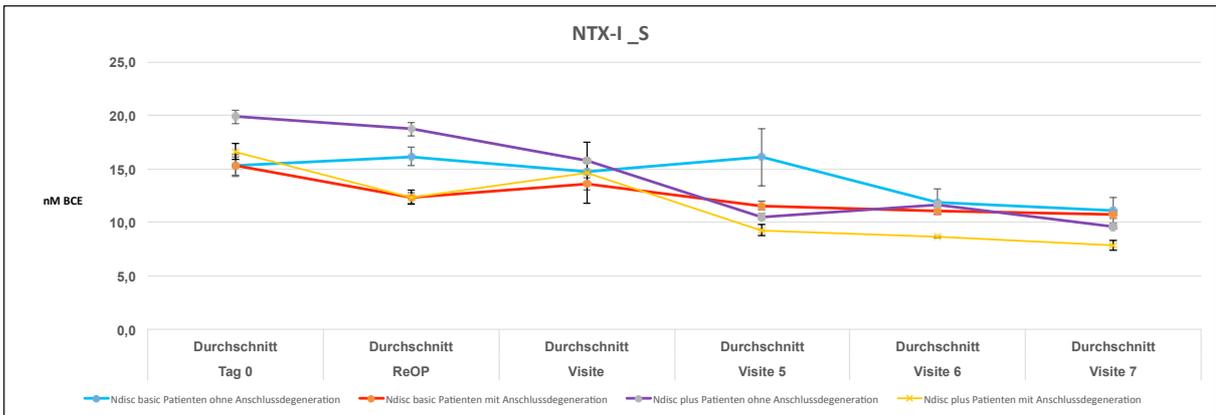


Abbildung 21 zeigt jeweils den Mittelwert der NTX I Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Serum.
Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

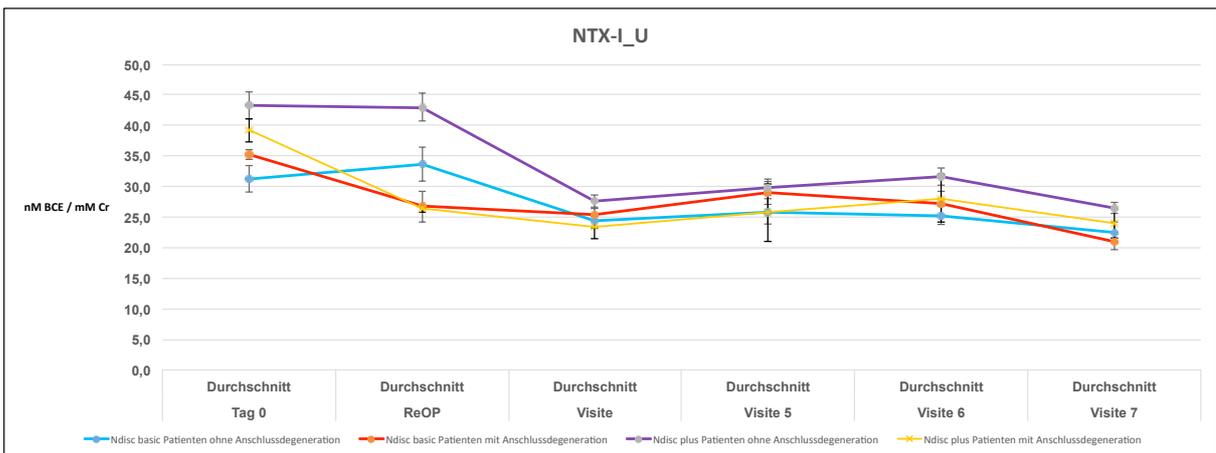


Abbildung 22 zeigt jeweils den Mittelwert der NTX I Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Urin.
Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farbig miteinander verbunden.

Tabelle 76: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin (Tabelle I)

NTX I_S_U		Serum Tag 0				Serum Tag Re-OP				Serum Tag Visite			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	x				0,901				0,901			
	Ndisc basic mA	0,369	x			0,467				0,467			
	Ndisc plus oA	0,369	0,369	x		0,241				0,241			
	Ndisc plus mA	0,369	0,369	0,369	x								x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,901				x				0,901			
	Ndisc basic mA		0,467			0,109	x			0,109			
	Ndisc plus oA			0,241		0,109	0,109	x		0,109	0,109		
	Ndisc plus mA				x	0,109	0,109		x				x
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,901				0,901				x			
	Ndisc basic mA		0,467				0,467			0,778	x		0,778
	Ndisc plus oA			0,241				0,241		0,778	0,778	x	0,778
	Ndisc plus mA				x				x	0,778	0,778	0,778	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	0,829				0,829				0,829			
	Ndisc basic mA		0,185				0,185						
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001					
	Ndisc plus mA				0,161				0,161				
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,829				0,829				0,829			
	Ndisc basic mA		0,185				0,185				0,185		
	Ndisc plus oA			<0.001				No				x	
	Ndisc plus mA				0,161				0,161				0,161
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,829				0,829				0,829			
	Ndisc basic mA		0,185				0,185				0,185		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				x	
	Ndisc plus mA				0,161				0,161				0,161
Urin Tag 0	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		<0.001				<0.001				<0.001		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,109				0,109				0,109
Urin Re-OP	Ndisc basic oA	0,006				No				0,006			
	Ndisc basic mA		No				<0.001				No		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,109				0,109				0,109
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		No				No				No		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,109				0,109				0,109
Urin Tag Visite 5	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA							x				x	
	Ndisc plus mA								x				0,058
Urin Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA							x				x	
	Ndisc plus mA								x				0,058
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA							x				x	
	Ndisc plus mA								x				0,058

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Test.

Tabelle 77: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin (Tabelle II)

NTX I S_U		Serum Tag Visite 5				Serum Tag Visite 6				Serum Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	0,829				0,829				0,829			
	Ndisc basic mA		0,185				0,185				0,185		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,161				0,161				0,161
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	0,829				0,829				0,829			
	Ndisc basic mA		0,185				0,185	No			0,185		
	Ndisc plus oA			<0.001								<0.001	
	Ndisc plus mA				0,161				0,161				0,161
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	0,829				0,829				0,829			
	Ndisc basic mA		0,185				0,185				0,185		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,161				0,161				0,161
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x		0,418	0,418	0,418	0,418	0,829		0,829		0,829	
	Ndisc basic mA		0,418	x	0,418	0,418	0,418		0,185		0,185		
	Ndisc plus oA		0,418	0,418	x	0,418	0,418			x			
	Ndisc plus mA		0,418	0,418	0,418	x						0,161	
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	0,829				x		0,438	0,438	0,829		0,438	
	Ndisc basic mA		0,185				0,438	x	0,438		0,185		
	Ndisc plus oA			x			0,438	0,438	x	0,438		0,438	
	Ndisc plus mA				0,161		0,438	0,438	0,438	x			0,161
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	0,829				0,829				x		0,581	0,581
	Ndisc basic mA		0,185				0,185				0,581	x	0,581
	Ndisc plus oA			x				x			0,581	0,581	x
	Ndisc plus mA				0,161		0,161		0,161		0,581	0,581	0,581
Urin Tag 0	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		<0.001				<0.001				<0.001		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,058				0,058				0,058
Urin Re-OP	Ndisc basic oA	No				0,002				0,002			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,058				0,058				0,058
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			x				x				x	
	Ndisc plus mA				0,058				0,058				0,058
Urin Tag Visite 5	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,058				0,058				0,058
Urin Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,058				0,058				0,058
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No				No				No			
	Ndisc basic mA		x				x				x		
	Ndisc plus oA			<0.001				No				<0.001	
	Ndisc plus mA				0,058				0,058				0,058

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 78: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin (Tabelle III)

NTX I_S_U	Urin Tag 0				Urin Re-OP				Urin Tag Visite			
	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	No	<0.001	<0.001	0,109	0,006	No	<0.001	0,109	No	No	<0.001	0,109
Serum Tag Re-OP	No	<0.001	<0.001	0,109	No	<0.001	<0.001	0,109	No	No	<0.001	0,109
Serum Tag Visite	No	<0.001	<0.001	0,109	0,006	No	<0.001	0,109	No	No	<0.001	0,109
Serum Tag Visite 5	No	<0.001	<0.001		No	x	x	0,058	No	x	<0.001	0,058
Serum Tag Visite 6	No	<0.001	<0.001		0,002	x	x	0,058	No	x	<0.001	0,058
Serum Tag Visite 7	No	<0.001	<0.001		0,002	x	x	0,058	No	x	<0.001	0,058
Urin Tag 0	x	0,841	0,841	0,841	0,431	x	0,244		0,431	x	0,244	0,035
Urin Re-OP	0,431	0,244	No	x	0,363	0,363	0,363	0,363	0,431	0,244	No	x
Urin Tag Visite	0,431	0,244	0,035	x	0,431	0,244	No	x	0,431	0,844	0,844	0,844
Urin Tag Visite 5	0,511	0,352	0,056	0,387	0,511	0,352	0,056	0,387	0,511	0,352	0,056	0,387
Urin Tag Visite 6	0,511	0,352	0,056	0,387	0,511	0,352	0,056	0,387	0,511	0,352	0,056	0,387
Urin Tag Visite 7	0,511	0,352	0,056	0,387	0,511	0,352	0,056	0,387	0,511	0,352	0,056	0,387

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn´s Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests

Tabelle 79: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin (Tabelle IV)

NTX I_S_U		Urin Tag Visite 5				Urin Tag Visite 6				Urin Tag Visite 7			
		Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Serum Tag 0	Ndisc basic oA	No	x			No	x			No	x		
	Ndisc basic mA			x				x				x	
	Ndisc plus oA				x				x				x
	Ndisc plus mA												
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic oA	No	x			No	x			No	x		
	Ndisc basic mA			x				x				x	
	Ndisc plus oA				x				x				x
	Ndisc plus mA												
Serum Tag Visite	Ndisc basic oA	No	x			No	x			No	x		
	Ndisc basic mA			x				x				x	
	Ndisc plus oA				No				x				x
	Ndisc plus mA												
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic oA	No	x			No	x			No	x		
	Ndisc basic mA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus oA				0,058				0,058				0,058
	Ndisc plus mA												
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic oA	No	x			No	x			No	x		
	Ndisc basic mA			<0.001				<0.001				No	
	Ndisc plus oA				0,058				0,058				0,058
	Ndisc plus mA												
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic oA	No	x			No	x			No	x		
	Ndisc basic mA			<0.001				<0.001				<0.001	
	Ndisc plus oA				0,058				0,058				0,058
	Ndisc plus mA												
Urin Tag 0	Ndisc basic oA		0,511				0,511				0,511		
	Ndisc basic mA			0,352				0,352				0,352	
	Ndisc plus oA				0,056				0,056				0,056
	Ndisc plus mA					0,387				0,387			0,387
Urin Re-OP	Ndisc basic oA		0,511				0,511				0,511		
	Ndisc basic mA			0,352				0,352				0,352	
	Ndisc plus oA				0,056				0,056				0,056
	Ndisc plus mA					0,387				0,387			0,387
Urin Tag Visite	Ndisc basic oA		0,511				0,511				0,511		
	Ndisc basic mA			0,352				0,352				0,352	
	Ndisc plus oA				0,056				0,056				0,056
	Ndisc plus mA					0,387				0,387			0,387
Urin Tag Visite 5	Ndisc basic oA	x		0,961	0,961	0,961	0,961	0,961	0,961	x		0,961	0,961
	Ndisc basic mA		0,961	x							0,961	x	
	Ndisc plus oA				0,961	0,961	0,961	0,961	0,961				0,961
	Ndisc plus mA					0,961	0,961	0,961	0,961				0,961
Urin Tag Visite 6	Ndisc basic oA		0,511			x		0,888	0,888	0,888	0,888	0,888	0,888
	Ndisc basic mA			0,352			0,888	x		0,888	0,888	0,888	0,888
	Ndisc plus oA				0,056				0,888	x		0,888	0,888
	Ndisc plus mA						0,888		0,888	x		0,888	0,888
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic oA		0,511				0,511			x		0,683	0,683
	Ndisc basic mA			0,352				0,352			0,683	x	0,683
	Ndisc plus oA				0,056				0,056		0,683		0,683
	Ndisc plus mA					0,387					0,683		0,683

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn´s Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 80: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt) (Tabelle I)

NTX I_S_U		Serum Tag 0		Serum Tag Re-OP		Serum Tag Visite		Serum Tag Visite 5		Serum Tag Visite 6		Serum Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	x	0,101	0,747	0,255	0,747	0,255	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001
	Ndisc plus	0,101	x	0,255	x	0,255	x	0,001	x	0,001	x	0,001	x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	0,747	0,255	0,136	0,136	0,747	0,255	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001
	Ndisc plus	0,255	x	0,136	x	0,255	x	0,001	x	0,001	x	0,001	x
Serum Tag Visite	Ndisc basic	0,747	0,255	0,747	0,255	0,372	0,372	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001
	Ndisc plus	0,255	x	0,255	x	0,372	x	0,001	x	0,001	x	0,001	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001	0,271	0,271	0,086	0,001	0,086	0,001
	Ndisc plus	0,001	x	0,001	x	0,001	x	0,271	x	0,001	x	0,001	x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001	0,47	0,47	0,086	0,001	0,086	0,001
	Ndisc plus	0,001	x	0,001	x	0,001	x	0,47	x	0,001	x	0,001	x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001	0,086	0,001	0,231	0,231
	Ndisc plus	0,001	x	0,001	x	0,001	x	0,001	x	0,001	x	0,231	x
Urin Tag 0	Ndisc basic	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Ndisc plus	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x
Urin Re-OP	Ndisc basic	<0,001	<0,001	0,002	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Ndisc plus	<0,001	x	0,002	x	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x
Urin Tag Visite	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	No	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	No	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Urin Visite 5	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Urin Visite 6	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic	x	x	x	x	x	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Ndisc plus	x	x	x	x	x	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn´s Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 81: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin bei gepoolten Probandengruppen (Tabelle II)

