

**Aus der
Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. N. Wülker**

**Wirbelsäulenbefall bei Multiplem Myelom -
Zusammenhang zwischen Art und Größe der Osteolysen,
sowie dem Frakturrisiko**

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

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

**vorgelegt von
Nicola Lostritto
aus
Piedimonte-Matese/Italien
2011**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. T. Kluba

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Horger

Meinen Eltern

Mario Lostritto

und

Maria Guarnieri

gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite	1
1.1.	Monoklonale Gammopathie		1
1.1.1.	Definition		1
1.1.2.	Mögliche Ursachen monoklonaler Gammopathien		2
1.2.	Das Multiple Myelom (M. Kahler, Plasmozytom)		2
1.2.1.	Definition		2
1.2.2.	Epidemiologie		3
1.2.3.	Ätiologie und Risikofaktoren		3
1.2.4.	Pathogenese		4
1.2.5.	Diagnosekriterien		8
1.2.6.	Stadieneinteilung		8
1.2.7.	Überleben nach ISS		11
1.2.8.	Klinik des Multiplen Myeloms		11
1.2.9.	Diagnostik		13
1.2.9.1.	Labordiagnostik		13
1.2.9.2.	Bildgebende Diagnostik		15
1.2.9.3.	Knochenmarksbiopsie		17
1.2.10.	Komplikationen des Multiplen Myeloms		18
1.2.11.	Verlauf und Prognose		20
1.2.12.	Therapie		20
1.2.13.	Behandlung des solitären Plasmozytoms		25
1.2.14.	Behandlung bei Knochenbefall		25
2.	Patienten und Methoden		28
2.1.	Patientenkollektiv		28
2.2.	Datenerhebung		28
2.3.	RIS, PACS, MagicWeb & gapit![java]		29
2.3.1.	RIS		29
2.3.2.	PACS		29
2.3.3.	MagicWeb & gapit![java]		30

2.4.	Untersuchungsparameter	31
2.5.	Untersuchungsablauf	35
2.6.	Statistik	39
2.6.1.	Software und Zielvariablen	39
2.6.2.	Graphische Darstellung	39
2.6.2.1.	Fehlerbalken	40
2.6.2.2.	Kaplan-Meier-Kurve	40
2.6.3.	Analyse	40
2.6.3.1.	Log-Rank-Test	40
2.6.3.2.	Wilcoxon-Test	41
2.6.3.3.	Maximum-Likelihood-Methode	41
2.6.3.4.	Likelihood-Ratio-Test (Likelihood-Quotienten-Test)	41
2.6.3.5.	Chi-Quadrat-Test nach Pearson	42
3.	Ergebnisse	43
3.1.	Überschreitungswahrscheinlichkeit bei max. Beobachtungszeit	43
3.2.	Überschreitungswahrscheinlichkeit Volumen Osteolysen	44
3.3.	Verteilung der Intervall dT	45
3.4.	Verteilung der Frakturen in Bezug auf die Zeitpunkte (patterns)	46
3.5.	Frakturfreie Beobachtung zur Risikozeit	47
3.6.	Risikoanalyse	47
3.6.1.	Höhenverteilung der Osteolysen mit Fraktur	48
3.6.2.	Position	50
3.6.3.	Risikozeit und Volumen	51
3.6.4.	Dichte	52
3.6.5.	Thorakale Kyphose	53
3.6.6.	Thorakolumbales Profil	54
3.6.7.	Lumbale Lordose	55
3.6.8.	Randläsion	56

4.	Diskussion	57
4.1.	Methode und Voraussetzungen	58
4.2.	Einflussvariablen und Ergebnisse	59
4.2.1.	Risikofaktor pathologischer Frakturen	59
4.2.2.	Rolle der Höhe der Osteolysen	61
4.2.3.	Rolle der Position der Osteolysen im Wirbelkörper	62
4.2.4.	Zusammenhang zwischen Defektgröße und Frakturrisiko	63
4.2.5.	Rolle der Dichte und der Randdarstellung der Osteolysen	65
4.2.6.	Einfluss der thorakalen Kyphose	66
4.2.7.	Thorakolumbales Profil und lumbale Lordose	67
4.3.	Schlussfolgerung	68
5.	Zusammenfassung	69
6.	Literaturverzeichnis	71
7.	Anhang	80

Danksagung

Curriculum Vitae

Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
FDG	2-[18F]-fluoro-2-Desoxy-D-Glukose
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HU	Hounsfield-Einheiten
HWS	Halswirbelsäule
Ig	Immunglobulin
IL-2	Interleukin-2
ISS	International Staging System
LWS	Lendenwirbelsäule
MCV	Mean Corpuscular Volume
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
MMSET	Multiple Myeloma Set Domain
MRT	Magnetresonanztomographie
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat
RIS	Radiologie-Informationssystem
SMM	schwelendes Multiples Myelom
SWK	Sakralwirbelkörper
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
WHO	World Health Organization
γ	Gamma
κ	Kappa
λ	Lamba

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> IgH- und IgL-Translokationen auf B-Zell-Ebene	Seite	5
<i>Abbildung 2:</i> Verteilung der häufigsten Translokationen		5
<i>Abbildung 3:</i> Multi Stepp-Model bei der Entstehung des Multiplen Myeloms: Primäre Translokationen, karyotypische und somatische Mutationen		7
<i>Abbildung 4:</i> Überleben nach ISS		11
<i>Abbildung 5:</i> Durchführung der Ballon-Kyphoplastie		27
<i>Abbildung 6:</i> Verteilung der radiologischen Bilder über PACS und MagicWeb		29
<i>Abbildung 7:</i> Anmeldefenster des gapit![java] des UKT Tübingen		30
<i>Abbildung 8:</i> Anmeldefenster des MagicWeb des UKT Tübingen		31
<i>Abbildung 9:</i> Patientenfenster des Bilderverteilers MagicWeb des UKT		34
<i>Abbildung 10:</i> Zuweiserarbeitsplatz des gapit![java] des UKT		35
<i>Abbildung 11:</i> Studien- und Serienfenster im MagicWeb des UKT		37
<i>Abbildung 12:</i> Bildfenster im MagicWeb		38
<i>Abbildung 13:</i> Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse: Überschreitungs- wahrscheinlichkeit (Ordinate) der max. Beobachtungszeit in Jahren (Abszisse) gegenübergestellt		43
<i>Abbildung 14:</i> Überschreitungswahrscheinlichkeit (Ordinate) in Abhängigkeit des Volumens der Osteolysen (Abszisse) in ccm		44
<i>Abbildung 15:</i> Überschreitungswahrscheinlichkeit (Ordinate) in Abhängigkeit der Zeitintervalle ΔT (Abszisse) in Jahren		45
<i>Abbildung 16:</i> Wahrscheinlichkeit frakturfreier Beobachtung (Ordinate) gegenüber der Risikozeit in Jahren (Abszisse)		47
<i>Abbildung 17:</i> Verteilung des Frakturereignis=Zensur (Ordinate) in Abhängigkeit der Wirbelsäulenhöhe (Abszisse)		50
<i>Abbildung 18:</i> Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber dem Volumen in ccm (Abszisse)		51
<i>Abbildung 19:</i> Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber der Dichte auffälliger Wirbelkörper (Abszisse)		52
<i>Abbildung 20:</i> Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegen-		

über der thorakalen Kyphose (Abszisse)	53
<i>Abbildung 21:</i> Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber dem thorakolumbalen Profil (Abszisse)	54
<i>Abbildung 22:</i> Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber der lumbalen Lordose (Abszisse)	55
<i>Abbildung 23:</i> Frakturprävalenz in % (Ordinate) in Abhängigkeit der Wirbelkörperhöhe L4 bis T4 (Abszisse)	61

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Kriterien der Durie-Salmon Stadien I-III	9
<i>Tabelle 2:</i> Durie/Salmon Plus Staging System	10
<i>Tabelle 3:</i> International Staging System ISS	10
<i>Tabelle 4:</i> Häufigkeit in % in Abhängigkeit von der Lokalisation	12
<i>Tabelle 5:</i> Prozentuale Verteilung der Laborveränderungen beim MM	14
<i>Tabelle 6:</i> Prozentuale Verteilung der Veränderungen nach Serum- bzw. Urin-Elektrophorese bei Patienten mit Multiplen Myelom	15
<i>Tabelle 7:</i> Punkteverteilung nach Lage, Schmerz, Läsion und Größe	18
<i>Tabelle 8:</i> National Comprehensive Cancer Network NCCN: Therapierichtlinien des Multiplen Myeloms	23
<i>Tabelle 9:</i> Immunmodulatoren und Proteaseinhibitor	24
<i>Tabelle 10:</i> Therapieverfahren in Abhängigkeit der befallenen Lokalisation	25
<i>Tabelle 11:</i> Kontingenztafel und prozentuale Verteilung von Höhe & Zensur	48
<i>Tabelle 12:</i> Ergebnisvorlage der CT-Auswertung für einen Patienten und für die jeweiligen drei Zeitpunkten	80

1. Einleitung

Patienten mit Multiplem Myelom weisen häufig eine Beteiligung der Wirbelsäule auf. Der Zusammenhang zwischen Art und Größe der Osteolysen, sowie dem Frakturrisiko der Wirbelsäule und daraus resultierender Wirbelsäuleninstabilität sollte genauer untersucht werden. Ausgewertet wurden dazu CT-Aufnahmen von Plasmozytompatienten. Dabei lag das Augenmerk auf den 5 größten Osteolysen der Wirbelsäule. Im Verlauf der Patientengeschichten entstanden an den betroffenen Wirbelkörpern immer wieder Frakturen, die theoretisch eine mögliche Instabilität der Wirbelsäule zur Folge haben könnten. Ziel dieser statistischen Arbeit ist es, eine Korrelation zwischen dem Befallsmuster, der Befallsart, den aufgetretenen Frakturen und der möglichen Instabilität der Wirbelsäule zu finden.

Frakturen und mögliche Wirbelsäuleninstabilität konnten im internen Befundverteiler des UKT "Gapit!" im Intranet nachvollzogen werden. Die CT-Aufnahmen standen ebenfalls im Intranet über den internen Bildverteiler des UKT "Magic Web" zur Verfügung.

Da die monoklonale Gammopathie eines der Kardinalsymptome des Multiplen Myeloms (Plasmozytom) ist, soll zunächst ein kurzer Überblick über die monoklonale Gammopathie und deren mögliche Ursachen gegeben werden. Im Anschluss daran folgt ein theoretischer Teil, in dem das Krankheitsbild des Multiplen Myeloms näher beschrieben wird.

1.1. Monoklonale Gammopathie

1.1.1. Definition

Die monoklonale Gammopathie, die auch als Plasmazell-Dyskrasie bezeichnet wird, stellt eine abnormale Vermehrung eines einzelnen Klons von Plasmazellen dar. Das hat dann wiederum eine Überproduktion eines Paraproteins zur Folge. Als Paraprotein wird ein einzelnes Immunglobulin oder Teile eines Immunglobulins (schwere Kette oder leichte Kette) bezeichnet.

Zum Nachweis wird das Blutplasma mittels der Serumelektrophorese aufgetrennt. Hier zeigt sich eine schmalbasige Vermehrung monoklonaler Immunglobuline. Diese typische schmalbasige Vermehrung wird als M-Gradient bezeichnet und liegt meistens im γ -Bereich. Bei bestimmten Erkrankungen, wie z. B. das Bence-Jones-Myelom kann dieser M-Gradient fehlen. Die definitive Zuordnung zur Immunglobulinklasse und Quantifizierung erfolgt dann letzten Endes mittels Immunelektrophorese. Die häufigsten Immunglobulinklassen sind das IgG, IgA und das IgD [69].

1.1.2. Mögliche Ursachen monoklonaler Gammopathien

Den grössten Anteil monoklonaler Gammopathien macht das MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) aus, gefolgt vom Multiplen Myelom. Weitere Erkrankungen sind das SMM (schwelendes Multiples Myelom), die Leichtketten-Amyloidose und der Morbus Waldenström.

Das MGUS und das SMM sind im Unterschied zum Multiplen Myelom Erkrankungen ohne Symptome und Endorganschäden. Beim MGUS machen die monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark weniger als 10% aus, beim SMM sind es mehr als 10%.

In einer Studie der Mayo-Klinik wurde der Langzeitverlauf des MGUS untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die jährliche Progressionsrate 1% beträgt. Unter Progression ist dabei die Entwicklung eines Multiplen Myeloms, Amyloidose, Morbus Waldenström oder eines SMM zu verstehen. [62]

1.2. Das Multiple Myelom (M. Kahler, Plasmozytom)

1.2.1. Definition

Das Multiple Myelom ist eine lymphoproliferative Erkrankung und gehört zur Gruppe der malignen Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe [86]. Dabei kommt es zu einer klonalen Vermehrung von B-Lymphozyten mit Infiltration des

Knochenmarks. Nach Infiltration des Knochenmarks differenzieren sich die B-Lymphozyten weiter zu Plasmazellen, die wiederum Paraproteine produzieren und dadurch die eigentliche Bildung der weiteren Zellreihen im Knochenmark verdrängen und den Knochen zerstören [93]. Gefördert wird die Zerstörung des Knochens durch die vermehrte Sekretion von osteoklasten-aktivierenden Faktoren, wie zum Beispiel die Sekretion des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF). Der Begriff Multiples Myelom wird häufig synonym für das Plasmozytom verwendet. Streng genommen stimmt das nicht. Das Plasmozytom beschreibt einen solitären Herdbefall, der ossär oder extraossär liegen kann. Das Multiple Myelom dagegen, wie schon der Name sagt, beschreibt mehrere Herde, die allerdings ossär liegen [47].

1.2.2. Epidemiologie

Morse et al. (1975) berichtete bereits über vier mögliche Fälle eines Multiplen Myeloms im Jahre 200 – 1300 nach Christus. Es handelte sich hierbei um Skelette von Indianern, die osteolytische Läsionen und scharfe Demarkierungsänder aufwiesen ohne den Nachweis einer Osteosklerose oder Knochenneubildung [66].

Mit etwa 1% aller Krebserkrankungen ist das Multiple Myelom eine eher seltene Erkrankung. Unter den hämatologischen Tumoren ist es mit 10% der zweithäufigste Tumor. Die Inzidenz beträgt etwa 4/100.000 im Jahr [47,59].

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung, die eher ältere Menschen betrifft. Der Altersgipfel liegt etwa zwischen 60 und 70 Jahren. 5 – 10% der Betroffenen sind unter 40 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, sowie bestimmte ethnische Gruppen, zum Beispiel die afro-amerikanische Bevölkerung [8,14].

1.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Eine primäre Ursache für das Multiple Myelom wurde bisher nicht gefunden. Allerdings gibt es eine Anzahl von Faktoren, die eine Entstehung eines Multiplen Myeloms begünstigen. Aufgrund höherer nuklearer Strahlung sollen

Arbeiter in der Nuklearindustrie ein erhöhtes Risiko für die Bildung eines Multiplen Myeloms besitzen. Auch die in der Medizin zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken verwendete Röntgenstrahlung kommt als möglicher Verursacher in Betracht. In der Diskussion steht ebenfalls immer wieder die Verwendung von Pestiziden in der Landwirtschaft. Weitere mögliche Risikofaktoren sind der Kontakt mit Benzol, Ölprodukten oder PKW-Abgasen. Weiterhin werden Tabak-, Alkoholkonsum, Adipositas, sowie Diäten Rollen in der Entstehung zugeteilt [62].

1.2.4. Pathogenese

Etwa 1% der Bevölkerung ist von einer MGUS betroffen. Dabei liegt die jährliche Progressionsrate ebenfalls bei etwa 1% z. B. ein Multiples Myelom zu entwickeln. Die Pathogenese ist bis heute nicht vollständig geklärt und lässt viele Hypothesen zu. Eine wohl zentrale Rolle in der Pathogenese spielen genetische Mutationen. Die häufigsten und sicher wichtigsten Mutationen sind chromosomale Translokationen und Deletionen in den Immunglobulingenen. Ein typisches Merkmal vieler B-Zell-Malignome sind dabei Ig-Translokationen der schweren Kette, den sogenannten IgH-Translokationen. In verschiedenen Studien wiesen teilweise bis zu 71% der Multiplen Myelom-Zellreihen chromosomale Translokationen auf. Dabei weisen 47% der Patienten mit MGUS und 60-70% der Patienten mit intramedullärem Multiplen Myelom IgH-Translokationen auf [26,48,68,87]. Die dadurch entstehende Fehlregulation findet zunächst auf der Ebene reifender B-Zellen statt, es entsteht das MGUS. Die folgende Abbildung stellt die möglichen IgH- und IgL-Translokationen dar, die zu einer Fehlregulation auf Ebene reifender B-Zellen führen:

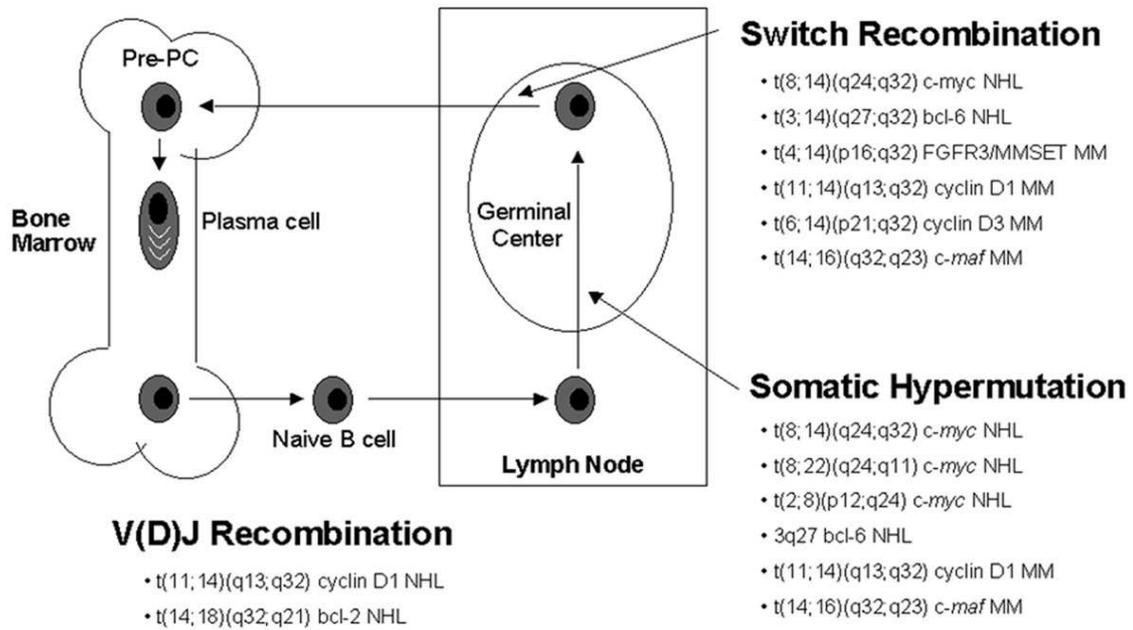


Abbildung 1: IgH- und IgL-Translokationen auf B-Zell-Ebene. [26]

Etwa 50% der Multiplen Myelome benötigen eine primäre IgH-Translokation zur Entstehung und sekundäre IgH- oder IgL-Translokationen können dann zu einer Progression führen. Etwa 25% der Multiplen Myelom-Zellreihen besitzen dennoch weder eine IgH-, noch eine IgL-Translokation. Die häufigsten Translokationen sind in folgender Abbildung dargestellt:

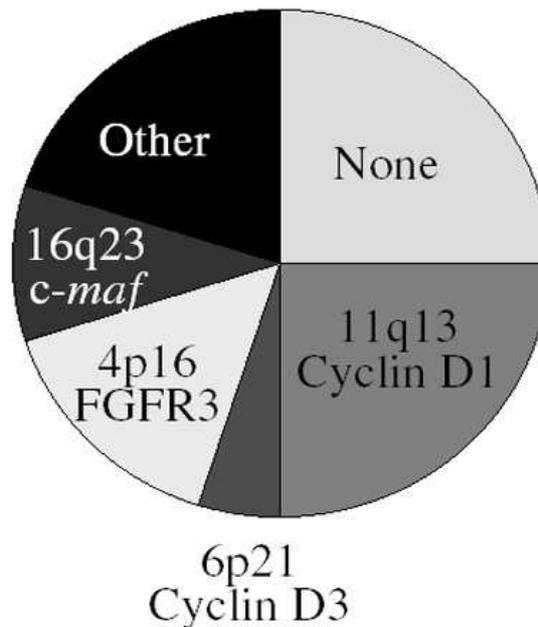


Abbildung 2: Verteilung der häufigsten Translokationen. [26]

Zytogenetische und Interphase-FISH-Analysen haben in 15-20% der Multiplen Myelom-Zellreihen das Gen Cyclin D1 gefunden, welches durch die Translokation t(11;14)(q13;q32) zustande kommt [6,38]. Normale B-Zellen exprimieren normalerweise Cyclin D2 und Cyclin D3. Durch diese Translokation kommt es zu einer Dysregulation der Expression. Translokationen von 6q21 führen dagegen zu einer sechs mal höheren Expression des Cyclin D3 Gens. Diese Translokation ist bei etwa 5% der Patienten zu finden [26].

Eine Dysregulation von FGFR3 und MMSET wird durch die Translokation 4p16.3 [(t(4;14)(p16.3;q32)] ausgelöst. 15% der Multiplen Myelom-Tumoren weisen diese Translokation auf [19,20,26]. Das FGFR3 wird normalerweise in B-Zellen nicht exprimiert, bei Expression nimmt es eine onkogene Rolle ein. Andere Zellreihen mit einer Translokation t(4;14), die keine FGFR3-Mutation aufweisen, enthalten oftmals N- oder K-ras-Mutationen [18]. Gefunden wurden bisher keine Zellreihen die beides enthalten, FGFR3 und N-/K-ras-Mutationen. FGFR3 stimuliert die Bildung von Interleukin 6, welches wichtig ist für Wachstum und Zellerhalt, sowie bei der Hemmung der Apoptose beteiligt ist. Eine ebenfalls häufig vorkommende Translokation ist die Translokation 16q23, die das c-maf-Gen beeinflusst, welches ein Transkriptionsfaktor zur Stimulierung von Interleukin 4 ist. Es kommt zu einem hohen Gehalt von Interleukin 4 [18,26,70,90].

Neben den Translokationen wird der Instabilität des Karyotyps eine große Rolle zugeteilt. So wurden in großen Studien zwischen 30-50% Karyotyp-Anomalien gefunden, die mit den Krankheitsstadien, Prognose und Therapieantwort korrelieren [96]. In Stadium I sind in etwa 20% der Fälle Anomalien zu finden, in Stadium II sind es bereits 60% und im Stadium III sogar über 80% [41]. Zwei Studien zeigten, dass 89% der untersuchten Multiplen Myelom-Zellreihen eine chromosomale Trisomie aufwiesen und die meisten Plasmazellen in MGUS-Zellreihen aneuploid waren [31,36]. Es ist davon auszugehen, dass Karyotyp-Instabilitäten erstmals in MGUS-Krankheitsstadium vorkommen und sich dann auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken können. Eine wichtige karyotypische Anomalie ist die 13q-Deletion. Diese wurde bei 15-20% der untersuchten Patienten gefunden. Diese Patienten besitzen dabei eine

schlechtere Prognose [105]. Weitere häufig vorkommende Mutationen sind die N- und K-ras-Mutationen, die bei etwa 40% der Patienten vorkommen [114]. Zusammenfassend kann die Entstehung des Multiplen Myeloms mit einem sogenannten Multi Stepp-Model erklärt werden, welches in folgender Abbildung dargestellt ist:

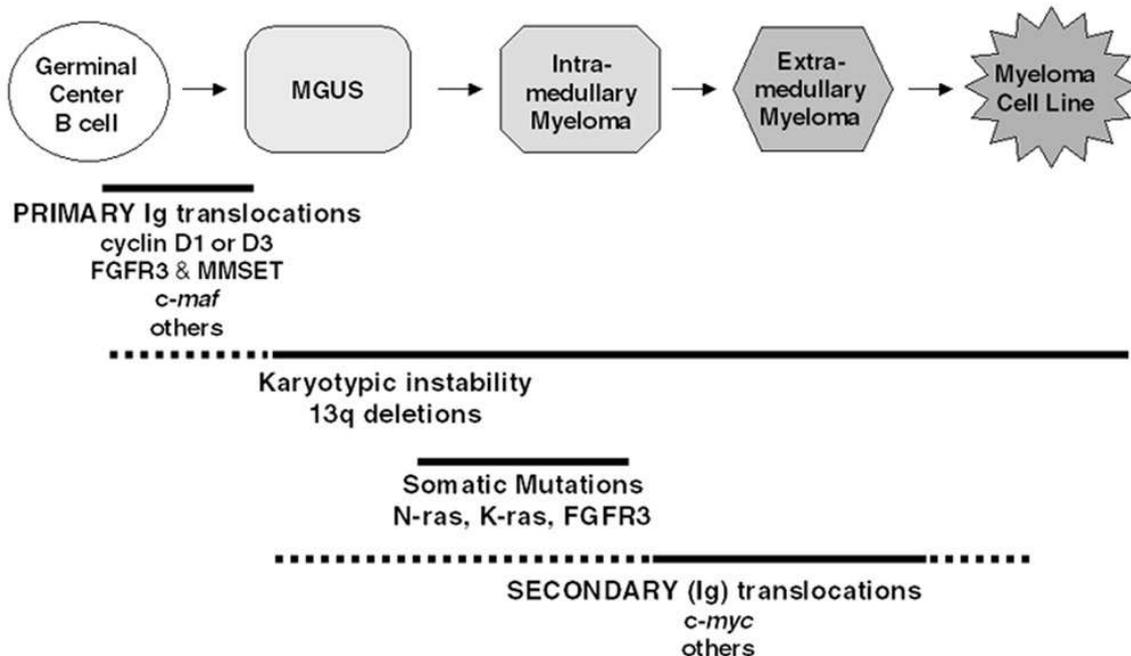


Abbildung 3: Multi Stepp-Model bei der Entstehung des Multiplen Myeloms: Primäre Translokationen, karyotypische und somatische Mutationen. [26]

Zunächst sind primäre chromosomale Translokationen an der Aktivierung von Onkogenen beteiligt, die ihrerseits zu einer Dysregulation und dadurch zu einer überschüssigen Bildung von Plasmazellen führen. Dann kommen karyotypische Instabilitäten mit numerischen chromosomalen Anomalien hinzu. Ein Beispiel ist die Deletionen des Chromosoms 13, welches in nahezu 50% der Multiplen Myelom-Zellreihen zu finden ist. Aktivierende Mutationen von K- oder N-ras kommen bei etwa 40% der Patienten mit gesichertem intramedullärem Multiplen Myelom vor. Zu den primären Translokationen kommen dann die sekundären Translokationen hinzu. Durch diese sekundären Translokationen werden ebenfalls Onkogene aktiviert, die dann zur Progression der Krankheit beitragen. Zum Beispiel wird die Dysregulation von *c-myc* durch sekundäre Translokationen ausgelöst [26].

