

**Aus dem Olgahospital Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Abteilung Pädiatrie 1
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Dannecker**

**Wertigkeit der Ganzkörper -
Kernspintomographie bei Kindern und
Jugendlichen mit CRMO**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Norbert Stefan Heim
aus Neustadt**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Dannecker

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Schäfer

Gewidmet meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Einteilung der Osteomyelitis:	9
1.1.1	Die bakterielle Osteomyelitis	9
1.1.2	Die nichtbakterielle Osteomyelitis	10
1.2	Pathogenese und Pathologie der Osteomyelitis	11
1.3	Synonyme:	12
1.4	Die Magnet-Resonanz-Tomographie	13
1.4.1	Grundlagen	13
1.4.2	Historische Entwicklung	13
1.4.3	Funktionsweise des MRT	14
1.5	Zielsetzung	15
2	Methoden	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Alter der Patienten	17
3.2	Geschlechterverteilung	17
3.3	Anamnese	18
3.4	Klinische Untersuchung	18
3.5	Laborwerte	18
3.6	Histologische Untersuchung	18
3.7	Herde im Ganzkörper-MRT	19
3.8	Andere Diagnosen, die bei einem klinischen Verdacht auf CRMO durch GK-MRT gestellt wurden:	22

3.9 Röntgen	22
3.10 Herde Verlauf	24
4 Diskussion	25
4.1 Patienten	25
4.2 Diagnose	26
4.2.1 Bildgebende Diagnostik	27
4.3 Lokalisationen von CRMO-Herden	30
4.4 Extraossäre Herde und CRMO assoziierte Erkrankungen	32
4.5 Unifokalität vs. Multifokalität	32
4.6 Histologie	33
5 Zusammenfassung	35
6 Abbildungen und Tabellen	37
7 Danksagung	49
8 Lebenslauf	50

Abbildungsverzeichnis

3.1	Geschlechterverteilung	17
3.2	Ergebnisse der Biopsien	19
3.3	Silente vs. manifeste Herde	20
3.4	Verteilung der CRMO-Herde	21
3.5	MRT Diagnosen bei V.a. CRMO	22
3.6	Röntgenbefunde	23
6.1	Achieva 3.0T X-series MRI	37
6.2	MRT [11]	38
6.3	CRMO Herd Wirbelsäule	39
6.4	Verteilung der Herde beim eosinophilen Granulom [14]	40
6.5	Verteilung der Herde beim Osteoidosteom [14]	41

Tabellenverzeichnis

6.1	Verlaufsmerkmale	42
-----	----------------------------	----

1 Einleitung

Die Chronisch Rekurrierende Multifokale Osteomyelitis, kurz CRMO ist eine aseptische Form der Osteomyelitis, die hauptsächlich im Kindes- und Jugendalter auftritt. In nur 10% der Fälle tritt sie im frühen Erwachsenenalter auf. Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch wechselnde und wiederkehrende Episoden von Schmerzen die über Jahre hinweg bestehen können. Es sind verschiedene Ausprägungen der CRMO bekannt. Sie kann sowohl unifokal, multifokal, rekurrierend als auch nicht rekurrierend auftreten. Aus diesem Grund ist die Bezeichnung chronische nicht bakterielle Osteomyelitis, kurz CNO ebenfalls gebräuchlich [20, 31, 49].

Die Erkrankung wird dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet. Sie kann grundsätzlich jeden Knochen betreffen. Vorwiegend sind jedoch die Metaphysen der langen Röhrenknochen, die Wirbelkörper, das Becken und der Schultergürtel beteiligt [20, 49].

Es wurden auch einige extraossäre Herde beschrieben. Besonders hervorzuheben ist die Lungen- und Hautbeteiligung, palmoplantare Pustulose, Psoriasis, Acne conglobata/ fulminans oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen [3, 49, 21, 50].

Die histologischen Untersuchungen zeigen bei der CRMO hauptsächlich einen lympho-plasmazellulären Befund und auf Grund der Sklerosierung ist diese Erkrankung meist selbstlimitierend [49]. Es sind jedoch auch längerzeitige Einschränkungen beschrieben [26]. Mikrobiologische Untersuchungen der Knochenbiopsien auf Bakterien und Pilze ergaben in fast allen Fällen einen negativen Befund. Selbst Untersuchungen mittels der Polymerase- Kettenreaktion ergaben keinen Erregernachweis [17].

In der Vergangenheit wurde die Therapie der CRMO mit Antibiotika trotzdem für sinnvoll erachtet [51, 47, 5]. Heute wird aber eine antibiotische Therapie bei Patienten mit CRMO als ineffektiv betrachtet. Bewährt haben sich hingegen nichtsteroidale Antiphlogistika und mittlerweile sind auch Glukokortikoide bei therapieresistenten Fällen erfolgreich eingesetzt worden. In seltenen Fällen werden auch Tumornekrosefaktor- α (TNF α) oder Bisphosphonate verwendet. Diese Medikamentengruppen bewirken eine deutliche Verbesserung der Schmerzen, Schwellungen und verhindern die oben genannten Begleiterkrankungen einer CRMO [21, 17, 3, 22, 52, 10].

1.1 Einteilung der Osteomyelitis:

1.1.1 Die bakterielle Osteomyelitis

Die bakterielle Osteomyelitis kann in verschiedene Formen unterteilt werden:

Die akute hämatogene Osteomyelitis

Hierbei kommt es zu einer Streuung von Bakterien, meist Streptokokken, Pneumokokken oder Staphylokokken auf hämatogenem Wege per continuitatem aus lokalen Infektionsherden wie z.B. einer Tonsillitis, Otitis, Pyodermien oder dentogenen Abszessen. Die akute hämatogene Osteomyelitis ist weiter unterteilt in:

Die Säuglingsosteomyelitis

Hierbei kann der Infektionsherd, von dem die Bakterienstreuung ausgeht z.B. eine Nabelschnurinfektion, Impetigo oder eine Pneumonie sein. Auf Grund der gemeinsamen Gefäßversorgung von Epiphysen und Metaphysen im Säuglingsalter ist die Säuglingsosteomyelitis gekennzeichnet durch den Befall der proximalen, groen Gelenke, Epiphysen und Metaphysen mit septischer Arthritis und ausgehenden subperiostalen Abszessen.

Die kindliche Osteomyelitis

In diesem Alter ist die Gefäßversorgung von Metaphysen und Epiphysen getrennt, deshalb ist sie in den marknahen Anteilen der Metaphysen der langen Röhrenknochen lokalisiert und geht einher mit Ausbildung großer Kortikalissequester in Gemeinschaft mit einem subperiostalen Abszeß (Totenlade).

Die seltene Erwachsenen-Osteomyelitis

Durch die hierbei wieder vereinte Gefäßversorgung nach Schluss der Epiphysenfuge besteht häufig eine Gelenkbeteiligung durch eine Abszeßperforation in das Gelenk, oder die Entwicklung einer Markphlegmone in der Diaphyse, oft mit Übergang in ein chronisches Stadium oder Ausbildung von Fisteln.

Die akute Exogene Osteomyelitis

Diese Art der Knochenmarksentzündung kommt nach offenen Frakturen mit Keimeinschleppung von außen vor, oder nach Knochenoperationen mit Einbringung von Implantaten.

Die chronische Osteomyelitis

Sie kommt zustande nach einer akuten Osteomyelitis oder ist primär chronisch mit Sequesterbildung oder Fistelung nach außen. Charakteristisch für eine chronische Osteomyelitis sind ein protrahierter klinischer Verlauf und lange Remissionsperioden mit intermittierenden Exazerbationen. Bei der primär chronischen Osteomyelitis ist ein Keimnachweis nicht zu führen und das Auftreten ist oft multifokal [45, 9, 27].

1.1.2 Die nichtbakterielle Osteomyelitis

Ausführungen hierzu siehe oben.

1.2 Pathogenese und Pathologie der Osteomyelitis

Im Gegensatz zu der nichtbakteriellen Osteomyelitis geht die bakterielle Knochenmarksentzündung meist mit einer Knochenentzündung, also einer Ostitis oder Periostitis einher. Die Erreger dringen über den hämatogenen Infektionsweg von angrenzenden Infektionsherden ausgehend, oder durch eine penetrierende Verletzung in den Knochen ein. Begünstigende Faktoren für eine mikrobielle Invasion des Knochens bilden Traumata, Ischämien und Fremdkörper. Phagozyten versuchen, die Infektion einzudämmen und setzen dabei osteolytische Enzyme frei. Eiter breitet sich in den Gefäßkanälen aus, wodurch der intraossäre Druck erhöht und die Durchblutung beeinträchtigt wird. Wenn die unbehandelte Infektion in ein chronisches Stadium übergeht, führt die ischämische Knochennekrose zur Demarkation großer devaskularisierter Knochenfragmente (Sequester). Wenn der Eiter die Kortikalis durchbricht, bilden sich Periostal- und Weichteil- Abszesse, und das abgehobene Periost lagert neues Knochengewebe (Totenlade) um den Sequester herum ab. Bakterien entziehen sich den wirtseigenen Abwehrmechanismen, indem sie sich dem geschädigten Knochen dicht anlagern und sich sowie die darunterliegende Oberfläche mit einer schützenden Bioschicht umgeben.

Mikroorganismen, Infiltrate von neutrophilen Granulozyten und gestaute oder thrombosierte Blutgefäße sind die wichtigsten histologischen Befunde einer akuten Osteomyelitis. Das charakteristische Merkmal einer chronischen Osteomyelitis ist nekrotische Knochensubstanz, die durch das Fehlen von lebenden Osteozyten zu erkennen ist. Bei chronischen Infektionen überwiegen einkernige Zellen. Die durch Osteoklasten resorbierte Knochensubstanz wird durch Granulations- und Bindegewebe ersetzt. Im chronischen Stadium kann die Zahl der Erreger so gering sein, dass sie sich dem Nachweis entziehen [27].

1.3 Synonyme:

Es gibt eine Reihe von gebräuchlichen Bezeichnungen für die Chronische Nichtbakterielle Osteomyelitis, wie z.B.

- CRMO (Chronische Rekurrende Multifokale Osteomyelitis)
- Chronische sklerosierende Osteomyelitis
- Sklerose und Hyperostose
- Primär chronische Osteomyelitis
- pustulotische Osteomyelitis
- kondensierende Osteomyelitis
- pustulotische Arthro-Osteitis

Zusätzlich zu diesen Bezeichnungen, die hauptsächlich vom klinischen Bild abgeleitet wurden, gibt es Bezeichnungen, welche sich aus histopathologischen Gesichtspunkten ableiten, wie der Begriff lymphoplasmazelluläre Osteomyelitis [20, 16, 19].