NTX I_S_U		Urin Tag 0		Urin Re-OP		Urin Tag Visite		Urin Visite 5		Urin Visite 6		Urin Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Serum Tag 0	Ndisc basic	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	x	x	x	x	x	x
Serum Tag Re-OP	Ndisc basic	<0,001	<0,001	0,002	0,001	<0,001	<0,001	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	0,002	x	<0,001	x	x	x	x	x	x	x
Serum Tag Visite	Ndisc basic	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x	x	x	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	x	x	x	x	x	x
Serum Tag Visite 5	Ndisc basic	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	No	<0,001	<0,001	<0,001	x	<0,001	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	<0,001	x	No	<0,001	<0,001	<0,001	x	<0,001	x	x
Serum Tag Visite 6	Ndisc basic	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x
Serum Tag Visite 7	Ndisc basic	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x
	Ndisc plus	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	x
Urin Tag 0	Ndisc basic	x	0,676	0,179	0,179	0,179	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129
	Ndisc plus	0,676	x	0,179	0,179	0,129	0,009	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129
Urin Re-OP	Ndisc basic	0,179	0,009	0,184	0,184	0,179	0,179	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129
	Ndisc plus	0,009	x	0,184	x	0,179	0,009	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129
Urin Tag Visite	Ndisc basic	0,179	0,009	0,179	0,009	0,587	0,587	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129
	Ndisc plus	0,009	x	0,179	x	0,587	x	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129
Urin Visite 5	Ndisc basic	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	x	0,89	0,129	0,129	0,129	0,129
	Ndisc plus	0,129	x	0,129	x	0,129	x	0,89	x	0,129	0,129	0,129	0,129
Urin Visite 6	Ndisc basic	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	x	0,465	0,129	0,129
	Ndisc plus	0,129	x	0,129	x	0,129	x	0,129	0,129	x	0,465	0,129	0,129
Urin Tag Visite 7	Ndisc basic	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	0,129	x	0,243
	Ndisc plus	0,129	x	0,129	x	0,129	x	0,129	0,129	0,129	0,129	x	0,243

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert <0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn´s Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 82: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin bei voll gepoolten Probandengruppen (Tabelle I)

NTX I S_U	Serum Tag 0	Serum Tag Re-OP	Serum Tag Visite	Serum Visite 5	Serum Visite 6	Serum Visite 7
Serum Tag 0	x	0,39	0,39	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Re-OP	0,39	x	0,39	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Tag Visite	0,39	0,39	x	No	<0.001	<0.001
Serum Visite 5	<0.001	<0.001	No	x	x	x
Serum Visite 6	<0.001	<0.001	<0.001	x	x	x
Serum Visite 7	<0.001	<0.001	<0.001	x	x	x
Urin Tag 0	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Re-OP	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Tag Visite	<0.001	<0.001	<0.001	x	x	x
Urin Visite 5	x	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Visite 6	No	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Visite 7	x	x	No	<0.001	<0.001	<0.001

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 83: Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin bei voll gepoolten Probandengruppen (Tabelle II)

NTX I S_U	Urin Tag 0	Urin Re-OP	Urin Tag Visite	Urin Visite 5	Urin Visite 6	Urin Visite 7
Serum Tag 0	<0.001	<0.001	<0.001	x	No	x
Serum Tag Re-OP	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	x
Serum Tag Visite	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	No
Serum Visite 5	<0.001	<0.001	x	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Visite 6	<0.001	<0.001	x	<0.001	<0.001	<0.001
Serum Visite 7	<0.001	<0.001	x	<0.001	<0.001	<0.001
Urin Tag 0	x	No	0,002	<0.001	No	<0.001
Urin Re-OP	No	x	No	x	x	x
Urin Tag Visite	0,002	No	x	x	x	x
Urin Visite 5	<0.001	x	x	x	x	x
Urin Visite 6	No	x	x	x	x	x
Urin Visite 7	<0.001	x	x	x	x	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von NTX-I im Serum und Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert $\geq 0,05$) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 84: signifikante Korrelationen zwischen NTX-I Serum und Urin

Ndisc basic und Ndisc plus gepoolt:				
NTX I Serum vs Urin				
	<u>Tag 0</u>			
Correlation Coefficient		0,614		
p-Wert		0,00395		
Ndisc basic mit/ohne Anschlussdegeneration gepoolt und Ndisc plus mit/ohne Anschlussdegeneration gepoolt				
Basic gepoolt		<u>Tag 0</u>	<u>Tag Visit 7</u>	Plus gepoolt
Correlation Coefficient		0,82	0,617	Correlation Coefficient
p-Wert		0,00681	0,0766	p-Wert
Kein Pooling				
Ndisc basic mA		<u>Tag 0</u>		
Correlation Coefficient		0,937		
p-Wert		0,0186		
Ndisc plus oA		<u>Tag ReOP</u>		
Correlation Coefficient		0,746		
p-Wert		0,0209		

Die obige Tabelle zeigt p-Werte und Korrelations-Koeffizient (correlation coefficient) der Korrelationen zwischen NTX-I Serum und NTX-I Urin zu bestimmten Zeitpunkten für voll gepoolte Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammengelegt), für die gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA), Ndisc basic mA und Ndisc plus oA. Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte < 0,05 Signifikanzniveau.

7.5 Biomarker gemessen im Urin

7.5.1 Creatinin im Urin

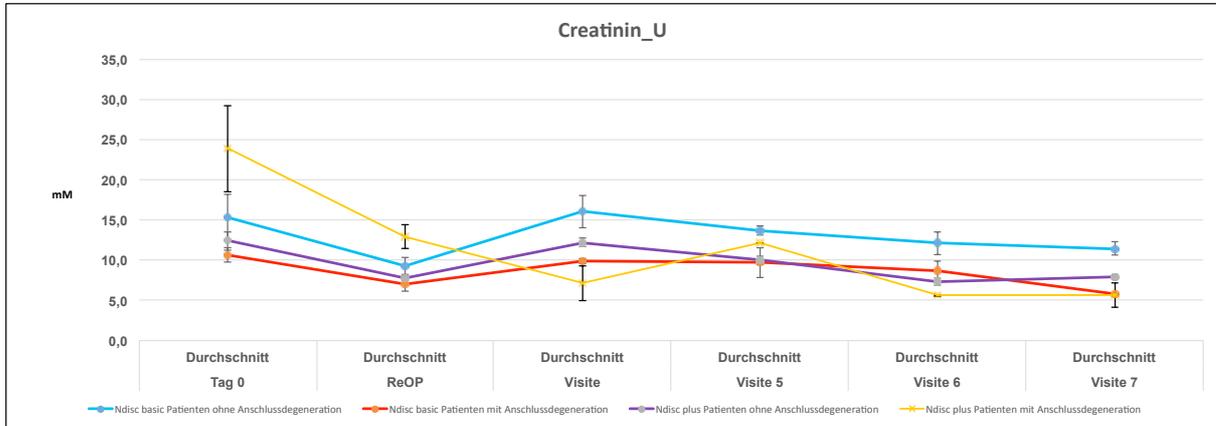


Abbildung 23 zeigt jeweils den Mittelwert der Creatinin Messungen mit Standardfehler jeder einzelnen Patientengruppe zum Zeitpunkt Tag 0, Tag ReOP, Tag Visite, Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 im Urin. Hinweis: Die Mittelwerte wurden **nur** zur Veranschaulichung farblich miteinander verbunden.

Tabelle 85: Vergleiche von VEGF im Urin (Tabelle I)

Creatinin	Urin Tag 0				Urin Re-OP				Urin Tag Visite			
	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Urin Tag 0	x	0,496	0,496	0,496	0,572	0,221	0,34	0,4	0,572	0,221	0,34	0,4
Ndisc basic oA		x	0,496	0,496		0,221	0,34	0,4		0,221	0,34	0,4
Ndisc basic mA	0,496		x	0,496		0,221	0,34	0,4	0,496		x	0,496
Ndisc plus oA	0,496	0,496		x	0,496	0,496	0,496	0,496	0,496	0,496	0,496	0,496
Ndisc plus mA	0,496	0,496	0,496		x	0,496	0,496	0,496	0,496	0,496	0,496	0,496
Urin Re-OP	0,572	0,221	0,34	0,4	x	0,392	0,392	0,392	0,572	0,221	0,34	0,4
Ndisc basic oA						x	0,392	0,392		0,221	0,34	0,4
Ndisc basic mA		0,221	0,34	0,4		0,392	x	0,392		0,221	0,34	0,4
Ndisc plus oA		0,221	0,34	0,4		0,392	0,392	x	0,392	0,392	0,392	0,392
Ndisc plus mA		0,221	0,34	0,4		0,392	0,392		x	0,392	0,392	0,392
Urin Tag Visite	0,572	0,221	0,34	0,4	0,572	0,221	0,34	0,4	x	0,293	0,293	0,293
Ndisc basic oA										x	0,293	0,293
Ndisc basic mA		0,221	0,34	0,4		0,221	0,34	0,4		0,293	x	0,293
Ndisc plus oA		0,221	0,34	0,4		0,221	0,34	0,4		0,293	0,293	x
Ndisc plus mA		0,221	0,34	0,4		0,221	0,34	0,4		0,293	0,293	0,293
Urin Tag Visite 5	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA												
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Urin Tag Visite 6	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA												
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Urin Tag Visite 7	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA												
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von Creatinin im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 86: Vergleiche von VEGF im Urin (Tabelle II)

Creatinin	Urin Tag Visite 5				Urin Tag Visite 6				Urin Tag Visite 7			
	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA	Ndisc basic oA	Ndisc basic mA	Ndisc plus oA	Ndisc plus mA
Urin Tag 0	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA												
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Urin Re-OP	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA												
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Urin Tag Visite	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA												
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Urin Tag Visite 5	x	0,385	0,385	0,385	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA												
Ndisc basic mA		0,385	x	0,385		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,385	0,385	x		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,385	0,385		x	0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144
Urin Tag Visite 6	0,809	0,242	0,296	0,144	x	0,522	0,522	0,522	0,809	0,242	0,296	0,144
Ndisc basic oA						x	0,522	0,522		0,242	0,296	0,144
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,522	x	0,522		0,242	0,296	0,144
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,522	0,522	x	0,522	0,242	0,296	0,144
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,522	0,522		x	0,242	0,296	0,144
Urin Tag Visite 7	0,809	0,242	0,296	0,144	0,809	0,242	0,296	0,144	x	0,08	0,08	0,08
Ndisc basic oA										x	0,08	0,08
Ndisc basic mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,08	x	0,08
Ndisc plus oA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,08	0,08	x
Ndisc plus mA		0,242	0,296	0,144		0,242	0,296	0,144		0,08	0,08	0,08

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von Creatinin im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 87: Vergleiche von VEGF im Urin bei gepoolten Probandengruppen (ohne/mit Anschlussdegeneration gepoolt)

Creatinin		Urin Tag 0		Urin Re-OP		Urin Tag Visite		Urin Visite 5		Urin Visite 6		Urin Tag Visite 7	
		Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus	Ndisc basic	Ndisc plus
Urin Tag 0	Ndisc basic	x											
	Ndisc plus	0,97	x										
Urin Re-OP	Ndisc basic	0,242		x									
	Ndisc plus		0,725		0,689	x							
Urin Tag Visite	Ndisc basic	0,242		0,242		x							
	Ndisc plus		0,725		0,725		0,138	x					
Urin Visite 5	Ndisc basic	0,629		0,629		0,629		x					
	Ndisc plus		0,422		0,422		0,422		0,837	x			
Urin Visite 6	Ndisc basic	0,629		0,629		0,629		0,629		x			
	Ndisc plus		0,422		0,422		0,422		0,47		x		
Urin Tag Visite	Ndisc basic	0,629		0,629		0,629		0,629		0,629		x	
	Ndisc plus		0,422		0,422		0,422		0,422			0,422	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von Creatinin im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei gepoolten (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA = Ndisc basic; Ndisc plus oA + Ndisc plus mA = Ndisc plus) Probandengruppen. Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

Tabelle 88: Vergleiche von VEGF im Urin bei voll gepoolten Probandengruppen

Creatinin	Urin Tag 0	Urin Re-OP	Urin Tag Visite	Urin Visite 5	Urin Visite 6	Urin Visite 7
Urin Tag 0	x		0,3	0,3	0,139	0,139
Urin Re-OP		0,3	x	0,3	0,139	0,139
Urin Tag Visite		0,3		0,3	x	0,139
Urin Visite 5		0,139	0,139	0,139	x	0,139
Urin Visite 6		0,139	0,139	0,139		0,139
Urin Visite 7		0,139	0,139	0,139	0,139	x

Die obige Tabelle zeigt paarweise Vergleiche von Creatinin im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten bei voll gepoolten Patientengruppen (alle vier Probandengruppen zusammgelegt). Die einzelnen Felder zeigen farbcodiert (grün signifikanter p-Wert < 0,05, rot nicht signifikanter p-Wert ≥ 0,05) die statistischen Ergebnisse paarweiser durchgeführter Post-Hoc-Tests (Dunn's Test), wenn signifikante Unterschiede durch einen ANOVA on Ranks Test gefunden wurden. Zusätzlich zeigt die Tabelle die korrespondierenden p-Werte des ANOVA on Ranks Tests.

7.6 Ergebnisse der MRT Datenanalysen

7.6.1 Dorsale Disc Protrusion

Die vier Probandengruppen (Ndisc basic oA; Ndisc basic mA; Ndisc plus oA; Ndisc plus mA) wurden hierfür mit Hilfe von MRT Daten in eine Gruppe mit dorsaler Bandscheibenprotrusion und in eine Gruppe ohne dorsale Bandscheibenprotrusion unterteilt. Die Gruppe mit dorsaler Bandscheibenprotrusion erhielt als Kodierung zur Berechnung der Korrelationen die Zahl „1“ und die Gruppe ohne Bandscheibenprotrusion die Zahl „0“.

7.6.1.1 Vergleiche der Biomarker in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion

Tabelle 89:

Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
P-Wert	0,377	0,364	0,619	0,509	0,01	0,153	0,399	0,991
Visite 3a	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
P-Wert	0,162	0,343	0,972	0,248	0,131	0,398	0,058	0,048

Die obige Tabelle zeigt p-Werte der Unterschiede zwischen der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion eines jeweiligen Biomarkers an Tag Visite Re-OP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 90:

Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF- β 1_Z	TGF- β 2_Z	TGF- β 3_Z	YKL-40_Z
P-Wert	0,567	0,062	undefined	0,56	0,06	1	0,458	0,319	0,322	undefined	0,68

Die obige Tabelle zeigt p-Werte der Unterschiede zwischen der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion eines jeweiligen Biomarkers an Tag Visite Re-OP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Cathepsin und TGF- β 3 lagen unter der Nachweisgrenze.

Tabelle 91:

Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF_Z	IF- γ _Z	TNF-alpha_Z	RANTES
P-Wert	0,1	undefined	0,389	0,68	0,322	0,059	0,317	0,47	undefined

Die obige Tabelle zeigt p-Werte der Unterschiede zwischen der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion eines jeweiligen Biomarkers an Tag Visite Re-OP (Visite 3a).

Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze

Tabelle 92:

Visite 4	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
P-Wert	0,803	0,765	0,704	0,395	0,832	0,319	0,593	0,447
Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
P-Wert	0,516	0,138	0,211	0,582	0,617	0,869	0,294	0,342

Die obige Tabelle zeigt p-Werte der Unterschiede zwischen der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion eines jeweiligen Biomarkers an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.1.2 Korrelationen der Biomarker zu der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion

Tabelle 93:

Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Correlation Coefficient	0,17	-0,208	0,114	0,151	-0,445	0,35	-0,303	0,0568
P Value	0,468	0,374	0,63	0,517	0,0485	0,127	0,189	0,807
Visite 3a	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Correlation Coefficient	0,378	-0,265	-0,0946	0,265	0,341	-0,0757	-0,435	-0,454
P Value	0,0974	0,255	0,686	0,255	0,14	0,748	0,0546	0,0437

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelationen eines Biomarkes mit der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 94:

Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-β1_Z	TGF-β2_Z	TGF-β3_Z	YKL-40_Z
Correlation Coefficient	-0,348	-0,265	undefined	0,0967	0,435	-0,132	0,17	0,151	-0,227	--	0,0946
P Value	0,129	0,255	undefined	0,681	0,0546	0,572	0,468	0,517	0,33	--	0,686

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelationen eines Biomarkes mit der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF-β3 lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 95:

Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF_Z	IF-γ_Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Correlation Coefficient	-0,408	--	0,17	-0,0946	-0,227	0,511	-0,495	-0,444	--
P Value	0,072	--	0,468	0,686	0,33	0,0211	0,0264	0,0493	--

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelationen eines Biomarkes mit der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 96:

Visite 4	C2C_S	COMP_S	CPIL_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Correlation Coefficient	0,059	-0,0354	-0,153	0,2	-0,274	-0,0354	-0,224	0,224
P Value	0,804	0,883	0,526	0,405	0,252	0,883	0,349	0,349
Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Correlation Coefficient	0,153	0,342	-0,295	-0,13	-0,295	-0,0118	-0,248	-0,224
P Value	0,526	0,148	0,216	0,59	0,216	0,957	0,301	0,349

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelationen eines Biomarkes mit der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.1.3 Volumenunterschiede in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion

Tabelle 89: Volumenunterschiede in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion

	P-Wert
Visit 3a = Tag ReOP	0,607
Tag Visite	0,841

Die Voluminadaten wurden für diese Statistik in eine Gruppe ohne Bandscheibenprotrusion und eine Gruppe mit Bandscheibenprotrusion eingeteilt.

Die Abbildung zeigt die p-Werte der Unterschiede zwischen den Voluminadaten der zentralen Bandscheibe an Tag Visite 3a (ReOP) und Tag Visite (Visite 4). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.1.4 T2 error/ T2 Relaxationszeit- Unterschiede in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion

Tabelle 90: T2 error/ T2 Relaxometriezeitunterschiede in der Einteilung ohne/mit Bandscheibenprotrusion

	Central Disc		Cranial Disc	
Visite 3a	T2 Error	T2	T2 Error	T2
P-Wert	0,799	0,844	0,93	0,922
	Central Disc		Cranial Disc	
Visite 4	T2 Error	T2	T2 Error	T2
P-Wert	0,547	0,66	0,256	0,11

Die obige Tabelle zeigt p-Werte der Unterschiede zwischen den T2error/ T2 Daten der zentralen und kranialen Bandscheibe an Tag Visite 3a (ReOP) und Tag Visite (Visite 4). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Hinweis: Die T2 error/ T2 Wichtungsdaten wurden für diese Statistik in eine Gruppe ohne Bandscheibenprotrusion und eine Gruppe mit Bandscheibenprotrusion eingeteilt.

7.6.2 Ergebnisse der Volumina der Bandscheiben

7.6.2.1 Unterschiede der gemessenen Volumina der Bandscheiben im Zeitverlauf

Tabelle 91: Unterschiede der gemessenen Volumina der Bandscheiben im Zeitverlauf

	Central Disc	Caudal Disc	Cranial Disc
p-Wert	0.808	0.825	0.976

Die obige Tabelle zeigt die p-Werte der Volumenunterschiede zwischen den Zeitpunkten Tag ReOP, Tag Visite 3k, Tag Visite 3l, Tag Visite für die zentrale, kraniale und kaudale Bandscheibe. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.2.2 Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina zentrale Bandscheibe

Tabelle 92: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der zentraler Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle I)

Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CP11_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Correlation Coefficient	0,227	0,592	0,238	-0,0374	-0,362	0,271	0,58	0,322
P Value	0,335	0,00601	0,312	0,876	0,117	0,247	0,00736	0,166
Visite 3a	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Correlation Coefficient	0,00635	0,0871	-0,185	0,251	-0,0416	0,0375	-0,483	-0,431
P Value	0,979	0,715	0,435	0,285	0,862	0,875	0,031	0,0579

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 93: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der zentraler Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle II)

Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-β1_Z	TGF-β2_Z	TGF-β3_Z	YKL-40_Z
Correlation Coefficient	-0,0266	0,167	--	-0,154	-0,0802	-0,0395	0,0593	0,0131	-0,075	--	0,315
P Value	0,911	0,481	--	0,517	0,737	0,869	0,804	0,956	0,753	--	0,176

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF-β3 lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 94: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der zentraler Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle III)

Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF	IF-y_Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Correlation Coefficient	-0,2	--	-0,131	0,297	-0,197	-0,0634	-0,181	-0,128	--
P Value	0,397	--	0,581	0,204	0,404	0,791	0,445	0,591	--

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 95: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der zentraler Bandscheibe am Tag Visite

Visite 4	C2C_S	COMP_S	CP11_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Correlation Coefficient	0,0543	0,146	-0,396	0,162	-0,196	-0,132	-0,0604	0,36
P Value	0,825	0,552	0,104	0,508	0,503	0,626	0,868	0,13

Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Correlation Coefficient	-0,273	0,061	0,482	0,00541	-0,0569	0,471	-0,155	0,00576
P Value	0,259	0,804	0,0366	0,982	0,823	0,0419	0,526	0,981

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der zentralen Bandscheiben an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.2.3 Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der kranialer Bandscheibe

Tabelle 96: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle I)

Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CP11_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Correlation Coefficient	0,268	0,0508	0,268	-0,348	-0,156	0,0949	0,051	0,0436
P Value	0,267	0,836	0,267	0,144	0,524	0,699	0,836	0,859

Visite 3a	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Correlation Coefficient	0,132	-0,152	0,2	0,131	0,3	0,0682	-0,27	-0,276
P Value	0,589	0,534	0,412	0,593	0,212	0,781	0,264	0,252

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 97: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle II)

Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-β1_Z	TGF-β2_Z	TGF-β3_Z	YKL-40_Z
Correlation Coefficient	-0,0666	-0,122	--	-0,117	-0,246	-0,0214	-0,208	-0,164	-0,124	--	-0,0535
P Value	0,787	0,619	--	0,633	0,31	0,931	0,392	0,502	0,614	--	0,828

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF-β3 lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 98: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle III)

Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF	IF- γ _Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Correlation Coefficient	0,113	--	-0,0814	0,145	-0,15	-0,135	-0,256	-0,159	--
P Value	0,646	--	0,74	0,553	0,541	0,581	0,29	0,516	--

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 99: Korrelationen zwischen Biomarker und Volumina der kranialen Bandscheibe am Tag Visite

Visite 4	C2C_S	COMP_S	CP11_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Correlation Coefficient	0,0138	0,171	0,218	-0,427	0,054	-0,0877	0,428	0,0771
P Value	0,955	0,485	0,37	0,068	0,826	0,721	0,0677	0,754
Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Correlation Coefficient	0,0766	0,102	0,0454	0,201	-0,165	0,056	-0,256	-0,299
P Value	0,755	0,677	0,854	0,409	0,498	0,82	0,29	0,214

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Volumen der kranialen Bandscheiben an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.3 Ergebnisse des Modic Scores

7.6.3.1 Unterschiede im Modic Score im Zeitverlauf

Tabelle 100: Unterschiede im Modic Score im Zeitverlauf

	Central Disc	Caudal Disc	Cranial Disc
p-Wert	0.985	0.997	1.000

Die obige Tabelle zeigt die p-Werte der Unterschiede des Modic Score zwischen den Zeitpunkten Tag ReOP, Tag Visite 3k, Tag Visite 3l, Tag Visite für die zentrale, kraniale und kaudale Bandscheibe. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.3.2 Korrelationen zwischen Biomarker und dem Modic Score

Tabelle 101: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der zentralen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle I)

Modic Score Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CP11_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	-0,143	0,197	-0,36	0,273	0,104	-0,0521	0,251	-0,121
P Value	0,542	0,399	0,117	0,241	0,658	0,821	0,28	0,608
Modic Score Visite 3a	PII1ANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	-0,354	-0,00563	-0,177	-0,352	-0,366	-0,366	0,0309	0,113
P Value	0,122	0,977	0,448	0,125	0,111	0,111	0,891	0,63

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 102: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der zentralen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle II)

Modic Score	Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-β1_Z	TGF-β2_Z	TGF-β3_Z	YKL-40_Z
Central Disc												
Correlation Coefficient		0,174	0,276	undefined	-0,00862	0,129	0,00563	-0,52	0,354	0,391	--	0,217
P Value		0,456	0,233	undefined	0,967	0,581	0,977	0,0127	0,122	0,0865	--	0,353

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF-β3 lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 103: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der zentralen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle III)

Modic Score	Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF_Z	IF-γ_Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Central Disc										
Correlation Coefficient		-0,124	--	-0,0703	0,0169	0,214	0,0225	0,0827	0,185	undefined
P Value		0,594	--	0,762	0,942	0,36	0,921	0,724	0,429	undefined

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 104: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle I)

Modic Score	Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Cranial Disc									
Correlation Coefficient		0,0995	0,219	0,298	-0,139	0,276	-0,299	0,191	-0,0995
P Value		0,672	0,347	0,198	0,551	0,233	0,196	0,414	0,672

Modic Score	Visite 3a	PIIAMP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Cranial Disc									
Correlation Coefficient		0,0995	0,0995	-0,0597	-0,179	-0,179	-0,259	0,219	0,0199
P Value		0,672	0,672	0,797	0,444	0,444	0,266	0,347	0,932

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 105: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle II)

Modic Score	Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-β1_Z	TGF-β2_Z	TGF-β3_Z	YKL-40_Z
Cranial Disc												
Correlation Coefficient		-0,131	0,259	undefined	0,264	-0,0995	0,259	-0,0995	-0,378	0,219	--	0,0995
P Value		0,577	0,266	undefined	0,255	0,672	0,266	0,672	0,0988	0,347	--	0,672

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF-β3 lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 106: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle III)

Modic Score Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF_Z	IF-y_Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Cranial Disc									
Correlation Coefficient	-0,22	--	-0,0199	0,179	-0,179	-0,378	0,106	-0,163	undefined
P Value	0,347	--	0,932	0,444	0,444	0,0988	0,649	0,484	undefined

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 107: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der zentralen Bandscheibe am Tag Visite

Modic Score Visite 4	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	0,22	-0,0171	0,0211	-0,0171	-0,583	0,474	-0,0253	0,134
P Value	0,374	0,941	0,928	0,941	0,011	0,0461	0,915	0,586

Modic Score Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	-0,148	-0,163	-0,0422	0,412	0,443	-0,322	-0,233	-0,138
P Value	0,552	0,508	0,863	0,0873	0,0642	0,189	0,347	0,574

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der zentralen Bandscheiben an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 108: Korrelationen zwischen Biomarker und Modic Score der kranialen Bandscheibe am Tag Visite

Modic Score Visite 4	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Cranial Disc								
Correlation Coefficient	-0,0234	0,164	0,164	-0,117	0,4	-0,211	0,225	-0,257
P Value	0,921	0,508	0,508	0,638	0,098	0,392	0,365	0,297

Modic Score Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Cranial Disc								
Correlation Coefficient	0,21	0,0234	0,351	-0,0702	0,21	-0,0234	0,164	0,0234
P Value	0,397	0,921	0,151	0,78	0,397	0,921	0,508	0,921

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Modic Score der kranialen Bandscheiben an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.4 Ergebnisse des Pfirman Scores

7.6.4.1 Unterschiede im Pfirman Score im Zeitverlauf

Tabelle 109: Unterschiede im Pfirman Score im Zeitverlauf

	Central Disc	Caudal Disc	Cranial Disc
p-Wert	0.907	0.961	0.949

Die obige Tabelle zeigt die p-Werte der Unterschiede des Pfirman Scores zwischen den Zeitpunkten Tag ReOP, Tag Visite 3k, Tag Visite 3l, Tag Visite für die centrale, kraniale und kaudale Bandscheibe. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.4.2 Korrelationen der Biomarker mit dem Pfirman Score

Tabelle 110: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirman Score der zentralen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle I)

Pfirman Score Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CP1I_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	0,00909	0,118	0,227	-0,136	0,155	-0,0182	-0,282	-0,227
P Value	0,967	0,612	0,33	0,559	0,508	0,937	0,225	0,33

Pfirman Score Visite 3a	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	0,0273	-0,391	-0,136	-0,264	-0,191	-0,427	-0,318	-0,264
P Value	0,906	0,0865	0,559	0,257	0,414	0,0593	0,167	0,257

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirman Score der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 111: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirman Score der zentralen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle II)

Pfirman Score Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-β1_Z	TGF-β2_Z	TGF-β3_Z	YKL-40_Z
Central Disc											
Correlation Coefficient	-0,0597	0,0091	undefined	0,176	0,227	0,118	-0,0818	0,373	0,3	--	0,191
P Value	0,797	0,967	undefined	0,452	0,33	0,612	0,729	0,103	0,196	--	0,414

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirman Score der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF-β3 lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 112: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirmman Score der zentralen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle III)

Pfirmman Score Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF_Z	IF-y_Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Cranial Disc									
Correlation Coefficient	-0,347	--	0,155	0,173	0,00909	0,427	-0,175	-0,203	--
P Value	0,131	--	0,508	0,46	0,967	0,0593	0,456	0,385	--

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirmman Score der zentralen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 113: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirmman Score der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle I)

Pfirmman Score Visite 3a	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Cranial Disc								
Correlation Coefficient	-0,289	0,0703	0,211	-0,244	-0,125	-0,171	0,338	-0,151
P Value	0,213	0,762	0,367	0,295	0,594	0,464	0,141	0,517

Pfirmman Score Visite 3a	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Cranial Disc								
Correlation Coefficient	-0,0368	0,198	-0,254	-0,15	-0,159	0,00817	0,0883	0,213
P Value	0,876	0,396	0,275	0,521	0,496	0,972	0,705	0,36

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirmman Score der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 114: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirmman Score der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle II)

Pfirmman Score Visite 3a	BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-B1_Z	TGF-B2_Z	TGF-B3_Z	YKL-40_Z
Cranial Disc											
Correlation Coefficient	-0,373	-0,0172	undefined	-0,203	-0,185	-0,163	0,138	-0,291	-0,228	--	-0,185
P Value	0,103	0,942	undefined	0,385	0,429	0,488	0,555	0,21	0,327	--	0,429

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirmman Score der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF- $\beta 3$ lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 115: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirmman Score der kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle III)

Pfirmman Score Visite 3a	IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF_Z	IF-y_Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Cranial Disc									
Correlation Coefficient	-0,0689	--	-0,0923	-0,106	-0,324	-0,279	-0,0367	-0,15	--
P Value	0,767	--	0,695	0,649	0,159	0,228	0,876	0,525	--