1.2.5. Diagnosekriterien

Bei vielen Patienten wird das Multiple Myelom auf Grund von erhöhtem Paraprotein im Serum zufällig entdeckt. Die meisten Patienten zeigen allerdings primär Multiple Myelom-bedingte Organdysfunktionen, die letztlich richtungsweisend sind. Multiple Myelom-bedingte Organdysfunktionen sind z. B. Osteolysen, Anämie, Hypercalciämie, Niereninsuffizienz oder rezidivierende Infekte. Folgende Kriterien wurden zur Sicherung der Diagnose festgelegt [100]:

1. Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark = 10%
2. Paraprotein im Serum und/oder Urin
3. Multiple Myelom-bedingte Organdysfunktionen:
 - Osteolysen/Osteopenie
 - Anämie (Hb < 10 g/dl)
 - Hypercalciämie (Serum-Ca > 10,5 mg/dl)
 - Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 2 mg/dl)
 - Rezidivierende Infekte

Es müssen alle drei Kriterien erfüllt werden, um die Diagnose eines Multiplen Myelom stellen zu können, wobei bei nicht sezernierendem Multiplen Myelom das Paraprotein auch fehlen kann. In diesem Fall müssen die monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark = 30% betragen.

1.2.6. Stadieneinteilung

Das am weitesten verbreitete Staging System ist das seit 1975 verwendete System nach Durie-Salmon [34], welches zur Risiko- und Prognoseschätzung eingeführt wurde. Das Durie-Salmon Staging System unterteilt die Krankheit in drei verschiedene Stadien ein. Grundlage für die Zuordnung zu einem der drei Stadien ist der Gehalt an Hämoglobin, Serumkalzium, Paraprotein und die Anzahl der Osteolysen. Zusätzlich werden die Stadien jeweils in ein Stadium A und B untergliedert. Dies geschieht in Abhängigkeit vom Gehalt an Kreatinin im

Serum, also in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Im Folgenden werden die Durie-Salmon Stadien und die zugehörigen Kriterien aufgezeigt [34,103]:

Tabelle 1: Kriterien der Durie-Salmon Stadien I – III. [34]

Stadium	Durie-Salmon Kriterien
I	Alle Kriterien müssen erfüllt werden: <ul style="list-style-type: none"> - Hb > 10 g/dl - Serum-Ca normal oder < 12 mg/dl - Max. 1 Osteolyse - Paraprotein IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl - Bence Jones Protein < 4g/24h
II	Weder Stadium I noch Stadium III zuzuordnen
III	Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Hb < 8,5 g/dl - Serum-Ca normal oder > 12 mg/dl - Multiple Osteolysen - Paraprotein IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl - Bence Jones Protein > 12 g/24h

Stadium A : Serum-Kreatinin < 2 mg/dl, Stadium B: Serum-Kreatinin > 2 mg/dl.

Eine Erweiterung des Salmon und Durie System ist das Durie/Salmon Plus Staging System [110]. Dieses System berücksichtigt die bildgebende Diagnostik mittels MRT und/oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit 2-[18F]-fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (FDG). Die Einteilung hängt davon ab, ob der Befall lokalisiert oder diffus ist. Ein diffuser Befall mit weniger als fünf Läsionen wird als leicht bzw. Stadium IB klassifiziert, zwischen fünf und 20 Läsionen wird vom mittelstark bzw. Stadium II gesprochen, mehr als 20 Läsionen entspricht dem Stadium III, was einem schweren Befall entspricht. Zusammenfassung des Durie/Salmon Plus Staging System:

1 Einleitung

Tabelle 2: Durie/Salmon Plus Staging System. [110]

Klassifikation	MRT/PET
MGUS	Keine Läsionen
Stadium 1 A (schwelendes oder indolentes MM)	Solitärer oder limitierter Befall
Multiples Myelom: Stadium 1 B Stadium 2 A/B Stadium 3 A/B	< 5 Läsionen → leichter Befall 5-20 Läsionen → mittelstarker Befall > 20 Läsionen → schwerer Befall

Stadium A : Serum-Kreatinin < 2 mg/dl, kein extramedullärer Befall

Stadium B: Serum-Kreatinin > 2 mg/dl, extramedullärer Befall

Ein neueres und immer häufiger angewandtes System ist das International Staging System ISS [55]. Hier wird das Multiple Myelom ebenfalls in drei Stadien eingeteilt, nur sind dazu weniger Kriterien zu erfüllen. Die Einteilung in die drei Stadien basiert auf dem Gehalt von Albumin in Serum und β_2 -Microglobulin. Mittels beider Kriterien ist es möglich, eine entsprechende Vorhersage zu machen, wie die Krankheit voraussichtlich auf die Therapie ansprechen wird. Das ISS wird zur Abschätzung der Prognose verwendet und sieht folgendermaßen aus:

Tabelle 3: International Staging System ISS. [55]

Stadium	ISS
I	β_2 -Microglobulin < 3,5 mg/l und Serum-Albumin = 3,5 g/dl
II	Weder Stadium I noch Stadium III zuzuordnen
III	β_2 -Microglobulin = 5,5 mg/l

1.2.7. Überleben nach ISS

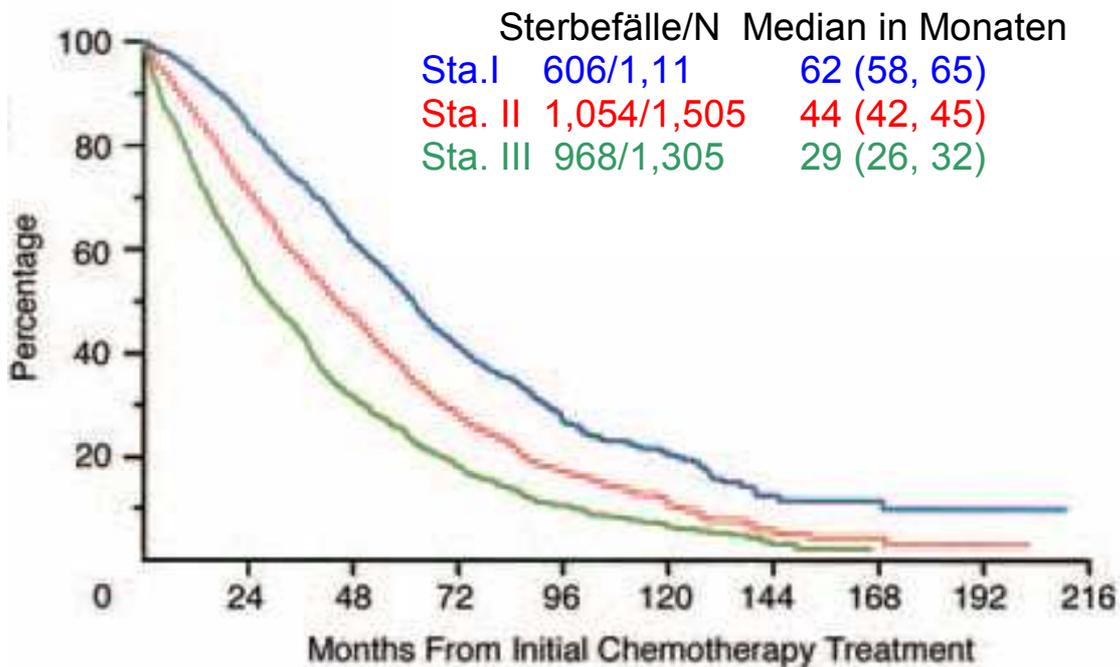


Abbildung 4: Blaue Kurve: Überleben in Monaten (Abszisse) im Stadium I. Rote Kurve: Überleben in Monaten im Stadium II. Grüne Kurve: Überleben in Monaten im Stadium III. Die Ordinate zeigt den prozentualen Anteil der Betroffenen im jeweiligen Stadium an. [55]

Die durchschnittliche Überlebensrate in den einzelnen Stadien nach ISS sind nahezu identisch mit den Überlebensraten in den Stadien nach Durie-Salmon. Im Stadium I beträgt die durchschnittliche Überlebensrate 62 Monate. Im Stadium II sind es 44 Monate und im Stadium III sind es nur noch durchschnittlich 29 Monate [55].

1.2.8. Klinik des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom kann symptomatisch oder asymptomatisch auftreten. Die asymptomatischen Patienten machen dabei einen Anteil von etwa 20% aus und werden in der Regel zufällig entdeckt [108]. Die symptomatischen Patienten können sich dagegen vielgestaltig präsentieren. Bei Infiltration der Plasmazellen in das Knochenmark kommt es regelrecht zu einer Verdrängung aller anderen Zellreihen, es kommt zu einer diffusen Zytopenie. Die durch die Infiltration

verminderte Erythropoese führt letztlich zu einer Anämie. Eine Plasmazellvermehrung im Knochenmark kommt bei etwa 96% der Patienten vor. Dabei weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 73% der Patienten eine Anämie auf. Die Anämie führt in 32% der Fälle dann zum sogenannten Fatigue-Syndrom, d. h. zu einer körperlichen Erschöpfung bzw. Müdigkeit. Dabei liegt der Hämoglobin-Gehalt meist im Bereich von 9,9 g/dl. Neben der Anämie zeigen die Patienten auch eine Thrombopenie und eine Leukopenie. Letzteres führt zu rezidivierenden Infekten, meist bakteriellen Ursprungs. In 58% der Fälle klagen die Patienten über Knochenschmerzen, die durch die Knochenmarksinfiltration zu erklären sind. Weitere klinische Befunde sind die Knochenläsionen, die abermals zu Schmerzen führen. Unter Knochenläsionen sind Osteolysen und Frakturen zu verstehen. Auftretende Frakturen können dann zu vermehrter Kyphose führen. Insgesamt treten Osteolysen bei 67% der Patienten auf [60,61]. Die folgende Tabelle stellt die häufigsten Lokalisationen bei Knochenbefall dar:

Tabelle 4: Häufigkeit in % in Abhängigkeit von der Lokalisation. [39]

Lokalisation	Häufigkeit
Wirbelsäule	72%
BWS	62%
LWS	55%
Schädel und Rippen	70%
Untere Extremität	55%
Becken	52%
Obere Extremität	41%
Negativer Röntgenbefund	10%

Zusätzlich findet man im Blut eine durch vermehrte Osteoklasten-Aktivität bedingte Hyperkalziämie, die 13% der Betroffenen aufweisen.

Wie bereits erwähnt kann es im Rahmen des Multiplen Myeloms vermehrt zu bakteriellen Infekten kommen. Diese sind dabei nicht nur durch eine Leukopenie bedingt, sondern auch durch eine sekundäre Immundefizienz. Die

vermehrt gebildeten Plasmazellen bilden in 93% der Fälle monoklonale M-Proteine, welche aber nicht funktionsfähig sind und deshalb ihrer Aufgabe, der Immunabwehr, nicht nachkommen können und so vermehrt bakterielle Infektionen begünstigen.

Ein weiteres wichtiges Symptom ist die Niereninsuffizienz oder sogar das Nierenversagen. Von Niereninsuffizienz spricht man bei einem Kreatinin-Wert von $> 2,0$ mg/dl im Urin. Sie tritt bei 19% der Patienten auf. Zum einen ist die Beeinträchtigung der Niere auf die exzessive Produktion von Paraprotein und dadurch bedingte Hyperviskosität des Blutes zurückzuführen. Andererseits kann es bei einem Bence-Jones-Plasmocytom, d. h. bei vermehrter Bildung von Bence-Jones-Protein, zu einer Schädigung der Nierenglomeruli kommen, da Bence-Jones-Proteine die Glomeruli angreifen. Dies kann entweder zu einer Niereninsuffizienz, oder sogar zu einem Nierenversagen führen. Andere Symptome sind in 24% der Fälle deutliche Gewichtsverluste und Parästhesien (=Missempfindungen), die etwa 5% ausmachen [60,61].

1.2.9. Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [35]. Der erste diagnostische Schritt beinhaltet die üblicherweise durchzuführende Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung. Neben diesem grundlegenden Schritt sind die Labor- und Röntgendiagnostik, sowie die Knochenmarksuntersuchung in der Diagnosefindung sehr wichtig. Bei einem solitären Plasmocytom wird zusätzlich noch eine Biopsie des Tumors angestrebt [55,56].

1.2.9.1. Labordiagnostik

Multiple Myelom-Patienten weisen typische Veränderungen im Blut auf. In 73% der Fälle weisen sie initial eine Anämie (<12 g/dl) auf. Meist findet sich eine normochrome normozytäre Anämie, wobei in 9% der Fälle das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) >100 fl beträgt. In diesen Fällen kann das Vitamin

B12 auf unter 200 ng/l fallen. Im Verlauf entwickeln sogar 97% der Patienten eine Anämie. Etwa 30% der Patienten weisen zusätzlich noch ein erniedrigtes Serumeisen, sowie einen positiven Coombs-Test auf.

Eine sehr typische und wichtige Laborveränderung ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Die BSG beträgt bei gesunden männlichen Menschen nach 1h <15 mm. Bei gesunden weiblichen Menschen beträgt sie <20 mm. Beim Multiplen Myelom liegt dieser Wert bei 84% der Betroffenen >20 mm. Etwa 1/3 der Patienten zeigen eine charakteristische Beschleunigung von >100 mm nach einer Stunde. Allerdings schließt eine nur leicht beschleunigte BSG ein Multiples Myelom nicht aus. Zum Beispiel kann ein Bence-Jones-Myelom eine nur gering beschleunigte BSG aufweisen. In der folgenden Tabelle sind die Laborveränderungen des Serum-Calcium, des Kreatinins, des Cholesterins, der Triglyceride, des β 2-Microglobulins und des CRPs nochmals zusammengefasst:

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der Laborveränderungen beim MM. [60]

	Anzahl Patienten	Median	Rang	Verteilung d. Ergebnisse	% der Patienten
Hämoglobin (g/dl)	1025	10.9	2.7-17.2	<8 8.1-10.0 10.1-12 >12	7 28 37 28
Kreatinin (mg/dl)	1020	1.2	0.5-18.2	<1.3 1.3-1.9 >2	52 29 19
Kalzium (mg/dl)	1018	9.6	7.0-17.2	<10.1 10.2-10.9 >11	72 15 13
Cholesterin (mg/dl)	364	173	52-433	<100 >250	10 9
Triglyceride (mg/dl)	332	124	25-640	<100 >250	33 12
β2-Microglobulin	735	3.9	0.8-82	<2.7 2.8-4.0 4.1-6.0 >6	25 28 21 26
CRP	285	0.4	0.01-49	<0.8 >5.0	66 10

Gerinnungsparameter wie die Prothrombinzeit ist bei 37% der Patienten auf >12 Sekunden verlängert. 76% der Betroffenen zeigen eine erhöhte Serumviskosität auf. Mittels Elektrophorese kann das Serum bzw. der Urin in seine einzelnen Bestandteile aufgetrennt und die hier vorkommenden Veränderungen bestimmt werden. Folgende Tabelle zeigt die Veränderung im Serum bzw. im Urin nach elektrophoretischer Auftrennung:

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der Veränderungen nach Serum- bzw. Urin-Elektrophorese bei Patienten mit Multiplen Myelom. [60]

Mobilität der Spikes	% der Patienten	
	Serum	Urin
γ	54	20
β - γ	12	0
β	13	12
α_2	1	1
Hypogammaglobulinämie	8	0
Biklonal	2	0
Albumin und kleine Globuline	0	60
Hauptalbumin	0	4
Normal	11	3

Dabei ist das Gesamteiweiß im Serum vermehrt. 54% zeigen, verursacht durch monoklonale Immunglobuline (Paraproteine), eine schmalbasige Vermehrung (M-Gradient) im γ -Bereich. Insgesamt weisen 93% der Patienten ein M-Protein auf. Davon fallen 63% auf das κ M-Protein und 37% auf das λ M-Protein.

In der Elektrophorese des Urins zeigen 60% der Patienten ein erniedrigtes Albumin, 20% weisen eine γ -Spitze auf. Bei 49% findet sich ein κ M-Protein und bei 29% ein λ M-Protein [60].

1.2.9.2. Bildgebende Diagnostik

Bei Verdacht auf Multiples Myelom gilt das konventionelle Röntgen heute als Standard-Verfahren. Vor allem zur Abklärung von Thorax, Schädel, Humerus, Femur, Becken und Wirbelsäule ist das Röntgen die erste durchzuführende Untersuchung. Bei bereits als Multiples Myelom diagnostizierte Patienten werden dabei in etwa 79% der Fälle Veränderungen des Knochens festgestellt. Patienten, bei denen noch kein Multiples Myelom diagnostiziert wurde, die aber

über typische Symptome klagen, weisen in 68% der Fälle Veränderungen des Knochens auf. Nachteil des Röntgen-Verfahrens ist dessen niedrige Sensitivität. Um überhaupt Veränderungen des Knochens darstellen zu können, muss ein Verlust von mindestens 30% an Knochensubstanz vorliegen. Der Vorteil ist, dass es heutzutage fast überall verfügbar und schnell durchführbar ist und ein großer Teil des Skeletts dargestellt werden kann [24,110].

Eine deutlich höhere Sensitivität dagegen besitzt das CT-Verfahren. Dazu wurde in Studien von Angtuaco und Winterbottom et al das CT-Verfahren mit dem Röntgen-Verfahren verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass mittels CT-Verfahren sieben mal mehr Läsionen gefunden werden konnten. Dabei konnten vor allem mehr Frakturen und Knochen mit hohem Frakturrisiko erkannt werden. Trotzdem spielt das CT-Verfahren zunächst in der Routinediagnostik eine untergeordnete Rolle. Verwendet wird das CT-Verfahren bei Patienten mit unauffälligen Röntgenbefunden, die aber weiterhin über typische Symptome klagen. Bei unklaren Läsionen oder bei im Röntgen schlecht darstellbaren Bereichen wird das CT-Verfahren ebenfalls angewandt. Auch zum Steuern von Spinal- oder Beckenkammpunktionen, zum Staging, um die Ausdehnung des Befalls beurteilen zu können, sowie zur Planung von Radiotherapie und Operationen, kommt das CT-Verfahren zum Einsatz [4,101,110].

Bei einem intramedullärem Befall bleibt das sensitivste bildgebende Verfahren das MRT. Im Vergleich zeigen etwa 85-90% der MRT-Untersuchungen infiltrationsverdächtige Befunde, hingegen sind beim konventionellen Röntgen nur 63-69% der Befunde verdächtig. In einer Studie von Mouloupoulos et al. zeigten Patienten mit solitärem Plasmozytom im MRT von Wirbelsäule und Becken pathologische Befunde, während 80% dieser Patienten zuvor im konventionellen Röntgen von Wirbelsäule und Becken keinerlei Auffälligkeiten zeigten [84]. Allerdings ist die Sensitivität auch häufig von der Lokalisation der Infiltration abhängig. Zum Beispiel ist diese bei einem Befall von Rippen oder Skapula in der Skelettszintigraphie am höchsten. Der Nachweis infiltrativer Befunde des LWS-Bereichs liegt mit 34% bei der Skelettszintigraphie am höchsten, im Femur dagegen mit 4% am niedrigsten. Im Femur liegt der Nachweis bei der Knochenmarkszintigraphie mit 32% am höchsten, im Becken

mit 8% am niedrigsten. Die größte Sensitivität besitzt das MRT in Bezug auf die Frage nach fraglichen Infiltrationen, nach der Pathologie des Befundes und bei größeren Infiltrationen mit möglicher Frakturgefährdung. Es ist zudem wichtig festzuhalten, dass häufig bei deutlichen pathologischen MRT-Befunden, eine durchgeführte Biopsie falsch-negative Ergebnisse liefern kann. Der Grund dafür ist, dass der entnommene Knochenmarkanteil auf Grund geringer Größe häufig nicht repräsentativ genug ist [72]. Eine weitere wichtige Anwendung und Mittel der Wahl ist das MRT in akuten Fällen bei Patienten mit neurologischen Symptomen und Verdacht auf eine Kompression des Rückenmarks. Ist dabei eine MRT-Untersuchung nicht verfügbar oder kontraindiziert, wie zum Beispiel bei Patienten mit Metallimplantaten, ist eine CT-Untersuchung durchzuführen.

Folgendes Untersuchungsschema kann hilfreich sein: Zunächst Diagnosesicherung mittels laborchemischen Untersuchungen und/oder Operation negativer Knochenmarks-Biopsie. Zusätzlich Durchführung einer Skelett- und/oder Knochenmarkszintigraphie und konventionelles Röntgen von Schädel, Wirbelsäule, Becken und Femur. Bei pathologischen Befunden in der Szintigraphie ist eine weitere gezielte radiologische Abklärung notwendig. Bei unauffälligen oder unklaren Befunden sollte eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden [24,72].

1.2.9.3. Knochenmarksbiopsie

Die Knochenmarksbiopsie ist zur Feststellung der Plasmazellinfiltration obligat. Weiter ist eine Biopsie immer dann indiziert, wenn nach Durchführung nichtinvasiver Untersuchungen weiterhin ein Tumorverdacht besteht oder Unklarheit über die Art und Dignität eines Tumors herrscht. Man unterscheidet zwischen geschlossenen und offenen Verfahren. Die bevorzugte Methode bei Tumorverdacht ist die Nadelbiopsie oder Feinnadelaspirationsbiopsie aus dem Sternum oder Beckenkamm. Bei den offenen Verfahren unterscheidet man die Inzisionsbiopsie von der Exzisionsbiopsie. Bei der Inzisionsbiopsie wird eine teilweise operative Freilegung des Tumors und dann eine Gewebeentnahme durchgeführt. Bei der Exzisionsbiopsie wird bei kleinen, oberflächlich gelegenen

Tumoren eine komplette Tumorentfernung angestrebt [91].

1.2.10. Komplikationen des Multiplen Myeloms

Zu den häufigsten Komplikationen des Multiplem Myeloms zählen Frakturen, Infektionen, Rückenmarkskompression und thromboembolische Ereignisse [110]. Etwa 70% der Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Frakturen. Die meisten Frakturen betreffen die Wirbelsäule bzw. die Wirbelkörper. Gründe für die Entwicklung solcher Frakturen sind das Myelom selber, welches die Knochendestruktion fördert und die Therapie mit Corticosteroiden [5]. Die Therapie mit Corticosteroiden in hohen Dosen stimuliert die Osteoporose und steigert so die Wahrscheinlichkeit für Frakturen. Um das Fortschreiten der Osteoporose zu verhindern werden die Patienten mit oralen Biphosphonaten behandelt, was dem Ganzen entgegenwirken soll [33]. Die Osteoporose-Frakturen machen einen Teil von $\frac{2}{3}$ aus. Für osteolytische Läsionen, die die langen Röhrenknochen betreffen, wurde sogar eine Art Punktesystem eingeführt. Damit soll die Wahrscheinlichkeit von Frakturen vorhergesagt werden. Das Punktesystem basiert auf dem klinischen Bild des Patienten und auf dessen radiologischer Befunde. Die dadurch gewonnene Information kann dann dazu verwendet werden, die weitere Therapie zu optimieren [45].