Der Terminus CRMO beschreibt ein Krankheitsbild, welches mehrere (multifokale) wiederkehrende (rekurrende) Herde beinhaltet. Da die CNO aber sowohl multifokale, unifokale, rekurrende als auch nichtrekurrende Verläufe aufzeigt wurde die Bezeichnung Chronische Nichtbakterielle Osteomyelitis eingeführt um diese Knochenläsionen adäquater beschreiben zu können [20].

Verschiedene Autoren sind der Meinung, das es sich bei der CNO um die kindliche Form des bei Erwachsenen bekannten SAPHO-Syndroms (Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis) handelt [35, 33].

Das SAPHO-Syndrom geht mit Knochen- und Hautveränderungen einher. Am häufigsten findet man beim SAPHO-Syndrom eine Hyperostose und Osteitis. Hautmanifestation stellen sich in Form von Palmoplantarer Pustulose (PPP), schwerwiegenden Formen von Akne und verschiedenen Formen der Psoriasis dar [4, 13, 42].

Das Syndrom kann in jedem Lebensalter auftreten, am häufigsten jedoch zwischen der Kindheit und dem mittleren Lebensalter, und genau wie die CNO kann

das SAPHO-Syndrom einen prolongierten, rekurrenden Verlauf nehmen [25, 42].

1.4 Die Magnet-Resonanz-Tomographie

1.4.1 Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das vor allem in der medizinischen Diagnostik zur Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper eingesetzt wird. Mit der MRT kann man Schnittbilder des menschlichen Körpers erzeugen, die eine Beurteilung der Organe und vieler krankhafter Organveränderungen erlauben. Die Magnetresonanztomographie basiert auf sehr starken Magnetfeldern sowie elektromagnetischen Wechselfeldern im Radiofrequenzbereich, mit denen bestimmte Atomkerne (meistens die Wasserstoffkerne/Protonen) im Körper angeregt werden. Empfangen werden extrem schwache elektromagnetische Felder, die von den angeregten Atomkernen ausgesendet werden. Im Gerät wird weder Röntgenstrahlung oder andere ionisierende Strahlung erzeugt noch genutzt. Eine wesentliche Grundlage für den Bildkontrast sind unterschiedliche Relaxationszeiten verschiedener Gewebetypen. Daneben trägt auch der unterschiedliche Gehalt an Wasserstoff-Atomen in verschiedenen Geweben (z. B. Muskel, Knochen) zum Bildkontrast bei [54].

1.4.2 Historische Entwicklung

Bereits 1946 machten Felix Bloch (Stanford University) und Edward Purcell (Harvard University) unabhängig voneinander Beobachtungen über die kernmagnetische Resonanz als spektroskopisches Verfahren [23]. Sie nannten das Verfahren Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Für ihre Entdeckung erhielten die Beiden 1952 den Nobelpreis für Physik [48]. Fast 20 Jahre später entdeckte Raymond Damadian (Aberdeen University), dass mittels diesem Verfahren malignes Gewebe von normalem Gewebe unterschieden werden kann [6]. 1973 konnte Paul Lauterbur durch die Einführung der so genannten Gradienten, die die Stärke

des Magnetfeldes verändern zeigen, wie Kernresonanzsignale gemessen und zu Schnittbildern verarbeitet werden können.

Im Jahr 1976 wurden dann die ersten MR-Bilder vom menschlichen Körper angefertigt. Die Untersuchungen dauerten damals noch mehrere Stunden. Die Weiterentwicklung der Gradienten durch Peter Mansfield, er zeigte wie extrem schnelle Akquisition vor sich gehen und somit die Aufnahmezeit deutlich verkürzt werden könnte, ebnete den Weg für die heutigen schnellen MRT-Geräte.

Die MRT erlebte seitdem einen ungewöhnlichen Aufschwung und ist heute aus der modernen radiologischen Diagnostik nicht mehr wegzudenken. 2003 erhielten Lauterburg und Mansfield für ihre wegbereitende Entdeckung bei der Einführung der Magnet-Resonanz-Tomographie, gemeinsam den Nobelpreis für Medizin [41, 6, 39, 48, 23].

1.4.3 Funktionsweise des MRT

Auf Grund ihres hohen Weichteilkontrastes ist das MRT heute bei vielen Fragestellungen die Untersuchungsmethode der Wahl in der bildgebenden Diagnostik. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungsmethoden wie Computer-Tomographie, Szintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie wird bei der MRT keine Strahlung freigesetzt. Mittels MRT kann man Schnittbilder in verschiedenen Ebenen in einem Untersuchungsgang erzeugen.

Im Folgenden soll die Funktionsweise der Magnet-Resonanz-Tomographie kurz geschildert werden:

Die klinische MRT verwendet die Kerne von Wasserstoffatomen zur Bildgebung. Wasserstoffatome besitzen als Kern nur ein einziges Teilchen, ein Proton, um welches das Elektron der Hülle kreist. Das Proton ist positiv, das Elektron negativ geladen, und das ganze Atom ist somit elektrisch neutral. Neben seiner positiven elektrischen Ladung besitzt das Proton noch die Eigenschaft des Spins, eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen. Das Proton dreht sich um sich selbst. Da es eine rotierende Masse ist, besitzt es einen Drehimpuls und will deshalb die räumliche Lage der Rotationsachse beibehalten. Da es gleichzeitig

eine rotierende elektrische Ladung ist, besitzt es zudem ein magnetisches Moment und verhält sich wie ein kleiner Magnet, d.h. es wird von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst und durch die Bewegung wird in einer Empfangsspule eine Spannung induziert. Die Eigenrotation oder der Spin des Wasserstoffkerns ist nicht sichtbar, aber man kann die Lage der Rotationsachse am Magnetvektor erkennen da diese Bewegung in einer Empfangsspule ein Signal erzeugt. Bringt man so einen Spin in ein Magnetfeld, wie es beim MRT der Fall ist, versucht die magnetische Kraft von außen auf das rotierende Proton eine Ausrichtung der Rotationsachse entlang des Magnetfeldes zu bewirken, und es kommt zu einer Ausweichbewegung des Protons, Präzessionsbewegung genannt. Sie erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Lamorfrequenz, die proportional zur Stärke des Magnetfeldes ist. Erst allmählich richten sich die Spins parallel zum Feld aus, indem sie Energie an die Umgebung abgeben. Während sich das Spin-System beruhigt und in einen stabilen Zustand kommt, baut sich eine Längsmagnetisierung auf, weil sich nun die Magnetvektoren der einzelnen Spins addieren. Erst eine genügend große Magnetisierung ermöglicht es, das äußerst schwache MR- Signal zu messen. Die Spins können sich parallel oder antiparallel ausrichten, wobei die parallele Ausrichtung energiemäßig minimal günstiger ist und daher leicht bevorzugt wird. In dieses stabile Spin-System kann nun mit einer elektromagnetischen Welle wieder Energie eingebracht werden mit einer Frequenz, die genau der Lamorfrequenz entspricht. Dieser Zustand wird als Resonanzbedingung bezeichnet. Anschließend wird das Spin- System angeregt, indem ein starker Radiosender die nötige Energie erzeugt und mit einer Antennenspule auf das Untersuchungsobjekt einstrahlt [54].

1.5 Zielsetzung

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, den diagnostischen Stellenwert des Ganzkörper-MRT bei der CRMO zu untersuchen. Dabei stand besonders zum einen die Frage des multifokalen Befalls und zum anderen nach dem Verlauf der Erkrankung unter Therapie im Vordergrund.

2 Methoden

Untersucht wurden 39 Patienten im Zeitraum von August 2004 bis Juli 2007. Es handelte sich um Patienten mit einer klinisch, radiologisch und zum Teil histologisch gesicherten Diagnose einer CRMO aus dem Patientengut des Olgahospital Stuttgart. Diese Patientendaten wurden retrospektiv ausgewertet. Neben Anamnese, klinischer Untersuchung und der Erhebung von Laborwerten wie CRP, BSG und Leukozytenzahl, wurden Röntgen- und Ganzkörper- MRT- Untersuchungen durchgeführt.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Studie verwendet:

1. Alter der Patienten 18 Jahre oder jünger.
2. Patienten mit gesicherter Diagnose einer CRMO (radiologisch und teilweise histologisch)
3. Patienten bei denen im Zeitraum von 08/2004 bis 07/2007 ein GK-MRT am Olgahospital Stuttgart mit der Differentialdiagnose CRMO durchgeführt wurde.

3 Ergebnisse

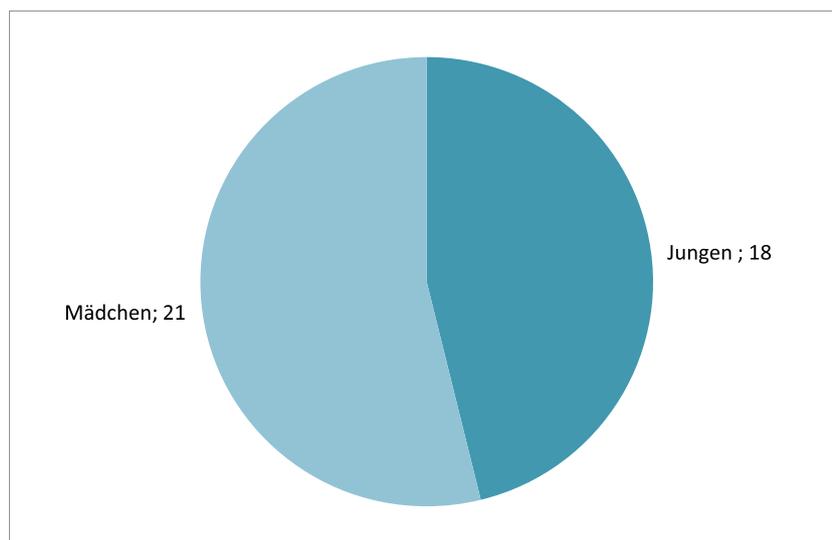
3.1 Alter der Patienten

Die Patienten waren im Alter zwischen 5 und 18 Jahren. Der Altersmedian lag bei 11 Jahren.

3.2 Geschlechterverteilung

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um 18 Jungen und 21 Mädchen. Das Geschlechterverhältnis war somit Jungen zu Mädchen 1 : 1,2.

Abbildung 3.1: Geschlechterverteilung



Diese Abbildung stellt die absolute Verteilung von Jungen und Mädchen des hier untersuchten Patientenkollektivs dar.

3.3 Anamnese

Anamnestisch hatten 38 Patienten Schmerzen mit einer Dauer zwischen 2 Tagen und 7 Jahren (Median bei 3 Monaten). Ein Patient hatte keine Schmerzen, hier hatte sich die Diagnose CRMO als Zufallsbefund nach einem Trauma ergeben. Rezidivierendes Fieber bis zu 40 ° C war bei 3 Patienten zu beobachten. Gelenkschwellungen traten bei 2 Patienten auf.