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirmman Score der kranialen Bandscheiben an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 116: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirman Score der zentralen Bandscheibe am Tag Visite

Pfirman Score Visite 4	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	-0,298	0,0378	-0,182	-0,334	0,27	-0,0663	0,102	-0,236
P Value	0,21	0,871	0,448	0,159	0,258	0,781	0,673	0,327

Pfirman Score Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Central Disc								
Correlation Coefficient	-0,0605	-0,0322	-0,229	0,254	0,378	-0,116	0,101	0,422
P Value	0,798	0,894	0,342	0,288	0,107	0,631	0,673	0,0711

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirman Score der zentralen Bandscheiben an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 117: Korrelationen zwischen Biomarker und Pfirman Score der kranialen Bandscheibe am Tag Visite

Pfirman Score Visite 4	C2C_S	COMP_S	CPII_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Cranial Disc								
Correlation Coefficient	-0,27	-0,0264	-0,158	-0,23	0,259	0,0225	0,131	-0,128
P Value	0,258	0,911	0,512	0,338	0,281	0,922	0,585	0,595

Pfirman Score Visite 4	PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Cranial Disc								
Correlation Coefficient	-0,262	-0,0645	-0,0264	0,349	0,383	-0,0489	0,102	0,446
P Value	0,274	0,787	0,911	0,14	0,102	0,837	0,673	0,0548

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit dem Pfirman Score der kranialen Bandscheiben an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.5 Ergebnisse der T2/T2 error Relaxationszeiten

7.6.5.1 Unterschiede der T2/T2 error Relaxationszeiten im Zeitverlauf

Tabelle 118: Unterschiede der T2/T2 error Relaxationszeiten im Zeitverlauf

P-Wert	Central Disc		Cranial Disc	
	T2 Error	T2	T2 Error	T2
	0,801	0,538	0,175	0,928

Die obige Tabelle zeigt die p-Werte der T2 error bzw. T2 Relaxationsezeitunterschiede zwischen den Zeitpunkten Tag ReOP, Tag Visite 3k, Tag Visite 3l, Tag Visite für die zentrale, kraniale und kaudale Bandscheibe. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

7.6.5.2 Korrelationen zwischen T2/T2 error Relaxationszeit und der zentralen/kranialen Bandscheibe

Tabelle 119: Korrelationen zwischen Biomarker und T2/T2 error Relaxationszeit der zentralen bzw. kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle I)

Visite 3a		C2C_S	COMP_S	CPIL_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Central disc T2 Error	Correlation Coefficient	-0,123	-0,256	-0,407	0,411	-0,065	-0,208	0,0305	-0,126
	P Value	0,627	0,305	0,094	0,0903	0,798	0,408	0,904	0,619
Central disc T2	Correlation Coefficient	-0,564	0,38	-0,505	0,225	-0,0843	-0,0385	0,102	0,0452
	P Value	0,0148	0,12	0,0327	0,369	0,74	0,879	0,687	0,859
Cranial disc T2 Error	Correlation Coefficient	-0,0494	-0,0447	-0,111	-0,335	-0,0352	-0,125	-0,277	-0,086
	P Value	0,846	0,86	0,661	0,175	0,89	0,622	0,265	0,734
Cranial disc T2	Correlation Coefficient	0,198	0,0618	-0,273	0,289	0,222	0,0662	-0,211	0,0954
	P Value	0,431	0,808	0,273	0,245	0,376	0,794	0,402	0,706

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit der T2 error/T2 Relaxationszeit der angegebenen Bandscheibe an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau

Tabelle 120: Korrelationen zwischen Biomarker und T2/T2 error Relaxationszeit der zentralen bzw. kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle II)

Visite 3a		PIIAMP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Central disc T2 Error	Correlation Coefficient	0,0588	0,379	0,381	-0,0301	0,127	-0,107	-0,0155	-0,156
	P Value	0,817	0,121	0,119	0,906	0,617	0,673	0,951	0,536
Central disc T2	Correlation Coefficient	-0,0138	0,658	-0,212	0,0645	-0,196	0,155	0,0959	0,0188
	P Value	0,957	0,00299	0,398	0,799	0,437	0,539	0,705	0,941
Cranial disc T2 Error	Correlation Coefficient	0,135	0,327	-0,305	-0,0166	0,0315	0,0444	0,483	0,355
	P Value	0,594	0,186	0,219	0,948	0,901	0,861	0,0422	0,148
Cranial disc T2	Correlation Coefficient	0,0281	0,00195	0,174	-0,0543	-0,0406	-0,112	0,181	0,111
	P Value	0,912	0,994	0,49	0,83	0,873	0,657	0,471	0,66

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit der T2 error/T2 Relaxationszeit der angegebenen Bandscheibe an Tag ReOP (Visite 3a). Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 121: Korrelationen zwischen Biomarker und T2/T2 error Relaxationszeit der zentralen bzw. kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle III)

Visite 3a		BAP_Z	BMP-2_Z	Cathep_Z	COMP_Z	CS846_Z	HA_Z	MMP-3_Z	TGF-β1_Z	TGF-β2_Z	TGF-β3_Z	YKL-40_Z
Central disc T2 Error	Correlation Coefficient	-0,0445	0,0492	--	0,1	0,0318	-0,0622	-0,0534	-0,157	0,0108	--	-0,0181
	P Value	0,861	0,846	--	0,693	0,9	0,806	0,833	0,535	0,966	--	0,943
Central disc T2	Correlation Coefficient	-0,0976	0,163	--	-0,334	-0,0012	-0,00646	-0,135	-0,0273	0,0697	--	0,202
	P Value	0,7	0,519	--	0,176	0,996	0,98	0,593	0,914	0,784	--	0,422
Cranial disc T2 Error	Correlation Coefficient	-0,154	-0,416	--	-0,309	-0,322	0,0773	-0,224	0,111	-0,447	--	-0,0146
	P Value	0,543	0,0862	--	0,212	0,193	0,761	0,372	0,662	0,0631	--	0,994
Cranial disc T2	Correlation Coefficient	0,17	0,235	--	0,338	-0,0193	0,22	-0,289	0,512	0,444	--	0,295
	P Value	0,501	0,347	--	0,171	0,939	0,381	0,245	0,0298	0,0647	--	0,235

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit der T2 error/T2 Relaxationszeit der angegebenen Bandscheibe an Tag ReOP (Visite 3a). Cathepsin und TGF-β3 lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 122: Korrelationen zwischen Biomarker und T2/T2 error Relaxationszeit der zentralen bzw. kranialen Bandscheibe am Tag ReOP (Tabelle IV)

Visite 3a		IL-1ra_Z	IL-4_Z	IL-6_Z	IL-8_Z	IL-10_Z	VEGF_Z	IF-γ_Z	TNF-alpha_Z	RANTES
Central disc T2 Error	Correlation Coefficient	0,0012	--	0,0419	-0,349	0,0674	-0,2	0,0479	-0,0387	--
	P Value	0,996	--	0,869	0,156	0,791	0,425	0,85	0,879	--
Central disc T2	Correlation Coefficient	-0,167	--	-0,281	-0,0093	-0,16	-0,245	-0,0462	-0,091	--
	P Value	0,508	--	0,26	0,971	0,526	0,327	0,856	0,719	--
Cranial disc T2 Error	Correlation Coefficient	-0,0903	--	-0,438	-0,117	-0,433	-0,189	-0,242	-0,23	--
	P Value	0,722	--	0,0689	0,643	0,0728	0,452	0,334	0,359	--
Cranial disc T2	Correlation Coefficient	0,136	--	0,199	0,289	0,257	0,226	-0,00758	0,0638	--
	P Value	0,59	--	0,428	0,244	0,303	0,368	0,976	0,801	--

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit der T2 error/T2 Relaxationszeit der angegebenen Bandscheibe an Tag ReOP (Visite 3a). IL-4 und RANTES lagen unter der Nachweisgrenze. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 123: Korrelationen zwischen Biomarker und T2/T2 error Relaxationszeit der zentralen bzw. kranialen Bandscheibe am Tag Visite (Tabelle I)

Visite 4		C2C_S	COMP_S	CPH_S	CS846_S	CTX-II_S	CTX-I_S	HA_S	NTX_S
Central disc T2 Error	Correlation Coefficient	0,149	-0,272	-0,23	0,563	-0,102	0,327	-0,427	-0,0451
	P Value	0,556	0,275	0,359	0,015	0,688	0,186	0,0773	0,859
Central disc T2	Correlation Coefficient	0,0332	-0,0416	-0,13	0,0232	-0,317	0,51	0,247	0,253
	P Value	0,896	0,87	0,608	0,927	0,199	0,0305	0,323	0,31
Cranial disc T2 Error	Correlation Coefficient	-0,00998	-0,215	-0,279	0,457	-0,0741	0,232	-0,301	0,195
	P Value	0,969	0,391	0,263	0,0567	0,77	0,354	0,225	0,437
Cranial disc T2	Correlation Coefficient	0,223	0,00446	0,141	0,102	-0,283	0,0762	-0,183	0,133
	P Value	0,374	0,986	0,576	0,686	0,255	0,764	0,468	0,598

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit der T2 error/T2 Relaxationszeit der angegebenen Bandscheibe an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

Tabelle 124: Korrelationen zwischen Biomarker und T2/T2 error Relaxationszeit der zentralen bzw. kranialen Bandscheibe am Tag Visite (Tabelle II)

Visite 4		PIIANP_S	YKL-40_S	Creatinin_U	CTX-I_U	CTX-II_U	NTX-I_U	VEGF_S	IL-1ra_S
Central disc T2 Error	Correlation Coefficient	0,517	0,367	-0,326	-0,104	0,0146	0,211	0,372	-0,0942
	P Value	0,028	0,134	0,186	0,681	0,954	0,4	0,129	0,71
Central disc T2	Correlation Coefficient	-0,00699	0,318	-0,37	0,79	0,269	0,0763	0,0603	-0,144
	P Value	0,978	0,199	0,131	0,0000952	0,28	0,763	0,812	0,569
Cranial disc T2 Error	Correlation Coefficient	0,507	0,4	-0,452	0,1	-0,028	0,318	0,463	-0,0292
	P Value	0,0317	0,0998	0,0596	0,692	0,912	0,199	0,0527	0,908
Cranial disc T2	Correlation Coefficient	-0,0285	0,091	0,0236	-0,0285	-0,326	-0,197	0,0336	-0,202
	P Value	0,911	0,72	0,926	0,911	0,186	0,432	0,895	0,422

Die obige Tabelle zeigt p-Werte (p-Value) und Korrelationskoeffizient (correlation coefficient) der Korrelation eines Biomarkes mit der T2 error/T2 Relaxationszeit der angegebenen Bandscheibe an Tag Visite 4. Rot markierte Felder besitzen keinen signifikanten p-Wert ($\geq 0,05$). Grün markierte Felder sind signifikante p-Werte $< 0,05$ Signifikanzniveau.

8 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

Hinweis: Unterschiede zwischen Zellkultur, Serum und Urin wurden nicht beachtet. Da diese aus unterschiedlichen Medien stammen und ein Vergleich somit nicht sinnvoll ist.

8.1 Signifikante Unterschiede der Biomarker

8.1.1 COMP

8.1.1.1 Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

Ein signifikanter Unterschied liegt zwischen der Probandengruppe Ndisc plus oA und Ndisc plus mA am Tag Visite im Marker COMP Serum mit einem p-Wert von 0,04 vor.

Zwischen COMP Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,026 vor.

8.1.1.2 Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA

Zwischen COMP Serum Tag 0 und Serum Tag ReOP liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,002 vor.

Zwischen COMP Serum Tag 0 und Serum Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,002 vor.

8.1.2 VEGF

8.1.2.1 Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag ReOP und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag ReOP und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag ReOP und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag Visite und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag Visite und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc plus oA Serum Tag Visite und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

8.1.2.2 Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen VEGF Ndisc basic Serum Tag 0 und Ndisc basic Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor

Zwischen VEGF Ndisc basic Serum Tag 0 und Ndisc basic Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor

Zwischen VEGF Ndisc basic Serum Tag ReOP und Ndisc basic Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Ndisc basic Serum Tag ReOP und Ndisc basic Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

8.1.2.3 Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen VEGF Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Serum Tag ReOP und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Serum Tag ReOP und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Serum Tag Visite und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen VEGF Serum Tag Visite und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

8.1.3 Zytokine

8.1.3.1 IL-1ra

8.1.3.1.1 Signifikante Unterschiede zwischen IL-1ra und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe

Zwischen der Probandengruppe mit Bandscheibenprotrusion und der Probandengruppe ohne Bandscheibenprotrusion zeigt IL-1ra Serum einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,048.

8.1.3.2 IL-4

8.1.3.2.1 Signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze

Zwischen IL-4 Serum Tag 0 und Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $<0,001$ vor.

Zwischen IL-4 Serum Tag ReOP und Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $<0,001$ vor.

Zwischen IL-4 Serum Tag Visite und Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $<0,001$ vor.

8.1.3.3 TNF-alpha

8.1.3.3.1 Signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit Werten über der Nachweisgrenze

Zwischen TNF-alpha Serum Tag 0 und Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $<0,001$ vor.

Zwischen TNF-alpha Serum Tag ReOP und Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 vor.

Zwischen TNF-alpha Serum Tag Visite und Tag Visite 5, Tag Visite 6, Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 vor.

8.1.4 CPII

8.1.4.1 Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

Zwischen CPII Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,003.

Zwischen CPII Ndisc plus oA Serum Tag ReOP und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,003 vor.

Zwischen CPII Ndisc plus oA Serum Tag Visite und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,003 vor.

8.1.4.2 Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen CPII Ndisc basic Serum Tag 0 und Ndisc basic Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen CPII Ndisc basic Serum Tag 0 und Ndisc basic Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen CPII Ndisc plus Serum Tag 0 und Ndisc plus Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.002 vor.

Zwischen CPlI Ndisc plus Serum Tag ReOP und Ndisc plus Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.002 vor.

Zwischen CPlI Ndisc plus Serum Tag Visite und Ndisc plus Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.002 vor.

Ein signifikanter Unterschied ist zwischen den Probandengruppen CPlI Serum Basic und Serum Plus am Tag Visite mit einem p-Wert von 0,047 zu erkennen.

8.1.4.3 Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen CPlI Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 vor.

Zwischen CPlI Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 vor.

Zwischen CPlI Serum Tag ReOP und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 vor.

Zwischen CPlI Serum Tag Visite und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 vor.

Zwischen CPlI Serum Tag Visite und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 vor.

8.1.5 C2C

8.1.5.1 Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

Ein signifikanter Unterschied ist zwischen den einzelnen Probandengruppen Ndisc basic oA und Ndisc plus oA am Tag Visite 7 im Marker C2C im Serum mit einem p-Wert von 0,005 zu erkennen.