Tabelle 7: Punkteverteilung nach Lage, Schmerz, Läsion und Größe. [110]

Punkte	1	2	3
Lage	Obere Extremität	Untere Extremität	Peritrochantär
Schmerz	Leicht	Mittelschwer	Funktionell
Läsion	Blastisch	Gemischt	Osteolytisch
Größe	Durchmesser $< \frac{1}{3}$	Durchmesser $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$	Durchmesser $> \frac{2}{3}$

7 Punkte und weniger → 5 % Frakturwahrscheinlichkeit → konservative Therapie (Chemo-/Strahlentherapie)

8 Punkte → 15 % Frakturwahrscheinlichkeit → abwägen zwischen Benefit chirurgischer Therapie und Frakturrisiko

9 Punkte und mehr → 33 % Frakturwahrscheinlichkeit → prophylaktische Knochenfixation

Bei etwa 25% der Patienten mit Frakturen von Wirbelkörpern kommt es zu einer Rückenmarkskompression, die zu neurologischen Defiziten führen kann. Insgesamt macht dies einen Anteil von insgesamt 12% aller Patienten aus [22,102,111]. Bei Verdacht einer Rückenmarkskompression, auch wenn keine bestehenden Frakturen bekannt sind, ist schnellstmöglich ein MRI der ganzen Wirbelsäule indiziert [84]. Wenn kein MRT durchführbar ist, sollte eine CT-Aufnahme durchgeführt werden [25]. Eine weitere Komplikation ist die durch die Erkrankung bedingte höhere Inzidenz von Infektionen der Wirbelsäule (z. B. Discitis) und des Gehirns (z. B. Cerebritis, Zerebralabszess). Infektionen dieser Art können lebensbedrohlich und krankheitslimitierend sein, vor allem in den ersten drei Monaten einer Chemotherapie, bei Rezidiven oder bei Knochenmarkstransplantierten. Häufige Erreger sind Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Herpes-Zoster-Virus [33]. Als Komplikation einer Cyclosporin-Therapie bei Patienten nach Knochenmarkstransplantation kann es zu neurologischen Veränderungen oder zu einer zerebralen Enzephalopathie kommen. Auch eine seltene leptomenigeale Ausbreitung im ZNS ist beschrieben. Dann gibt es noch Berichte, die von avaskulären Knochennekrosen des Femurkopfs oder des Kiefers berichten [89]. Eine andere Folge der Therapie ist die Entwicklung einer Myelofibrose oder einer Amyloidose. Bei Rezidiven oder bei niedrigem Ansprechen auf die Therapie kommt es meist zur Entwicklung neuer fokaler Läsionen oder zu einer Größenzunahme vorheriger Lokalbefunde. Bei schweren Rezidiven entwickelt sich bei vorherigem Lokalbefund ein diffuser Befall [4,110].

1.2.11. Verlauf und Prognose

Das Multiple Myelom gehört zu den nicht heilbaren Tumoren. Dabei reicht das durchschnittliche Überleben nach Diagnosestellung von mehreren Wochen bis zu vielen Jahren. Oftmals kommt eine über viele Jahre bestehende Inaktivität

der Erkrankung vor. Durch die Chemotherapie kann der Verlauf verlangsamt, häufig sogar eine Remission der Erkrankung erreicht werden. Rezidive kommen aber dabei in nahezu allen Fällen vor. Die Mehrzahl der Betroffenen weist am Anfang ein solitäres Myelom auf, das behandelt oder unbehandelt fast immer in ein Multiples Myelom übergeht. Diese Patienten besitzen einen günstigeren Verlauf als die Patienten, die bereits initial an einem Multiplen Myelom leiden [91,110]. Ein höheres Risiko zur Progression und eine kürzere Zeit bis zur Progression besitzen die Patienten, die zunächst asymptomatisch sind und dann im Verlauf als Erstsymptom einen Befall des Knochens aufweisen. Ein niedriges Risiko haben dementsprechend Patienten ohne Knochenbefall bzw. Patienten ohne radiologisch nachweisbare Herde, aber mit im MRT nachweisbaren Veränderungen des Knochenmarks [27,29,75,111]. Initial extramedulläre Fälle weisen den aggressivsten Verlauf und das geringste Ansprechen auf die übliche Therapie auf. Unbehandelt liegt die mediane Überlebenszeit beim Multiplen Myelom unter einem Jahr. Bei konventioneller Chemotherapie liegt die mediane Überlebenszeit im Stadium I bei 60 Monaten, im Stadium II zwischen 25 und 50 Monaten und im Stadium III zwischen 6 und 33 Monaten. 25% der Patienten überleben fünf und mehr Jahre, nur 5% überleben mehr als zehn Jahre. Der Tod ist normalerweise eine Folge der Komplikationen, wie zum Beispiel bakterielle Infektionen, Niereninsuffizienz oder thromboembolische Ereignisse [1,3,34,112].

1.2.12. Therapie

Das wichtigste Kriterium für die initiale Therapie ist zunächst das Stadium, in dem sich die neu diagnostizierten Patienten befinden. Zudem muss berücksichtigt werden, in wie weit sie fähig sind, eine Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zu erhalten [37,97]. Eine wichtige Rolle spielt hier das Alter der Patienten, aber auch die Komorbidität und der allgemeine Gesundheitszustand. Patienten, die älter als 65 Jahre sind, mit hoher Komorbidität und/oder Organdysfunktion kommen in der Regel nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage [96]. Die

krankheitsspezifischen Faktoren, wie Knochenbefall bzw. -läsionen, Vorhandensein einer Anämie oder Niereninsuffizienz spielen auch eine wichtige Rolle bei der Entscheidung der Therapiestrategie [37]. Dabei ist das Abwägen zwischen Risiko und Benefit der Behandlung sehr schwierig [98]. Ein kontrolliertes Abwarten im Frühstadium ist sinnvoll, um die im Krankheitsverlauf stets auftretende Chemotherapieresistenz hinauszuzögern [91].

Verwendung in der Therapie finden Corticosteroide, Immunmodulatoren, die sog. ImiDs, wie zum Beispiel Thalidomid und Lenalidomid, und Proteasominhibitoren, wie Bortezomib. Zur Standardtherapie gehört die Chemotherapie mit Melphalan, in der Regel in Kombination mit Prednison (Corticosteroid). Häufige Anwendung findet die Chemotherapie mit nachfolgender autologer (= Spender und Empfänger gleich) Stammzelltransplantation [97]. Die autologe Stammzelltransplantation ist nicht kurativ. Sie erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Remission, verlängert die krankheitsfreien Intervalle und verlängert die allgemeine Überlebenszeit [12,58]. Ein großes Problem hierbei ist die Möglichkeit der Kontamination mit Tumorzellen. Um diese Möglichkeit zu vermeiden, können Patienten mit einer allogenen (= Spender und Empfänger nicht gleich, gehören aber der selben Art an) Stammzelltransplantation behandelt werden. Hier ist keine Kontamination mit Tumorzellen möglich. Allerdings kommen für diese Therapie nur 5 bis 10% der Patienten in Frage. In der Regel dürfen diese nicht älter als 55 Jahre alt sein. Die erhoffte Wirkung ist eine Graft vs. Myelom-Reaktion [61,97].

Die sogenannte Induktionstherapie ist bei Patienten indiziert, die für eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht kommen. Ziel dieser Therapie ist es, die Patienten noch vor der Transplantation in eine Voll- bzw. Teilremission zu führen [97]. Geeignet sind nur die Patienten, die nicht älter als 65 Jahre alt sind. Die Kombination aus Induktionstherapie und autologe Stammzelltransplantation erzielt eine höhere Ansprechrate und eine längere Überlebenszeit [91].

Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen (>65 Jahre), erhalten eine Standardtherapie, bevorzugt eine

Kombinationstherapie aus Melphalan und Prednison [97].

Fast alle Patienten entwickeln früher oder später eine Therapieresistenz. Selbst Patienten, die auf eine Therapie angesprochen haben, entwickeln innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv. In solchen Fällen wird die sogenannte Salvage-Therapie durchgeführt. Unter einer Salvage-Therapie (salvage = engl. Rettung) ist ein letzter Therapieversuch zu verstehen, der bei Patienten durchgeführt wird, die nicht mehr auf eine herkömmliche Therapie ansprechen oder diese nicht mehr tolerieren [53,97]. Die genauen Therapierichtlinien nach NCCN zeigt Tabelle 7. Die Immunmodulatoren und Proteaseinhibitor werden in Tabelle 8 genauer behandelt.

1 Einleitung

Tabelle 8: National Comprehensive Cancer Network NCCN: Therapierichtlinien des Multiplen Myeloms. [97]

Induktionstherapie	Standardtherapie	Salvage-Therapie
Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason (VAD)	Melphalan/Prednison (MP)	Wiederholung der primären Induktionstherapie
Dexamethason	Melphalan/Prednison/Thalidomid (MPT)	Bortezomib
Thalidomid/Dexamethason	Melphalan/Prednison/Bortezomid (MPB)	Bortezomib/Dexamethason
Liposomales Doxorubicin/Vincristin/Dexamethason (DVD)	VAD	Bortezomib/Liposomales Doxorubicin
Lenalidomid/Dexamethason	Dexamethason	Lenalidomid
Bortezomib/Dexamethason	Thalidomid/Dexamethason	Cyclophosphamid-VAD
Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethason	DVD	Cyclophosphamid hochdosiert
Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason		Thalidomid
		Thalidomid/Dexamethason
		Dexamethason/ Thalidomid/Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid /Etoposid (DT-PACE)

1 Einleitung

Tabelle 9: Immunmodulatoren und Proteaseinhibitor. [30,61,63,64,67,73,81,82,97,99,104,107]

	Anwendung	Wirkung	Nebenwirkungen	Ansprechrate	Dosis
Immunmodulatoren					
Thalidomid	Standardtherapie bei relabierten bzw. refraktären Patienten [33]	Hemmung von TNF α und Angiogenese, zytotoxisch, Hemmung von NF-kappa B und Cyclooxygenase 1/2 [60]	Teratogen, Fatigue, Somnolenz, Obstipation, Neutropenie, Hypothyreose, periphere Neuropathie, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose, [60,64]	25%; +Steroide bis 50% [61,62]; + Dexamethason bis 70% [33,63]	200-400 mg/d [64,69]
Lenalidomid (Revlimid®)	Bei Möglichkeit der autologen Stammzelltransplantation [60]	Hemmung von Angiogenese und Adhäsion von Myelomzellen, Zytotoxisch, Sekretion von IL-2 und γ -Interferon [68]	Thrombopenie, Neutropenie, thromboembolische Ereignisse, Obstipation, Fatigue, Schlafstörungen, Muskelkrämpfe, Übelkeit [65,69,70]	21%; + Dexamethason 54% [33,60]	25 mg/d [60]
Proteaseinhibitor					
Bortezomib (Velcade®)	Als Salvage-Therapie [33,60]	Kovalente Bindung am aktiven Zentrum des 26S Proteasoms, Hemmung von NF-kappa B und Adhäsion von Myelomzellen [68]	GI-Störungen, Thrombopenie, periphere Neuropathie, Fatigue, Neutropenie, Anämie, Fieber, Ödeme, Husten, Kopfschmerzen [33,64,72,73]		1,3 mg/m ² KOF/d [64]

1.2.13. Behandlung des solitären Plasmozytoms

Hier ist das Therapieziel die vollständige Entfernung des Tumors. Es kann eine kurative Bestrahlung oder operative Entfernung durchgeführt werden. Dabei ist die Bestrahlung dem operativen Eingriff vorzuziehen. Abhängig von der Lokalisation zeigt folgende Tabelle die vorhandenen Therapiemöglichkeiten:

Tabelle 10: Therapieverfahren in Abhängigkeit der befallenen Lokalisation. [91]

Lokalisation	Therapieverfahren
Wirbelsäule, Schädel	Bestrahlung
Schultergürtel, obere Extremität	Bestrahlung oder extremitätenerhaltende weite Resektion, Defektrekonstruktion durch Tumorendoprothesen, homologe Grafts, Überbrückung mit autologer Fibula wegen Hebedefekt bei unklarer Prognose kaum vertretbar
Becken	Bestrahlung, ggf. Resektion und Distanzüberbrückung, in Ausnahmefällen Rekonstruktion mit Beckenteilersatz
Untere Extremität	Bestrahlung oder extremitätenerhaltende weite Resektion, Defektrekonstruktion durch Tumorendoprothesen mit metaphysären und diaphysären Ersatz, homologe Grafts

1.2.14. Behandlung bei Knochenbefall

Nach aktuellen Richtlinien sollen alle Patienten mit nachgewiesenem Knochenbefall mit Bisphosphonaten behandelt werden. Bisphosphonate sollen nicht auf unbegrenzte Zeit eingesetzt werden, allerdings so lange, wie ein aktiver Knochenbefall nachweisbar ist. Als Standard werden zwei Jahre angegeben. Patienten, die eine Voll- oder Teilremission erreicht haben und keinen aktiven Knochenbefall aufweisen, sollen etwa für ein Jahr mit

Biphosphonaten behandelt werden [97,104]. Biphosphonate, wie Pamidronat (Aredia®), hemmen die Auflösung von Hydroxyapatitkristallen des Knochens und die Aktivität der Osteoklasten. Dadurch kommt es zu einem verminderten Knochenabbau. Knochenereignisse können so um fast 50% reduziert werden. Eine weitere Wirkung von Pamidronat ist die Stimulation einer T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen die Myelomzellen. Labortests haben sogar eine mögliche Stimulation der Apoptose gezeigt [10,97].

Nebenwirkungen von Pamidronat sind Fatigue, gastrointestinale Störungen, Anämie und Knochenschmerzen. Eine schwere Komplikation ist die Osteonekrose des Kieferknochens, weshalb auch während einer Therapie mit Pamidronat auf jegliche zahnärztliche Behandlung verzichtet werden sollte[60,88]. Eine wichtige Rolle bei einem Befall des Knochens spielt die Schmerztherapie. Diese wird nach dem WHO-Stufenschema angesetzt:

Stufe 1: Nicht-Opioide-Analgetika + unterstützende Maßnahmen + Co-Medikation

Stufe 2: zu Stufe 1 zztl. Schwache Opioide-Analgetika

Stufe 3: zu Stufe 1 zztl. Starke Opioide-Analgetika

[47]

Bei vertebrealen Frakturen mit Schmerzen, neurologischen Komplikationen oder Höhenminderung ist die Durchführung einer Vertebroplastie oder Kyphoplastie möglich. Die Vertebroplastie wird bei Patienten mit kollabierten Wirbeln verwendet, vor allem bei stark zerstörter Wirbelhinterkante. Dabei wird Zement, das sogenannte PMMA (Polymethylmethacrylat), verwendet. Hier besteht dann allerdings das Risiko, dass Zement nach der Durchführung der Vertebroplastie teilweise wieder austritt. Keinen Einfluss hat die Vertebroplastie auf die vertebrale Höhe. Anders ist es bei der Ballon-Kyphoplastie. Diese besitzt ein geringes Risiko von Zementaustritt und kann zum Teil die vertebrale Höhe wiederherstellen. In den folgenden Abbildungen ist die Durchführung der Ballon-Kyphoplastie dargestellt:

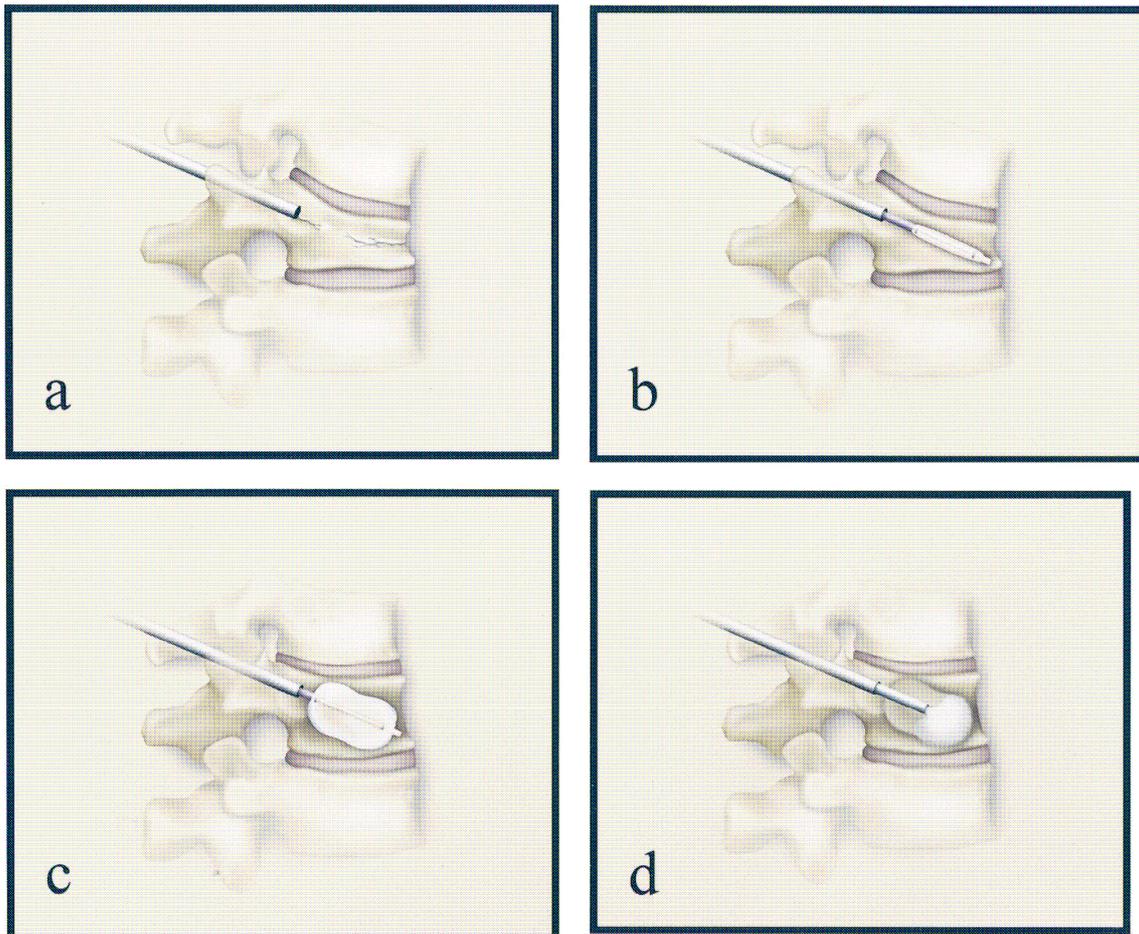


Abbildung 5: Durchföhrung der Ballon-Kyphoplastie: (a) Punktion des Wirbelk6rpers; (b) Einföhren des aufblasbaren Knochenstopfens; (c) aufblasen des Knochenstopfens und Wiederherstellung der H6he und (d) daraus resultierende Knochenaush6hlung und Zementf6llung. [32]

Letztlich sind beide Methoden sicher und effektiv. Durchgeföhrt werden k6nnen sie in allen Krankheitsphasen. Dabei föhren sie zu einer deutlichen Schmerzlinderung und zu einer Verbesserung der Lebensqualität [7,32,57].

2. Patienten & Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 50 Patienten in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung berücksichtigt. Bei allen Patienten erfolgte die Diagnose „Plasmozytom“ nach den internationalen Standardkriterien von Durie. Die Stadieneinteilung erfolgte ebenfalls nach Durie und Salmon [34].

In die Auswertung eingeschlossen wurden 27 Frauen und 23 Männer. Der Altersdurchschnitt betrug bei den Frauen 63 Jahren (45 Jahre – 78 Jahre), bei den Männern war er mit 57 Jahren (46 Jahre – 78 Jahre) etwas niedriger.

2.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung fand retrospektiv statt. Nur Patienten mit gesichertem Plasmozytom und gesichertem Wirbelsäulenbefall wurden eingeschlossen. Zweckdienlich waren nur solche mit sicher erkennbaren Osteolysen. Osteolyseähnliche Läsionen wurden nicht miteinbezogen. Ohne Bedeutung für die Auswertung waren die Krankheitsstadien, in denen sich die Patienten zum Zeitpunkt der CT-Aufnahmen befanden. Ebenfalls keine Berücksichtigung fand die Tatsache, ob die Patienten vorbehandelt, oder ob sich das Krankheitsgeschehen zu der Zeit in Remission befand. Ausschließlich die in den CT-Aufnahmen sichtbaren Osteolysen waren entscheidend für den Studieneinschluss.

Betrachtet wurden alle Wirbelkörper der gesamten Wirbelsäule (Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule, Kreuzbein, Steißbein) . Die CT-Aufnahmen wurden in den Jahren 2002 – 2007 angefertigt. Von allen Patienten wurden CT-Aufnahmen von drei verschiedenen Zeitpunkten ausgewählt. Im Idealfall betrug das Zeitintervall zwischen den Aufnahmen zwei Jahre. Bei einigen Patienten konnte dieses Zeitintervall jedoch nicht eingehalten werden, sodass hier das Zeitintervall mindestens ein Jahr betrug. Keine Berücksichtigung erfuhren die CT-Aufnahmen innerhalb kürzerer Zeitintervalle.

2.3. RIS, PACS, MagicWeb & gapit![java]

2.3.1. RIS

RIS ist das am UKT verwendete elektronische Radiologie-Informationssystem, welches im Jahre 1999 eingeführt wurde. Die Hauptaufgabe des RIS ist der Empfang von Patientenstammdaten und elektronischen Untersuchungsanforderungen.

2.3.2. PACS

Die Einführung der Digitalisierung aller radiologischen Bilder fiel in das Jahr 2002. Seitdem findet die radiologische Bildgewinnung, Befundung und Archivierung in den Abteilungen Radiologische Diagnostik, Neuroradiologie, Urologie und Nuklearmedizin auf digitalem Weg statt. Das hierfür notwendige Bildarchiv wird als PACS (Picture Archiving and Communication System) bezeichnet. Es wird das System "SIENET" von der Fa. Siemens verwendet.

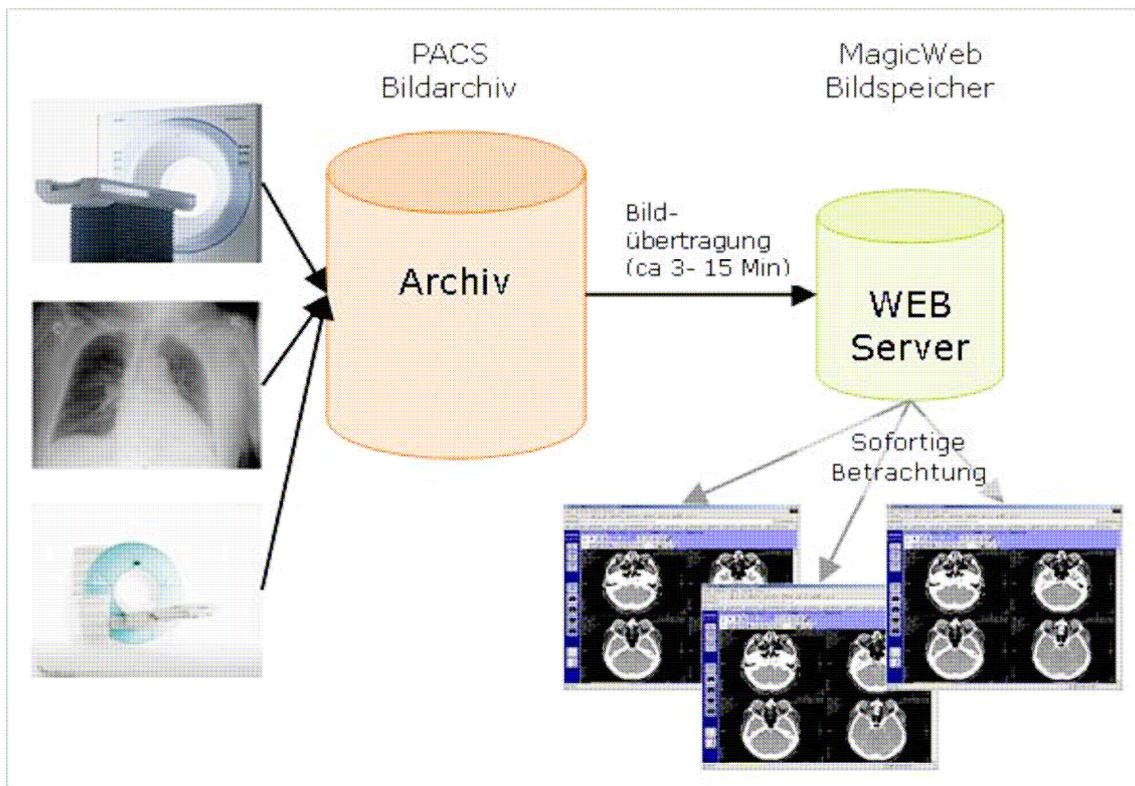


Abbildung 6: Verteilung der radiologischen Bilder über PACS und MagicWeb.

Die Hauptaufgabe des PACS ist es, die Bilddaten von den bilderzeugenden Geräten zu empfangen und diese zentral zu speichern. Weiter dient sie der Kommunikation und Archivierung der medizinischen Bilddaten. Auf diese zentrale Datenbank kann aus unterschiedlichsten Stationen zugegriffen werden.

2.3.3. MagicWeb & gapit![java]

Damit auf die in der zentralen Datenbank vorhandenen Bild- und Befundinformationen zugegriffen werden kann, wurden am UKT Web-Frontends bereitgestellt. Gapit![java] stellt dabei das Web-Frontend des RIS dar. Hier kann, über Patientenlisten, auf die im gesamten RIS gespeicherten Daten zugegriffen werden.