3.4 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung ergaben sich Bewegungseinschränkungen bei 15 von 39 (38,4%) Patienten. 14 Patienten wiesen ein Schonhinken auf, bei 3 Patienten bestand eine eingeschränkte Beweglichkeit in der Halswirbelsäule und 1 Patient hatte Schmerzen beim Kauen.

3.5 Laborwerte

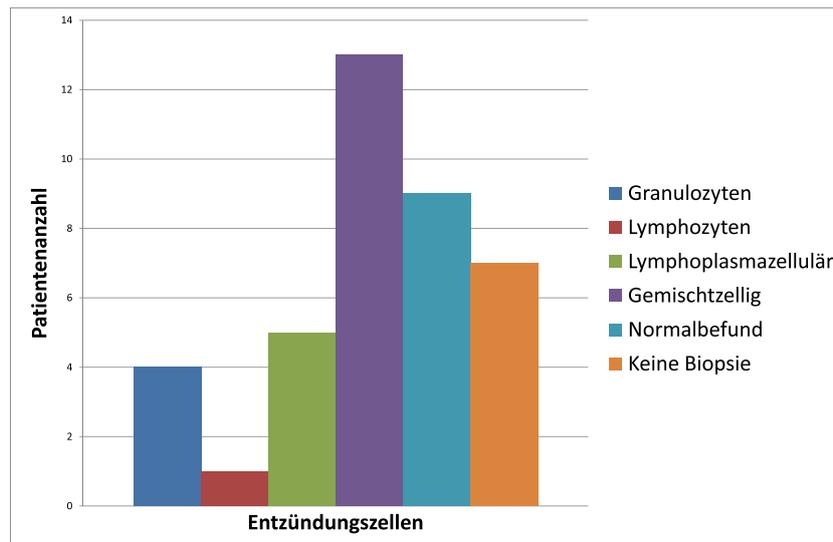
Entzündungsparameter CRP, BSG und Leukozyten wurden untersucht. Eine CRP-Erhöhung (Normwert < 0,3 mg/dl) war bei 17 von 39 Patienten (43%) zu beobachten (Range: 0,3- 5,5 mg/dl, Median: 0,3 mg/dl). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit lag im Median bei 22mm/1h (Range: 2- 73mm/1h). Sie war bei 26 Patienten (66%) erhöht und bei 13 (33%) Patienten im Normbereich. Eine Leukozytenzahlerhöhung wurde bei zwei Patienten festgestellt (Range: 4260- 11930 /dl, Median: 7280 /dl).

3.6 Histologische Untersuchung

Bei 32 der 39 Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt (Abbildung 3.2). Bei 13 von 32 (41%) Patienten konnte gemischtzelliges Gewebe, bei 5 von 32 (16%) lymphoplasmazelluläres Gewebe, bei 4 von 32 (13%) Patienten ein granulozytenreiches Gewebe, und bei 1 von 32 (3%) ein lymphozytenreiches Gewebe nach-

gewiesen werden. Bei den übrigen 9 (28%) konnten keine Entzündungszellen festgestellt werden. Bei 7 Patienten wurde auf Grund der Kombination von gesichertem radiologischen Befund und nachfolgender klinischer Besserung auf eine Biopsie verzichtet.

Abbildung 3.2: Ergebnisse der Biopsien

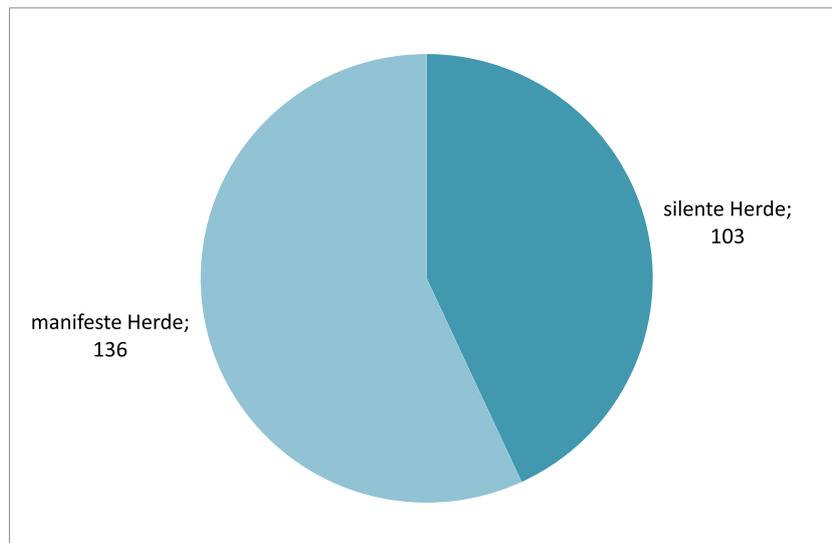


Diese Abbildung zeigt die Häufigkeit der einzelnen histologischen Untersuchungsergebnisse in dem zu Grunde liegenden Patientenkollektiv.

3.7 Herde im Ganzkörper-MRT

Ganzkörperkernspintomographien wurden bei allen 39 Patienten durchgeführt. Bei 37 Patienten zeigten sich multifokale Veränderungen an den Knochen, die auf Grund der Signalanhebungen im MRT eine CRMO vermuten ließen. In 2 Fällen wurde ein unifokaler Befall entdeckt. Bei 24 von 39 Patienten wurde eine symmetrische Verteilung von Herden festgestellt.

Abbildung 3.3: Silente vs. manifeste Herde

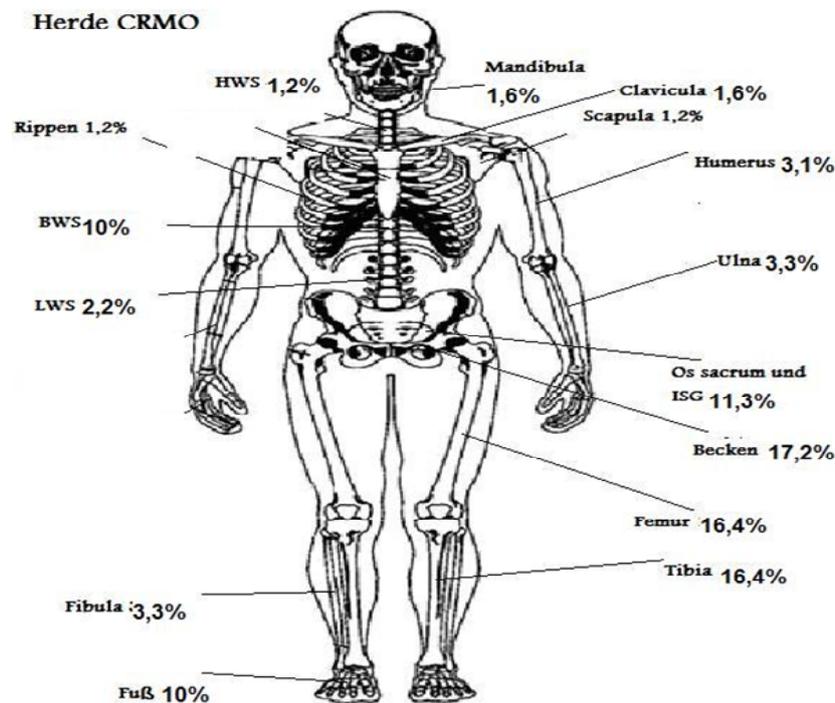


Diese Abbildung stellt das Verhältnis von silenten zu manifesten Herden in unserem Patientenkollektiv dar.

Insgesamt wurden bei 39 Patienten 239 CRMO Herde durch die Ganzkörperkernspintomographie entdeckt. Pro Patient waren es zwischen 1 und 15 Herde, der Median lag bei 5 Herden pro Patient. 103, also 43%, davon waren silente Herde. Als silente Herde wurden diejenigen Herde definiert, die durch das GK-MRT entdeckt wurden, aber asymptomatisch waren. Damit wurde bei 27 Patienten (69%) durch eine GK-MRT silente Herde entdeckt. Pro Patient waren im Median 2 silente Herde (Range: 0 bis 10) entdeckt worden.

Im Folgenden (Abbildung 3.4) ist die Verteilung der Herde aufgelistet:

Abbildung 3.4: Verteilung der CRMO-Herde



Diese Abbildung illustriert die prozentuale Verteilung der Knochenherde in unserem Patientenkollektiv.

Bei keinem der 39 untersuchten Patienten wurden CRMO-Herde im Schädelknochen nachgewiesen.

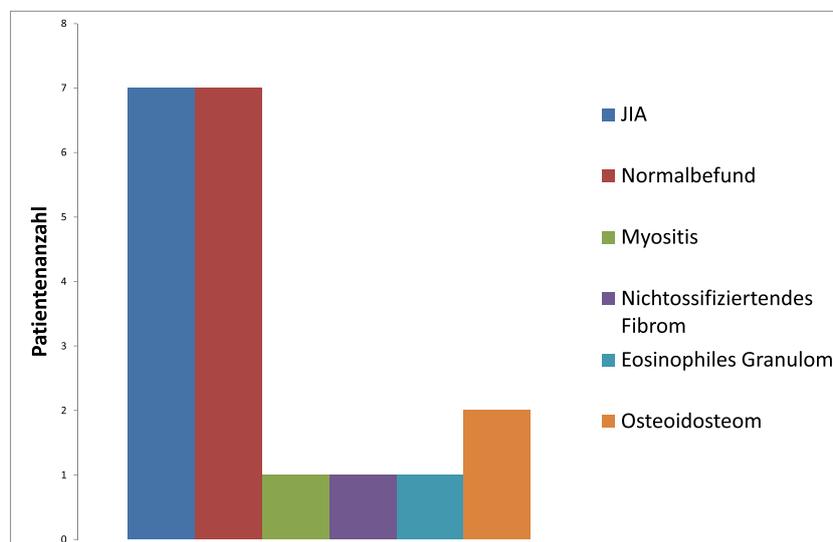
Insgesamt wurden bei den 39 untersuchten Patienten 76 GK-MRTs durchgeführt. Bei 19 Patienten wurde nur einmalig eine GK-MRT durchgeführt. Bei 20 wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt, dabei lag die Anzahl der Untersuchungen zwischen 2 und 9. Der Median lag bei 1,5.

Weitere Organmanifestationen außerhalb der Knochen lagen bei 5 Patienten vor. Dabei wiesen 2 Patienten Lungenherde auf, die bei der GK-MRT entdeckt worden sind. Bei einem der 39 Patienten ist ein gleichzeitiges Auftreten von CRMO-Herden und Palmoplantarer Pustulose festgestellt worden, bei einem weiteren Patienten bestand zusätzlich zu der CRMO eine Neurodermitis.

3.8 Andere Diagnosen, die bei einem klinischen Verdacht auf CRMO durch GK-MRT gestellt wurden:

Bei 19 Patienten bestand klinisch der Verdacht auf eine CRMO und es wurde daraufhin ein GK-MRT durchgeführt. Aufgrund dieser bildgebenden Untersuchung konnte dann die Diagnose CRMO ausgeschlossen werden und es wurden folgende Diagnosen gestellt, die in Abbildung 6.2 in ihrer Häufigkeit dargestellt sind.