Ein signifikanter Unterschied ist zwischen den einzelnen Probandengruppen Ndisc basic mA und Ndisc plus oA am Tag Visite 7 im Marker C2C im Serum mit einem p-Wert von 0,005 zu erkennen.

8.1.5.2 Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Ein signifikanter Unterschied ist zwischen den einzelnen Probandengruppen Ndisc basic und Ndisc plus am Tag Visite 7 im Marker C2C im Serum zu erkennen mit einem p-Wert von 0,03.

8.1.6 CTX-I

8.1.6.1 Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

Zwischen CTX-I Ndisc plus oA Urin Tag 0 und Ndisc plus oA Urin Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,009

8.1.6.2 Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen CTX-I Ndisc basic Urin Tag 0 und Ndisc basic Urin Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.021 vor.

Zwischen CTX-I Ndisc plus Urin Tag 0 und Ndisc plus Urin Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.005 vor.

Zwischen CTX-I Ndisc plus Urin Tag 0 und Ndisc plus Urin Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.005 vor.

8.1.6.3 Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen CTX-I Serum Tag 0 und Serum Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,041 vor.

Zwischen CTX-I Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,016 vor.

Zwischen CTX-I Urin Tag 0 und Serum Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,007 vor.

Zwischen CTX-I Urin Tag 0 und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen CTX-I Urin Tag 0 und Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen CTX-I Urin Tag 0 und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen CTX-I Urin Tag ReOP und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

8.1.6.4 CTX-II

8.1.6.5 Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

Ein signifikanter Unterschied ist zwischen den Probandengruppen Ndisc basic oA und Ndisc basic mA am Tag 0 im Marker CTX-II im Urin zu erkennen mit einem p-Wert von 0,024.

Signifikante Unterschiede zwischen CTX-II und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe

Zwischen der Probandengruppe mit Bandscheibenprotrusion und der Probandengruppe ohne Bandscheibenprotrusion zeigt CTX-II Serum einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,01.

8.1.7 NTX-I

8.1.7.1 Signifikante Unterschiede der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

Zwischen NTX-I Urin Ndisc plus oA Tag 0 und Urin Ndisc plus oA Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,035 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus oA Serum Tag 0 und Ndisc plus oA Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

8.1.7.2 Signifikante Unterschiede der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen NTX-I Ndisc plus Serum Tag 0 und Ndisc plus Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Serum Tag 0 und Ndisc plus Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Serum Tag 0 und Ndisc plus Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Serum Tag ReOP und Ndisc plus Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Serum Tag ReOP und Ndisc plus Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Serum Tag ReOP und Ndisc plus Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.001 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Urin Tag 0 und Ndisc plus Serum Tag ReOP liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,009 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Urin Tag 0 und Ndisc plus Serum Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,009 vor.

Zwischen NTX-I Ndisc plus Urin Tag ReOP und Ndisc plus Serum Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,009 vor.

8.1.7.3 Signifikante Unterschiede bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

Zwischen NTX-I Urin Tag 0 und Urin Tag Visite liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,002 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag 0 und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag ReOP und Serum Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag ReOP und Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag ReOP und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag Visite und Serum Tag Visite 6 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Serum Tag Visite und Serum Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Urin Tag 0 und Urin Tag Visite 5 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

Zwischen NTX-I Urin Tag 0 und Urin Tag Visite 7 liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von <0.001 vor.

8.2 Signifikante Korrelationen der Biomarker

8.2.1 MMP-3

8.2.1.1 Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und MMP-3

MMP-3 Zellkultur korreliert mit dem Modic Score der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,0187; Korrelationkoeffizient: -0,52).

8.2.2 Hyaluronsäure

8.2.2.1 Signifikante Korrelationen zwischen Bandscheibenvolumina und HA

HA Serum korreliert mit den Volumina der zentralen Bandscheiben zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,00736; Korrelationkoeffizient: 0,58).

8.2.2.2 Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und HA

HA Serum korreliert mit dem Modic Score der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p- Wert: 0,00381; Korrelationkoeffizient: 0,798).

8.2.3 COMP

8.2.3.1 Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und COMP

COMP Serum korreliert mit den Volumina der zentralen Bandscheiben zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,00601; Korrelationkoeffizient: 0,592).

8.2.4 CS846

8.2.4.1 Signifikante Korrelationen zwischen T2 error Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und CS846

CS846 Serum korreliert mit der T2 error Relaxationszeit des MRTs der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite (Visite 4) (p-Wert:0,015; Korrelationskoeffizient: 0,563).

8.2.5 YKL-40

8.2.5.1 Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und YKL-40

YKL-40 Serum korreliert mit der T2 Relaxationszeit des MRTs der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,00299; Korrelationskoeffizient: 0,658).

8.2.6 Zytokine

8.2.6.1 VEGF

8.2.6.1.1 Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und VEGF

VEGF Serum korreliert mit den Volumina der zentralen Bandscheiben zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,031; Korrelationskoeffizient: - 0,483).

8.2.6.1.2 Korrelationen zwischen VEGF und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe

VEGF Zellkultur korreliert mit der Einteilung der Probandengruppen mit und ohne Protrusion der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,0211; Korrelationskoeffizient: 0,511).

8.2.6.1.3 Signifikante Korrelationen zwischen T2 error der kranialen Bandscheibe und VEGF

VEGF Serum korreliert mit der T2 error Relaxationszeit des MRTs der kranialen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,0422; Korrelationskoeffizient: 0,483).

8.2.6.2 IL-1ra

8.2.6.2.1 Signifikante Korrelationen zwischen IL-1ra und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe

IL-1ra Serum korreliert mit der Einteilung der Probandengruppen mit und ohne Protrusion der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,0437; Korrelationskoeffizient: - 0,454).

8.2.6.3 Interferon-gamma

8.2.6.3.1 Signifikante Korrelationen zwischen Interferon-gamma und der Einteilung „mit/ohne Bandscheibenprotrusion“ der zentralen Bandscheibe

Interferon-gamma Zellkultur korreliert mit der Einteilung der Probandengruppen mit und ohne Protrusion der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP). (p-Wert: 0,0264; Korrelationskoeffizient: -0,495).

8.2.7 CPII

8.2.7.1 Signifikante Korrelationen zwischen T2 Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und CPII

CPII Serum korreliert mit der T2 Relaxationszeit des MRTs der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,0327; Korrelationskoeffizient: - 0,505).

8.2.8 PIIANP

8.2.8.1 Signifikante Korrelationen zwischen T2 error Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und PIIANP

PIIANP Serum korreliert mit der T2 error Relaxationszeit des MRTs der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite (Visite 4) (p-Wert: 0,028; Korrelationskoeffizient: 0,517).

8.2.8.2 Signifikante Korrelationen zwischen T2 error Relaxationszeit der kranialen Bandscheibe und PIIANP

PIIANP Serum korreliert mit der T2 error Relaxationszeit des MRTs der kranialen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite (Visite 4) (p-Wert: 0,0317 ; Korrelationskoeffizient: 0,507).

8.2.9 C2C

8.2.9.1 Signifikante Korrelationen zwischen T2 Relaxationszeit und C2C

C2C Serum korreliert mit der T2 Relaxationszeit des MRTs der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP) (p-Wert: 0,0148; Korrelationskoeffizient: - 0,564).

8.2.10 CTX-I

8.2.10.1 Signifikante Korrelationen der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc basic oA zum Zeitpunkt Tag ReOP (p-Wert: 0,0165; Korrelationskoeffizient: 0,983).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc basic oA zum Zeitpunkt Tag Visite 7 (p-Wert: 0,0381; Korrelationskoeffizient: 0,962).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus oA zum Zeitpunkt Tag ReOP (p-Wert: 0,0333; Korrelationskoeffizient: 0,707).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus oA zum Zeitpunkt Tag Visite (p-Wert: 0,00184; Korrelationskoeffizient: 0,878).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus oA zum Zeitpunkt Tag Visite 5 (p-Wert: 0,00043; Korrelationskoeffizient: 0,921).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus oA zum Zeitpunkt Tag Visite 6 (p-Wert: 0,00065; Korrelationskoeffizient: 0,91).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus oA zum Zeitpunkt Tag Visite 7 (p-Wert: 0,00088; Korrelationskoeffizient: 0,953).

8.2.10.2 Signifikante Korrelationen der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc basic zum Zeitpunkt Tag ReOP (p-Wert: 0,00596; Korrelationskoeffizient: 0,827).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus zum Zeitpunkt Tag ReOP (p-Wert: 0,00088; Korrelationskoeffizient: 0,618).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus zum Zeitpunkt Tag Visite (p-Wert: 0,0429; Korrelationskoeffizient: 0,851).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus zum Zeitpunkt Tag Visite 5 (p-Wert: 0,0000965; Korrelationskoeffizient: 0,911).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus zum Zeitpunkt Tag Visite 6 (p-Wert: 0,00066; Korrelationskoeffizient: 0,861).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus zum Zeitpunkt Tag Visite 7 (p-Wert: 0,00677; Korrelationskoeffizient: 0,82).

8.2.10.3 Signifikante Korrelationen bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der voll gepoolten Probandengruppe zum Zeitpunkt Tag 0 (p-Wert: 0,0167; Korrelationskoeffizient: 0,528).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der voll gepoolten Probandengruppe zum Zeitpunkt Tag ReOP (p-Wert 0,00000453; Korrelationskoeffizient: 0,836).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der voll gepoolten Probandengruppe zum Zeitpunkt Tag Visite (p-Wert: 0,0179; Korrelationskoeffizient: 0,523).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der voll gepoolten Probandengruppe zum Zeitpunkt Tag Visite 5 (p-Wert: 0,0405; Korrelationskoeffizient: 0,461).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der voll gepoolten Probandengruppe zum Zeitpunkt Tag Visite 6 (p-Wert: 0,0011; Korrelationskoeffizient: 0,758).

CTX-I Serum korreliert mit CTX-I Urin in der voll gepoolten Probandengruppe zum Zeitpunkt Tag Visite 7 (p-Wert: 0,00343; Korrelationskoeffizient: 0,651).

8.2.10.4 Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und CTX-I

CTX-I Serum korreliert mit dem Modic Score der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 4 (ReOP) (p-Wert: 0,0461; Korrelationkoeffizient: - 0,474).

8.2.10.5 Signifikante Korrelationen zwischen T2 Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe und CTX-I

CTX-I Serum korreliert mit der T2 Relaxationszeit des MRTs der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite (Visite 4) (p-Wert: 0,0132; Korrelationskoeffizient: 0,622).

CTX-I Urin korreliert mit der T2 Relaxationszeit des MRTs der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite (Visite 4) (p-Wert: 0,0000952; Korrelationskoeffizient: 0,79).

8.2.11 CTX-II

8.2.11.1 Signifikante Korrelationen zwischen Modic Score und CTX-II

CTX-II Serum korreliert mit dem Modic Score der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 4 (ReOP). (p-Wert: 0,011; Korrelationskoeffizient: - 0,583).

CTX-II Urin korreliert mit dem Modic Score der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag Visite 3a (ReOP). (p-Wert: 0,045; Korrelationskoeffizient: - 0,463).

8.2.12 NTX-I

8.2.12.1 Signifikante Korrelationen der Gruppen Ndisc basic oA, Ndisc basic mA, Ndisc plus oA und Ndisc plus mA

NTX-I Serum korreliert mit NTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc basic mA zum Zeitpunkt Tag 0 (p-Wert: 0,0186; Korrelationskoeffizient: 0,937).

NTX-I Serum korreliert mit NTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus oA zum Zeitpunkt Tag 0 (p-Wert: 0,0209; Korrelationskoeffizient: 0,746).

8.2.12.2 Signifikante Korrelationen der gepoolten Gruppen Ndisc basic (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA) und Ndisc plus (Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

NTX-I Serum korreliert mit NTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc basic zum Zeitpunkt Tag 0 (p-Wert: 0,00681; Korrelationskoeffizient: 0,82).

NTX-I Serum korreliert mit NTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc basic zum Zeitpunkt Tag Visite 7 (p-Wert: 0,0766; Korrelationskoeffizient: 0,617).

NTX-I Serum korreliert mit NTX-I Urin in der Probandengruppe Ndisc plus zum Zeitpunkt Tag ReOP. (p-Wert: 0,00492; Korrelationskoeffizient: 0,777).

8.2.12.3 Signifikante Korrelationen bei voll gepoolten Probandengruppen (Ndisc basic oA + Ndisc basic mA + Ndisc plus oA + Ndisc plus mA)

NTX-I Serum korreliert mit NTX-I Urin in der voll gepoolten Probandengruppe zum Zeitpunkt Tag 0. (p-Wert: 0,00395; Korrelationskoeffizient: 0,614).

8.2.12.4 Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und NTX-I

NTX-I Urin korreliert mit den Volumina der zentralen Bandscheiben zum Zeitpunkt Tag Visite (Visite 4). (p-Wert: 0,0419; Korrelationkoeffizient: 0,471).

8.2.13 Creatinin

8.2.13.1 Signifikante Korrelationen zwischen Volumina der zentralen Bandscheibe und Creatinin

Creatinin Urin korreliert mit den Volumina der Bandscheiben zum Zeitpunkt Tag Visite (Visite 4). (p-Wert: 0,0366; Korrelationkoeffizient: 0,482).

9 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, aus der Novocart Disc-Studie der Firma TETEC AG Messdaten von breit gewählten Biomarkern statistisch auszuwerten. Folgende Fragen sollten beantwortet werden: Gibt es signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf des jeweiligen Biomarkers oder zwischen den gewählten Probandengruppen? Gibt es Korrelationen zwischen den Medien (Zellkultur, Serum und Urin) der Biomarker? Gibt es Unterschiede in den MRT-Daten bzw. Korrelationen zwischen MRT-Daten und Biomarkern? Findet man Biomarker, die eine Prognose für das Outcome der Behandlung mit Novocart Disc zulassen?

Im Folgenden werden vielversprechende Ergebnisse vorgestellt:

Am Tag ReOP (Messung kurz vor der Implantation) wurden im Expansionsüberstand der kultivierten Chondrozyten von allen Probanden IL-6 und IL-8 nachgewiesen, aber es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Ndisc plus vs Ndisc basic und den Patienten ohne vs mit Anschlussdegeneration. Das deutet darauf hin, dass am Tag ReOP im Expansionsüberstand ein statistisch vergleichbarer, nicht signifikanter Entzündungszustand bei den Probanden vorhanden war.

Weitere Auswertungen ergaben, dass 6 Monate nach der Implantation der Novocart Disc (Serum Tag Visite 5, Tag Visite 6, Visite 7) signifikante Verringerungen der Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins TNF-alpha und des antiinflammatorischen Zytokins IL-4 im Serum stattgefunden hatten (Tag 0 vs Tag Visite 5-7 : p-Wert: <0,001; Tag ReOP vs Visite 5-7: p-Wert: <0,001; Tag Visite vs Visite 5-7: p-Wert: <0,001). Diese Daten deuten auf eine abnehmende Entzündung 6 Monate nach Implantation der Ndisc hin.