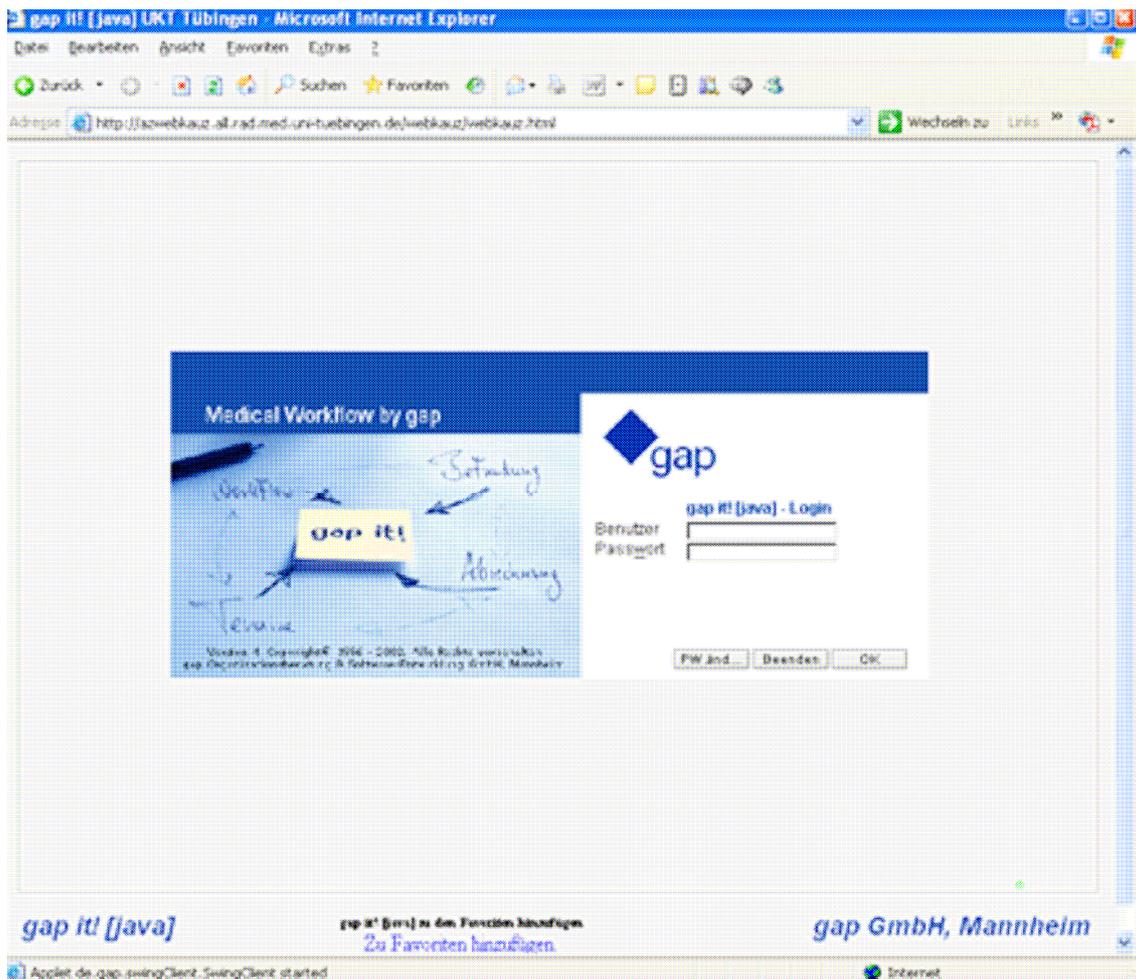


Abbildung 7: Anmeldefenster des gapit![java] des UKT Tübingen.

Als Web-Frontend für das PACS wurde 2003 der Bildverteiler MagicWeb eingeführt. Alle Bilddaten werden hier verlustfrei komprimiert und Windows-basiert im JPEG-Format abgespeichert. Aktuell wird für das SIENET MagicWeb der Fa. Siemens die Software-Version VA50B verwendet.

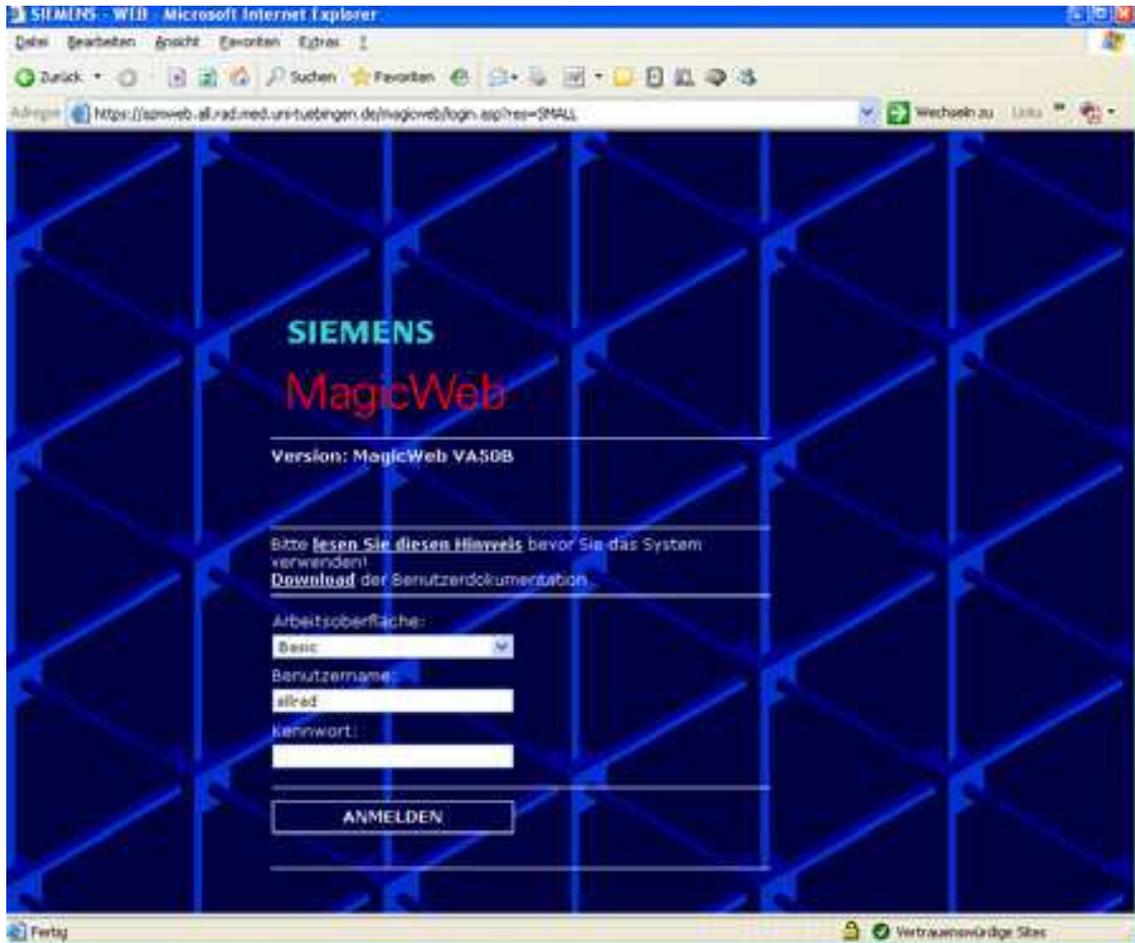


Abbildung 8: Anmeldefenster des MagicWeb des UKT Tübingen.

2.4. Untersuchungsparameter

Um die Gefahr von Wirbelkörperfrakturen und eine dadurch entstandene Instabilität der Wirbelsäule abschätzen zu können, mussten mehrere Parameter beschrieben werden.

Von jedem Patienten wurden zum ersten Zeitpunkt einer CT-Aufnahme die Größe der fünf größten Osteolysen betrachtet, welche in Millimetern angegeben wurden. Um die Größe der Osteolysen so exakt wie möglich anzugeben, war es

nötig, diese in verschiedenen Ebenen zu betrachten. In der Sagittalebene wurde die Länge in x-Richtung und die Höhe in y-Richtung ausgemessen. Die Ermittlung der Breite der Osteolysen erfolgte in der Transversalebene.

Neben der Ausdehnung sollte noch die Art des Osteolysenbefalls bestimmt werden. Bei der Art des Befalls war es erforderlich zwischen einem lokalisiertem Befall und einem diffusen Befall zu differenzieren. Der lokalisierte Befall wurde mit einer "1" und der diffuse Befall der Wirbelsäule mit einer "2" verschlüsselt. Weiterhin wichtig für die Abschätzung des Frakturrisikos war die Position der Osteolysen in den Wirbelkörpern. Folgende Positionen wurden definiert:

- ventrale Position der Osteolyse im Wirbelkörper
- dorsale Position der Osteolyse im Wirbelkörper
- im Pedikel liegende Osteolyse
- zentral gelegene Osteolyse
- von ventral bis dorsal ausgedehnte Osteolyse.

Die Verschlüsselung der Positionen der Osteolysen erfolgte folgendermaßen:

- "1" für ventrale Osteolysen
- "2" für dorsale Osteolysen
- "3" für im Pedikel liegende Osteolysen
- "4" für zentrale Osteolysen
- "5" für ventral bis dorsal ausgedehnte Osteolysen.

Als weiterer Parameter wurde die Höhe des Befalls überprüft. Es sollte eine Aussage gemacht werden, ob der Osteolysenbefall eines Wirbels in einer bestimmten Höhe (v.a. zervikal, thorakal und lumbal) eher zur Fraktur oder Instabilität neigt. Dazu erfolgte die Durchnummerierung aller Wirbelkörper:

- Halswirbelkörper HWK 1–7 erhielten die Verschlüsselungsnummern 1-7
- Brustwirbelkörper BWK 1-12 erhielten die Nummern 8-19
- Lendenwirbelkörper LWK 1-5 wurden mit den Nummern 20-24 versehen

- Sakralwirbelkörper SWK 1-SWK 5 bekamen die Nummern 25-29
- und das Kreuzbein (Coccyx) erhielt die Nummer 30.

Penetrierend wachsende Osteolysen erhielten die Schlüsselnummer "1", sklerosierende Osteolysen die "2" und gemischt erscheinende Osteolysen die "3".

Eine weitere Aussage über die Stabilität sollte die Dichte der Läsionen liefern. Dafür war es nötig, die Dichte aller Osteolysen und die Dichte eines zu dem Zeitpunkt der CT-Aufnahmen nicht betroffenen Wirbels zu messen. Angegeben wurde die Dichte in Hounsfield-Einheiten (HU). Da eine Osteolyse an verschiedenen Stellen verschiedene Osteolysewerte haben kann, wurde aus den Spannweiten der Dichtewerte der Median angegeben.

Die Betrachtung des Wirbelsäulenprofils bildete den Schluss der Vermessungen. Dazu wurden in der Sagittalebene mehrere Cobb-Winkel vermessen. Der Cobb-Winkel ist ein Maß für die Stärke der Wirbelsäulenkrümmung und beschreibt den Winkel zwischen den beiden am stärksten zueinander gekrümmten Wirbeln. Folgende Cobb-Winkel fanden Beachtung:

- der thorakale Kyphosewinkel mit dem Cobb-Winkel zwischen BWK 2 und BWK 12
- der thorakolumbale Winkel zwischen BWK 10 und LWK 2
- der lumbale Lordosewinkel zwischen LWK 1 und SWK 1.

Frakturen, die bereits zum Zeitpunkt der ersten CT-Aufnahmen bestanden, wurden nicht berücksichtigt. Das heißt, dass ausschließlich Osteolysen ausgewertet wurden, die in noch nicht frakturierten Wirbelkörpern lokalisiert waren. Dafür mussten alle genannten Parameter für drei verschiedene Zeitpunkte überprüft und gemessen werden, sodass insgesamt zwei Zeitintervalle entstanden, in denen es zu Frakturen kommen konnte. Das erste Zeitintervall ging von der ersten bis zu der zweiten CT-Aufnahme, das zweite Zeitintervall von der zweiten bis zu der dritten CT-Aufnahme. Aufgetretene

Frakturen wurden mit einer "1" verschlüsselt. Traten keine Frakturen auf, wurde dies mit einer "0" vermerkt.

2.5. Untersuchungsablauf

Um einen Überblick über die vorhandenen Aufnahmen eines Patienten zu erhalten, mussten zunächst aus dem Archiv alle Daten aufgesucht werden. Dazu wurden im Bildverteiler des UKT MagicWeb nach Einloggen im Patientenfenster in der Patientenliste alle Untersuchungsdaten ausgewählt. Nachdem die Archivoption ausgewählt und der Patientennamen eingegeben war, erschien eine Liste mit allen vom Patienten vorhandenen radiologischen Untersuchungen.

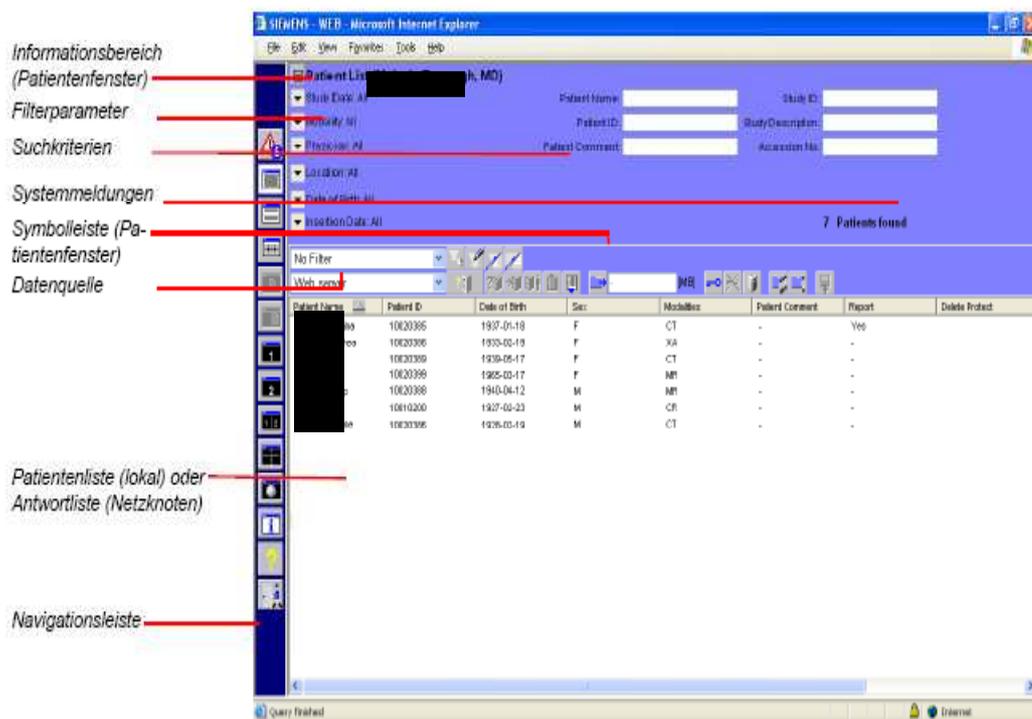


Abbildung 9: Patientenfenster des Bilderverteilers MagicWeb des UKT.

Ein Vergleich der Namen und Geburtsdaten fand statt, um eine Verwechslung von Patienten zu vermeiden. Dann wurden die CT-Bilder ausgesucht. Da sich diese aber meist im Archiv befanden, hier allerdings nicht darstellbar waren,

2 Patienten & Methoden

mussten die ausgewählten Aufnahmen jeweils auf den Webserver hochgeladen werden. Für die Auswertung waren drei verschiedene Zeitpunkte, an denen Aufnahmen gemacht wurden, notwendig. Bei allen Patienten wurden die ersten und die aktuellsten Aufnahmen ausgesucht. Die Auswahl der Aufnahmen zwischen diesen beiden Zeitpunkten fand individuell statt. Im idealen Fall betragen die Zeitintervalle zwischen den drei Aufnahmen etwa zwei Jahre.

Da das Hochladen der Aufnahmen auf den Webserver zwischen 2 und 15 min. benötigte konnten in dieser Zeit die entsprechenden Befunde im Befundverteiler des UKT `gapit![java]` aufgerufen werden.

The screenshot shows the 'Zuweiserarbeitsplatz' interface for patient 'Herr Herr'. The patient's birth date is 05.06.2005 and they are a stationary patient. The interface includes a search bar for 'Zeitraum von' (05.06.2005) and 'bis' (13.06.2005). A table lists patient names and birth dates. A second table shows examination details with columns for 'Datum', 'St...', 'Bild', 'Doku...', and 'Untersuchung'. The selected examination on 10.06.2005 is 'Thorax a. Intensiv vom 10.06.2005'. A detailed radiology report is displayed below, starting with 'Befund (freigegeben)' and 'Drucken'. The report text is as follows:

Befund (freigegeben) Drucken

Es liegt die VU vom 9.6.05 zum Vergleich vor.
Z.n. Extubation. Unveränderte Lage des ZVK in Projektion auf die VCS.
Entfernung des Swan-Gantz-Katheters. Unveränderte Darstellung der
Drahtcerclagen geschlossen. Zur VU bei etwas schlechterer Inspiration
Zunahme vor allem der li. basalen Transparenzminderung im Sinne einer
Belüftungsstörung
DD. muß bei der vor allem auch rechts apikal gelegenen etwas
feinfleckigen Konfiguration auch an ein beginnendes Infiltrat gedacht
werden.

Abbildung 10: Zuweiserarbeitsplatz des `gapit![java]` des UKT.

Nachdem die Befunde des entsprechenden Patienten aufgerufen waren, wurden die Befunde aller drei Zeitpunkte durchgearbeitet. Den Anfang machte der älteste Befund, um so Auffälligkeiten im Verlauf beobachten zu können. Die

Befunde wurden auf evtl. schon bekannte Osteolysen, Läsionen, Frakturen und auf sonstige Wirbelsäulenveränderungen durchsucht. Nach Durcharbeiten der Befunde, mussten die im Webserver hochgeladenen Bilder beurteilt werden. Nach erneutem Einloggen ins MagicWeb, nach Eingabe des Patientennamens im Patientenfenster und nach Auswahl des Patienten erschien eine Liste mit Aufnahmen im sog. Studien- und Serienfenster. Im Studienfenster sind unter anderem folgende Informationen vorhanden:

- Studienbeschreibung, hier: Abdomen^Plasmo_CT_Low Dose (Adult)
- Datum/Uhrzeit
- Überweisender
- Untersuchung

Im Serienfenster werden die dazugehörigen Aufnahmen mit folgenden Informationen aufgelistet:

- Modalität
- Anzahl der Bilder
- Bildnummer
- Organ
- Beschreibung (Ebene)
- Datum und Seriennummer

2 Patienten & Methoden

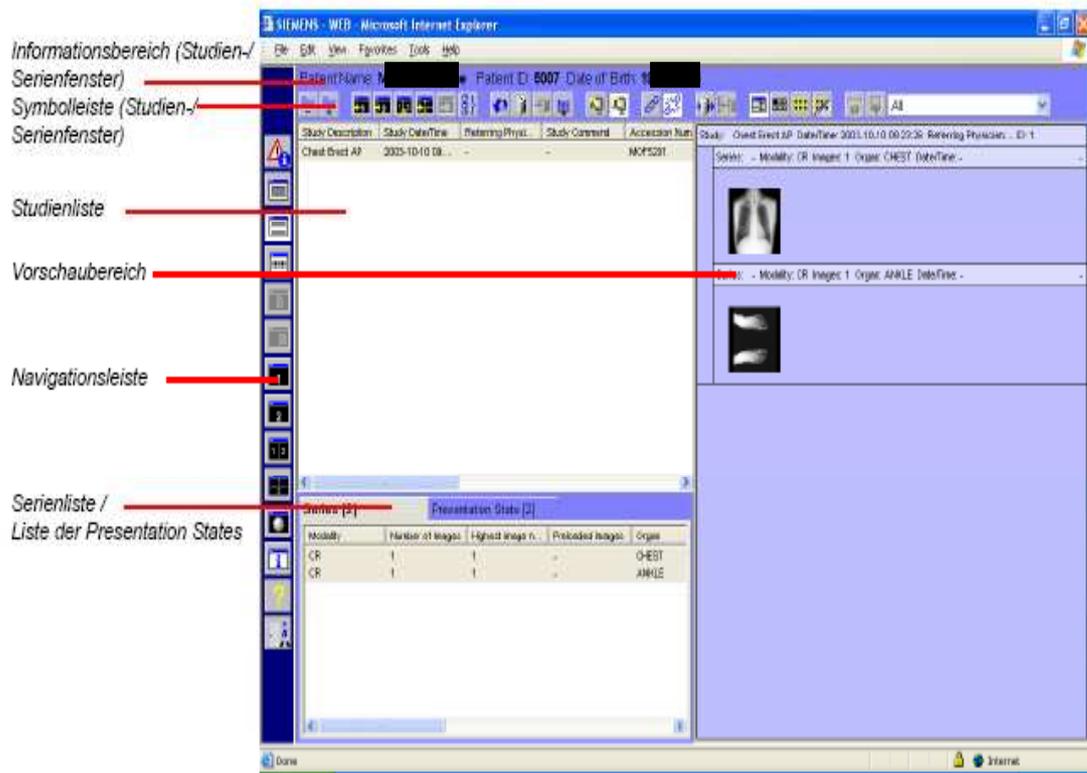


Abbildung 11: Studien- und Serienfenster im MagicWeb des UKT.

Um einen Überblick über den Wirbelsäulenbefall zu erhalten, wurden im Serienfenster jeweils die Schnittbilder in der Sagittalebene betrachtet. Dazu war erforderlich die Aufnahmen der Halswirbelsäule, der Brustwirbelsäule und der Lendenwirbelsäule nacheinander im Bildfenster zu betrachten. Hierbei konnte bereits das Befallsmuster (lokalisiert vs. diffus) beurteilt werden. Danach fand, weiterhin in der Sagittalebene, die Auswahl der fünf größten Osteolysen statt, bei denen dann die Position im Wirbelkörper und die Wirbelsäulenhöhe bestimmt wurde.

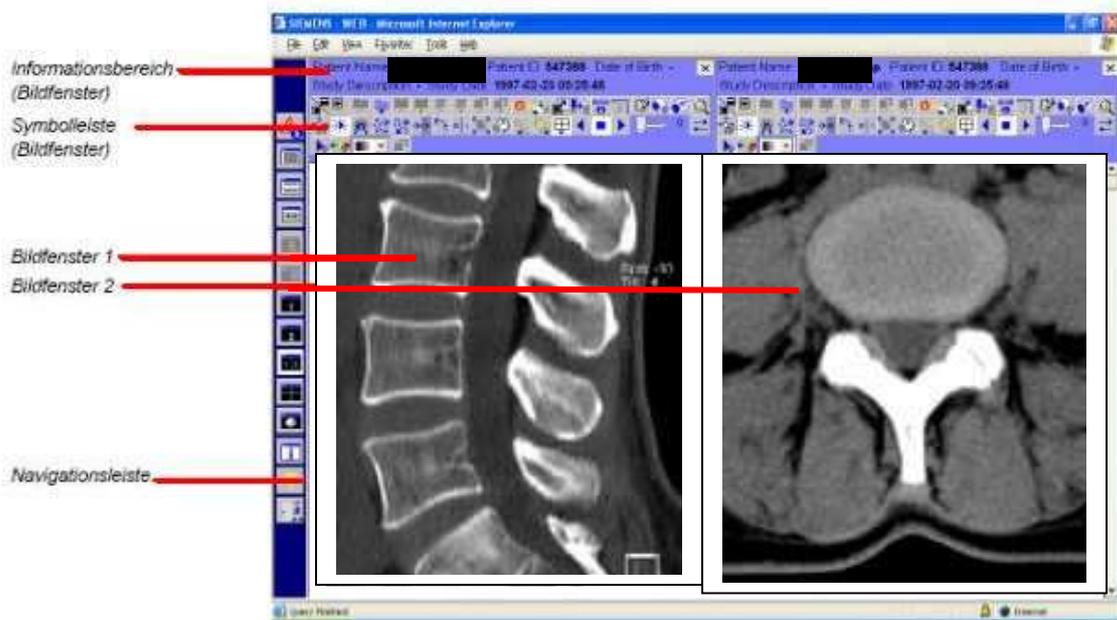


Abbildung 12: Bildfenster im MagicWeb.

Der nächste Schritt, das Ausmessen und Beurteilen der Osteolysen, war die eigentliche Hauptaufgabe dieser Arbeit. Dazu wurde zunächst wieder in der Sagittalebene die Länge in x-Richtung und die Höhe in y-Richtung mit der Maßstabfunktion (Distanzmessung)  in mm bestimmt. Die nächste Maßnahme war die Bestimmung der Dichte innerhalb der fünf Osteolysen und dazu die Dichte eines unauffälligen Wirbels. Dies geschah mit der ROI-Ellipsenfunktion (Dichtemessungsfunktion) . Dabei werden, über eine an die Osteolyse elliptisch anpassbare Fläche, alle vorhandenen Dichtewerte angezeigt, d.h. ein Wertebereich vom Minimalwert bis Maximalwert. Für diese Auswertung wurde daraus der Medianwert errechnet und angegeben. Anschließend erfolgte die Vermessung der Breite der Osteolysen in der axialen Ebene mit der Maßstabfunktion in mm und gleichzeitig der Osteolyserand (sklerosierend vs. penetrierend vs. gemischt).

Zum Schluss wurden die Wirbelsäulenkrümmungen ausgemessen. Die Durchführung erfolgte in der Sagittalebene mit der Winkelmessungsfunktion . Für die Angabe der Cobb-Winkel wurden folgende Krümmungen bestimmt:

- Kyphose thorakal
- Profil thorakolumbal
- Lordose lumbal

Um die Kyphose thorakal zu bestimmen, wurde der Cobb-Winkel zwischen BWK2 und BWK12 gemessen. Dazu musste im Bildfenster der erste Winkelmessstab an die Oberkante von BWK2 und der zweite Winkelmessstab an die Unterkante von BWK12 gelegt werden. Waren die zwei Messstäbe angelegt, konnte der zugehörige Winkel im Bildfenster abgelesen werden.

Dasselbe wurde thorakolumbal wiederholt. Hier fand die allerdings von der Oberkante von BWK10 bis zur Unterkante LWK2 statt. Um die lumbale Lordose zu messen, wurde der Cobb-Winkel zwischen der Oberkante von LWK1 und der Unterkante von SWK1 ausgemessen.

Diese Messungen mussten für die weiteren zwei Zeitpunkte wiederholt werden. Zur weiteren Auswertung der gemessenen Werte wurde eine Excell-Tabelle angelegt, in die alle Daten eingetragen wurden (Anhang).

2.6. Statistik

2.6.1. Software und Zielvariablen

Für die statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows verwendet.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ festgelegt.

Es wurden nominale p-Werte angegeben. Bei einem $p<0,1$ wird von einer signifikanten Korrelation ausgegangen.