Abbildung 3.5: MRT Diagnosen bei V.a. CRMO



Diese Abbildung zeigt die Häufigkeit anderer Diagnosen, die bei V.a. CRMO mittels GK-MRT gestellt wurden, für ein Subkollektiv der Patienten bei denen ein klinischer Verdacht auf eine CRMO bestand.

Da diese 19 Patienten das Einschlusskriterium gesicherte Diagnose CRMO nicht erfüllt haben wurden sie von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

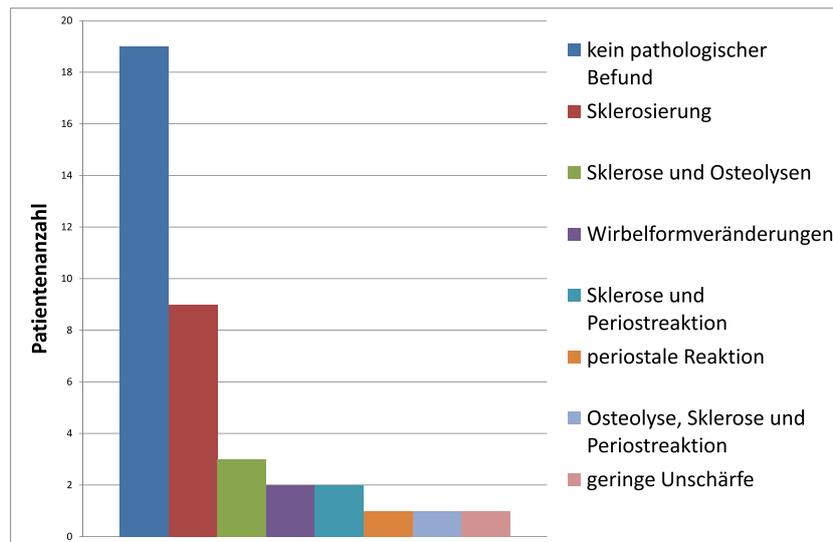
3.9 Röntgen

Bei allen 39 Patienten wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Bei 19 von 39 (49%) Patienten ergab die Röntgenuntersuchung keinen pathologischen Befund an Skelettabschnitten, an denen mittels GK-MRT CRMO-Herde nachgewie-

sen werden konnten. Bei 20 von 39 (51%) Patienten korrelierten die verdächtige Herde mit den MRT-Befunden.

Im folgenden sind die Befunde bei Röntgenuntersuchungen von CRMO-Herden dargestellt.

Abbildung 3.6: Röntgenbefunde



Diese Abbildung weist die Verteilung der Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen im Patientenkollektiv auf.

- 19/39 Patienten (49%) kein pathologischer Befund
- 9/39 Patienten (23%) nur Sklerosierung
- 2/39 Patienten (5%) Wirbelformveränderung (Keilwirbel, Höhenminderung)
- 3/39 Patienten (8%) Sklerose und Osteolyse
- 2/39 Patienten (5%) Sklerose und Periostreaktion
- 1/39 Patienten (2,6%) nur periostale Reaktion
- 1/39 Patienten (2,6%) Osteolyse, Sklerose und Periostreaktion
- 1/39 Patienten (2,6%) Geringe Unschärfe

3.10 Herde Verlauf

Bei 14 Patienten wurden 1-Jahres-Verlaufskontrollen mittels GK-MRT durchgeführt. Dabei wurde dokumentiert wie sich die Herde in dem Zeitraum von ungefähr einem Jahr verhalten haben. Dabei wurde auf neu aufgetretene Herde geachtet, auf Signal- oder Größe sowie Zu- oder Abnahme der Herde und natürlich auf nicht mehr nachweisbare Herde.

Bei den 14 Patienten wurden initial 104 Herde nachgewiesen. Bei der Verlaufskontrolle waren 30 Herde (29 %) nicht mehr nachweisbar. 46 Herde (44 %) zeigten einen rückläufigen Befund, 14 Herde (13 %) zeigten sich unverändert, 13 Herde (12,5 %) stellten sich progredient dar und 26 Herde wurden neu entdeckt.

Die detaillierte Darstellung der Verlaufskontrolle bei den einzelnen Patienten ist in der Tabelle 6.1 dargestellt (siehe Anhang in Kapitel 6).

4 Diskussion

4.1 Patienten

In unserer Studie wurden 39 Patienten mit CRMO retrospektiv untersucht, wobei der Schwerpunkt auf der MRT-Ganzkörper-tomographie lag. Verglichen mit den Studien von Girschick et al., Fritz et al. und Jansson et al. wurde in Übereinstimmung mit unserer Arbeit festgestellt, dass Mädchen häufiger von der CRMO betroffen sind als Jungen. Girschick et al. erhielten ein Verhältnis von Mädchen zu Jungen von 1 : 2,3, Jansson et al. 1 : 1,9 und Fritz et al. 1 : 2,3. Bei uns war das ermittelte Geschlechterverhältnis 1 : 1,2. Folglich erkrankten Mädchen bis zu doppelt so häufig an der CRMO als Jungen. Der Altersmedian bei Auftreten der Erkrankung lag laut unserer Untersuchung bei 11 Jahren (Range 2-18 Jahre), diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen von Girschick et al., (Altersmedian = 10,3 Jahre), Jansson et al. (Altersmedian = 10 Jahre) und Fritz et al. (Altersmedian = 13 Jahre). Daraus lässt sich folgern, dass die meisten Patienten im Alter zwischen 10 und 11 Jahren den Beginn der Symptomatik aufweisen.

Die Entzündungsparameter CRP und BSG sind typischerweise geringfügig erhöht, die Leukozytenzahl ist hingegen meist normwertig [37]. Auch in unserem Kollektiv zeigte sich eine CRP-Erhöhung bei 17 von 39 Patienten (43%) sowie eine BSG-Erhöhung bei 26 von 39 Patienten (66%).

Dies deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen unspezifischen geringfügigen Erhöhung der Entzündungsparameter, die jedoch bei vielen Patienten fehlen. Girschick et al. beschreiben eine CRP-Erhöhung bei 8 von 30 Patienten (20%) und eine BSG-Erhöhung bei 16 von 30 Patienten (53%). Jansson et al. stellten in ihrer Studie bei 70% der untersuchten Patienten eine CRP-Erhöhung

und bei 89% der Patienten eine BSG-Erhöhung fest. Des Weiteren sind die Leukozyten ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur nur bei 2 von 39 Patienten (5%) in unserem Patientengut erhöht [20, 15, 29].

4.2 Diagnose

In der Literatur wird die Diagnose der CRMO als eine Ausschlussdiagnose bezeichnet, da es an einem spezifischen diagnostischen Test fehlt [37, 1]. Die folgenden Kriterien zur Diagnosestellung der CRMO wurden erarbeitet,

1. Fehlen von Bakterien
2. kein Abszess, Fistel oder Sequester
3. atypische Lokalisation verglichen mit der infektiösen Osteomyelitis mit häufigem Befall der Clavicula und multifokalen Läsionen
4. ein radiologisches Bild, welches eine subakute oder chronische Osteomyelitis vermuten lässt
5. unspezifische histopathologische und laborchemische Befunde, vereinbar mit einer subakuten oder chronischen Osteomyelitis
6. ein prolongierter wechselnder Verlauf von Schmerzen über mehrere Jahre ohne systemische Begleiterscheinungen
7. gelegentlich mit Palmoplantarer Pustulose oder Akne assoziiert [17, 37, 1].

Jansson et al. erstellten 2009 ein Punktesystem das die Diagnose der CRMO weiter erleichtern sollte [30]. In diesem Punktesystem wurde verschiedenen Risikofaktoren ein bestimmter Punktwert zugeordnet, wie im Folgendem dargestellt:

–normale Blutzellzahl	13
–symmetrisches Auftreten von Läsionen	10
–Läsionen mit Randsklerosierung	10
–normale Körpertemperatur	9
–Herde in der Wirbelsäule, in der Clavicula oder im Sternum	8
–2 oder mehr radiologisch gesicherte Läsionen	7
–CRP-Wert 1mg/dl oder höher	6

Insgesamt können bei diesem Punktesystem 63 Punkte erreicht werden. Bei einem Punktwert zwischen 0 und 28 besteht wahrscheinlich keine Nichtbakterielle

Osteomyelitis (NBO) (negativer prediktiver Wert 97%). Bei einem Punktwert zwischen 29 und 38 ist die Diagnose unsicher; es besteht hierbei eine 80%-ige Wahrscheinlichkeit, dass eine NBO vorliegt. Bei Werten zwischen 39 und 63 Punkten ist das Vorliegen einer NBO wahrscheinlich (positiver prediktiver Wert 97%).

In diesen Diagnosekriterien wird den bildgebenden Verfahren ein hoher Stellenwert bei der Diagnose der CRMO zugeschrieben [30, 37, 17, 20].

4.2.1 Bildgebende Diagnostik

Obwohl die typischen bildgebenden Merkmale bei der CRMO helfen können die richtige Diagnose zu stellen, sind sie nicht pathognomisch und die Differentialdiagnose der Osteomyelitis umfasst eine Vielzahl von Erkrankungen [17, 37, 28, 29, 18, 12]:

1. subakute und chronische bakterielle Osteomyelitis
2. Histiozytose
3. Hypophosphatasie
4. Leukämie
5. Lymphome
6. Ewing Sarkom
7. Osteosarkome
8. Osteoblastome
9. Riesenzelltumor
10. fibröse Dysplasie
11. ossifizierendes Fibrom
12. aneurysmatische Knochenzyste
13. Osteoidosteom

Die häufigste entzündliche Knochenerkrankung im Kindesalter ist jedoch die akute Osteomyelitis [2].

Bei Erstvorstellung klagen die Patienten mit CRMO meist über Schmerzen in der betroffenen Region. Bei den von uns retrospektiv untersuchten Patienten stellten

sich 38 von 39 Patienten initial wegen lokalisierter Schmerzen vor. In der Studie von Jansson et al. waren ebenfalls lokale Knochenschmerzen das Leitsymptom. Auch Fritz et al. beschreiben lokale Schmerzen und Schwellung als Leitsymptome [15, 29].

In der Literatur wird empfohlen zunächst ein konventionelles Röntgenbild der symptomatischen Bereiche anzufertigen [37]. Wenn in diesen konventionellen Aufnahmen kein pathologischer Befund zu sehen ist, jedoch deutliche klinische Symptome bestehen, sollte die weitere Diagnostik mittels MRT durchgeführt werden um das Knochenmark beurteilen zu können. Wenn auf Grund der Klinik und der initialen bildgebenden Diagnostik eine CRMO wahrscheinlich ist, so sollte laut Khanna et al. eine weitere Abklärung mittels Ganzkörperuntersuchungen durchgeführt werden, um multifokale Läsionen, die klinisch keine Beschwerden verursachen (so genannte silente Herde), zu identifizieren [37]. In Übereinstimmung damit würden auch wir eine Ganzkörperuntersuchung empfehlen.