Diese Beobachtungen stützen die Annahmen von Kraychete et al., Brisby et al. und Risbud et al. aufgrund ihrer Studien, dass TNF alpha ein möglicher Marker im Serum ist, der bei Bandscheibenherniationen [120, 121] bzw. Bandscheibendegenerationen [12] beobachtet werden kann. Weil in unserer Untersuchung ebenfalls TNF-alpha und IL-4 nachgewiesen werden konnten, wird damit

die Vermutung gestützt, dass sie sich möglicherweise als Marker eignen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Daten für eine Abnahme der Entzündung in der Bandscheibe sprechen. Aber der kausale Zusammenhang steht noch aus. Allerdings sind Zytokine nicht nur spezifisch bei Bandscheibenentzündungen zu finden, sondern bei jeglichen Entzündungsprozessen im Körper beteiligt. So wird TNF-alpha unter anderem von Bandscheibenzellen und von Immunzellen, wie Makrophagen, Monozyten, Dendritischen Zellen, B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen, produziert [12].

Die Auswertungen des antiinflammatorischen Zytokins IL1-ra im Serum zeigten einen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,048) zwischen der Probandengruppe mit Protrusion und ohne Protrusion am Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation) und eine Korrelation zu dieser Einteilung am Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation) (p-Wert: 0,0437; Korrelationskoeffizient: - 0,454).

Bei IL1-ra handelt es sich um einen IL-1-Rezeptorantagonisten, der eine antiinflammatorische Wirkung besitzt. IL-1ra ist bei Entzündungen degenerierter Bandscheiben erhöht, jedoch konnte keine Zunahme der Expression bei Zunahme der Entzündung nachgewiesen werden [12].

Unsere Beobachtungen stärken daher die Vermutung, dass IL-1ra bei Degenerationsprozessen der Bandscheibe beteiligt ist. Unter der Annahme, dass eine Bandscheibenprotrusion mit einem größeren Inflammationsprozess einhergeht, zeigen unsere Beobachtungen ebenfalls keine Erhöhung von IL-1ra im Serum bei einer Entzündungszunahme.

Bei den Auswertungen der Messungen von VEGF im Serum war zu erkennen, dass es in der probandenreichsten Gruppe Ndisc plus oA eine signifikante Senkung der Serumkonzentration VEGF im Zeitverlauf von jeweils Tag 0 (Tag der Sequestrektomie), Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation) und Tag Visite (1,5 Monate nach Implantation) zu Tag Visite 5 (3 Monate nach Implantation), Tag Visite 6 (6 Monate nach Implantation) und Tag Visite 7 (12 Monate nach Implantation) gab. Haro et al. zeigte, dass VEGF eine Rolle beim Abbau des

Bandscheibengewebes bei Bandscheibenherniationen spielt. Dabei wird VEGF beim Abbau des Bandscheibengewebes von Makrophagen freigesetzt. Haro et al. nimmt somit an, dass VEGF eine bedeutende Rolle im Reparaturprozess des zerstörten Bandscheibengewebe durch Makrophagen einnimmt [122]. Eine Verringerung von VEGF im Serum der Ndisc-Probanden könnte für einen endenden Abbau- bzw. Reparaturprozess des restlichen Bandscheibengewebes nach Sequestrektomie sprechen.

Weil der Degenerationsprozess der Bandscheibe mit dem Einwachsen von Blutgefäßen in den inneren Teil des Anulus fibrosus und den Nucleus pulposus verbunden ist [11], könnte die Abnahme der VEGF-Serumkonzentration somit für eine Verringerung des Einwachsens von Blutgefäßen und damit für eine Verlangsamung des Degenerationsprozesses in der behandelten Bandscheiben sprechen.

Des Weiteren korreliert VEGF im Expansionsüberstand mit der Einteilung der Probandengruppen in mit und ohne Protrusion der zentralen Bandscheibe zum Zeitpunkt Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation)(p-Wert: 0,0211; Korrelationskoeffizient: 0,511).

Geht man wiederum davon aus, dass eine Bandscheibenprotrusion einen höheren Inflammationsprozess aufweist als eine gesunde Bandscheibe ohne Protrusion, könnte eine Zunahme der VEGF-Konzentration in Zellkultur eine Zunahme der Bandscheibenentzündung anzeigen.

Während des Degenerationsprozesses verliert die Bandscheibe an Volumen und dehydriert. Die statistischen Auswertungen zeigten, dass VEGF-Werte im Serum mit den Volumina der zentralen Bandscheiben zum Zeitpunkt Tag ReOP (Messung kurz vor der Implantation) (p-Wert: 0,031; Korrelationkoeffizient: -0,483) korrelieren. Somit nimmt VEGF im Serum zu, wenn das Volumen der Bandscheibe abnimmt und der Degradationsprozess fortschreitet.

YKL-40 im Serum, ein Entzündungsmarker, korreliert mit der T2-Relaxationszeit am Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation) (p-Wert: 0,00299; Korrelationskoeffizient: 0,658). Einer Studie zufolge scheint es die Matrixsynthese in dege-

nerierendem Knorpel zu aktivieren und somit ein wichtiger Baustein der Reparaturbestrebungen des Knorpels zu sein.

Die T2-Relaxationszeit (in ms) bezogen auf die Bandscheibe zeigt den Wassergehalt der Bandscheibe. Degenerierte Bandscheiben sind dehydriert und weisen im Vergleich zu einer gesunden Bandscheibe kürzere T2-Relaxationszeiten auf. Im Umkehrschluss bedeutet Hydrierung, wie sie bei Entzündungen vorzufinden ist, längere T2-Relaxationszeiten.

Unsere Daten sagen somit aus, dass YKL-40 im Serum mit dem Wassergehalt der entzündeten Bandscheiben korreliert.

Hyaluronsäure (HA) im Serum, ein Entzündungsmarker, korreliert mit den Volumina der zentralen Bandscheiben (p-Wert: 0,00736; Korrelationskoeffizient: 0,58) zum Zeitpunkt Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation). Hyaluronsäure ist ein wichtiger Bestandteil der Bandscheibe und besitzt die Fähigkeit Wasser zu binden. Die Daten sprechen dafür, dass bei einem Anstieg der Serumkonzentration von HA das Volumen der Bandscheibe zunimmt.

Ebenfalls korreliert HA mit dem Modic-Score der zentralen Bandscheibe (p-Wert: 0,00381; Korrelationskoeffizient: 0,798) zum Zeitpunkt Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass eine Zunahme der Konzentration von HA im Serum für eine Zunahme der Degeneration des Knochenmarks der angrenzenden Wirbelkörper spricht.

COMP, ein Knorpelabbaumarker, zeigt einen signifikanten Anstieg (p-Wert: 0,026) der Konzentration im Serum in der probandenreichsten Gruppe Ndisc plus oA im Zeitverlauf von Tag 0 (Tag der Sequestrektomie) zu Tag Visite (1,5 Monate nach Implantation) und in den gepoolten Gruppen von Tag ReOP (Tag der Implantation) zu Tag Visite. COMP ist ein Marker, der beim Knorpelabbau erhöht ist [57, 58], und er gilt als prädiktiver Marker für Bandscheibenherniationen [61]. Dieser Anstieg der COMP-Serumkonzentration könnte für eine Zunahme der Serum-COMP-Konzentration nach der Sequestrektomie sprechen. Nach der Implantation von Ndisc konnte kein weiterer signifikanter Anstieg der COMP-Serumkonzentration festgestellt werden. Dieses Ergebnis könnte darauf

hinweisen, dass ein erneuter signifikanter Anstieg des Knorpelabbaus nicht stattgefunden hat.

Des Weiteren zeigten die Probandengruppen Ndisc plus oA und Ndisc plus mA bezüglich der COMP-Serumkonzentration am Tag Visite signifikante Unterschiede (p-Wert: 0,04). Diese Daten könnten für einen Verlaufsunterschied der COMP-Konzentration im Serum bei den beiden Probandengruppen sprechen, was einen Rückschluss auf die Implantate in Bezug auf die Anschlussdegeneration zuließe. Allerdings konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Probandengruppen im weiteren Verlauf der Studie festgestellt werden.

Weitere Auswertungen der Korrelationen zeigten, dass am Tag ReOP (Messung kurz vor der Implantation) ein Anstieg von COMP im Serum mit einer Zunahme des Volumens der zentralen Bandscheibe (p-Wert: 0,00601; Korrelationskoeffizient: 0,592) assoziiert ist.

Diese Beobachtung ist kontrovers, weil eine Degeneration der Bandscheibe mit einem Kollagenabbau bzw. mit einer Volumenabnahme der Bandscheibe einhergeht.

Der Biomarker NTX-I zeigte einen signifikanten Abfall (p-Wert: 0,035) im Urin im Zeitverlauf von Tag 0 (Tag der Sequestrektomie) zu Tag Visite (1,5 Monate nach Implantation) in der probandenreichsten Gruppe Ndisc plus oA.

Desgleichen konnte in derselben Gruppe Ndisc plus oA ein signifikanter Abfall (p-Wert: <0,001) der NTX-I-Serumkonzentration vom Tag der Sequestrektomie (Tag 0) zu Tag Visite 5 (3 Monate nach Implantation) bis Visite 7 (12 Monate nach Implantation) beobachtet werden. In den gepoolten Gruppen zeigte NTX-I-Serum am Tag ReOP signifikante Unterschiede zu Tag Visite 5, Visite 6 und Visite 7.

Zusätzlich korrelierten die NTX-I-Werte in Urin und Serum der Probandengruppe Ndisc basic mA (p-Wert: 0,0186; Korrelationskoeffizient: 0,937) und Ndisc plus oA (p-Wert: 0,0209; Korrelationskoeffizient: 0,746) am Tag der Sequestrektomie (Tag 0) miteinander, in gepoolten Gruppen am Tag ReOP und Tag Visite.

NTX-I ist ein Marker, der bei Knorpelverlust und Knochenabbau bzw. Abbau von Kollagen Typ I erhöht sein kann [65]. Auch der Anulus fibrosus besteht aus Kollagen Typ I und ist bei einem Bandscheibenvorfall verletzt und entzündet. Aufgrund dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass diese für einen Rückgang des Abbaus von Kollagen Typ I der Bandscheibe nach Implantation der Novocart Disc sprechen könnten. Die aktuelle Studienlage lässt keinen Vergleich mit anderer Literatur zu. Eine erhöhte Konzentration von NTX-I im Urin konnte bei älteren Frauen über 80 spezifisch bei Rückenproblemen beobachtet werden [123].

In Bezug auf diese Studie, könnte man annehmen, dass eine sinkende NTX-I-Urinkonzentration für eine Verbesserung der Rückenprobleme sprechen könnte. Ein kausaler Zusammenhang für die Ndisc-Studie steht aber noch aus.

Die Urinmessungen am Tag Visite (1,5 Monate nach Implantation) stehen in Korrelation mit dem gemessenen Volumen der Bandscheibe im MRT an diesem Tag.

Diese Korrelation ist jedoch zu vernachlässigen, weil die zentrale Bandscheibe mit dem Implantat behandelt wurde und somit an Volumen aufgefüllt worden war.

CTX-I im Urin zeigte einen signifikanten Abfall (p-Wert: 0,009) von Tag 0 (Tag der Sequestrektomie) zu Tag Visite 5 (1,5 Monate nach der Implantation) in der probandenreichsten Gruppe Ndisc plus oA. In den gepoolten Gruppen sind signifikante Unterschiede in der CTX-I-Serumkonzentration zwischen Tag 0 und Tag Visite 5 bis Visite 7 (12 Monate nach Implantation) zu erkennen. Außerdem korrelieren Urin und Serum mit einem positiven Korrelationskoeffizienten am Tag ReOP, Tag Visite, Visite 5, Visite 6 und Visite 7 in der Probandengruppe Ndisc basic oA und Ndisc plus oA.

CTX-I ist beim Abbau von Kollagen Typ I erhöht und es ist assoziiert mit einem Knorpelverlust [62, 65]. Die statistischen CTX-I-Auswertungen könnten die Hypothese stützen, dass weniger Kollagen Typ I abgebaut wird, was für eine Besserung der Bandscheibenproblematik nach der Implantation sprechen würde.

Die CTX-I-Urin- und -Serumkonzentration korrelierte mit der T2-Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe in den MRTs zum Zeitpunkt Tag Visite (1,5 Monate nach der Implantation) (Serum: p-Wert: 0,0132, Korrelationskoeffizient: 0,622; Urin: p-Wert: 0,0000952, Korrelationskoeffizient: 0,79). Bei diesen Korrelationen ist zu beachten, dass die Implantate zum Zeitpunkt Tag Visite bereits in die Bandscheiben injiziert worden waren.

Die T2 Relaxationszeit (in ms gemessen) sagt etwas über den Wassergehalt der Bandscheibe aus. Degenerierte Bandscheiben sind dehydriert und weisen im Vergleich zu einer gesunden Bandscheibe kürzere T2-Relaxationszeiten auf. Somit stehen beide Korrelationen kontrovers zu der Aussage, dass CTX-I bei Degeneration der Bandscheibe erhöht ist. Normalerweise wäre anzunehmen, dass bei einer Zunahme der T2-Relaxationszeit, die etwas über eine höhere Hydrierung bzw. geringe Degradation der Bandscheibe aussagt, die CTX-I-Serumkonzentration abnimmt.

Der Marker CII, der die Syntheseaktivität von Kollagen Typ II anzeigt [23], zeigt in der Auswertung im Serum einen signifikante Anstieg zwischen Tag 0 (Tag der Sequestrektomie), Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation) und Tag Visite 7 (12 Monate nach Implantation) in der mit Chondrozyten behandelten Gruppe Ndisc plus oA und bei gepoolten Gruppen in den Probandengruppen Ndisc basic und Ndisc plus.

Nach Nelson et al. spricht eine erhöhte Syntheseaktivität von CII im Knorpel für einen erhöhten Gehalt an Knorpel und somit an Chondrozyten. Jedoch konnte Nelson et al. damals bei einem Anstieg der CII-Konzentration im Knorpel keinen Anstieg der CII-Konzentration im Serum beobachten [23].

Nimmt man an, dass der Anstieg der CII-Serumkonzentration in der Novocart Disc-Studie die Syntheseaktivität von Kollagen Typ II widerspiegelt, könnte ein Anstieg der CII-Konzentration im Serum für eine Syntheseaktivität der implantierten Chondrozyten in der Probandengruppe Ndisc plus sprechen und sowie für einen Reparaturprozess.

Des Weiteren konnte am Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation) eine negative Korrelation (p-Wert: 0,0327; Korrelationskoeffizient: -0,505) zur T2-

Relaxationszeit der zentralen Bandscheibe beobachtet werden. Diese Daten zeigen bei einer Zunahme der CPII-Serumkonzentration eine Abnahme der T2-Relaxationszeit und weisen damit auf eine Dehydrierung bzw. Degeneration der Bandscheibe hin. Dies spricht dafür, dass bei einem Degenerationsprozess der Bandscheibe die Serumkonzentration von CPII ansteigen könnte.