2.6.2. Graphische Darstellung

Für die graphische Darstellung der statistischen Auswertung wurden zwei verschiedenen Möglichkeiten gewählt. Zum einem die Darstellung mittels Fehlerbalken und zum anderen die Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven.

2.6.2.1. Fehlerbalken

Fehlerbalken werden zur grafischen Darstellung von numerischen Daten verwendet. Sie sollen den Unsicherheitsbereich der Messung bzw. die Abweichung der Messwerte vom tatsächlichen Wert darstellen. Ein Fehlerbalken soll mit doppelter Standardabweichung dargestellt werden.

In dieser Arbeit wurden die Variablen am Median dichotomisiert und anhand der Fehlerbalken angegeben.

2.6.2.2. Kaplan-Meier-Kurve

Die Kaplan-Meier-Methode wird im Allgemeinen bei Überlebenszeitanalysen verwendet. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve dient dabei der graphischen Darstellung der Überlebenszeitverteilung, die dann als umgekehrte Summenhäufigkeitsverteilung dargestellt wird. Mit der Kaplan-Meier-Kurve kann zudem die Wahrscheinlichkeit graphisch gezeigt werden, mit der ein bestimmtes Ereignis eintritt bzw. ausbleibt. In dieser Arbeit bezieht sich das Ereignis darauf, ob eine Fraktur auftritt oder nicht.

2.6.3. Analyse

Die folgenden Testmethoden wurden zur Auswertung eingesetzt.

2.6.3.1. Log-Rank-Test

Der Log-Rank-Test wird auch häufig als Mantel-Cox-Test bezeichnet. Er gehört zu den nichtparametrischen Testmethoden. Nichtparametrische Testmethoden beruhen nicht auf einer bestimmten Verteilungsannahme. Der Log-Rank-Test kann, wie in dieser statistischen Auswertung, bei zensierten Daten verwendet werden. Er dient dem Vergleich von Gruppen in Bezug auf eine Ereigniszeit. Durch den Vergleich zwischen erwarteter und beobachteter Ereigniszahl kann eine Schätzfunktion bestimmt werden.

2.6.3.2. Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test gehört ebenfalls zu den nichtparametrischen Testmethoden. Er wird angewandt bei abhängigen Stichproben. Er wird weiter verwendet, um gepaarte Beobachtungen oder Rangdaten zu vergleichen. Dabei berücksichtigt er die Richtung und die Stärke der Differenzen.

Es werden zunächst die Differenzen zwischen den gepaarten Daten ermittelt. Man erhält positive und negative Differenzen. Diese werden ihrer Größe nach geordnet. Von dieser Rangfolge werden dann Ränge gebildet.

Der Wilcoxon-Test testet die Nullhypothese, dass unter den vorhandenen Differenzen die Vorzeichen zufällig zugeordnet sind.

2.6.3.3. Maximum-Likelihood-Methode

Die Maximum-Likelihood-Methode gehört zu den parametrischen Testverfahren. Sie ist ein Schätzverfahren mit dem unbekannte Verteilungsparameter geschätzt werden. Unbekannte Kennwerte wie Erwartungswert und Standardabweichung werden aufgrund einer bekannten Stichprobe für die Gesamtpopulation mit maximaler Wahrscheinlichkeit geschätzt. Dabei erhält man eine möglichst genaue Schätzfunktion für die Verteilungsparameter. Ein Schätzer wird so definiert, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses maximiert wird.

2.6.3.4. Likelihood-Ratio-Test (Likelihood-Quotienten-Test)

Der Likelihood-Ratio-Test ist ein typischer Hypothesentest. Er gehört zu den parametrischen Testverfahren und beruht auf der Bildung eines Quotienten. Zunächst werden aus der gegebenen Grundmenge die Parameter mit der größten Wahrscheinlichkeit bestimmt. Im Zähler betrachtet man die Grundmenge der Nullhypothese und im Nenner die gesamte Grundmenge. Je

nachdem, ob der Quotient größer oder kleiner als 1 ist, wird die Nullhypothese verworfen oder nicht.

2.6.3.5. Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Um den Zusammenhang zwischen Fraktureintritt und den Einflussvariablen zu untersuchen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson eingesetzt. Hierzu wurden die sechs Einflussvariablen wiederum am Median dichotomisiert.

Allgemein wird der Chi-Quadrat-Test verwendet, um Häufigkeiten binärer Merkmale, d.h. Merkmale mit zwei möglichen Ausprägungen, zu untersuchen. Zunächst wird eine Prüfgröße errechnet. Um diese Prüfgröße zu bestimmen werden die erwarteten Häufigkeiten mit den beobachteten Häufigkeiten verglichen. Danach muss die Prüfgröße mit dem entsprechendem Quantil verglichen werden, um je nach Signifikanzniveau, eine Aussage über die Nullhypothese treffen zu können. Entweder muss die Nullhypothese verworfen oder beibehalten werden.

3. Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Wirbelfrakturen erfolgte unter Berücksichtigung zeitabhängiger Kovariablen.

Als relevanter Zeitpunkt der Fraktur wurde der jeweilige Mittelwert des entsprechenden Beobachtungsintervalls verwendet. Dadurch konnte die zugrunde liegende Verteilung der Zeit bis zum Auftreten der Fraktur beschrieben werden. Für die Wirbel ohne Fraktur wurde das letzte Beobachtungsintervall genommen und als zensierte Variable betrachtet.

3.1. Überschreitungswahrscheinlichkeit bei max. Beobachtungszeit

In der folgenden Grafik ist die Überlebenszeitanalyse als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Es sind für alle 50 untersuchten Patienten die Überschreitungswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der maximalen Beobachtungszeit in Jahren aufgetragen.

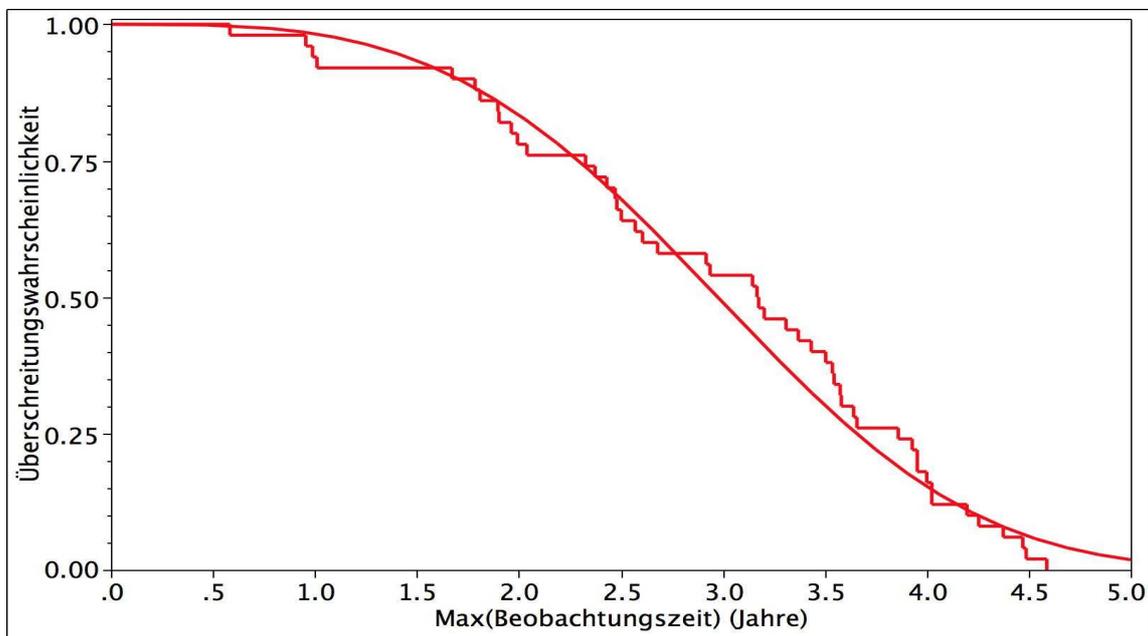


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse: Überschreitungswahrscheinlichkeit (Ordinate) der max. Beobachtungszeit in Jahren (Abszisse) gegenübergestellt.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit entspricht dabei der Wahrscheinlichkeit eine Fraktur zu erleiden. Die Kurve entspricht der Wahrscheinlichkeit ohne Fraktur als Funktion der Beobachtungszeit.

Die Überlebenszeitanalyse zeigt hierbei, dass mit zunehmender Beobachtungszeit, die Wahrscheinlichkeit keine Fraktur zu erleiden gegen Null geht.

3.2. Überschreitungswahrscheinlichkeit Volumen Osteolysen

Die folgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier-Kurve aller 250 untersuchten Wirbelkörper bezogen auf das Volumen der vermessenen Osteolysen. Die Bestimmung des Volumens der einzelnen Osteolysen erfolgte als Ellipsoid. Folgende Formel wurde dazu verwendet: $\frac{4}{3} \pi * xyz/8$

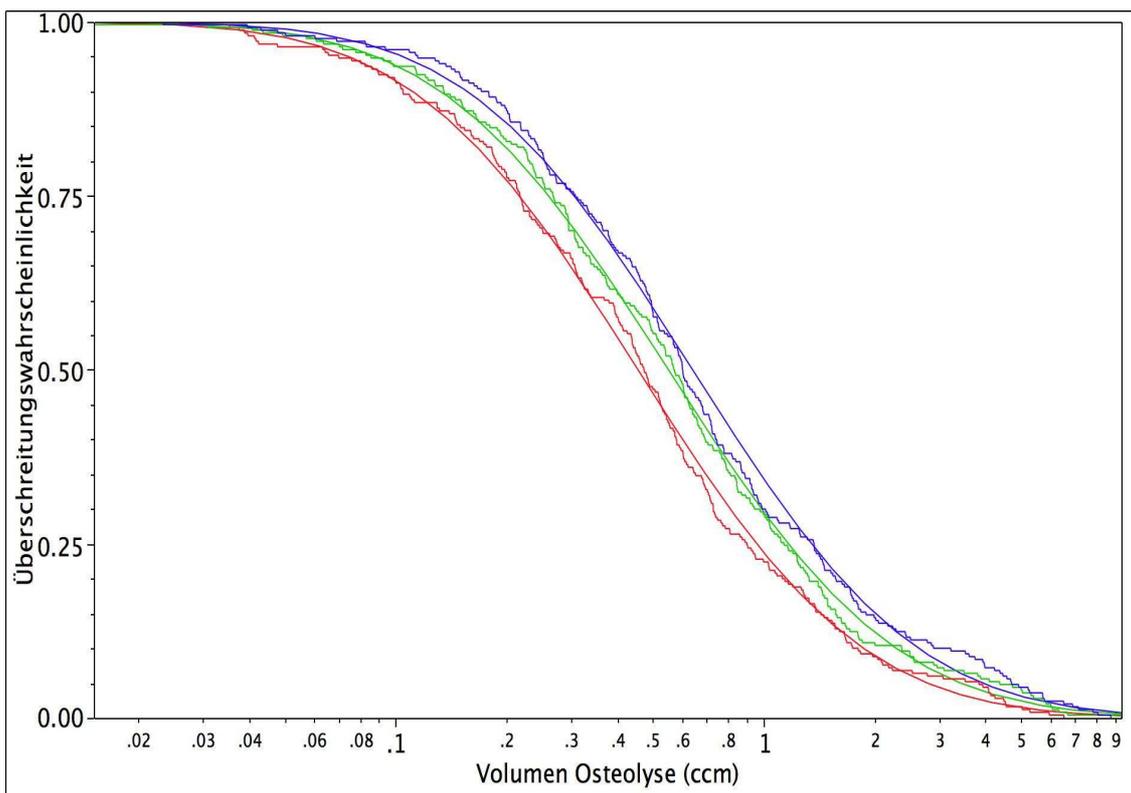


Abbildung 14: Überschreitungswahrscheinlichkeit (Ordinate) in Abhängigkeit des Volumens der Osteolysen (Abszisse) in ccm. Die rote Kurve entspricht dem 1. Zeitpunkt, die grüne Kurve stellt den 2. Zeitpunkt dar und die blaue Kurve zeigt die Datenerhebung zum 3. Zeitpunkt.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit stellt dabei die Wahrscheinlichkeit dar, eine Fraktur zu erleiden. Der Frakturauftritt zeigt im 1. Zeitintervall zwischen dem 1. und 2. Zeitpunkt ein nicht signifikantes Auftreten. Sechs der insgesamt 17 Frakturen traten im ersten Zeitintervall auf. Der Frakturauftritt im 2. Zeitintervall zwischen dem 2. und 3. Zeitpunkt zeigt ein signifikantes Auftreten. Insgesamt traten 11 Frakturen im zweiten Zeitintervall auf.

3.3. Verteilung der Intervalle ΔT

Im folgenden sind die Überschreitungswahrscheinlichkeiten in Bezug auf die Zeitintervalle ΔT dargestellt. Auch hier gibt die Überschreitungswahrscheinlichkeit die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Fraktur auftritt. Die rote Treppenkurve steht für das 1. Zeitintervall, die grüne Treppenkurve stellt das 2. Zeitintervall dar. Idealerweise betragen die Zeitintervalle dabei zwei Jahre.

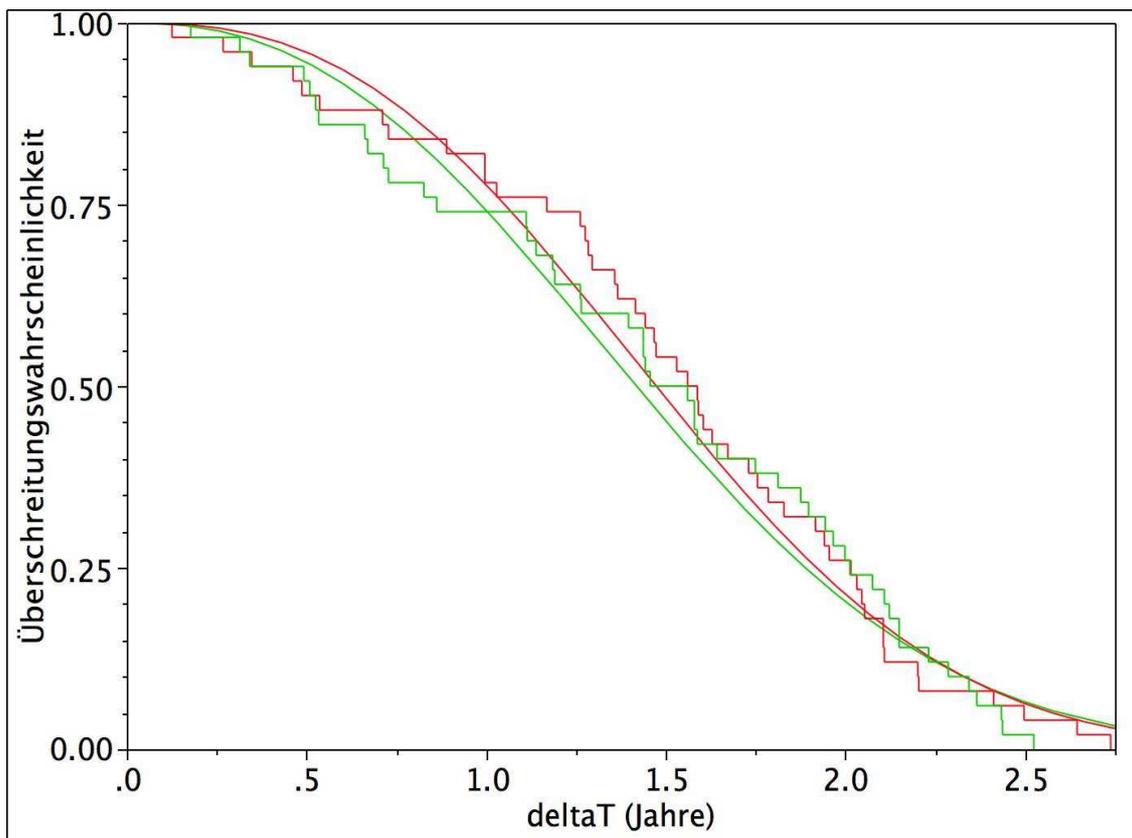


Abbildung 15: Überschreitungswahrscheinlichkeit (Ordinate) in Abhängigkeit der Zeitintervalle ΔT (Abszisse) in Jahren.

3.4. Verteilung der Frakturen in Bezug auf die Zeitpunkte (patterns)

Von den insgesamt 50 untersuchten Patienten blieben 38 Patienten über die gesamte Beobachtungszeit ohne Fraktur. Neun Patienten erlitten eine Fraktur, ein Patient hatte zwei Frakturen und nur zwei Patienten erlitten insgesamt drei Frakturen auf unterschiedlichen Höhen.

Bei jedem Patienten wurden die fünf größten Osteolysen untersucht, so dass insgesamt 250 Osteolysen in die Auswertung eingegangen sind. Bei insgesamt 17 Osteolysen kam es im Verlauf zu einer Fraktur, wobei sechs Frakturen im ersten Beobachtungsintervall und die restlichen 11 im zweiten Beobachtungsintervall aufgetreten sind.

3.5. Frakturfreie Beobachtung zur Risikozeit

In dieser Grafik ist die frakturfreie Beobachtung zur Risikozeit als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Dabei entspricht die Risikozeit der Zeit bis zum Frakturauftritt. Jede Stufe entspricht einer Zensur bzw. einer Fraktur eines Patienten. Insgesamt sind bei 13 Patienten Frakturen aufgetreten.

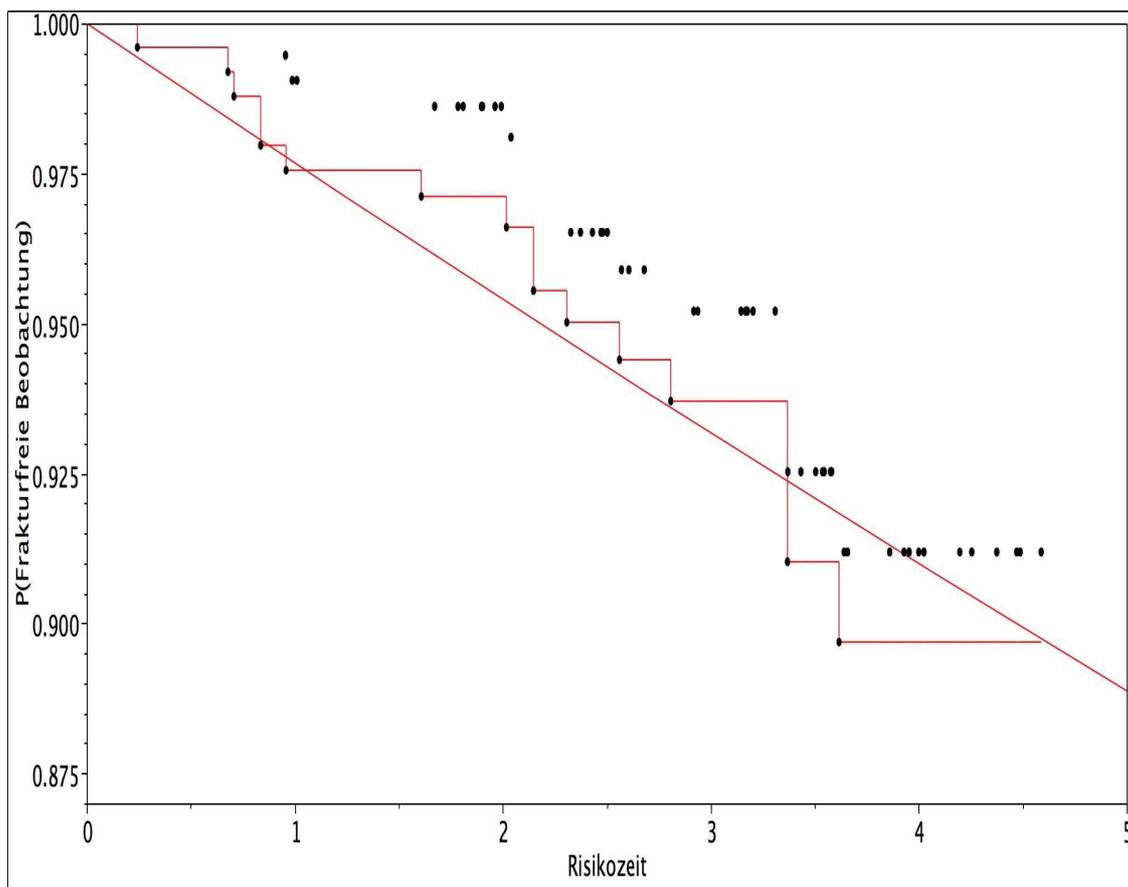


Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit frakturfreier Beobachtung (Ordinate) gegenüber der Risikozeit in Jahren (Abszisse).

3.6. Risikoanalyse

Zur Risikoanalyse wurden acht Einflussvariablen auf ihre Signifikanz untersucht. Zu den Einflussvariablen gehören die Höhe der Osteolysen, die Position, das Volumen, die Dichte, die thorakale Kyphose, das thorakolumbale Profil, die lumbale Lordose und die randliche Darstellung der Läsion. Dabei wurden alle Einflussvariablen am Median dichotomisiert. Die Ausprägung "1" bedeutet, dass die Beobachtungen unterhalb des Medians liegen, die

3 Ergebnisse

Ausprägung "0" bedeutet, dass die Beobachtungen oberhalb des Medians liegen.

Um die zeitabhängigen Messungen der acht Einflussvariablen zu berücksichtigen wurden je nach Frakturereignis geeignete Mittelwerte über die 3 Messungen zu den jeweiligen Zeitpunkten gebildet. Falls keine Fraktur aufgetreten ist, wurde das gewogene Mittel der beiden Beobachtungsintervalle genommen, wobei die jeweiligen Mittelwerte in den Intervallen durch die Beobachtungslängen der Intervalle gewichtet wurden. Wenn die Fraktur im ersten Beobachtungsintervall aufgetreten ist, wurde davon ausgegangen, dass die Fraktur zum Zeitpunkt der Intervallmitte aufgetreten ist. Es wurden daher nur die Werte vor dem Auftreten der Fraktur berücksichtigt. Zu diesem Zweck wurden die Werte bis zur Intervallmitte gemittelt. Wenn die Fraktur im 2. Intervall aufgetreten ist, wurde der Mittelwert des ersten Intervalls mit dem Mittelwert des ersten Viertels des zweiten Intervalls nach den jeweiligen Beobachtungszeiten gewichtet.

3.6.1. Höhenverteilung der Osteolysen mit Fraktur

Zunächst wurde eine Kontingenzanalyse der Zensur in Abhängigkeit der Höhe durchgeführt. Nachstehend zunächst die prozentuale Verteilung der Osteolysen mit und ohne Fraktur:

Tabelle 11: Kontingenztafel und prozentuale Verteilung von Höhe & Zensur:

Höhe	N Frakturen Anteil in %	N nicht Fraktur Anteil in %	N Osteolysen
HWK3	1 14.29	6 85.71	7
HWK 4	0 0.00	6 100.00	6
HWK5	0 0.00	3 100.00	3
HWK 6	0 0.00	8 100.00	8
HWK 7	1 16.67	5 83.33	6

3 Ergebnisse

BWK 1	0.00	0	100.00	8	8
BWK 2	0.00	0	100.00	8	8
BWK3	0.00	0	100.00	7	7
BWK4	0.00	0	100.00	5	5
BWK5	0.00	0	100.00	10	10
BWK6	7.14	1	92.86	13	14
BWK7	15.38	2	84.62	11	13
BWK8	5.88	1	94.12	16	17
BWK9	0.00	0	100.00	13	13
BWK10	7.14	1	92.86	13	14
BWK11	0.00	0	100.00	16	16
BWK12	0.00	0	100.00	14	14
LWK1	6.25	1	93.75	15	16
LWK2	7.14	1	92.86	13	14
LWK3	21.43	3	78.57	11	14
LWK4	15.00	3	85.00	17	20
LWK5	13.33	2	86.67	13	15
SWK1	0.00	0	100.00	2	2
Gesamt		17		233	250

Hier die Mosaic Darstellung der Kontingenztabelle:

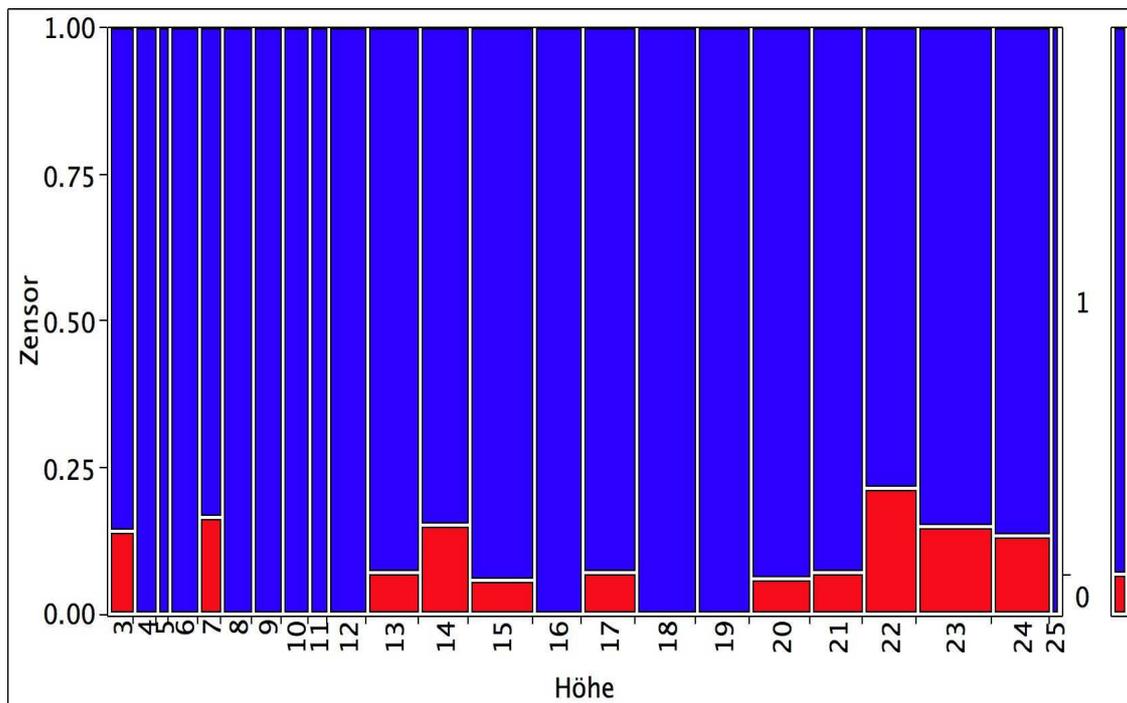


Abbildung 17: Verteilung des Frakturereignis=Zensur (Ordinate) in Abhängigkeit der der Wirbelsäulenhöhe (Abszisse), dabei entsprechen die Nr. 3 bis 7 dem Halswirbelkörper 3-7, die Nr. 8 bis 19 dem Brustwirbelkörper 1 bis 12 und die Nr. 20 bis 24 dem Lendenwirbelkörper 1 bis 5.