Röntgenuntersuchungen

Bezugnehmend auf die von Khanna et al. [37] geforderte diagnostische Reihenfolge werden im Folgenden zuerst die Ergebnisse unserer konventionellen Röntgenaufnahmen diskutiert.

Wir führten bei allen 39 Patienten Röntgenuntersuchungen von symptomatischen Körperteilen durch. Bei 19 von 39 Patienten (49%) konnte mit dieser Untersuchungsmethode kein pathologischer Befund erhoben werden. Bei 20 von 39 Patienten (51%) zeigten sich die im Ergebnisteil aufgeführten Veränderungen an Knochen, die eine Osteomyelitis vermuten ließen.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnten Fritz et al. feststellen, dass von 75 CRMO Herden, die mittels GK-MRT dargestellt werden konnten, bei konventionellen Röntgenuntersuchungen nur 12 (16%) dieser CRMO Herde zur Darstellung kamen [15]. Diese im Röntgen festgestellten Läsionen waren:

1. lytisch (11 von 12, 92%)
2. sklerotisch (1 von 12, 8%)

In der Literatur wird häufig beschrieben, dass die CRMO-Herde im konventionellen Röntgen, abhängig vom Krankheitsstadium verschieden imponieren [24, 37]. Zu Beginn der Symptomatik zeigen Röntgenaufnahmen Osteolysen wie bei einer akuten Osteomyelitis. Bei Fortschreiten der Erkrankung wird das röntgenologische Bild vielseitig und kann Sklerose, Knochendestruktionen und Hyperostosen, sowie eine Kombination aus diesen Veränderungen aufweisen [37, 24].

In der Arbeit von Jansson et al. wird diskutiert, dass zu Beginn der Erkrankung bzw. der Beschwerdesymptomatik das konventionelle Röntgen eventuell keinen pathologischen Befund zeigt, wenn die Beschwerdedauer kürzer als 3 Wochen ist [30].

Auf Grund der Unsicherheit, die bezüglich der Spezifität und Sensivität der Röntgendiagnostik bei CRMO herrscht, sollte eine weiterführende Diagnostik mittels MRT erfolgen.

Ganzkörperuntersuchungen

Die Literatur ist sich einig, dass bei der CRMO Ganzkörperuntersuchungen zur Detektion von multifokalen Herden und sogenannten silenten Herden sinnvoll und nötig sind [37, 15, 8, 28, 24].

Früher war der Standard für Ganzkörperuntersuchungen die Knochenszintigraphie, jedoch wird in neueren Studien der Vorteil des Ganzkörper-MRT im Gegensatz zur Szintigraphie aufgezeigt und es wird zusehends dazu übergegangen, MRT statt Szintigraphie bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle der CRMO zu empfehlen [37, 15, 43]. Folgende Vorteile des GK-MRT gegenüber der Szintigraphie konnten aufgezeigt werden.

Fritz et al. führten an, dass das GK-MRT einen Vorteil bei der Darstellung von morphologischen Details der detektierten Läsionen hat, wohingegen bei der Szintigraphie diagnostische Schwierigkeiten auftreten könnten, da bekanntlich bei der Szintigraphie Radionuklide physiologischerweise von den Metaphysen der Röhrenknochen aufgenommen werden und somit ein falsch positives Ergebnis zeigen könnten. Des Weiteren stellen die Autoren fest, dass das GK-MRT die Möglichkeit bietet, auch andere Organsysteme außerhalb des Knochenskeletts

zu beurteilen, was mit der Szintigraphie nicht möglich ist [15].

Girschick et al. stellten fest, dass die hohe anatomische Auflösung von MRT einen signifikanten diagnostischen Vorteil gegenüber der Szintigraphie darstellt [20].

Des Weiteren wird in der Literatur aufgeführt, dass vom MRT keine Strahlenbelastung wie bei der Szintigraphie ausgeht, somit also auch mehrere Untersuchungen im Rahmen von Verlaufskontrollen ohne weiteres vertretbar sind [17, 28, 37, 15, 43]. Im Rahmen von Studien wurden MRT und Szintigraphie auf die Genauigkeit und Zuverlässigkeit bei der Darstellung von CRMO-Herden untersucht, dabei wurde festgestellt, dass bei der Diagnose der Osteomyelitis, insbesondere auch der chronischen Osteomyelitis, die Szintigraphie eine Sensitivität von 61% und eine Spezifität von 33% aufzeigt, wo hingegen das nicht verstärkte MRT eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 53% aufweist. Das fettsupprimierende und kontrastmittelverstärkte MRT zeigt sogar eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 93% [44].

Jurik et al. konnten feststellen, dass CRMO-Herde der Röhrenknochen und der Wirbelsäule im MRT ein charakteristisches Bild zeigen, weshalb dieses bildgebende Verfahren die Diagnose stützt. Die Kernspintomographie ist bei der skeletalen Komponente der CRMO ein verlässliches Mittel, um die Ausmaße und die Aktivität der Herde beurteilen zu können. Des Weiteren kann man mit der GK-MRT eitrige Prozesse im Knochen und den Weichteilen ausschließen. Zusätzlich ist die Methode sehr effektiv um geeignete Stellen für eine Knochenbiopsie zu finden [32].

Auch unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das Ganzkörper-MRT bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der CRMO, die Knochenszintigraphie abgelöst hat.

4.3 Lokalisationen von CRMO-Herden

In unserer Arbeit stand als bildgebendes Verfahren das Ganzkörper-MRT im Vordergrund. Alle 39 Patienten wurden mittels GK-MRT sowohl bei der initialen Diagnostik als auch im Rahmen von Verlaufskontrollen untersucht. Naturgemäß ist

diese Methode geeignet, multifokale Herde innerhalb und außerhalb des Skelettsystems darzustellen. Somit können Aussagen über häufige Lokalisation der Herde innerhalb des Skeletts gemacht werden [17, 15].

Früher wurde angenommen, dass am häufigsten die langen Röhrenknochen und die Clavicula von der CRMO betroffen sind [17, 20, 7]. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass am häufigsten die Wirbelsäule, das Becken und die unteren Extremitäten befallen sind [37, 29]. Diese neueren Erkenntnisse stimmen mit unseren Feststellungen überein. Die meisten Herde konnten bei unseren Patienten im Becken, mit 17,2% aller Herde, gefolgt von Femur und Tibia mit jeweils 16,4% der Herde, Wirbelsäule 13,4% und Sacrum und Ileosakralgelenken mit 11,3% der Herde festgestellt werden. Der früher als häufig beschriebene Befall der Clavicula wurde in unserer Studie bei 3 von 39 Patienten festgestellt und machte nur 1,6% aller Herde aus. Jansson et al. kamen in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Sie stellten 30% aller Herde in der Wirbelsäule fest. Die Wirbelsäule war in dieser Studie somit die häufigste Lokalisation für CRMO-Herde, gefolgt von Tibia mit 15%, Femur 11% und Becken 11% aller Herde, die Clavicula war mit 5% der Herde weniger häufig betroffen [29]. Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse, die Girschick et al. in ihrer Studie präsentierten. Hier wird das Sprunggelenk mit 33% der Herde als häufigste Lokalisation beschrieben, gefolgt von der Clavicula mit 24%, Calcaneus 19% und Femur 17% aller Herde. In der Wirbelsäule wurden 2% der Herde festgestellt [20]. Zu erklären sind diese Unterschiede eventuell durch die kleine Fallzahl, andere Auswahlkriterien für das Kollektiv oder andere Patientenkollektive die den Analysen zu Grunde liegen. Weder bei den von uns untersuchten Patienten noch bei anderen Veröffentlichungen konnte ein Herd in den Schädelknochen außer der Mandibula nachgewiesen werden.

Somit ist festzuhalten, dass entgegen früherer Annahmen die Wirbelsäule häufig von der CRMO befallen ist. Ein Befall der Schädelknochen außerhalb der Mandibula macht die Diagnose einer CRMO sehr unwahrscheinlich.

4.4 Extraossäre Herde und CRMO assoziierte Erkrankungen

Es wurde beobachtet, dass die CRMO gehäuft mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sowie Autoimmunerkrankungen assoziiert ist. Manche Autoren sind der Meinung, die CRMO sei die kindliche Form des SAPHO-Syndroms (Synovitis, Acne, Pustulose, Hyperostose, Osteitis) [20, 17, 29, 34]. Als weitere assoziierte Erkrankungen sind Palmoplantare-Pustulose, Psoriasis, das Sweet-Syndrom, Acne fulminans, Pyoderma gangrenosum, Takayasu-Arteritis, Wegener Granulomatose, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beschrieben worden [20, 3, 17, 50, 37, 24, 38, 40]. In unserer Arbeit konnten wir in Übereinstimmung mit der Literatur feststellen, dass ein Patient zusätzlich eine Palmoplantare Pustulose aufwies.

Bei zwei unserer Patienten konnten extraossäre CRMO-Herde mittels Ganzkörper-MRT in der Lunge nachgewiesen werden. Lungenbefall bei CRMO wurde in der Literatur in Einzelfällen schon von Kerem et al. 1989, Ravelli et al. 1995 und Uhl et al. 1995 beschrieben [36, 46, 53].

4.5 Unifokalität vs. Multifokalität

Bei den 39 von uns untersuchten Patienten konnten bei 37 (94,8%) Patienten mehrere Herde festgestellt werden, nur bei 2 (5,2 %) der Patienten konnte nur ein Herd festgestellt und damit ein unifokaler Befall gezeigt werden. Damit ist der unifokale Befall bei der CRMO deutlich seltener als der multifokale Befall. Ganz im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Girschick et al.: bei den in dieser Studie untersuchten 30 Patienten wiesen 12 (40%) einen unifokalen Befall auf und 18 (60%) der Patienten einen multifokalen Befall auf [20]. Jansson et al. stellten bei den 89 von ihnen untersuchten Patienten bei 17 (19,1%) einen unifokalen Befall und bei 72 (80,9%) einen multifokalen Befall fest [29]. Bei der Studie von Fritz et al. wiesen alle 13 Patienten multifokale Herde auf [15]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass ein multifokaler Befall bei der CRMO wesentlich häufiger

vorkommt als ein unifokaler.