C2C ist ein Degradationsmarker, der bei Spaltung des Kollagen Typ II entsteht und als Marker für Knorpeldegradation steht [26]. Er zeigt eine signifikant höhere Serumkonzentration der Probandengruppe Ndisc plus oA am Tag Visite 7 (12 Monate nach der Implantation der Novocart Disc) im Vergleich zu den Probandengruppen Ndisc basic oA und Ndisc basic mA. Diese Daten sprechen für einen erhöhten Abbau von Kollagen Typ II in der Probandengruppe Ndisc plus oA, die mit einem autologen, chondrozytenhaltigen Implantat behandelt wurden. Eine Studie von Cahue et al. zeigte, dass über das Verhältnis der CPII-Konzentration zur C2C-Konzentration im Serum ein Krankheitsverlauf bei Patienten mit Knie-OA vorausgesagt werden konnte [30]. Das CPII-C2C Verhältnis liegt in der Novocart Disc Studie durchwegs über 1 und spricht für eine konstante Syntheseaktivität von Kollagen Typ II. Die Daten von C2C sprechen somit nicht für einen vermehrten Degradationsprozess in der Gruppe Ndisc plus oA, sondern für einen erhöhten Umsatz von Kollagen Typ II.

Weil die Ndisc-Studie signifikante Unterschiede in den CPII-Serumkonzentration zeigte, könnte es sinnvoll sein, zu späteren Zeitpunkten weitere Serumproben abzunehmen und auf CPII und C2C zu testen. Möglicherweise kann mit Hilfe des Verhältnisses der CPII Serumkonzentration zu der C2C Serumkonzentration ein Outcome der Behandlung mit der Novocart Disc ermöglicht werden.

Des Weiteren korrelierte die Serumkonzentration von C2C mit der T2-Relaxationszeit der zu behandelnden Bandscheibe am Tag ReOP (Messung kurz vor Implantation) (p-Wert: 0,0148; Korrelationskoeffizient: -0,564). Diese Beobachtung deckt sich mit der Annahme, dass eine Zunahme der C2C Konzentration mit einer Zunahme des Degradationsprozesses einhergeht.

Schon King et al. wies auf die Hypothese hin, dass Biomarker den molekularen Prozess von Knorpeldegeneration und Knorpelverlust darstellen könnten. Er zeigte positive Korrelationen zwischen dem Biomarker C2C im Serum und T2 gewichteten MRT-Darstellungen, gemessen in Osteoarthritis erkrankten Knien [29].

Zu Beginn der statistischen Auswertung fiel auf, dass einige Messwerte der Biomarker, vor allem in Messungen der Zytokine, unter der Nachweisgrenze lagen und dass daher keine Wert für die statistische Auswertung vorhanden waren. Darüber hinaus war die Anzahl der Probanden (N=20) für die Studie sehr gering und die Probanden wurden nicht gleichmäßig in jede der vier Gruppen aufgeteilt. Die größte Gruppe (Ndisc plus oA) war mit 9 Probanden besetzt. Dies lässt den Schluss zu, dass es eine größere Anzahl an signifikanten Ergebnissen gegeben hätte, wäre die Zahl der Probanden größer gewesen und wären einige ELISA-Tests sensitiver gewesen.

Der Vorteil dieser Studie ist, dass ein sehr breites Spektrum an Biomarkern in verschiedenen Medien (Expansionsüberstand, Serum und Urin) und an MRT-Daten gemessen und statistisch ausgewertet wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Biomarker IL-6, TNF-alpha in Zellkultur und TNF-alpha, IL-4, COMP, VEGF, CTX-I, NTX-I, CPII, C2C im Serum im Zeitverlauf sowie Korrelationen zwischen Urin und Serum der Biomarker NTX-I und CTX-I vielversprechende Ergebnisse lieferten und dass eine weitere Auswertung dieser Marker zu späteren Zeitpunkten in der Ndisc-Studie sehr sinnvoll und vielversprechend erscheint die aufgestellten Behauptungen dieser Arbeit zu festigen. Für weitere Korrelationen zwischen Biomarkern und MRT Daten würde sich eine Beobachtung von VEGF, COMP, YKL-40, HA, NTX-I, CTX-I, CPII und C2C im Verlauf der Studie lohnen.

10 Zusammenfassung

Ein vielversprechender Ansatz der regenerativen Bandscheibentherapie ist die Transplantation von zellbasierten Produkten in degenerierenden Bandscheiben [74], welche sich teilweise schon in der klinischen Erprobung befinden. Für diesen regenerativen Ansatz werden kultivierte autologe Chondrozyten als geeignete Zellen angesehen [75, 76]. Ein Bandscheibenimplantat namens Novocart-disc (Ndisc) als Albumin-basiertes Hydrogel mit autologen Chondrozyten wurde von der Firma TETEC (Tissue Engineering Technologies) AG in Kooperation mit dem NMI (Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen) entwickelt und befindet sich in der klinischen Testung. Weder für das quantitative Therapie-Monitoring von Ndisc noch für vergleichbare Produkte stehen etablierte und validierte Biomarker zur Verfügung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Biomarker mit signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf nach Ndisc-Transplantation oder mit signifikanten Korrelationen zur MRT-Bildgebung zu identifizieren. Biomarker mit derartigen Merkmalen wären vielversprechende Kandidaten für eine potentielle Korrelation mit dem klinischen Verlauf nach Ndisc-Implantation und möglicherweise eines Tages dazu geeignet, Vorhersagen über den klinischen Verlauf treffen zu können. Hierzu wurden Veränderungen in der Konzentration von Biomarkern aus Zellkulturüberständen, Serum und Urin von 20 Probanden statistisch ausgewertet, die entweder ein Transplantat ohne autologe Chondrozyten (Ndisc basic) oder mit autologen Chondrozyten (Ndisc plus) erhalten hatten. Zusätzlich wurden die Konzentrationen zu definierten Zeitpunkten mit MRT-Daten der 20 Probanden korreliert. Zur statistischen Analyse wurden SigmaStat Version 2.5 (Systat, USA) und Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, USA) genutzt. Es wurden zunächst deskriptive Daten wie Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler errechnet.

Der Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde anhand des ANOVA (bei Normalverteilung) oder ANOVA-on-Ranks-Tests (bei nicht normal verteilten Daten) und eines Post-Hoc-Tests (Dunn's Test) durchgeführt; die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Korrelationen wurden mit Hilfe des Spearman-on-Ranks-Tests und des Pearson-Product-Moment-

Tests auf Signifikanz geprüft. Unterschiede wurden bei einem Wert $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Die Biomarker TNF-alpha, IL-4, COMP, VEGF, CII, C2C, CTX-I und NTX-I zeigten im Serum, sowie CTX-I und NTX-I im Urin, signifikante Unterschiede im Zeitverlauf. Zu bestimmten Zeitpunkten waren die Biomarker COMP, CII und C2C im Serum und CTX-II im Urin zwischen den einzelnen Probandengruppen signifikant unterschiedlich. Probanden mit und ohne eine im MRT diagnostizierte Protrusion der Bandscheibe zeigen signifikante Unterschiede in den Biomarkern IL-1ra im Serum und CTX-II im Urin. IL-1ra im Serum korrelierte zudem signifikant mit dem Vorhandensein einer Bandscheiben-Protrusion. Korrelationen mit dem Bandscheibenvolumen zeigten die Biomarker HA, COMP, YKL-40, VEGF im Serum sowie NTX-I und Creatinin im Urin. Weitere Korrelationen mit dem Modic Score der Bandscheibe zeigten HA, CTX-I und CTX-II im Serum, CTX-II im Urin sowie MMP-3 im Zellkulturüberstand. Signifikante Korrelationen mit der T2-Relaxationszeit zeigten die Marker CII, C2C CTX-I im Serum sowie CTX-I im Urin. Des Weiteren korrelierten NTX-I und CTX-I im Urin und Serum signifikant miteinander.

Zusammenfassend erarbeitete die vorliegende Arbeit signifikante Unterschiede der Serum-Biomarker TNF-alpha, IL-4, COMP, VEGF, CTX-I, NTX-I, CII und C2C im Zeitverlauf sowie Korrelationen der Biomarker NTX-I und CTX-I zwischen Urin und Serum in 20 Probanden nach der Transplantation von Ndisc. Somit wurden diese Biomarker als mögliche Kandidaten für eine zweite Studienphase zur Korrelation mit dem klinischen Verlauf nach Ndisc-Implantation identifiziert.

11 Literaturverzeichnis

1. Schiebler. Anatomie. Heidelberg: Steinkopff Verlag; 2007. 228-38 p.
2. Rohen. Topographische Anatomie. 10 ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2008. p. 31-4.
3. Rohen. Topographische Anatomie. 10. ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2008. p. 19.
4. Moore. Essential Clinical Anatomy. 3. ed: WilliamsWilkins; 2007. p. 298.
5. Poole AR. Biologic markers and disc degeneration. J Bone Joint Surg Am. 2006;88 Suppl 2:72-5.
6. Mohr. Gelenkpathologie, historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer Verlag; 2000. p. 42-4.
7. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 43-58.
8. Mohr. Gelenkpathologie, historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer Verlag; 2000. p. 52.
9. Steiger. Manual: Neurochirurgie. Landsberg: ecomed medizin; 1999. p. 111-4.
10. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 43-55.
11. Peng BG. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. World journal of orthopedics. 2013;4(2):42-52.
12. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. Nature reviews Rheumatology. 2014;10(1):44-56.
13. Vergroesen PP, Kingma I, Emanuel KS, Hoogendoorn RJ, Welting TJ, van Royen BJ, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society. 2015;23(7):1057-70.
14. Guehring T, Omlor GW, Lorenz H, Bertram H, Steck E, Richter W, et al. Stimulation of gene expression and loss of annular architecture caused by experimental disc degeneration--an in vivo animal study. Spine. 2005;30(22):2510-5.
15. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 165-218.
16. Griffith JF, Wang YX, Antonio GE, Choi KC, Yu A, Ahuja AT, et al. Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration. Spine. 2007;32(24):E708-12.
17. Poole AR. Biochemical/immunochemical biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2003;29(4):803-18.
18. Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. J Clin Invest. 1996;98(4):996-1003.

19. Sharif M, Kirwan J, Charni N, Sandell LJ, Whittles C, Garnero P. A 5-yr longitudinal study of type IIA collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis - association with disease progression. *Rheumatology*. 2007;46(6):938-43.
20. Rousseau JC, Zhu Y, Miossec P, Vignon E, Sandell LJ, Garnero P, et al. Serum levels of type 11A procollagen amino terminal propeptide (PIIANP) are decreased in patients with knee osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthr Cartilage*. 2004;12(6):440-7.
21. Quintana DJ, Garnero P, Huebner JL, Tabassi NCB, Kraus VB. PIIANP and HELIXII diurnal variation. *Osteoarthr Cartilage*. 2008;16(10):1192-5.
22. Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M, et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2613-24.
23. Nelson F, Dahlberg L, Laverty S, Reiner A, Pidoux I, Ionescu M, et al. Evidence for altered synthesis of type II collagen in patients with osteoarthritis. *J Clin Invest*. 1998;102(12):2115-25.
24. Kobayashi T, Yoshihara Y, Samura A, Yamada H, Shinmei M, Roos H, et al. Synovial fluid concentrations of the C-propeptide of type II collagen correlate with body mass index in primary knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56(8):500-3.
25. Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(1):27-32.
26. Dejica VM, Mort JS, Laverty S, Antoniou J, Zukor DJ, Tanzer M, et al. Increased type II collagen cleavage by cathepsin K and collagenase activities with aging and osteoarthritis in human articular cartilage. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(3):R113.
27. Dejica VM, Mort JS, Laverty S, Percival MD, Antoniou J, Zukor DJ, et al. Cleavage of type II collagen by cathepsin K in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol*. 2008;173(1):161-9.
28. Verstappen SMM, Poole AR, Ionescu M, King LE, Abrahamowicz M, Hofman DM, et al. Radiographic joint damage in rheumatoid arthritis is associated with differences in cartilage turnover and can be predicted by serum biomarkers: an evaluation from 1 to 4 years after diagnosis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1).
29. King KB, Lindsey CT, Dunn TC, Ries MD, Steinbach LS, Majumdar S. A study of the relationship between molecular biomarkers of joint degeneration and the magnetic resonance-measured characteristics of cartilage in 16 symptomatic knees. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(8):1117-23.
30. Cahue S, Sharma L, Dunlop D, Ionescu M, Song J, Lobanok T, et al. The ratio of type II collagen breakdown to synthesis and its relationship with the progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage*. 2007;15(7):819-23.
31. Billingham RC, Dahlberg L, Ionescu M, Reiner A, Bourne R, Rorabeck C, et al. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1534-45.

32. Bay-Jensen AC, Andersen TL, Tabassi NCB, Kristensen PW, Kjaersgaard-Andersen P, Sandell L, et al. Biochemical markers of type II collagen breakdown and synthesis are positioned at specific sites in human osteoarthritic knee cartilage. *Osteoarthr Cartilage*. 2008;16(5):615-23.
33. Sowa G, Westrick E, Rajasekhar AG, Woods B, Leckie S, Coelho P, et al. Identification of Candidate Serum Biomarkers for Intervertebral Disk Degeneration in an Animal Model. *Pm&R*. 2009;1(6):536-40.
34. Henrotin Y, Deberg M, Dubuc JE, Quettier E, Christgau S, Reginster JY. Type II collagen peptides for measuring cartilage degradation. *Biorheology*. 2004;41(3-4):543-7.
35. Deberg M, Labasse A, Christgau S, Cloos P, Henriksen DB, Chapelle JP, et al. New serum biochemical markers (Coll 2-1 and Coll 2-1 NO2) for studying oxidative-related type II collagen network degradation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthr Cartilage*. 2005;13(3):258-65.
36. Deberg MA, Labasse AH, Collette J, Seidel L, Reginster JY, Henrotin YE. One-year increase of Coll 2-1, a new marker of type II collagen degradation, in urine is highly predictive of radiological OA progression. *Osteoarthr Cartilage*. 2005;13(12):1059-65.
37. Wei X, Yin K, Li P, Wang H, Ding J, Duan W, et al. Type II collagen fragment HELIX-II is a marker for early cartilage lesions but does not predict the progression of cartilage destruction in human knee joint synovial fluid. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1895-9.
38. Charni N, Juillet F, Garnero P. Urinary type II collagen helical peptide (HELIX-II) as a new biochemical marker of cartilage degradation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1081-90.
39. Eyre DR, Weis MA. The Helix-II epitope: a cautionary tale from a cartilage biomarker based on an invalid collagen sequence. *Osteoarthr Cartilage*. 2009;17(4):423-6.
40. Zhao B, Wang K, Zhao J, Luo Y. Serum calcium concentration as an indicator of intervertebral disk degeneration prognosis. *Biol Trace Elem Res*. 2013;154(3):333-7.
41. Downs JT, Lane CL, Nestor NB, McLellan TJ, Kelly MA, Karam GA, et al. Analysis of collagenase-cleavage of type II collagen using a neopeptide ELISA. *J Immunol Methods*. 2001;247(1-2):25-34.
42. Hellio Le Graverand MP, Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, Buck R, Lane KA, et al. Association between concentrations of urinary type II collagen neopeptide (uTIINE) and joint space narrowing in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2006;14(11):1189-95.
43. Poole AR, Webber C, Reiner A, Roughley PJ. Studies of a monoclonal antibody to skeletal keratan sulphate. Importance of antibody valency. *Biochem J*. 1989;260(3):849-56.
44. Wakitani S, Nawata M, Kawaguchi A, Okabe T, Takaoka K, Tsuchiya T, et al. Serum keratan sulfate is a promising marker of early articular cartilage breakdown. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(11):1652-6.

45. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch E, Poole AR. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease. *J Clin Invest.* 1992;90(6):2268-77.
46. Lohmander LS, Ionescu M, Jugessur H, Poole AR. Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):534-44.
47. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human Cartilage Gp-39, a Major Secretory Product of Articular Chondrocytes and Synovial-Cells, Is a Mammalian Member of a Chitinase Protein Family. *J Biol Chem.* 1993;268(34):25803-10.
48. Jacques C, Recklies AD, Levy A, Berenbaum F. HC-gp39 contributes to chondrocyte differentiation by inducing SOX9 and type II collagen expressions. *Osteoarthr Cartilage.* 2007;15(2):138-46.
49. Kawasaki M, Hasegawa Y, Kondo S, Iwata H. Concentration and localization of YKL-40 in hip joint diseases. *J Rheumatol.* 2001;28(2):341-5.
50. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: Correlations between clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(6):655-60.
51. Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *British journal of rheumatology.* 1996;35(6):553-9.
52. Schmidt. *Physiologie des Menschen.* 31. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 15.
53. Larsson E, Erlandsson Harris H, Lorentzen JC, Larsson A, Mansson B, Klareskog L, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein, fibrinogen and hyaluronan distinguish inflammation and cartilage destruction in experimental arthritis in rats. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(9):996-1000.
54. Mazieres B, Garnerio P, Gueguen A, Abbal M, Berdah L, Lequesne M, et al. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis. The ECHODIAH Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):354-9.
55. Pavelka K, Forejtova S, Olejarova M, Gatterova J, Senolt L, Spacek P, et al. Hyaluronic acid levels may have predictive value for the progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society.* 2004;12(4):277-83.
56. Yoon DM, Curtiss S, Reddi AH, Fisher JP. Addition of Hyaluronic Acid to Alginate Embedded Chondrocytes Interferes with Insulin-like Growth Factor-1 Signaling In Vitro and In Vivo. *Tissue Eng Pt A.* 2009;15(11):3449-59.
57. Kageyama Y, Takahashi M, Nagafusa T, Torikai E, Nagano A. Etanercept reduces the oxidative stress marker levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International.* 2008;28(3):245-51.
58. Recklies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. *Arthritis and rheumatism.* 1998;41(6):997-1006.

59. Vilim V, Olejarova M, Machacek S, Gatterova J, Kraus VB, Pavelka K. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage*. 2002;10(9):707-13.
60. Vilim V, Vytasek R, Olejarova M, Machacek S, Gatterova J, Prochazka B, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects the presence of clinically diagnosed synovitis in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2001;9(7):612-8.
61. Tokunaga S, Yamanokuchi K, Yabuki A, Fujiki M, Misumi K. Cartilage oligomeric matrix protein in canine spinal cord appears in the cerebrospinal fluid associated with intervertebral disc herniation. *Spine*. 2010;35(1):4-9.
62. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(8):1526-36.
63. Ohishi T, Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, Tsuchikawa T, Naitoh K, et al. Changes of biochemical markers during fracture healing. *Arch Orthop Traum Su*. 1998;118(3):126-30.
64. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (Serum CTx): Effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone*. 2002;31(1):57-61.
65. Berry PA, Maciewicz RA, Cicuttini FM, Jones MD, Hellawell CJ, Wluka AE. Markers of Bone Formation and Resorption Identify Subgroups of Patients with Clinical Knee Osteoarthritis Who Have Reduced Rates of Cartilage Loss. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1252-9.
66. Bollen AM, Martin MD, Leroux BG, Eyre DR. Circadian variation in urinary excretion of bone collagen cross-links. *J Bone Miner Res*. 1995;10(12):1885-90.
67. Schulitz. Der Bandscheibenvorfall: Wie zeitgemäß ist die so genannte minimalinvasive Therapie? *Deutsches Ärzteblatt*. 1999:A-548-52.
68. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 220-42.
69. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 243-61.
70. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 261-88.
71. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Feltes CH, Smisson HF, Johnston KW, Vogel RL, et al. Correlation of the amount of disc removed in a lumbar microdiscectomy with long-term outcome. *Spine*. 2004;29(22):2521-4.
72. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 295-9.
73. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 299-302.
74. Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y, Meisel HJ. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *European Spine Journal*. 2008;17:S492-S503.

75. Ganey T, Libera J, Moos V, Alasevic O, Fritsch KG, Meisel HJ, et al. Disc chondrocyte transplantation in a canine model: A treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Spine*. 2003;28(23):2609-20.
76. Goresek M, Joksimovic C, Kregar-Velikonja N, Goresek M, Knezevic M, Jeras M, et al. Nucleus pulposus repair with cultured autologous elastic cartilage derived chondrocytes. *Cellular & molecular biology letters*. 2004;9(2):363-73.
77. Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, Nomura T, Okuma M, Nishimura K, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen((R)) gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration. *Biomaterials*. 2003;24(20):3531-41.
78. Zhang YG, Guo XO, Xu P, Kang LL, Li J. Bone mesenchymal stem cells transplanted into rabbit intervertebral discs can increase proteoglycans. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005(430):219-26.
79. Watanabe K, Mochida J, Nomura T, Okuma M, Sakabe K, Seiki K. Effect of reinsertion of activated nucleus pulposus on disc degeneration: An experimental study on various types of collagen in degenerative discs. *Connective Tissue Research*. 2003;44(2):104-8.
80. Darling EM, Athanasiou KA. Rapid phenotypic changes in passaged articular chondrocyte subpopulations. *J Orthopaed Res*. 2005;23(2):425-32.
81. Benz K, Breit S, Lukoschek M, Mau H, Richter W. Molecular analysis of expansion, differentiation, and growth factor treatment of human chondrocytes identifies differentiation markers and growth-related genes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(1):284-92.
82. Heino TJ, Hentunen TA. Differentiation of Osteoblasts and Osteocytes from Mesenchymal Stem Cells. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2008;3(2):131-45.
83. Ehlicke F, Freimark D, Heil B, Dorresteyn A, Czermak P. Intervertebral disc regeneration: influence of growth factors on differentiation of human mesenchymal stem cells (hMSC). *Int J Artif Organs*. 2010;33(4):244-52.
84. Bertram H, Kroeber M, Wang H, Unglaub F, Guehring T, Carstens C, et al. Matrix-assisted cell transfer for intervertebral disc cell therapy. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;331(4):1185-92.
85. Chenite A, Chaput C, Wang D, Combes C, Buschmann MD, Hoemann CD, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials*. 2000;21(21):2155-61.
86. Scholz B, Kinzelmann C, Benz K, Mollenhauer J, Wurst H, Schlosshauer B. Suppression of adverse angiogenesis in an albumin-based hydrogel for articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Eur Cell Mater*. 2010;20:24-36; discussion -7.
87. Boyd LM, Carter AJ. Injectable biomaterials and vertebral endplate treatment for repair and regeneration of the intervertebral disc. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2006;15 Suppl 3:S414-21.
88. Aberle T, Franke K, Rist E, Benz K, Schlosshauer B. Cell-type specific four-component hydrogel. *PloS one*. 2014;9(1):e86740.

89. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2001;313(1-2):95-105.
90. Galotto M, Campanile G, Robino G, Cancedda FD, Bianco P, Cancedda R. Hypertrophic Chondrocytes Undergo Further Differentiation to Osteoblast-Like Cells and Participate in the Initial Bone-Formation in Developing Chick-Embryo. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1239-49.
91. Reddi AH, Reddi A. Bone morphogenetic proteins (BMPs): from morphogens to metabologens. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(5-6):341-2.
92. Marie PJ, Debais F, Hay E. Regulation of human cranial osteoblast phenotype by FGF-2, FGFR-2 and BMP-2 signaling. *Histol Histopathol*. 2002;17(3):877-85.
93. Schmitt B, Ringe J, Haupl T, Notter M, Manz R, Burmester GR, et al. BMP2 initiates chondrogenic lineage development of adult human mesenchymal stem cells in high-density culture. *Differentiation; research in biological diversity*. 2003;71(9-10):567-77.
94. Liao J, Hu N, Zhou N, Lin L, Zhao C, Yi S, et al. Sox9 potentiates BMP2-induced chondrogenic differentiation and inhibits BMP2-induced osteogenic differentiation. *PloS one*. 2014;9(2):e89025.
95. Dell'Accio F, De Bari C, Luyten FP. Molecular markers predictive of the capacity of expanded human articular chondrocytes to form stable cartilage in vivo. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(7):1608-19.
96. Saito S, Katoh M, Masumoto M, Matsumoto S, Masuho Y. Involvement of MMP-1 and MMP-3 in collagen degradation induced by IL-1 in rabbit cartilage explant culture. *Life Sci*. 1998;62(22):PL 359-65.
97. Peltari K, Lorenz H, Boeuf S, Templin MF, Bischel O, Goetzke K, et al. Secretion of matrix metalloproteinase 3 by expanded articular chondrocytes as a predictor of ectopic cartilage formation capacity in vivo. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(2):467-74.
98. Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99-107.
99. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw*. 1996;7(3):363-74.
100. Goessler UR, Bugert P, Bieback K, Deml M, Sadick H, Hormann K, et al. In-vitro analysis of the expression of TGFbeta -superfamily-members during chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells and chondrocytes during dedifferentiation in cell culture. *Cellular & molecular biology letters*. 2005;10(2):345-62.
101. Salminen-Mankonen HJ, Morko J, Vuorio E. Role of cathepsin K in normal joints and in the development of arthritis. *Curr Drug Targets*. 2007;8(2):315-23.
102. Zhang Y, Li J, Zhu J, Zhou G, Zhang WJ, Cao Y, et al. Enhanced cartilage formation by inhibiting cathepsin K expression in chondrocytes expanded in vitro. *Biomaterials*. 2012;33(30):7394-404.

103. Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(7):1633-43.
104. Andrews HJ, Bunning RA, Dinarello CA, Russell RG. Modulation of human chondrocyte metabolism by recombinant human interferon gamma: in-vitro effects on basal and IL-1-stimulated proteinase production, cartilage degradation and DNA synthesis. *Biochimica et biophysica acta*. 1989;1012(2):128-34.
105. Brinckerhoff CE, Guyre PM. Increased proliferation of human synovial fibroblasts treated with recombinant immune interferon. *Journal of immunology*. 1985;134(5):3142-6.
106. Stephenson ML, Krane SM, Amento EP, McCroskery PA, Byrne M. Immune interferon inhibits collagen synthesis by rheumatoid synovial cells associated with decreased levels of the procollagen mRNAs. *FEBS letters*. 1985;180(1):43-50.
107. Gorth DJ, Mauck RL, Chiaro JA, Mohanraj B, Hebela NM, Dodge GR, et al. IL-1ra delivered from poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres attenuates IL-1beta-mediated degradation of nucleus pulposus in vitro. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(4):R179.
108. Rai MF, Graeve T, Twardziok S, Schmidt MF. Evidence for regulated interleukin-4 expression in chondrocyte-scaffolds under in vitro inflammatory conditions. *PloS one*. 2011;6(10):e25749.
109. Jikko A, Wakisaka T, Iwamoto M, Hiranuma H, Kato Y, Maeda T, et al. Effects of interleukin-6 on proliferation and proteoglycan metabolism in articular chondrocyte cultures. *Cell biology international*. 1998;22(9-10):615-21.
110. Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert DW, Vasiliou V. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics*. 2010;5(1):30-55.
111. Wilbrink B, Nietfeld JJ, den Otter W, van Roy JL, Bijlsma JW, Huber-Bruning O. Role of TNF alpha, in relation to IL-1 and IL-6 in the proteoglycan turnover of human articular cartilage. *Br J Rheumatol*. 1991;30(4):265-71.
112. Urech DM, Feige U, Ewert S, Schlosser V, Ottiger M, Polzer K, et al. Anti-inflammatory and cartilage-protecting effects of an intra-articularly injected anti-TNF alpha single-chain Fv antibody (ESBA105) designed for local therapeutic use. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(2):443-9.
113. Unbekannt. [10.08.2015]. Available from: <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB00562>.
114. Waikar SS, Sabbisetti VS, Bonventre JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney international*. 2010;78(5):486-94.
115. Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Descalzi Cancedda F. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *Journal of cell science*. 2000;113 (Pt 1):59-69.
116. Krämer. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 185-6.

117. Matsumoto M, Okada E, Ichihara D, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, et al. Modic changes in the cervical spine PROSPECTIVE 10-YEAR FOLLOW-UP STUDY IN ASYMPTOMATIC SUBJECTS. *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume*. 2012;94B(5):678-83.
118. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*. 2001;26(17):1873-8.
119. Perry J, Haughton V, Anderson PA, Wu Y, Fine J, Mistretta C. The value of T2 relaxation times to characterize lumbar intervertebral disks: Preliminary results. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):337-42.
120. Brisby H, Olmarker K, Larsson K, Nutu M, Rydevik B. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2002;11(1):62-6.
121. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Santos-Jesus R, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2010;128(5):259-62.
122. Haro H, Kato T, Komori H, Osada M, Shinomiya K. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced angiogenesis in herniated disc resorption. *J Orthopaed Res*. 2002;20(3):409-15.
123. Kamimura M, Uchiyama S, Takahara K, Hashidate H, Kawaguchi A, Nakagawa H. Urinary excretion of type I collagen cross-linked N-telopeptide and serum bone-specific alkaline phosphatase analysis to determine the correlation of age and back-pain related changes in elderly women. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2005;23(6):495-500.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung unter der Betreuung von PD Dr. Bernd Rolauffs durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Einarbeitung durch PD Dr. Bernd Rolauffs durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 17.06.2016

Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater PD. Dr. Bernd Rolauffs, an meine Ansprechpartnerin Dr. Karin Benz, sowie ihrem Mitarbeiter Christian Freudigmann, auch möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