Die statistische Auswertung mit dem Whole Model Test (mittels Likelihood-Ratio-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) ergibt einen q-Wert von 0,0935, sodass die ermittelten Werte für die Höhe als Einflussvariable für das Frakturrisiko als nicht signifikant zu betrachten sind. Allerdings ist festzuhalten, dass der Grossteil der Frakturen im lumbalen Bereich (20 bis 25 entspricht L1 bis L5) liegen, sodass anzunehmen ist, dass hier auch tendenziell ein höheres Frakturrisiko besteht.

3.6.2. Position

Das Frakturrisiko in Abhängigkeit der Position der Osteolysen wurde mit dem Whole Model Test (mittels Likelihood-Ratio-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) ausgewertet. Hierbei ergibt sich ein q-Wert von 0,1810, sodass der Zusammenhang zwischen Position der Osteolysen und Frakturrisiko nach dieser Auswertung als nicht signifikant zu beurteilen ist. Dabei wurde die

Position in ventrale, dorsale und zentrale Lage, sowie im Pedikel liegend eingeteilt.

3.6.3. Risikozeit und Volumen

Das Frakturrisiko in Abhängigkeit der Risikozeit und dem Volumen der Osteolysen wurde ebenfalls mit dem Whole Model Test (mittels Likelihood-Ratio-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) ausgewertet. Hierbei ergibt sich ein q-Wert von 0,4303. Das Volumen zeigt somit einen nicht signifikanten Einfluss. Folgender Trend ist aber sichtbar: Je größer die Osteolyse, desto kürzer ist die Zeit bis zum Frakturauftritt.

Problem: Insgesamt fanden während der Beobachtungszeit zu wenige Ereignisse statt, um eventuell aussagekräftigere Werte zu erhalten.

Darstellung der Überlebens-Quantile:

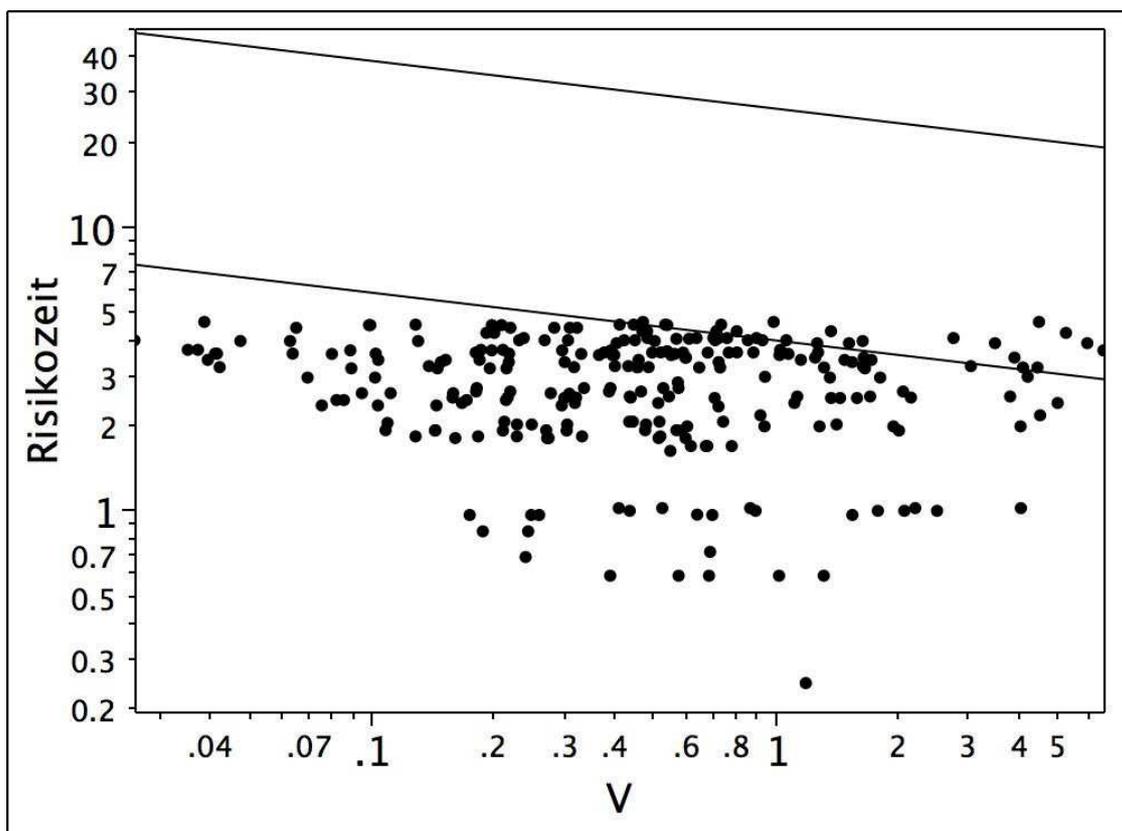


Abbildung 18: Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber dem Volumen in ccm (Abszisse). Die Kurven sind angepasst an die 1. 5. und 9. Quantile als Regressorfunktion. Einige der Punkte entsprechen einem Zeitpunkt mit Zensur.

3.6.4. Dichte

Als nächstes wurde die Dichte der Läsion ausgewertet. Als statistisches Auswertungsmittel wurde der Whole Model Test (mittels Likelihood-Ratio-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) verwendet. Der q-Wert bei der Auswertung der Dichte unauffälliger Wirbelkörper beträgt dabei 0,5417, welcher als nicht signifikant einteilen ist.

Die Auswertung der Dichte der Osteolysen mittels dem Whole Model Test ergibt einen q-Wert von 0,2607. Der Einfluss der Dichte der Osteolysen auf den Frakturauftritt weist somit einen nicht signifikanten Einfluss auf.

Darstellung der Überlebens-Quantile:

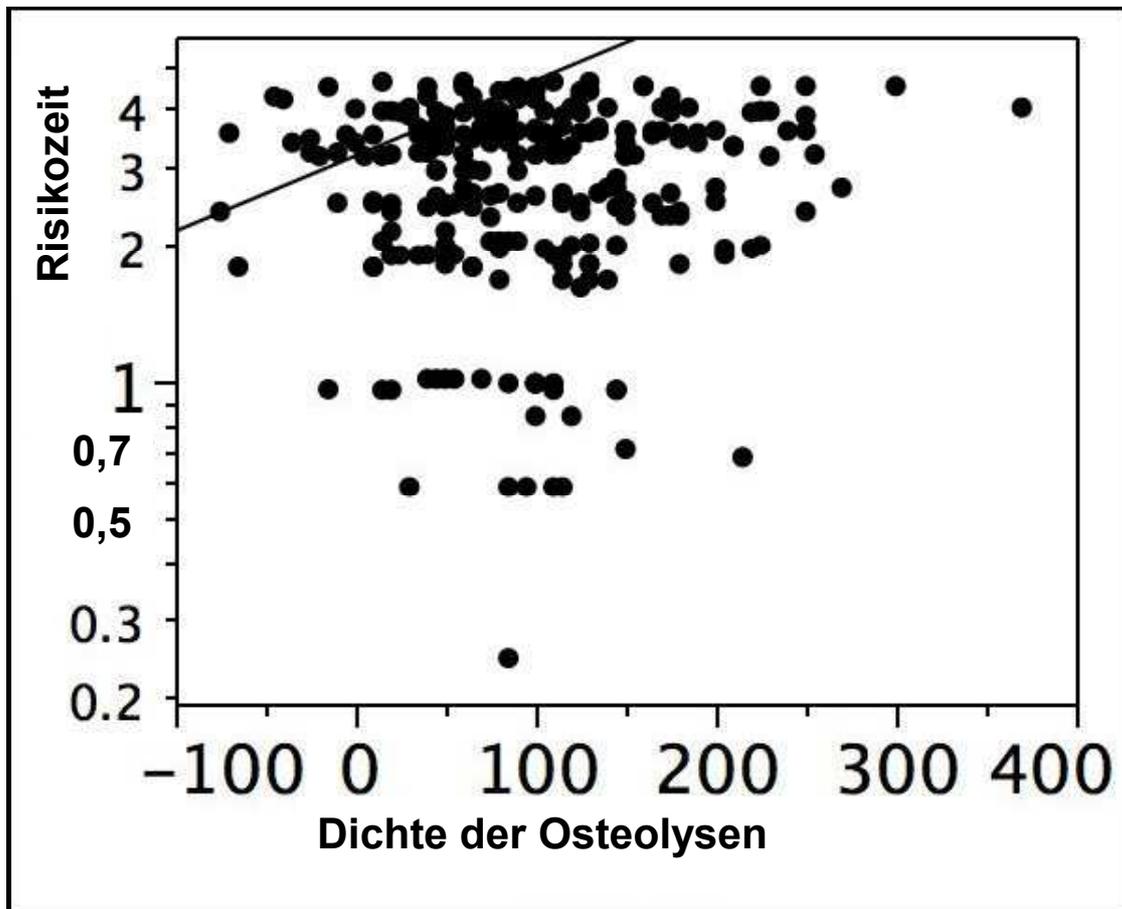


Abbildung 19: Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber der Dichte auffälliger Wirbelkörper (Abszisse). Die Kurven sind angepasst an die 1. 5. und 9. Quantile als Regressorfunktion. Einige der Punkte entsprechen einem Zeitpunkt mit Zensur.

3.6.5. Thorakale Kyphose

Als weitere Einflussvariable auf das Frakturrisiko wurde mittels Whole Model Test (mittels Likelihood-Ratio-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) die thorakale Kyphose ausgewertet. Dabei errechnet sich ein q-Wert von 0,0171. Der Einfluss der thorakalen Kyphose kann somit als signifikant bewertet werden. Für die Werte unterhalb des Medians beträgt die mittlere Zeit bis zur Fraktur 26.5 Jahre und für die Werte oberhalb des Medians beträgt die mittlere Zeit bis zur Fraktur 116 Jahre. Von den 17 Frakturen treten 14 für Kyphosewerte unter dem Wert auf und nur 3 Kyphosewerte oberhalb des Medians. Zwei dieser Frakturen treten beim selben Patienten auf mit dem höchsten Wert für die Kyphose (Patient Nr. 7). Beide Frakturen treten schon im ersten Beobachtungsintervall auf.

Darstellung der Überlebens-Quantile :

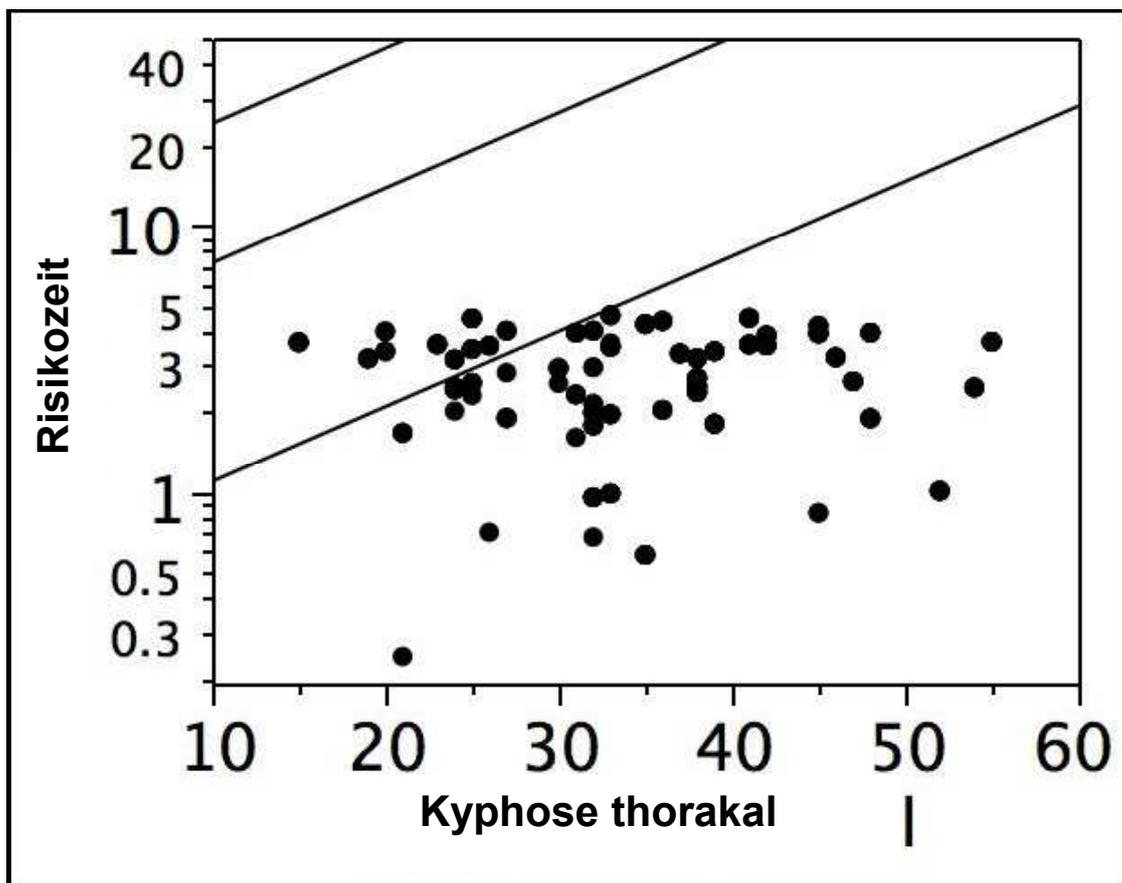


Abbildung 20: Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber der thorakalen Kyphose (Abszisse). Die Kurven sind angepasst an die 1. 5. und 9. Quantile als Regressorfunktion. Einige der Punkte entsprechen einem Zeitpunkt mit Zensur.

3.6.6. Thorakolumbales Profil

Das thorakolumbale Profil wurde mit dem Cobb-Winkel zwischen BWK10 und LWK2 vermessen. Statistisch wurden die gemessenen Werte mit dem Whole Model Test (mittels Likelihood-Ratio-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) ausgewertet. Hierbei beträgt der q-Wert 0,6063. Somit ist auch hier der Einfluss des thorakolumbalen Profils auf das Frakturrisiko als nicht signifikant zu betrachten.

Darstellung der Überlebens-Quantile:

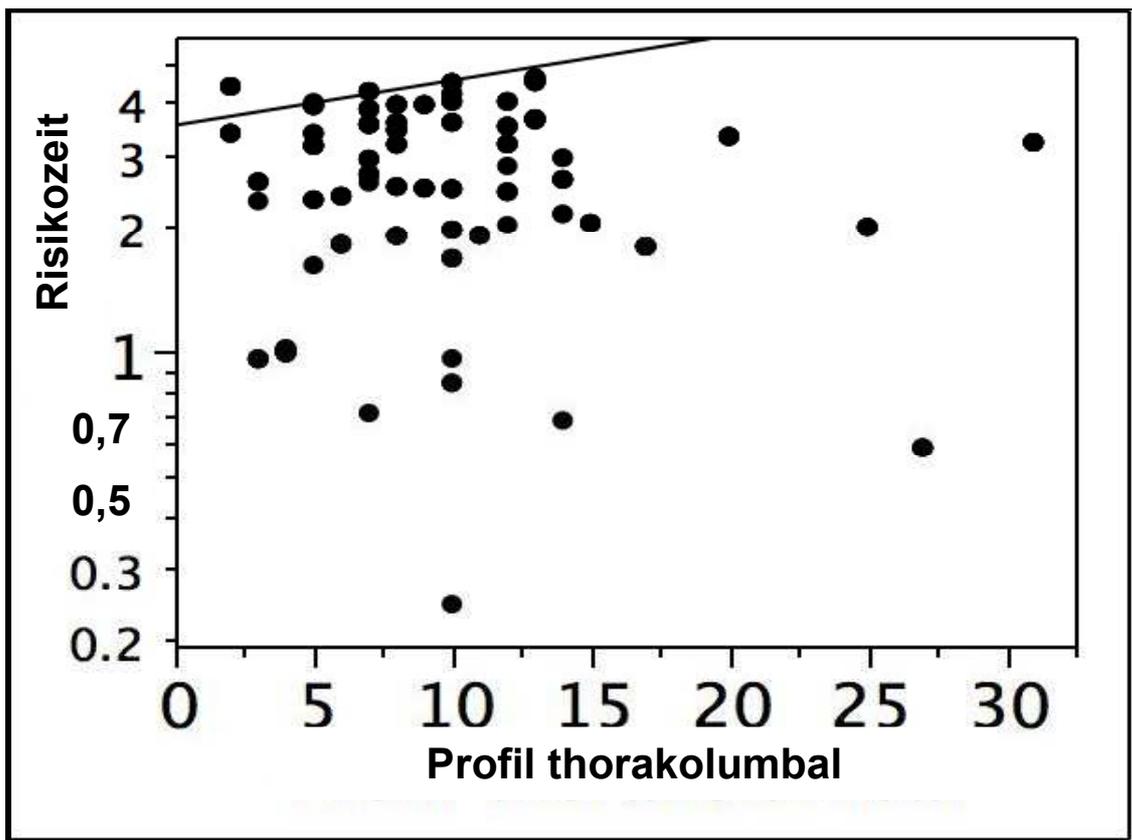


Abbildung 21: Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber dem thorakolumbalen Profil (Abszisse). Die Kurven sind angepasst an die 1. 5. und 9. Quantile als Regressorfunktion. Einige der Punkte entsprechen einem Zeitpunkt mit Zensur.

3.6.7. Lumbale Lordose

Um die lumbale Lordose zu bestimmen wurde der Cobb-Winkel zwischen LWK1 und SWK1 gemessen. Der q-Wert im Whole Model Test (mittels Likelihood-Ratio-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) beträgt dabei 0,9535. Der Einfluss der lumbalen Lordose ist somit als nicht signifikant anzusehen.

Darstellung der Überlebens-Quantile:

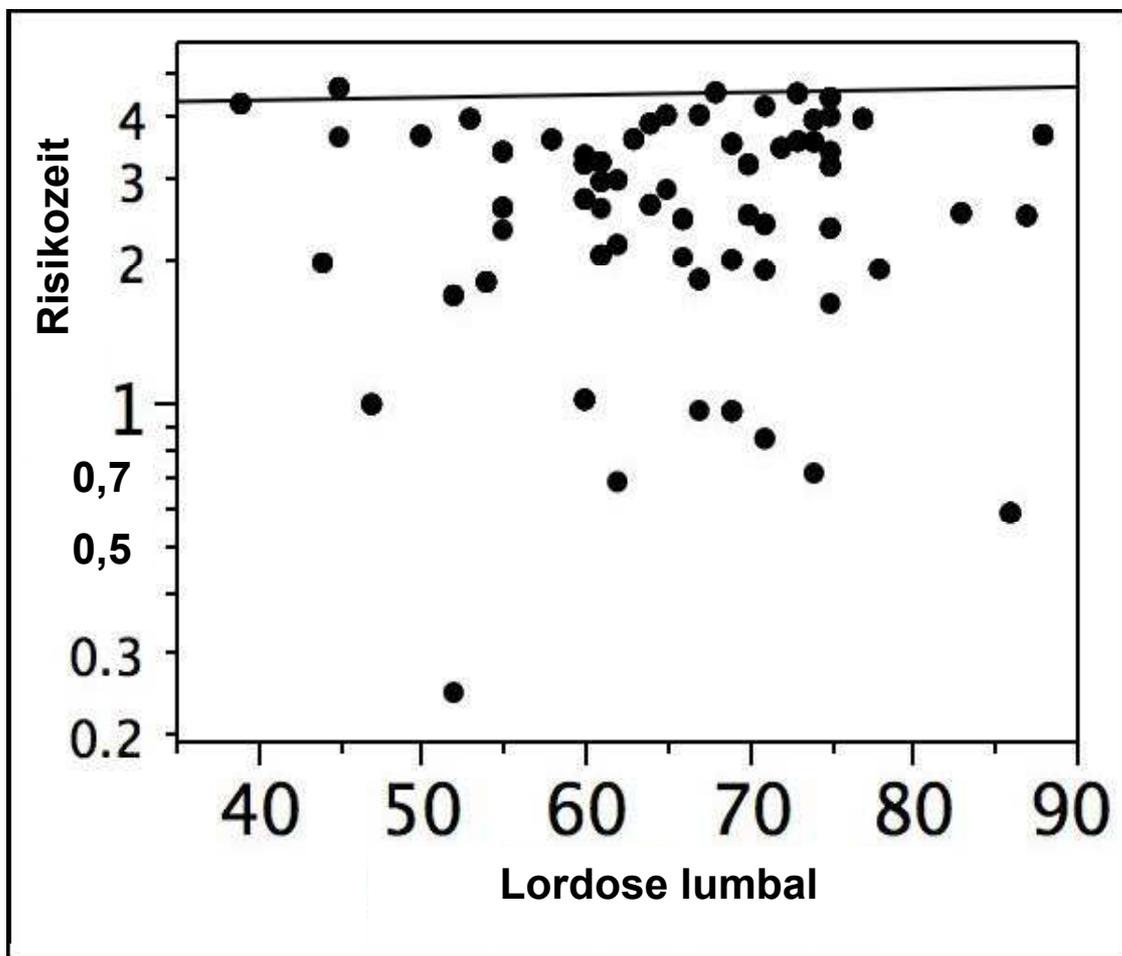


Abbildung 22: Darstellung der Risikozeit in Jahren (Ordinate) gegenüber der lumbalen Lordose (Abszisse). Die Kurven sind angepasst an die 1. 5. und 9. Quantile als Regressorfunktion. Einige der Punkte entsprechen einem Zeitpunkt mit Zensur.

3.6.8. Randläsion

Als letzte Einflussvariable wurde die Randläsion ausgewertet. Diese wurde in penetrierend und sklerosierend eingeteilt. Auch hier wurde als statistisches Mittel der Whole Model Test verwendet. Hier beträgt der q-Wert 0,4282, sodass auch hier der Einfluss der Randläsion auf das Frakturrisiko als nicht signifikant einzustufen ist.

4. Diskussion

Das Multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung der Plasmazellen [96]. Eine charakteristische Eigenschaft des Multiplen Myeloms ist die Knochenresorption, die für die Schwächung der Knochen verantwortlich ist [8,94]. Die diffuse Osteoporose und die fokalen osteolytischen Läsionen stellen die Hauptgründe für entstehende Frakturen dar, welche häufig die Wirbelsäule betreffen [28,52]. 70-80% der Patienten mit Multiplen Myelom weisen in fortgeschrittenen Stadien osteolytische Läsionen und/oder pathologische Frakturen auf [65]. Dabei kommt es bei 55-70% der Patienten zu Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper, welche in 34-64% der Fälle das erste klinische Zeichen darstellen [17,65] und für eine beträchtliche Anzahl der Morbidität und assoziierten Mortalität maßgebend sind [65,94]. Trotz großer Fortschritte in den Therapiemöglichkeiten führt diese Knochenzerstörung weiterhin zu Komplikationen, wie gerade eben die oben genannten pathologischen Frakturen, die unter anderem zu massiven Schmerzen, Immobilität, pulmonaler Einschränkung und neurologischen Komplikationen führen können und auf diese Weise die Lebensqualität dieser Patienten beträchtlich negativ beeinflussen [102,109].

Hier setzt die vorliegende Arbeit an. Der Fokus lag auf der meist mit Osteolysen befallenen Wirbelsäule der Patienten. Die ausgewählten Einflussvariablen, wie zum Beispiel Befallsmuster und Befallsart, wurden auf ihren Zusammenhang mit den entstehenden pathologischen Frakturen und der Wirbelsäuleninstabilität untersucht. Pathologische Frakturen stellen nicht nur beim Multiplen Myelom ein ernst zu nehmendes Problem dar, sondern machen bei über 1.000.000 neuen Tumorfällen im Jahr [13], davon mit 7-27% pathologischen Frakturen, eine sehr häufige Komplikation aus [106]. Deshalb ist es wichtig, die Eigenschaften der Osteolysen und den Entstehungsmechanismus der Frakturen zu verstehen, um im bestmöglichen Fall den Eintritt dieser pathologischen Frakturen vorhersagen zu können. Dadurch könnten Betroffene prophylaktisch behandelt werden, wie zum Beispiel

durch eine Stabilisierung der Wirbelsäule. In vielen Fällen könnten den Patienten dadurch weitere unnötige chirurgische Eingriffe erspart bleiben [50].