4.6 Histologie

Wie bereits oben aufgeführt ist die Diagnose der CRMO eine Ausschlussdiagnose ist. Die Diagnostik umfasst eine Vielzahl von Differentialdiagnosen. Zur Diagnosesicherung wird deswegen die Biopsie von radiologisch festgestellten CRMO- Herden zum Ausschluss von Malignität und den oben beschriebenen Krankheitsbildern empfohlen. Laut Literatur sollte das gewonnene Biopsat nicht nur histologisch untersucht, sondern auch eine erweiterte bakteriologische Untersuchungen veranlasst werden [20].

Typischerweise ist in der Histologie von CRMO-Herden eine unspezifische Entzündung mit verschiedenen Entzündungszellen wie Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und Monozyten zu sehen. Im Anfangsstadium der Erkrankung sind im Biopsat mehr Granulozyten zu sehen und später zeigt sich ein von Lymphozyten und Plasmazellen geprägtes Bild [20, 17, 37, 15, 29, 24]. In unserer Studie wurden bei 32 von 39 Patienten Biopsien durchgeführt. Bei 7 Patienten wurde auf Grund von Besserung der Symptomatik oder rückläufigen MRT-Befunden auf eine Biopsie verzichtet.

In Übereinstimmung mit der Literatur ergab die histologische Untersuchung der Biopsate eine unspezifische Entzündungsreaktion mit einem zumeist gemischtzelligen Bild (41,9%), gefolgt vom einem lympho-plasmazellulären (12,9%), granulozytären (6,4%), rundzelligen (6,4%) oder plasmazellulären (3,2%) Bild. Bei 3 Patienten ergab die Histologie einen Normalbefund, und bei 2 Patienten konnte eine reaktive periostale Reaktion ohne Entzündungszellen festgestellt werden. Letztere Ergebnisse können eventuell mit dem Zeitpunkt der Biopsieentnahme in einem späten Stadium der Erkrankung erklärt werden. Ein Keimnachweis konnte definitionsgemäß in keinem der Fälle geführt werden.

In der Literatur ist zunehmend beschrieben, dass auf Grund der oben aufgezeigten, oft unspezifischen und uneinheitlichen, histologischen Ergebnissen eine Biopsie in unklaren Fällen vor allem zum Ausschluss von Malignität und bakteri-

ellen Entzündungen durchgeführt werden sollte und weniger zum Nachweis einer CRMO [15, 28].

Fritz et al. führten im Rahmen ihrer Studie bei 4 Patienten auf Grund der Ganzkörper-MRT-Darstellung, der klinischen Befunde und der Laborparameter keine invasive Biopsie durch [15]. Es wird in ihrer Arbeit die These aufgestellt, dass durch die GK-MRT die CRMO diagnostiziert werden kann und somit eine invasive offene Biopsie vermieden werden kann [15]. In unserer Studie wurde in Übereinstimmung mit Fritz et al. bei 7 Patienten auf eine Biopsie verzichtet und die Diagnose wurde auf Grund des GK-MRT Befundes und der klinischen Symptomatik gestellt.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die CRMO keine seltene Erkrankung ist. Mädchen sind bis zu doppelt so häufig wie Jungen von der CRMO betroffen. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt bei 10-11 Jahren. Das Leitsymptom der CRMO ist der lokalisierte Schmerz häufig einhergehend mit Schwellungen und Bewegungseinschränkungen. Das Auftreten von Fieber ist bei der CRMO eher untypisch. Die Entzündungsparameter CRP, BSG und Leukozyten sind zumeist unspezifisch, oft nur geringfügig erhöht, und können auch im Normbereich liegen. Die Diagnose der CRMO ist eine Ausschlussdiagnose. Ganzkörperuntersuchungen mittels Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigraphie können multifokale Herde und auch silente Herde aufzeigen. Dabei ist aber das Ganzkörper-MRT der Szintigraphie auf Grund der fehlenden Strahlenbelastung und der Möglichkeit andere Organsysteme mit besserer Auflösung darstellen zu können, mittlerweile weit überlegen.

Die häufigsten Lokalisationen für CRMO-Herde sind die Wirbelsäule, das Becken und die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten, Femur und Tibia. Multifokalität ist deutlich häufiger als Unifokalität. Die planen Schädelknochen sind praktisch nie befallen.

Die CRMO kann mit Hautmanifestationen wie der Palmoplantaren Pustulose, der Psoriasis, dem Sweet-Syndrom und Acne fulminans sowie mit entzündlichen Darmerkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa einhergehen. Auch in der Lunge können extraossäre Herde auftreten.

Biopsien mit histologischen und bakteriellen Untersuchungen können helfen, Malignität und eine bakterielle Osteomyelitis auszuschließen. Das histologische Bild bei der CRMO weist eine unspezifische Entzündung mit Lymphozyten, Plasma-

zellen und Granulozyten auf.

In der hier vorliegenden Arbeit konnten die folgenden Punkte der Zielsetzung beantwortet werden:

Das GK-MRT hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der CRMO. Dabei sind die Detektion von multifokalem Befall, von silenten und extraossären Herden und der problemlose Einsatz bei der Verlaufskontrolle hervor zu heben. Nach unserer Meinung sollte besonders bei Kindern und Jugendlichen die strahlenbelastende Szintigraphie unter dieser Differentialdiagnose nicht mehr durchgeführt werden.

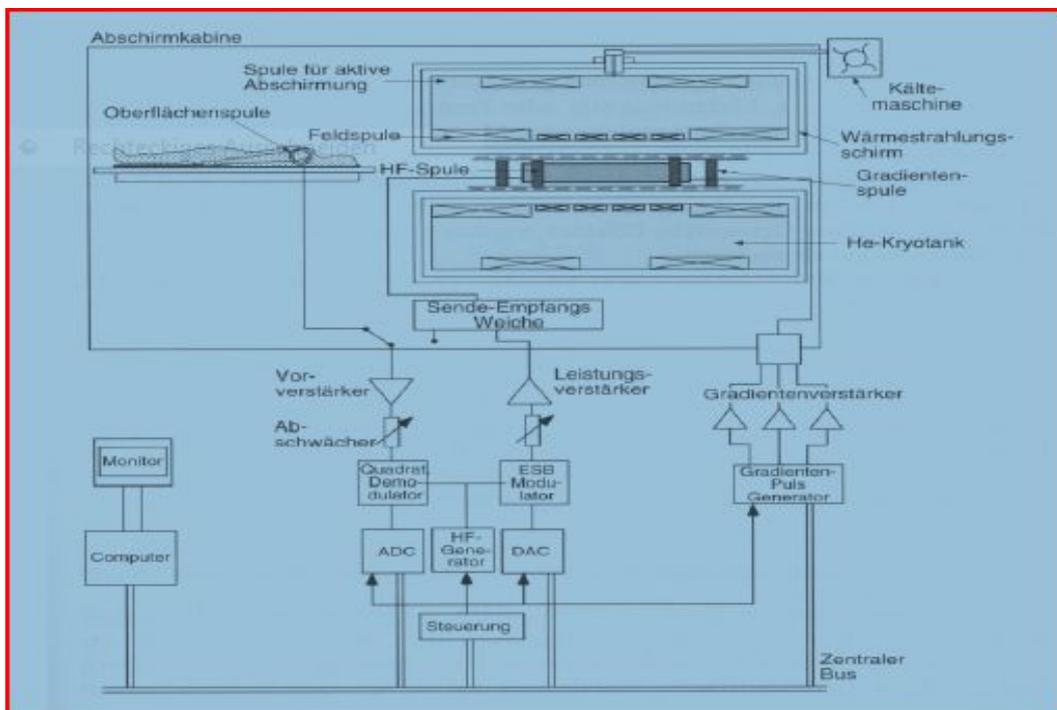
6 Abbildungen und Tabellen

Abbildung 6.1: Achieva 3.0T X-series MRI



Diese Abbildung zeigt den Phillips Achieva 3.0T X-series Magnetresonanztomographen.
www.healthcare.philips.com

Abbildung 6.2: MRT [11]



Diese Abbildung ist eine schematische Darstellung der Funktionsweise eines MRT.

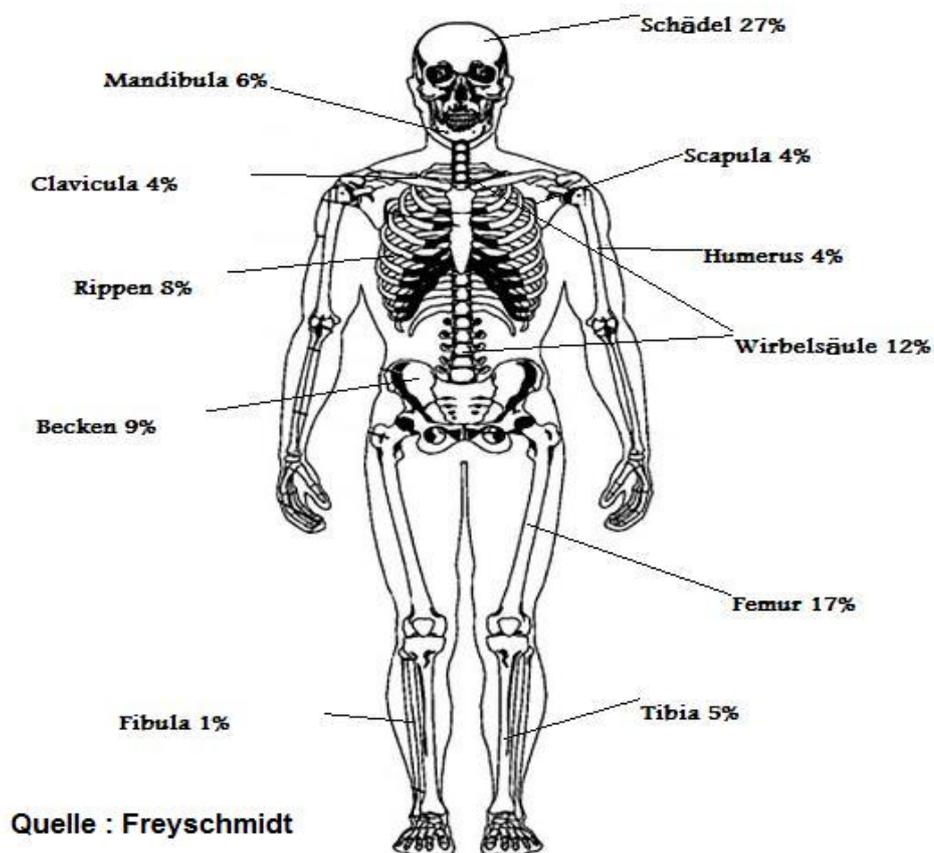
Abbildung 6.3: CRMO Herd Wirbelsäule



Diese Abbildung beschreibt eine MRT-Darstellung eines CRMO-Herdes der Wirbelsule.

Abbildung 6.4: Verteilung der Herde beim eosinophilen Granulom [14]

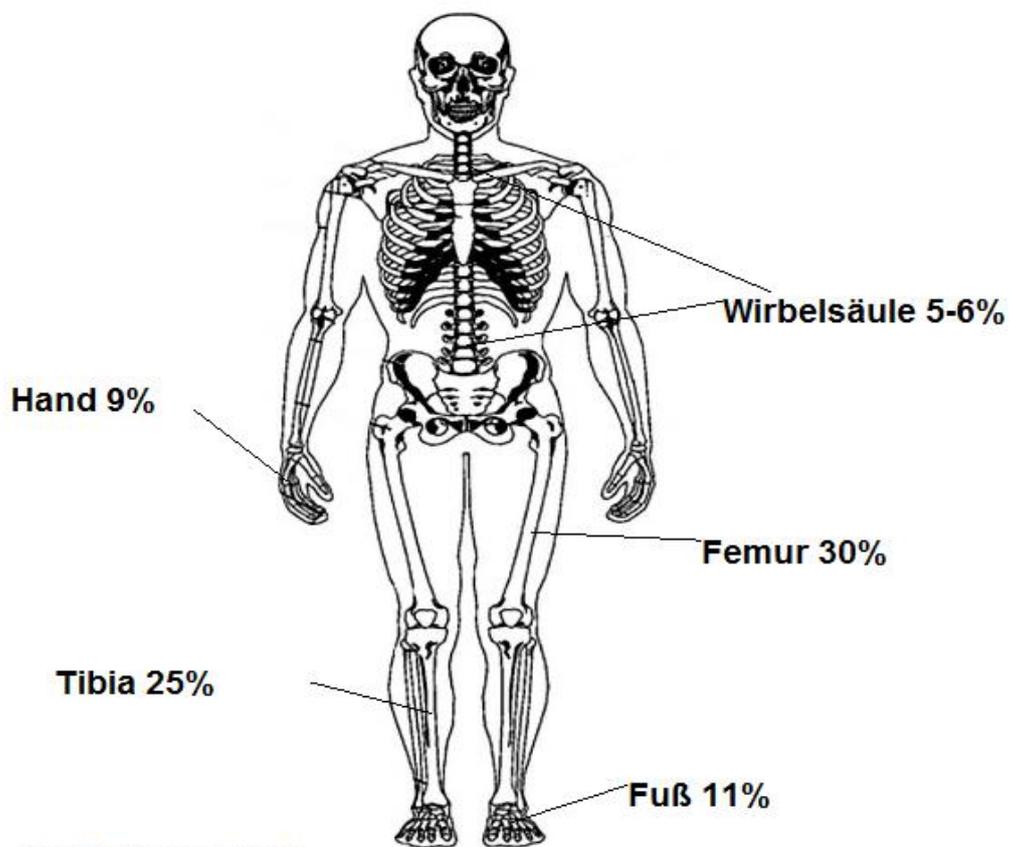
Verteilung der Herde beim eosinophilen Granulom



Diese Abbildung stellt die prozentuale Verteilung der Knochenherde beim eosinophilen Granulom dar.

Abbildung 6.5: Verteilung der Herde beim Osteoidosteom [14]

Verteilung der Herd beim Osteoidosteom



Quelle: Freyschmidt

Diese Abbildung stellt die prozentuale Verteilung der Knochenherde beim Osteoidosteom dar.

Tabelle 6.1: Verlaufsmerkmale

Patient 3	Initial	Verlaufsk.	Patient 4	Initial	Verlaufsk.
Prox. Femur li.		<	Femurcondylus li.		o
Prox. Femur re.		<	Os ischi medial re.		<
Dist. Femur re.		<	Os ischi lateral re.		<
Dist. Femur li.		<	Talus re.		<
Os ischi re.		o	Os naviculare re.	o	o
Os ischi li.		o			
Prox. Tibia re.		<	Patient 7	Initial	Verlaufsk.
Prox. Tibia li.		<			
Clavicula		o	Os ilium re.		>
Acromion		o	Ulna re.		<
Os ilium re.		<	Humeruskopf re.	o	
Os ilium li.		<	Tibiaplateau li.	o	
Spina iliaca superior post. re.		o	Tibiaschaft li.	o	
Os sacrum		o	Tibiaschaft re.	o	
Humerusepiphyse re.		o			
Humerusepiphyse li.		o			
Humeruskopf li.	o				
Os cuneiforme medial li.	o				
Patient 8	Initial	Verlaufsk.	Patient 12	Initial	Verlaufsk.
Os sacrum re.		o	Scapula re.		o
Os sacrum li.		o	Scapula li		o
Trochanter major re.		o	BWK7		o
Trochanter major li.		<	10. Rippe li.		o
Femurmetaphyse re.		o	Sacrumflgel re.		<
Os pubis re.		o	Os ischi li.		<
Os pubis li.		o	Femurmetaphyse re.		<
Synchondrose re.		o	Femurmetaphyse li.		<
Synchondrose li.		o	Tibiametaphyse li.	o	
Lungenmittellappen re.		o	Tibiaepiphyse li.	o	
Fibulaepiphyse re.	o		Fibulametaphyse re.	o	
			Fibulametaphyse li.	o	

Patient 13	Initial	Verlaufsk.	Patient 14	Initial	Verlaufsk.
Humerusmetaphyse re.	I	<	Tibiaschaft re.	I	<
HWK6	I	<	Tibiaschaft li.	I	<
BWK6	I	<	Prox. Tibiametaphyse re.	I	<
BWK7	I	<	Prox. Tibiametaphyse li.	I	<
BWK10	I	<	Dist. Femurmetaphyse re.	I	<
SWK2	I	<	Dist. Femurmetaphyse li.	I	<
Acetabulum re.	I	>	Prox. Femurdiaphyse li.	I	<
Acetabulum li.	I	>	Humerus re.	o	I
Masa lateralis Os sacrum li.	I	>	Ulna re.	o	I
Masa lateralis Os sacrum re.	I	>			
Tibiametaphyse li.	I	>			
Os ilium re.	o	I			
Scapula li.	o	I			

Patient 15	Initial	Verlaufsk.	Patient 19	Initial	Verlaufsk.
HWK4	I	=	Os ilium li.	I	=
HWK5	I	=	Prox. Tibia li.	I	=
Os ilium li.	I	<	Dist. Femurepiphyse li.	o	I
Tibiametaphyse re.	o	I	Tibiadiaphyse re.	o	=
Tibiametaphyse li.	o	I	Tibiametaphyse re.	o	=
S2 li.	o	I	Dist. Femurepiphyse re.	I	0
S1 re.	o	I			

Patient 20	Initial	Verlaufsk.	Patient 26	Initial	Verlaufsk.
BWK9	I	=	Os sacrum 1 li.	I	>
Dist. Tibiadiaphyse re.	o	I	Os sacrum 3 Mitte	I	=
Metatarsalia li.	I	<	Os sacrum 4 Mitte	I	=
Prox. Tibiaepiphyse re.	I	<	BWK8	I	o
Tibiaschaft re.	I	<	Dist. Tibiametaphyse li.	I	=
Prox. Fibulametaphyse li.	I	<	Dist. Tibiametaphyse re.	I	=
Dist. Femurmetaphyse li.	I	<	Os naviculare re.	I	
Femurepiphyse li.	I	<	BWK9	I	o
			BWK11	I	o

Patient 29	Initial	Verlaufsk.	Patient 33	Initial	Verlaufsk.
BWK5	I	>	6. Rippe re.	I	<
BWK6	I	o	Prox. Tibiaepiphyse li.	I	=
BWK7	I	<	Prox. Tibiametaphyse li.	I	>
BWK8	I	=	Prox. Femur re.	I	<
LWK1	I	o	Trochanter major re.	I	<
LWK2	I	>	Os ischi li.	I	<
			Acetabulum li.	I	<
			Dist. Tibiametaphyse re.	I	>
			Prox. Femur li.	I	<
			Dist. Tibia li.	I	>
			Lungenunterlappen re.	I	o
			Fibulametaphyse re.	o	I

Patient 38	Initial	Verlaufsk.
Os sacrum li.	I	>
Femurschaft li.	I	=
Femurschaft re.	I	=
Tibiaschaft li.	I	<
Tibiaschaft re.	I	<
Masa lateralis Os sacrum re.	o	I
Prox Tibiaepiphyse li.	o	I

Anmerkungen:

Verlaufsk. = Verlaufskontrolle

I - Herd vorhanden

o - Herd nicht oder nicht mehr vorhanden

< - MRT-Signal oder Herdgre haben abgenommen

> - MRT-Signal oder Herdgre haben zugenommen

= - MRT-Signal oder Herdgre sind unverändert

Diese Tabelle beinhaltet den Vergleich der CRMO-Herde bei Erstdiagnose und 1-Jahreskontrolle für das untersuchte Patientenkollektiv.

Literaturverzeichnis

- [1] S.E. Anderson, P. Heini, M.J. Sauvain, and E. Stauffer. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis of childhood first presenting with isolated primary spinal involvement. *Skeletal Radiol*, 32(6):328–36, Juni 2003.
- [2] Y.W. Bahk. *Combined Scintigraphic and Radiographic Diagnosis of Bone and Joint Disease*. Springer Verlag New York, 1996.
- [3] B. Björkstén, K.H. Gustavson, B. Eriksson, H. Lindholm, and S. Nordström. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J. Pediatr.*, 93:227–231, 1978.
- [4] R.D. Boutin and D. Resnick. The sapho syndrome: An evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. *AJR Am J Roentgenol.*, 170:585–91, 1998.
- [5] A.J. Carr, W.G. Cole, D.M. Robertson, and C.W. Chow. Chronic multifocal osteomyelitis. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 75(4):582–91, Juli 1993.
- [6] R. Damadian. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171(976):1151–3, Mrz 1971.
- [7] K. Darge, D. Jaramillo, and M.J. Siegel. Whole-body mri in children: current status and future applications. *Eur J Radiol*, 68(2):289–98, November 2008.
- [8] J. Demharter, K. Bohndorf, W. Michl, and H. Vogt. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a radiological and clinical investigation of five cases. *Skeletal Radiol.*, 26(10):579–88, Oktober 1997.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie. Leitlinie osteomyelitis. *AWMF Leitlinien-Register Nr. 006/079*, 2002.
- [10] A. Deutschmann, C.J. Mache, K. Bodo, D. Zebedin, and E. Ring. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factoralpha blockage. *Pediatrics*, 116(5):1231–3, November 2005.
- [11] O. Dössel. *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Springer Verlag Berlin, 2000.
- [12] K. Dresing and K.M. Stürmer. Diagnosis and therapy of pediatric and juvenile hematogenous osteomyelitis. *Unfallchirurg*, 101(9):662–73, September 1998.
- [13] J.W. Earwaker and A. Cotton. Sapho: Syndrome or concept? imaging findings. *Skeletal Radiol.*, 32:311–27, 2003.