4.1. Methode und Voraussetzungen

Durie und Salmon konnten bereits in frühen Jahren eine Beziehung zwischen osteolytischen Läsionen, Hämoglobin, monoklonaler Blutkomponente und der Tumormasse, sowie der Überlebenszeit der Patienten aufzeigen [46]. Dieses Staging System ist heutzutage das am weitesten verbreitete Klassifikationssystem, welches durch das Plus Staging System ergänzt wird, das die bildgebende Diagnostik berücksichtigt [85]. Alle Patienten in dieser Arbeit wurden nach diesen Richtlinien eingestuft. Allerdings spielte dies für die Auswertung der Osteolysen keine Rolle.

Die Knocheninfiltration hinterlässt im konventionellen, sowie im CT ein charakteristisches Bild von Osteolyse, Osteopenie und selten Osteosklerose [74]. Dabei spielt das CT eine bedeutendere Rolle als das konventionelle Röntgen. Ein Nachteil des konventionellen Röntgenverfahren ist, dass 40-60% des Knochens betroffen sein muss, um im Röntgen als Läsion detektiert werden zu können [42]. Im CT ist das nicht der Fall. Hier können auch schon kleinste Läsionen sichtbar gemacht werden [51], weshalb für diese Arbeit nur Patienten ausgewählt wurden, von denen im Verlauf der Erkrankung mehrfach CT-Aufnahmen der Wirbelsäule gemacht wurden. Folglich wurden nur Patienten in die Auswertung aufgenommen, bei denen ein gesicherter Befall der Wirbelsäule bekannt war. Insgesamt wurden Daten von 50 Patienten retrospektiv ausgewertet. Von allen Patienten wurden stets die fünf größten Osteolysen im Verlauf zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht.

Problematisch ist die Tatsache, dass die Patienten im Krankheitsverlauf teilweise mehrfach therapiert wurden. Viele Patienten haben zum Beispiel eine Strahlentherapie erhalten. Durch die Bestrahlung ist zu erwarten, dass sich der Knochen in seinen Eigenschaften verändert. Zum Beispiel kommt es durch eine Bestrahlung zu einer Resklerosierung des Knochens. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass es schwierig ist eine Beziehung zwischen Osteolysen und pathologischen Frakturen oder sogar in der Vorhersage von

pathologischen Frakturen herzustellen. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass eine Bestrahlung vor allem den Knochenaufbau um einen persistierenden Defekt anregt, so dass es sogar nahezu den normalen Zustand wiederherstellen kann und der Knochen die normale Knochenstärke wiedererlangt [78]. Allerdings gibt es wenig Daten über die mechanischen Eigenschaften der Knochen, die sich nach einer Bestrahlung wieder remineralisiert haben. Ob sich dabei die Veränderung der Dichte des Knochens durch eine Verminderung der osteoblastischen Aktivität oder ob es sich einfach nur um einen strukturellen Wiederaufbau handelt, konnte bisher nicht geklärt werden [50].

4.2. Einflussvariablen und Ergebnisse

Es gibt kaum Arbeiten, die sich umfassend mit diesem Thema beschäftigt haben bzw. konnten kaum Studien gefunden werden, die dieses Thema auf eine ähnliche Art und Weise behandelt haben, so dass es deshalb kaum vergleichbare Ergebnisse gibt.

Als Einflussvariablen wurden zunächst folgende Eigenschaften der Osteolysen ausgewählt: die Höhe, die Position, das Volumen bzw. die Größe, die Dichte und die Randläsion. Zusätzlich wurde die thorakale Kyphose, das thorakolumbale Profil und die lumbale Lordose auf ihren Zusammenhang mit der Entstehung pathologischer Frakturen und Wirbelsäuleninstabilität betrachtet. Insgesamt wurden 250 Osteolysen ausgewertet. In nur 17 Fällen kam es zu einer pathologischen Fraktur.

4.2.1. Risikofaktor pathologischer Frakturen

Das Risiko einer pathologischen Fraktur durch den Knochenbefall eines solitären Tumors oder wie in unserem Fall durch ein Multiples Myelom ist vergleichbar mit dem Risiko bei bestehender Osteoporose eine Fraktur zu erleiden. Hayes H. et al. versuchte dazu einen Risikofaktor zu ermitteln. Diesen definierte er als Quotienten aus der auf den Knochen wirkenden Kraft (Belastung) und der Kraft, die notwendig ist, eine Fraktur zu verursachen

(Tragkraft). Bei einem Wert größer eins, kann dann davon ausgegangen werden, dass es im Verlauf zu einer pathologischen Fraktur kommt [45].

Folglich ist der Risikofaktor für Frakturen abhängig von der Stärke des Knochens und von der auf den Knochen wirkenden Kraft (Belastung). Die Stärke des Knochens wiederum ist abhängig von der Stärke vor dem Befall und zusätzlich von der Verminderung der Stärke durch den Knochendefekt. Dabei ist die Belastung unter anderem abhängig vom Lebensstil und dem Aktivitätslevel des Patienten. All diese Punkte wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, so dass dies letztlich auch eine Fehlerquelle darstellt [50]. Neben dieser Möglichkeit eine Aussage über bevorstehende Frakturen zu machen, haben andere Studien nicht nur die Stärke und Belastung des Knochens berücksichtigt, sondern es wurden ähnlich wie in dieser Arbeit der Einfluss der Geometrie der Defekte, wie die Größe und der Läsionstyp, mitbeurteilt. Zusätzlich wurden der Einfluss von Schmerz, das Alter und das Aktivitätslevel der Patienten mit einbezogen. Die Geometrie, der Läsionstyp und die Größe beeinflussen die Tragkraft. Hingegen wird die Belastung durch das Alter, die Aktivität, aber auch durch das Volumen der Läsion beeinflusst. Schmerz könnte dabei ein Hinweis auf eine bevorstehende Fraktur darstellen. Diese Vermutung konnte aber bisher noch in keiner Studie belegt werden. All diese Faktoren sind trotzdem nicht als direktes Maß für pathologische Frakturen anzusehen, auch wenn sie als Risikofaktoren betrachtet werden müssen [9,16]. Wenn es darum geht, bei Patienten das Risiko einzuschätzen, eine Fraktur zu erleiden, dann tauchen immer wieder zwei verschiedene Empfehlungen auf, dieses Risiko zu bestimmen. Zum einen wird die Größe in einer Ebene bestimmt. Ist diese größer als 2,5 cm, dann ist davon auszugehen, dass es zu einer Fraktur kommen kann. Zum anderen wird die kortikale Zerstörung betrachtet. Liegt diese bei über 50%, so besteht ein hohes Frakturrisiko und es wurde empfohlen eine prophylaktische Stabilisierung der Wirbelsäule durchzuführen [35,43,44,88].

4.2.2. Rolle der Höhe der Osteolysen

Nevitt et al. konnten in ihren Untersuchungen feststellen, dass die am häufigsten betroffenen Regionen für Wirbelkörperfrakturen die mittlere Thoraxregion (BWK6 – BWK8) und der thorakolumbale Übergang (BWK12 – LWK1) sind. Folgende Verteilung der Prävalenz konnte dabei ermittelt werden:

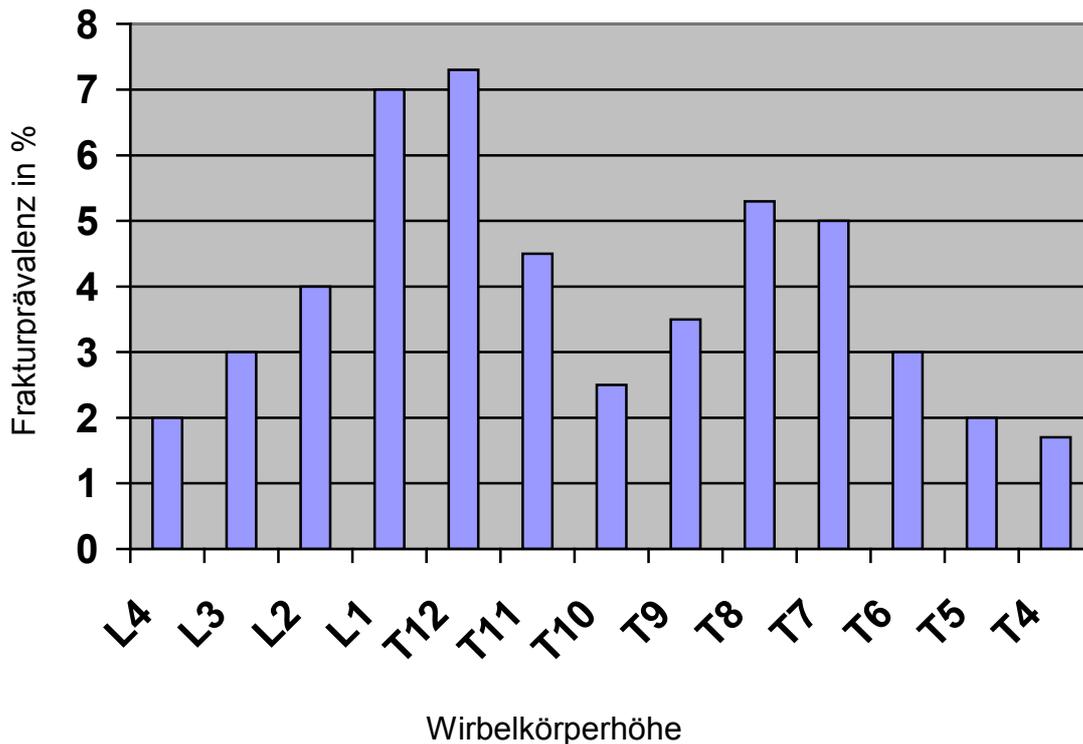


Abbildung 23: Frakturprävalenz in % (Ordinate) in Abhängigkeit der Wirbelkörperhöhe L4 bis T4 (Abszisse). [85]

Cooper et al. hatten in ihren Studien bereits Jahre zuvor eine ziemlich ähnliche Verteilung erhalten. Dass genau diese zwei Bereiche der Wirbelsäule am häufigsten betroffen sind, liegt laut Cooper et al. daran, dass genau hier die mechanische Beanspruchung der Wirbelsäule am höchsten ist [23,40,80]. Melton et al. fanden in ihren Arbeiten zusätzlich heraus, dass im Bereich von BWK8 die thorakale Kyphose am größten ist und dass es dadurch in diesem Bereich zu einer deutlichen Belastungssteigerung bei Beugebewegungen kommt [79]. Einen Grund für den gehäuften Befall des thorakolumbalen Bereichs sahen Cooper et al. darin, dass am Übergang der relativ starren,

thorakalen Wirbelsäule, in eine frei bewegliche lumbale Wirbelsäule, eine maximale Kompression im vorderen Bereich der Wirbelkörper ausgeübt wird und dadurch das Risiko für pathologische Kompressionsfrakturen steigt [23]. Weitere Arbeiten zeigten, dass während alltäglicher normaler Tätigkeiten, wie Vorwärtsbeugen, Heben von Gegenständen und Treppensteigen, die Belastung im lumbalen Bereich der Wirbelsäule am höchsten ist und dadurch Kompressionsfrakturen zustande kommen können [79,92]. Bei Frakturen in atypischen Bereichen, wie der Halswirbelsäule, ist immer an bösartige Erkrankungen, wie das Multiple Myelom, zu denken. Almeihmi et al. zeigte, dass Kompressionsfrakturen im unteren Bereich der Halswirbelsäule mit einer höheren Mortalität assoziiert sind, deshalb sollten genau diese verhindert werden [2].

Unsere Ergebnisse konnten die bisher getroffenen Aussagen nicht bestätigen. Die Höhenverteilung der Frakturen lag ähnlich wie in den anderen Arbeiten vor allem in der lumbalen Wirbelsäule, vermehrt aber auch im thorakalen Bereich. Trotz nicht signifikanter Ergebnisse bestätigt sich aber der Trend, dass vor allem in diesen Bereichen die Belastung am größten sein muss und damit hier auch das Risiko, pathologische Frakturen zu erleiden am höchsten ist. Bei 17 Frakturen in 250 mit Osteolysen betroffenen Wirbelkörpern, ist die Gesamtzahl dieser Frakturen zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können.

4.2.3. Rolle der Position der Osteolysen im Wirbelkörper

Silva et al. versuchten in ihren Untersuchungen den Einfluss der kortikalen Beteiligung, der Defektgröße, sowie der Lokalisation der Defekte und den Einfluss durch Beteiligung der Pedikel zu bestimmen. Dazu wurden die Läsionen aus 15 Brustwirbelsäulen in fünf verschiedene Lokalisationsgruppen eingeteilt. Es ließ sich eine ventrale, dorsale und laterale Lokalisation unterscheiden, zusätzlich wurde auch noch der Befall eines Pedikels und beider Pedikel festgehalten. Die Frakturen wurden ausgelöst, indem die Wirbelkörper mit einer Kombination aus Kompression und Flexion belastet wurden. Die notwendige Belastung bei transcorticalen Defekten (ventral, dorsal, lateral) war hierbei signifikant ($p < 0,001$) niedriger als bei nicht betroffenen Wirbelkörpern.

Für die Beteiligung der Pedikel konnte dagegen kein signifikanter Einfluss gefunden werden. Die Belastung zwischen der ventralen, der dorsalen und der lateralen Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Größe spielte dabei ebenfalls keine signifikante Rolle [98]. Die Werte aus der vorliegenden Arbeit konnten diese Aussagen nicht bekräftigen. In dieser Arbeit wurde die Position der Osteolysen in ventral, dorsal, zentral und in Befall der Pedikel eingeteilt. Der Befall von Pedikeln führte zu keiner Fraktur. Die anderen Positionen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung pathologischer Frakturen.

Hipp et al. machten dagegen in seinen Arbeiten nur einen Unterschied zwischen zentraler und exzentrischer Position. Bei einem zentralen Defekt und 50%igem Verlust des Querschnitts kam es zu einer Verminderung der Kraft um etwa 60%. Hingegen zeigten exzentrische Läsionen eine Kraftminderung von über 90%. Diese Daten basieren allerdings auf Daten, die anhand von Läsionen in Kaninchenfemora ermittelt wurden [49]. Dass exzentrische Läsionen in Wirbelkörpern ein höheres Risiko für pathologische Frakturen darstellen, konnte aber bisher noch in keiner Studie nachgewiesen werden. Ob diese Aussage auch auf die Wirbelsäule übertragen werden kann, muss skeptisch betrachtet werden, da Femur und Wirbelsäule sich in der eigenen Anatomie und derer der Umgebung beträchtlich unterscheiden und sich dadurch der Einfluss der Kraft und der Belastung auf die gesamte Stabilität anders auswirken kann (siehe dazu 4.2.8.).

4.2.4. Zusammenhang zwischen Defektgröße und Frakturrisiko

Der Grundsatz, dass ab einer Größe von 2,5 cm eine Fraktur zu erwarten ist, bietet zwar einen Ansatz, bestimmte Patienten für eine Prophylaxe zu selektieren, konnte aber durch weitere Studien noch nicht gefestigt werden. Dieser Wert basiert auf einer Arbeit mit 19 Patienten und einer nachfolgenden Arbeit mit 338 Patienten, bei denen aufgetretene Frakturen mit 2,5 cm großen, gut definierten osteolytischen Defekten und kortikaler Mitbeteiligung assoziiert wurden. Dieser Wert muss aber sehr kritisch betrachtet werden. In der ersten Arbeit entsprachen acht der 19 Patienten nicht den eigentlichen Kriterien, so

dass hier eine Falsch-Positiv-Rate von über 40% entstand. Ein diffuser Befall wurde dabei als nicht vorhersehbar betrachtet [35,43,44].

Keene et al. untersuchten 516 Defekte bei 203 Patienten, indem er in allen Ebenen den Durchmesser der Defekte bestimmte. Trotz dieser großen Studie war es ihm nicht gelungen, einen exakten Wert anzugeben, ab welchem eine Fraktur wahrscheinlich wird. Entscheidend dafür nannte er folgende Gründe: Zunächst waren 57% der Defekte nicht messbar, da keine gut definierte Randzone zu erkennen war. Gerade aus diesen nicht messbaren Defekten entstanden im Verlauf 54% aller Frakturen. Entscheidend war aber die Tatsache, dass es bei den messbaren Frakturen zu Überschneidungen zwischen der Größe bei Fraktureintritt und der Größe ohne Fraktureintritt kam [54]. Ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen kamen Zickel und Mouradian in ihren Arbeiten. Sie untersuchten 50 Patienten, bei denen es insgesamt zu 38 Frakturen kam. Trotzdem konnten auch sie keine genauen Angaben machen, ab welcher Defektgröße das Risiko einer Fraktur am größten ist [113]. McBroom et al. konnten in ihren Untersuchungen sogar zeigen, dass kleinere Defekte, in Abhängigkeit von der individuellen Aktivität des Patienten, ebenfalls zu pathologischen Frakturen führen können [76].

All diese Ergebnisse spiegeln sich nun auch in den Daten der vorliegenden Arbeit wider. Es konnte letzten Endes kein direkter Zusammenhang zwischen der Defektgröße und dem Entstehen pathologischer Frakturen gefunden werden. Der kleinste Defekt, der bei unseren Patienten zu einer Fraktur führte, hatte ein Volumen von etwa $0,15 \text{ cm}^3$ ($0,6/0,4/1,2 \text{ cm}$). Der größte Defekt hatte ein Volumen von etwa $7,5 \text{ cm}^3$ ($2,8/1,9/2,8 \text{ cm}$). Wie bei Keene et al. überschritten sich auch bei uns die verschiedenen Defektgrößen bei Fraktureintritt, mit denen ohne Fraktureintritt. Als Fehlerquellen sind zu nennen, dass wir den Lebensstil, den Aktivitätslevel, die Phase der Erkrankung und die Therapiephase, in der sich die Patienten zu der Zeit befanden, nicht berücksichtigen konnten. Auch wenn die Defektgröße bisher kein direktes Maß für die Entstehung pathologischer Frakturen darstellt, muss es trotzdem als eines der wichtigen Risikofaktoren angesehen werden. Einen gewissen Trend bei größer werdenden Osteolysen konnten wir dennoch feststellen: Die Zeit bis

zum Fraktureintritt war umso kürzer, desto größer die Osteolysen waren. Bei den wenigen beobachteten Ereignissen ließ sich dieser Trend nicht mit aussagekräftigen Werten untermauern. In der Literatur konnten dazu auch keine Angaben gefunden werden.

4.2.5. Rolle der Dichte und der Randdarstellung der Osteolysen

Zum einen ist das Risiko pathologische Frakturen zu erleiden abhängig von der Belastbarkeit der Wirbelsäule (Tragkraft), zum anderen hängt die Belastbarkeit wiederum von den Eigenschaften des Knochens bzw. des Defektes ab. Ein Beispiel dafür ist die Dichte. Dazu konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass die Dichte einen direkten Einfluss auf die Belastbarkeit hat und dadurch auf die Entstehung von pathologischen Frakturen [15,21,77]. Cody et al. zeigten anhand von 58 Lendenwirbelsäulen, dass die Dichte einen Einfluss haben muss. Er ließ die Dichte von jeweils 18 zylindrischen Regionen einzelner Wirbelkörper bestimmen und konnte dabei sogar zeigen, dass die Dichte vor allem in Abhängigkeit von der betroffenen Höhe in der Wirbelsäule, eine Rolle beim Auftreten von pathologischen Frakturen spielt [21]. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Biggeman et al. [11].

Eine Läsion im Knochen kann die Belastbarkeit bis zu 50% vermindern, und dadurch das Risiko erhöhen, durch alltägliche Aktivitäten Frakturen zu erleiden. Hayes et al. konnten hierzu zeigen, dass Menschen mit einer verminderten Knochendichte, auch ohne an einem Tumor oder Multiplen Myelom zu leiden, einem höherem Risiko ausgesetzt sind, bei schweren Arbeiten eine pathologische Fraktur zu erleiden [46,50]. Die in dieser Arbeit gemessenen Dichtewerte bei Frakturen überschritten sich mit denen ohne Fraktur. So konnte letztlich hier kein signifikanter Einfluss beschrieben werden. Eine wichtige Fehlerquelle spielt dabei die in 4.1. bereits erwähnte Strahlentherapie, die viele der Patienten im Verlauf der Erkrankung erhalten haben. Durch den hier aufgetretenen Knochenwiederaufbau veränderte sich auch die Dichte und dadurch die mögliche Gesamtbelastbarkeit.

Die Randdarstellung der Läsionen konnte als sklerosierend oder als penetrierend beschrieben werden. Die Sklerosierung ist bedingt durch die

Therapie, vor allem eben durch eine Strahlentherapie, und letztlich stellt sie auch ein Maß für die Festigkeit des Knochens und der Belastung dar. Da aber die Auswertung einen nicht signifikanten Einfluss der Randläsion auf die Stabilität ergab, kann auch dazu keine definitive Aussage getroffen werden. Trotz allem ist festzuhalten, dass die Defektgröße, die Höhe der Läsion, aber auch die Dichte beurteilt werden müssen, wenn man das Risiko einer pathologischen Fraktur angeben möchte.

4.2.6. Einfluss der thorakalen Kyphose

Einen signifikanten Zusammenhang erbrachte die Auswertung der thorakalen Kyphose. Hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss der thorakalen Kyphose auf die Entstehung pathologischer Frakturen und Stabilität der Wirbelsäule. Von den 17 aufgetretenen Frakturen, entstanden 14 Frakturen bei deutlich erhöhtem Kyphosewinkel. Auf Grund dieses Ergebnisses ist anzunehmen, dass mit steigendem Kyphosewinkel das Frakturrisiko und die Instabilität der Wirbelsäule zunimmt.

Hipp et al. konnten unter anderem in seinen Untersuchungen für den Einfluss der thorakalen Kyphose auf das Frakturrisiko ähnliche Ergebnisse ermitteln. Er belastete Segmente aus drei Wirbelkörpern mittels eines speziell angefertigten hydraulischen Systems. Die Segmente wurden durch eine Kombination aus Kompression und Flexion zum Versagen gebracht. Insgesamt untersuchte er 16 Segmente bestehend aus BWK4-6 und 16 Segmente bestehend aus BWK10-12. Hierbei kam es ebenfalls erst bei deutlich erhöhtem Kyphosewinkel zu Frakturen. Hipp definierte deshalb das Frakturrisiko eines Wirbelkörpers als "die Belastung bei maximaler Flexion" [50].

Wie in 4.2.2. bereits erwähnt konnten Cooper und Nevitt et al. zeigen, dass unter anderem Frakturen gehäuft im mittleren thorakalen Bereich entstehen. Laut ihrer Ergebnisse tritt in diesem Bereich eine der höchsten mechanischen Belastung der Wirbelsäule auf [23,85]. Melten zeigte zusätzlich, dass die thorakale Kyphose im Bereich von BWK8 am größten ist. Dadurch entsteht bei Beugebewegungen in dieser Region eine maximale Belastungssteigerung [79].

4.2.7. Thorakolumbales Profil und lumbale Lordose

Dass neben dem mittleren thorakalen Bereich, auch der thorakolumbale Bereich ein häufiger Ort für pathologische Frakturen darstellt, konnten Cooper und Nevitt et al. bereits in früheren Jahren zeigen. Der Übergang von einer relativ starren Brustwirbelsäule in eine frei bewegliche Lendenwirbelsäule stellt für Cooper einen der Hauptgründe für entstehende Frakturen in diesem Bereich dar. Durch diesen Übergang kommt es vor allem in den vorderen Abschnitten der Wirbelkörper zu einer maximalen Kompression, welche während alltäglicher Tätigkeiten zu Frakturen führen kann [23,85]. Auch im lumbalen Bereich der Wirbelsäule ist die Belastung sehr hoch, so dass hier nach Melton und Radin et al. ein erhöhtes Risiko besteht, pathologische Frakturen zu erleiden [79,92]. Ob nun dabei die lumbale Lordose eine Rolle spielt konnten unsere Ergebnisse nicht bestätigen. Trotz sehr intensiver Recherchen konnten keine weiteren Publikationen gefunden werden, die sich mit dem Einfluss des thorakalen Profils oder der lumbale Lordose auf die Wirbelsäulenstabilität beschäftigen.

In unserer Arbeit zeigten beide Eigenschaften der Wirbelsäule einen nicht signifikanten Einfluss auf die Entstehung pathologischer Frakturen und Wirbelsäulenstabilität. Auch hier ist die Anzahl der stattgehabten Frakturen zu gering, um eine definitive Aussage machen zu können. Es scheint, dass auch hier der Lebensstil und das Aktivitätslevel des Patienten eine wichtige Rolle spielen. Wie bereits mehrfach erwähnt, wurde dies aber in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, so dass es nicht möglich ist, eine genaue Aussage über die tatsächlich auf die Wirbelsäule wirkende Kraft bzw. Belastung zu machen. Eine weitere Rolle für die Stabilität der Wirbelsäule spielen auch die Wirbelsäule umgebenden Strukturen, vor allem die umgebende Muskulatur. Eine kräftigere, ausgebildete Muskulatur wirkt dabei stabilisierender, als eine nicht so gut ausgebildete Muskulatur, weshalb vielleicht bei einigen Patienten erst spät im Verlauf Frakturen auftreten oder in manchen Fällen auch keine Frakturen auftreten.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle stellt die Durchführung der CT-Aufnahmen dar. Alle CT-Aufnahmen erfolgten im Liegen, sodass die an diesen Aufnahmen ausgemessenen Cobb-Winkel nicht der tatsächlichen Belastungssituation im

Stehen entsprechen. Und genau in den Bereichen mit der höchsten Belastung kann dies einen nicht signifikanten Einfluss vortäuschen.

4.2.8. Schlussfolgerung

Klinisch ist es sinnvoll Richtlinien zu erstellen, mit denen nicht nur die Vorhersage von pathologischen Frakturen möglich ist, sondern mit denen die Patienten herausgefiltert werden können, die erhebliche Morbidität durch die Frakturen erleiden werden.