- [14] Freyschmidt. *Handbuch diagnostische Radiologie*. Springer Verlag, 2005.
- [15] J. Fritz, N. Tzaribatchev, C.D. Claussen, J.A. Carrino, and M.S. Horger. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Comparison of whole-body mr imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology*, 252(3):842–51, September 2009.
- [16] H.J. Girschick, H.I. Huppertz, and D. Harmsen. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol*, 30:5965, 1999.
- [17] H.J. Girschick, R. Krauspe, A. Tschammler, and H.I. Huppertz. Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Pediatr.*, 157(1):28–33, Januar 1998.
- [18] H.J. Girschick, E. Mornet, M. Beer, M. Warmuth-Metz, and P. Schneider. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr*, 23(7):3, Januar 2007.
- [19] H.J. Girschick, P. Raab, and S. Kirschner. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: long term follow up and treatment of relapses. *Arthritis Rheum*, 44:272, 2001.
- [20] H.J. Girschick, P. Raab, S. Surbaum, A. Trusen, S. Kirschner, and P. Schneider. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*, 64(2):279–85, Feb 2005.
- [21] H.J. Girschick, C. Zimmer, G. Klaus, K. Darge, A. Dick, and H. Morbach. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 3(12):733–8, December 2007.
- [22] H. Gleeson, E. Wiltshire, J. Briody, J. Hall, J. Chaitow, D. Sillence, C. Cowell, and C. Munns. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol*, 35(4):707–712, April 2008.
- [23] H. Günther. 40 Jahre kernresonanz- zum jubiläum einer folgenreichen entdeckung. *Chemie in unserer Zeit*, 20:173–177, 1986.
- [24] W. Handrick, D. Hörmann, and A. Voppmann. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis report of eight patients. *Pediatr Surg Int.*, 13(3):195–8, Dezember 1998.
- [25] G. Hayem and K. Bouchaud-Chabot, A. Benali. Sapho syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.*, 29:15971, 1999.
- [26] A.M. Huber, P.Y. Lam, and C.M. Duffy. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr*, 2(2):198–203, August 2002.

- [27] K.J. Isselbacher. *Harrisons Innere Medizin*. Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin, 1995.
- [28] A. Jansson, V. Jansson, and A. von Liebe. Pediatric osteomyelitis. *Orthopaede*, 38(3):283–94, Mrz 2009.
- [29] A. Jansson, E.D. Renner, J. Ramser, and A. Mayer. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology*, 46(1):154–60, Januar 2007.
- [30] A.F. Jansson, T.H. Müller, L. Gliera, D.P. Ankerst, U. Wintergerst, B.H. Belohradsky, and V. Jansson. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum.*, 60(4):1152–9, April 2009.
- [31] A.G. Jurik. Chronik recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Muskuloskelet Radiol*, 8(3):243–53, Sep 2004.
- [32] A.G. Jurik and N. Egund. Mri in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol.*, 26(3):230–8, April 1997.
- [33] M.F. Kahn. Psoriatic arthritis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 5:428–35, 1993.
- [34] M.F. Kahn. Current status of the sapho syndrome. *Presse Med*, 24:338– 40, 1995.
- [35] M.F. Kahn and A.M. Chamot. Sapho syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 18:225–46, 1992.
- [36] E. Kerem, D. Manson, R.M. Laxer, H. Levison, and B.J. Reilly. Pulmonary association in a case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Pulmonol*, 7(1):55–8, 1989.
- [37] G. Khanna, T.S. Sato, and P. Ferguson. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics*, 29(4):1159–77, Juli 2009.
- [38] S.M. King, R.M. Laxer, D. Manson, and R. Gold. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a noninfectious inflammatory process. *Pediatr Infect Dis J*, 6:907–911, 1987.
- [39] P.C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions. examples employing nuclear magnetic resonance. *Clin Orthop Relat Res.*, 244:3–6, Juli 1989.
- [40] R.M. Laxer, A.D. Shore, and D. Manson. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and psoriasis: a report of a new association and review of related disorders. *Semin Arthritis Rheum*, 17:260–270, 1988.
- [41] R.J. Macchia, J.E. Termine, and C.D. Buchen. Raymond v. damadian, m.d.: magnetic resonance imaging and the controversy of the 2003 nobel prize in physiology or medicine. *J Urol*, 178:783–5, September 2007.

- [42] Karageorgos Matzaroglou Ch, Velissaris D. A sapho syndrome diagnosis and treatment: Report of five cases and review of the literature. *Open Orthop J.*, 3:100–6, November 2009.
- [43] H.J. Mentzel, K. Kentouche, D. Sauner, C. Fleischmann, S. Vogt, D. Gottschild, F. Zintl, and W.A. Kaiser. Comparison of whole-body stir-mri and 99mtc-methylene- diphosphonate scintigraphy in children with suspected multifocal bone lesions. *Eur Radiol*, 14(12):2297–302, Dezember 2004.
- [44] W.B. Morrison, M.E. Schweitzer, G.W. Bock, D.G. Mitchell, E.L. Hume, M.N. Pathria, and D. Resnick. Diagnosis of osteomyelitis: utility of fat-suppressed contrastenhanced mr imaging. *Radiology*, 189(1):251–7, Oktober 1993.
- [45] Willibald Pschyrembel. *Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 261. Auflage*. Walter de Gruyter, 2007.
- [46] A. Ravelli, G.L. Marseglia, and S. Viola. A chronic recurrent multifocal osteomyelitis with unusual features. *Acta Paediatr*, 84(2):222–5, Februar 1995.
- [47] T. Reinehr, G. Bürk, E. Michel, and W. Andler. Chronic osteomyelitis in childhood: is surgery always indicated? *Infection*, 28(5):282–6, September 2000.
- [48] J. Rudolph. *Kernmagnetische Resonanz. Physikalische Methoden in der Chemie*. VCH Verlag. Weinheim, 1985.
- [49] F. Schilling. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (crmo). *Rofo.*, 168(2):115–27, Februar 1998.
- [50] F. Schilling and E. Märker-Hermann. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: entheropathic crmo. *Z Rheumatol*, 62(6):527–38, Dezember 2003.
- [51] F. Schilling and A.D. Wagner. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? a preliminary report. *Z Rheumatol.*, 59(5):352–3, Oktober 2000.
- [52] P.J. Simm, R.C. Allen, and M.R. Zacharin. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr.*, 152(4):571–5, April 2008.
- [53] M. Uhl, M. Leichsenring, and B. Krempien. Chronically recurring multifocal osteomyelitis. *Rofo.*, 162(6):527–30, Juni 1995.
- [54] Weishaupt, Köchli, and Marincek. *Wie funktioniert MRI*. Springer-Verlag, 2006.

7 Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater Professor Dr. med. Dannecker, der mich immer wieder motivierte und in unzähligen Gesprächen sehr wertvolle Hilfestellungen für das Gelingen meiner Doktorarbeit gegeben hat.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Hospach, der sich regelmäßig sehr viel Zeit genommen hat, meine Daten sowie Fragen zu Patienten und Doktorarbeit mit mir durchzugehen. Ohne ihn wäre diese Doktorarbeit wohl nie vollendet worden.

Auch möchte ich mich bei allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Olgahospital Stuttgart insbesondere Frau Dr. med v. Kalle, Herrn Dr. med. Langendörfer und den sehr netten Mitarbeiterinnen des Archievs, die mir bei meiner endlosscheinenden Aktenrecherche sehr geholfen haben, bedanken.

Das größte Dankeschön möchte ich meiner Familie aussprechen, denen ich diese Doktorarbeit widme. Ihre Unterstützung während meines gesamten Lebens und insbesondere im Studium war von unschätzbaren Wert für mich. Alles was ich geschafft habe, wäre ohne diese besonderen Menschen nicht möglich gewesen. Sie standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite und haben mich bei Allem was ich vorhatte unterstützt und gefördert.

Mein Dank gilt auch meiner Partnerin die stets an meiner Seite ist, mich fördert und mir eine Stütze und Motivation in allen Lebenslagen ist.

Last but not least ein herzliches Dankeschön an Frau Dr. Kathrin Nies, die meine Doktorarbeit durch Korrekturlesen und Hilfestellung in Layoutfragen bereichert hat.

8 Lebenslauf

Norbert Heim

Trautäckerstr. 4
70567 Stuttgart
Tel. 0172 / 76 44 937
E-Mail: NorbertHeim@gmx.de

■ **Persönliche Daten**

Geburtsdatum: 24.03.1981
Geburtsort: Neustadt (Rumänien)
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: ledig

■ **Schulbildung**

1987 - 1991 Salzäcker Grundschule Stuttgart-Möhringen
1991 - 2000 Königin-Charlotte-Gymnasium Stuttgart

■ **Studium**

Okt. 2001 - Okt. 2002 Medizinstudium an der Medizinischen und Pharmazeutischen Universität Klausenburg (Rumänien)
Apr. 2003 - März 2005 Medizinstudium an der TU Dresden
Apr. 2005 - Juni 2009 Medizinstudium an der Eberhard Karls Universität Tübingen
Juli. 2006 - heute Doktorarbeit im Olgahospital Stuttgart mit dem Thema:
"Stellenwert der Ganzkörper-MRT bei Kindern und Jugendlichen mit einer Chronischen Nichtbakteriellen Osteomyelitis"

■ Praktische Erfahrungen

Juli 2000 - Mai 2001	Zivildienst auf der Jugendfarm Echterdingen
Okt. 2002 - Dez. 2002	Pflegepraktikum im Olgahospital Stuttgart Station für Orthopädie und HNO
März 2006 - Apr. 2006	Famulatur im Katharinenhospital Stuttgart Klinik für Innere Medizin
Sept. 2006 - Okt. 2006	Famulatur im Olgahospital Stuttgart Klinik für Allgemeine Pädiatrie
März 2007 - Apr. 2007	Famulatur in der Orthopädischen Praxis Dr. med. Renner in Augsburg
Sept. 2007 - Okt. 2007	Famulatur im Olgahospital Stuttgart Orthopädische Klinik
Feb. 2008 - Jan. 2009	Praktisches Jahr 1. Tertial: Innere Medizin Krankenhaus Bad Cannstatt 2. Tertial: Allgemein- und Unfallchirurgie Krankenhaus Bad Cannstatt 3. Tertial: Orthopädie Universitätsklinikum Tübingen
23. Juni 2009	Staatsexamen in Medizin

■ Berufliche Laufbahn

Sept. 2009 - April 2010	Assistenzarzt in der Unfallchirurgie im Katharinenhospital Stuttgart
April 2010 - Okt. 2010	Rotationsassistenz in der Gefäßchirurgie im Katharinenhospital Stuttgart
Okt. 2010 - April 2011	Rotationsassistenz in der Allgemein- und Viszeralchirurgie im Katharinenhospital Stuttgart
April 2011 - heute	Assistenzarzt in der Unfallchirurgie im Katharinenhospital Stuttgart

Stuttgart, den 5. April 2011