Die beiden Ansätze, dass ab einer Defektgröße von 2,5cm oder ab einer 50%igen Zerstörung der Kortikalis, ein erhöhtes Risiko für pathologische Frakturen besteht, bietet zwar insgesamt einen ersten Ansatz, einen Teil der gefährdeten Patienten zu erkennen. Beide Ansätze können aber schließlich das Problem entstehender Frakturen nicht vollständig lösen. Dazu ist die Falsch-Negativ-Rate von über 40% zu hoch. [35,43,44]

Um sicher vorhersagen zu können, ob ein Patient eine pathologische Fraktur erleiden wird, müssen außer der Größe noch weitere Eigenschaften der Osteolysen mitberücksichtigt werden. Vor allem die thorakale Kyphose und die Wirbelsäulenhöhe der Osteolysen scheinen dabei eine bedeutende Rolle zu spielen. Zusätzlich müssen individuell der Lebensstil und das Aktivitätslevel der Patienten definiert und bei der Beurteilung des Risikos miteinbezogen werden.

Ob das Konzept der Berechnung eines Risikofaktors eine gute Alternative ist, Patienten mit einem erhöhten Risiko herauszufiltern, muss ebenfalls kritisch betrachtet werden. Hayes H. et al. definierten diesen Risikofaktor. Er bildete den Quotienten aus der auf den Knochen wirkenden Kraft (Belastung) und der Kraft, die notwendig ist, eine Fraktur zu verursachen (Tragkraft). Ob nun aber auch ein erhöhtes Risiko eine pathologische Fraktur zu erleiden, eine prophylaktische Therapie wie eine Stabilisierung der Wirbelsäule rechtfertigt, sollte in weiteren Studien geklärt werden. Hipp machte in seinen Untersuchungen deutlich, dass die Wirbelsäule im Vergleich zu anderen Knochen, wie zum Beispiel dem Femur, auch noch nach einer stattgehabten Fraktur, einer erheblichen Belastung und sogar einer Belastungssteigerung ausgesetzt werden kann.

5. Zusammenfassung

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische, maligne Erkrankung, die zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe gezählt wird. Typisch ist die klonale Vermehrung der B-Lymphozyten und die Infiltration des Knochenmarks, sowie die Produktion von Paraproteinen, die zur Zerstörung des Knochens führen. Dabei ist die Pathogenese noch nicht vollständig geklärt, wobei verschiedene genetische Mutationen eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen. Im Verlauf der Erkrankung zeigen etwa 70-80% der Patienten Osteolysen und/oder pathologische Frakturen. In diesen Fällen kann es unter anderem zu massiven Schmerzen und Wirbelsäuleninstabilität kommen.

In dieser Arbeit wurden nun die Eigenschaften der Osteolysen und der Wirbelsäule auf ihren Zusammenhang mit den entstehenden pathologischen Frakturen und der daraus resultierenden möglichen Wirbelsäuleninstabilität untersucht. Insgesamt wurden 50 Patienten (27 Frauen und 23 Männer) mit gesichertem Multiplen Myelom und Wirbelsäulenbefall retrospektiv untersucht. Die Datenerhebung fand anhand von CT-Aufnahmen der Wirbelsäule der einzelnen Patienten statt. Von jedem Betroffenen wurden CT-Aufnahmen von drei verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet. Dabei betrug das Zeitintervall im Idealfall etwa zwei Jahre. Um nun einen Zusammenhang zu finden und dadurch eventuell die Vorhersage pathologischer Frakturen zu ermöglichen, wurden folgende Eigenschaften der fünf größten Osteolysen der einzelnen Patienten im Verlauf bestimmt: das Volumen bzw. Größe, die betroffene Wirbelsäulenhöhe, die Position (ventral, dorsal, zentral, im Pedikel, ventral-dorsal), die Dichte und die Randläsion (penetrierend, sklerosierend, gemischt). Für jeden Zeitpunkt und jede CT-Aufnahme wurde die thorakale Kyphose, das thorakolumbale Profil, sowie die lumbale Lordose ausgemessen. Insgesamt wurden so 250 Osteolysen ausgewertet. Dabei kam es in nur 17 Fällen zu einer pathologischen Fraktur, wovon sechs im ersten und 11 im zweiten Beobachtungsintervall auftraten. Der Großteil der Frakturen befand sich im thorakalen und lumbalen Bereich der Wirbelsäule. Auch wenn hierbei kein statistisch signifikanter Einfluss erkennbar gewesen ist, bestätigt zumindest der Trend die Ergebnisse

älterer Publikationen, wie zum Beispiel von Cooper et al. Dieser konnte zeigen, dass der mittlere thorakale Bereich und der thorakolumbale Übergang am häufigsten betroffen sind. Den Grund sah er in der hier am größten wirkenden mechanischen Belastung. Einen signifikanten Einfluss zeigte dafür die thorakale Kyphose. Dabei wurde der Zusammenhang zwischen der gehäuft befallenen thorakalen Wirbelsäule mit der thorakalen Kyphose und der Entstehung pathologischer Frakturen deutlich. Mit einer größer werdenden thorakalen Kyphose erhöhte sich das Risiko, eine Fraktur zu erleiden. 14 der insgesamt 17 Frakturen entstanden hier bei deutlich erhöhtem Kyphosewinkel. Einen weiteren, aber nicht signifikanten Trend lieferte die Auswertung der Volumenwerte. Hier zeigte sich, je größer die Osteolyse war, desto kürzer war die Zeit bis zum Auftritt der pathologischen Frakturen.

Insgesamt sind zu wenige Frakturereignisse aufgetreten, so dass alle weiteren untersuchten Einflussgrößen keine signifikanten Ergebnisse lieferten und somit viele Fragen unbeantwortet blieben. Ein Grund für die niedrige Ereignisanzahl kann schließlich auch in der allgemein gut ansprechenden Therapie mit Bisphosphonaten liegen. Bei den Patienten, die bereits mit Bisphosphonaten anbehandelt sind und bei denen keine Progression der Erkrankung besteht, ist vermutlich auch die Wahrscheinlichkeit eine Fraktur zu erleiden geringer.

Festzuhalten ist, dass bei mit Multiplen Myelom betroffenen Patienten, eine Vorhersage wann eine pathologische Fraktur auftritt, sehr schwierig ist. Dabei müssen alle Eigenschaften der Osteolysen und Wirbelsäule bestimmt und als Gesamtes beurteilt werden. Zusätzlich muss der individuelle Lebensstil und Aktivitätslevel definiert und in der Beurteilung des Frakturrisikos miteinbezogen werden. Nur so können Richtlinien erstellt werden, die klinisch sinnvoll eingesetzt werden können und somit den Patienten durch prophylaktische Maßnahmen die Komplikationen pathologischer Wirbelsäulenfrakturen erspart bleiben.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Alexanian R, Balcerzak S, Bonnet JD: Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer* 36 :1192-1201, 1975.
- [2] Almehehi A, Deliri H, Dameron J, Pfister AK: Fracture of the osteoporotic cervical spine from a low-level trauma. *W V Med J.* 101(2):71-2, Mar-Apr 2005.
- [3] Anderson KC, Hamblin TJ, Traynor A: Management of multiple myeloma today. *Sem Hematol* 36 (Suppl 3):3-8, 1999.
- [4] Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R, Sethi R, Barlogie B: Multiple Myeloma: Clinical Review and Diagnostic Imaging. *Radiology* 231(1):11-23, 2004.
- [5] Angtuaco EJC, Fassas ABT, Walker R: Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 231:11-23, 2004.
- [6] Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T: High incidence of translocations t(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Res* 58:5640-5645, 1998.
- [7] Bartolozzi B, Nozzoli C, Pandolfo C, Antonioli E, Guizzardi G, Morichi R, Bosi A: Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in patients with multiple myeloma *Eur J Haematol* 76: 180–181, 2006.
- [8] Bataille R, Chappard D, Klein B: Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:285-295, 1992.
- [9] Bels RK, Lawton GD, Snell WE: Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. *Cancer* 28: 1350-1354, 1971.
- [10] Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced myeloma. *N Engl J Med.* 334:488-93, 1996.
- [11] Biggeman M, Holweg D, Brinckmann P: Prediction of the compressive strength of vertebral bodies of the lumbar spine by quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol* 17:265-269, 1988.
- [12] Bladé J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals. *Blood* 102:3469-77, 2003.
- [13] Boring C, Squires T, Tong T: Cancer statistics. *Cancer J Clin* 43:7-26,

- 1993, 1993.
- [14] Brian GM, Durie BG: Multiple Myelom. International Myelom Foundation: MD 2005/2006.[8]
- [15] Brinckmann P, Biggemann M, Hilweg D: Prediction of the compressive strength of human lumbar vertebrae. *Spine* 14:606-610, 1989.
- [16] Buntine R. Lamont-Havers W. Schweon D. Kliman A: Pathologic fracture risk in rehabilitation of patients with bony metastases. *Clin Orthop* 192:222-227, 1985.
- [17] Carsson CP, Ackerman R: Plasma cell myeloma: a clinical, pathologic and roentgenologic review of 90 cases. *Am J Clin Pathol* 25:849-887, 1955.
- [18] Chesi M, Brents LA, Ely SA: Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood* 97:729-736, 2001.
- [19] Chesi M, Nardini E, Brents LA: Frequent translocation t(4;14) (p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet* 16:260-265, 1997.
- [20] Chesi M, Nardini E, Lim RSC, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL: The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 92:3025-3034, 1998.
- [21] Cody D, Goldstein S, Flynn M, Brown E: Correlations between vertebral regional bone mineral density (rBMD) and whole bone fracture load. *Spine* 16(2): 146-154, 1991.
- [22] Collins CD: Review multiple myeloma. *Cancer Imaging* 4:47-53, 2004.
- [23] Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III: Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J of Bone and Mineral Research* 7(2):221-227, 1992.
- [24] D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craags M: Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British J of Haematol* 137:49-63, 2007.

- [25] D'Sa S, Abilgaard N, Tighe T: Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 137:49-63, 2007.
- [26] Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JL: Multiple Myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*:157-77, 2001.
- [27] Damaj G, Mohty M, Vey N: Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single centre. *Eur J Haematol* 73:402-406, 2004.
- [28] de Gramont A, Benitez O, Brissaud P: Quantification of bone lytic lesions and prognosis in myelomatosis. *Scand J Haematol* 34:78-82, 1985.
- [29] Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T: Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 94:57-61, 1993.
- [30] Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatses G, et al. Thalidomide and Dexamethason combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001;12:991-5.
- [31] Drach J, Schuster J, Nowotny H: Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 55:3854-3859, 1995.
- [32] Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M: Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*20(9):2382-2387,2002.
- [33] Durie BG, Kyle RA, Belch A: Myeloma Management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the international myeloma foundation. *Hematol J* 4:379-98, 2003.
- [34] Durie BG, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 36: 882-854, 1975.
- [35] Fidler M: Incidence of fracture of metastases in long bones. *Acta Orthop Scand* 52:623-627, 1981.
- [36] Flactif M, Zandecki M, Lai JL: Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) as a powerful tool for the detection of aneuploidy in multiple myeloma. *Leukemia* 9:2109-2114, 1995.
- [37] Fonseca R, San Miguel J: Prognostic factors and staging in multiple

- myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:1115-40, 2007.
- [38] Fonseca R, Witzig TE, Gertz MA: Multiple myeloma and the translocation t(11;14)(q13;q32): a report on 13 cases. *Br J Haematol* 101:296-301, 1998.
- [39] Freyschmidt J, Wiers J: The Staging of malignant bone tumors. *Radiologe* 38(6): 483-91, 1998.
- [40] Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstralh E: Epidemiology of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop* 150:163-171, 1980.
- [41] Gutierrez NC, Hernandez JM, Garcia JL: Differences in genetic changes between multiple myeloma and plasma cell leukemia demonstrated by comparative genomic hybridization. *Leukemia* 15:840-5, 2001.
- [42] Haller J, Andre M, Resnick D: Detection of thoracolumbar vertebral body destruction with lateral spine radiography. Part I: Investigation in cadavers. *Invest Radiol* 25:17-522, 1990.
- [43] Hanington KD: New trends in the Management of lower extremity metastases. *Clin Orthop* 169:53-61, 1982.
- [44] Hanington KD: The role of surgery in the Management of pathological fractures. *Orthop Clin North Am* 8:841-859, 1977.
- [45] Hayes W: Biomechanics of cortical and trabecular bone: Implications for Assessment of Fracture Risk. In Mow VC, Hayes WC (eds). *Basic Orthopaedic Biomechanics*. New York, Raven Press 93-142, 1991.
- [46] Hayes WC, Myers ER: Biomechanics of age-related fracture risk. In Riggs BL, Melton LJ (eds). *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York (in press).[132]
- [47] Herold G: *Innere Medizin*. 2006.
- [48] Hideshima T, Chauhan D, Shima Y: Thalidomide and its analogues overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 96:2943-50, 2000.
- [49] Hipp JA, McBroom RJ, Cheal EI, Hayes WC: Structural consequences of endosteal metastatic lesions in long bones. *J Orthop Res* 7:828-837, 1989.
- [50] Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC: Predicting Pathologic Fracture Risk

- in the Management of Metastatic Bone Defects. *Clinical Orthopaedics and related research* Number 312, pp 120-135; 1995.
- [51] Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, Pfannenbergl C: Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *European Journal of Radiology* 54:289–297, 2005.
- [52] Kanis JA, McCloskey EV. Disorders of calcium metabolism and their management. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (eds). *Myeloma: biology and management*. New York, NY: Oxford University Press 375-396, 1995.
- [53] Kastritis E, Mitsiades CS, Dimopoulos MA, Richardson PG. Management of relapsed and relapsed refractory myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:1175-215, 2007.
- [54] Keene JS, Sellinger DS, McBeath AA, Engber WD: Metastatic breast cancer in the femur: A search for the lesion at risk of fracture. *Clin Orthop* 203:282-288, 1986.
- [55] Kneipp PR, et al: International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin. Oncol* 23(15): 3412-20, 2005.
- [56] Kneipp PR: Advances in the diagnosis and Management of myeloma. *Semin Hematol* 29 (3 suppl 2): 24-25, 1992.
- [57] Köse KC, Cebesoy O, Akan B, Altinel L, Dinçer D, Yazar T: Functional results of vertebral augmentation techniques in pathological vertebral fractures of myelomatous patients. *J of the National Medical Association* 98(10):1644-1658, 2006.
- [58] Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B: Management of multiplemyeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 4:293-304, 2003.
- [59] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78(1):21-33, 2003.
- [60] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA: Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc* 78(1): 21-33, 2003.
- [61] Kyle RA, Rajkumar SV: Drug Therapy: Multiple Myeloma. *N Engl. J Med* 351:1860-1873, 2004.

- [62] Kyle RA, Rajkumar SV: Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 20(4): 637-644, Dez 2007.
- [63] Kyle RA, Rajkumar SV: Multiple myeloma. *Blood* 111:2962-72, 2008.
- [64] Kyle RA, Rajkumar SV: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 351:1860-73, 2004.
- [65] Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 50:29-40, 1975.
- [66] Kyle RA: Historical Review: Multiple Myeloma: An Odyssey of Discovery. *British Journal of Haematology* 11:1035-1044, 2000.
- [67] Lederman L. International Myeloma Foundation. ASCO 2007 Highlights for Physicians. Available at: http://myeloma.org/main.jsp?source=link&source_link_id=2803&type=article&tab_id=8&menu_id=0&id=2183. Accessed March 7, 2008.
- [68] Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E: Impact of survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 95:7-11, 2000.
- [69] Leung N, Rajkumar SV: Renal Manifestations of Plasma Cell Disorders. *American Journal of Diseases* 50, 2007.
- [70] Li Z, Zhu YX, Plowright EE: The myeloma-associated oncogene fibroblast growth factor receptor 3 is transforming in hematopoietic cells. *Blood* 97:2413-2419, 2001.
- [71] Liebisch P, Peest D: Leitlinien Multiples Myelom. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2005.
- [72] Linden A, Gückel C, Widdler R, Jungehülsing M, Diehl V, Schicha H: Kernspintomographie beim Plasmozytom. *Fortschr. Röntgenstr.* 156:83, 1992.
- [73] Lonial S, Waller EK, Richardson P: Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 106:3777-84, 2005.
- [74] Mahnke AH, Wildberger JE, Gehbauer G: Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR* 178:1429-36, 2002.

- [75] Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A: Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 104:723-729, 1999.
- [76] McBroom RJ, Cheal EJ, Hayes WC: Strength reductions from metastatic cortical defects in long bones. *J Orthop Res* 6:369-378, 1988.
- [77] McBroom RJ, Hayes WC, Edwards WT, Goldberg RP, White III A: Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg* 67A: 1206- 1214, 1985.
- [78] Medige J, Mindell ER, Doolittle T: Remodeling of large, persistent bone defects. *Clin Orthop* 169:275-290, 1982.
- [79] Melton LJ III, Chao EYS, Lane J: Biomechanical aspects of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ III (eds): *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, pp. 111-131, 1988.
- [80] Melton LJ III, Kan SH, Frye MA, WahnerHW, O'Fallon WM, Riggs BL: Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 129:1000-1011, 1989.
- [81] Merchionne F, Perosa F, Dammacco F: New therapies in multiple myeloma. *Clin Exp Med* 7:83-97, 2007.
- [82] Miguel JF: The combination of thalidomide, cyclophosphamide and Dexamethason (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J* 3:43-8, 2002.
- [83] Mirels H: Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 256-64, 1989.
- [84] Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller C, Libschitz HI, Alexanian R: Magnetic resonance imaging in the Staging of solitary plasmocytoma of bone. *Journal of Clinical Oncology* 11:1311-1315, 1993.
- [85] Nevitt MC, Ross D, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE: Association of prevalent vertebral fractures bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. *bone* 25:613– 619; 1999.
- [86] O'Conner OA, Czuczman MS: Novel approaches for the treatment of NHL: Proteasome inhibition and immune modulation. *Leuk Lymphoma* 49 suppl 1: 59-66, 2008.

- [87] Palumbo A, Triolo S, Argentin C: Dose intensive melphalan with stem-cell support is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 94:1248-1253, 1999.
- [88] Panish FF, Murray JA: Surgical treatment for secondary neoplastic fractures. A retrospective study of ninety-six patients. *J Bone Joint Surg* 52A:665-686, 1970.
- [89] Pazianas M, Miller P, Blumentals WA: A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 29:1548-1558, 2007.
- [90] Plowright EE, Li Z, Bergsagel PL: Ectopic expression of fibroblast growth factor receptor 3 promotes myeloma cell proliferation and prevents apoptosis. *Blood* 95:992-998, 2000.
- [91] Prietzel T, Pönisch W, von Salis-Soglio G: Solitäres und multiples Myelom. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO), 2003.
- [92] Radin EL: Mechanical aspects of fractures and their treatment. In: Deluca HF, Frost HM, Jee WSS, Johnston CC jr, Parfitt AM (eds): *Osteoporosis: Recent advances in pathogenesis and treatment*. University Park Press, Baltimore, pp. 191-199, 1981.
- [93] Rao G, HA CS, Chakrabarti I, Feiz-Erfan I, Mendel E, Rhines LD: Multiple Myeloma of the cervical spine: treatment strategies for pain and spine instability. *J Neurosurg Spine* 5:140-145, 2006.
- [94] Salmon SE, Cassady JR. Plasma cell neoplasms. In: DeVita VT, Heilman S, Rosenberg SA, (eds.) *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott 1984-2025, 1993.
- [95] Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, Barlogie B: Cytogenetic findings in 200 patients with multiple-myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 82:41-49, 1995.
- [96] Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA, Beabout JW: Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 154:483-486, 1985.
- [97] Schwartz RN, OP BC, Vozniak M: Current and emerging treatments for Multiple Myeloma. *J Manag Care Pharm* 14(7)(suppl S):12-18, 2008.
- [98] Silva M, Hipp J, McGowan D, Takeuchi T, Hayes W: Strength reductions

- of thoracic vertebrae in the presence of transcortical osseous defects: Effects of defect location, pedicle disruption and defect size. *Eur Spine J* 2:118-125, 1993.
- [99] Singhal S, Mehta J, Desikan R: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341:1565-71, 1999.
- [100] Singhal S, Mehta J: Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1322-1330, 2006.
- [101] Smith A, Wisloff F, Samson D: Guidelines on the diagnosis and Management of multiple myeloma. *British J of Haematol* 132,410–451, 2005.
- [102] Speiss JL, Adelstein DJ, Hines F: Multiple myeloma presenting with spinal cord compression. *Oncology* 45:88-92, 1988.
- [103] Sundar Jagannath: Pathophysiological Underprintings of Multiple Myeloma Progression. *J Manag Care Pharm* 14(7) [suppl S]:S7-S11, 2008.
- [104] The NCCN Multiple Myeloma Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 1.2008) ©2007 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed March 19, 2008.
- [105] Tricot G, Sawyer J, Jagannath S: Poor-prognosis in multiple-myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome-13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Exper Hematol* 23:867-867, 1995.
- [106] Tubiana-Hulin M: Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 12:9-10, 1991.
- [107] United States Food and Drug Administration: Bortezomib prescribing information. Available at www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021602s015lbl.pdf. Accessed July 21, 2008.
- [108] Weber DM, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Delasalle KB, Smith T, Alexanian R: Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 97:810-814, 1997.
- [109] Weinstein RS: Bone involvement in multiple myeloma. *Am J Med* 93:591-594, 1992.

- [110] Winterbottom AP, Shaw AS: Imaging patients with myeloma. *Clinical Radiology* 64:1-11, 2009.
- [111] Woo E, Yu YL, Ng M: Spinal cord compression in multiple myeloma: who gets it? *Aust N Z J Med* 16:671-675, 1986.
- [112] Woodruff RK, Wadsworth J, Malpas JS, Tobias JS: Clinical staging in multiple Myeloma. *Br J Haematol* 42:199-205, 1979.
- [113] Zickel RE, Mouradian WH: Intramedullary fixation of pathological fractures and lesions of the subtrochanteric region of the femur. *J Bone Joint Surg* 58A:1061-1066, 1976.
- [114] Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 95:1925-1930; 2000.

7. Anhang

Tabelle 12: Ergebnisvorlage der CT-Auswertung für einen Patienten und für die jeweiligen drei Zeitpunkten

	Osteolyse 1	Osteolyse 2	Osteolyse 3	Osteolyse 4	Osteolyse 5
Datum					
sagittal x-Ebene					
sagittal y-Ebene					
axial					
Position					
Höhe					
Rand					
Dichte					
Dichte unauf. WK		Art des Befalls:			
Kyphose thorakal					
thorakolumbal					
lordose lumbal					
Datum					
sagittal x-Ebene					
sagittal y-Ebene					
axial					
Position					
Höhe					
Rand					
Dichte					
Dichte unauf.WK		Art des Befalls:			
Kyphose thorakal					
thorakolumbal					
lordose lumbal					
Datum					
sagittal x-Ebene					
sagittal y-Ebene					
axial					

7 Anhang

Position					
Höhe					
Rand					
Dichte					
Dichte unauf. WK		Art des Befalls:			
Kyphose thorakal					
thorakolumbal					
lordose lumbal					

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Nikolaus Wülker danke ich dafür, dass er mir als Ärztlicher Direktor des Instituts für Orthopädie der Universität Tübingen die Durchführung dieser Dissertation ermöglicht hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Torsten Kluba für die hervorragende fachliche und persönliche Betreuung, sowie für seine Geduld und sein großes Engagement.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Klaus Dietz, der seit dem 01. Oktober 2008 als Direktor des Instituts für medizinische Biometrie emeritiert ist, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein außerordentliches Dankeschön gilt Frau Jutta Otto, die mich bereits seit meiner Schulzeit tatkräftig begleitet und ohne ihre Hilfe diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Weiter möchte ich mich bei einem guten Freund, Herrn Dr. Holger Jud bedanken, der mich während meiner gesamten Studienzzeit mit Rat und Tat unterstützt hat. Ohne ihn wäre mir einiges nicht möglich gewesen.

Bei meiner Schwester Pasqualina Lostritto bedanke ich mich für ihre moralische Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit, vor allem aber während meiner Examens- sowie Promotionsphase.

Schließlich bin ich meinen Eltern zu tiefsten Dank verpflichtet. Sie haben immer an mich geglaubt und mir durch ihre weitreichende Unterstützung ein sorgenfreies Studium ermöglicht. Auch diese Arbeit wäre ohne ihre Unterstützung nicht möglich gewesen.

Curriculum Vitae

Geburtsdatum und -ort 23. November 1978 in Piedimonte-Matese (Italien)

Nationalität italienisch

Konfession römisch-katholisch

Familientand ledig

Beruf

Seit Mai 2010 Weiterbildung zum Facharzt für Allgemein- und Visceralchirurgie an der Kreisklinik Nürtingen

Hochschulausbildung

2002 - 2009 Studium der Humanmedizin

09 2004 – 11 2009 Eberhard Karls Universität Tübingen

09 2002 – 09 2004 Universität Ulm

19/11/2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

08 2005 Ärztliche Vorprüfung

Praktisches Jahr

04 2009 – 07 2009 Innere Medizin
PD Dr. R. Lobmann
Bürgerhospital Stuttgart

12 2008 – 04 2009 Pädiatrie
PD Dr. H. Leichter
Olgahospital

08 2008 – 12 2008 Chirurgie
Dr. J. Gurzeler
Kantonspital Zofingen, Schweiz

Famulaturen

02 2008 - 03 2008 Pädiatrie

- PD Dr. H. Leichter
Olgahospital
- 08 2007** Neurochirurgie
Prof. Dr. Tatagiba
Universität Tübingen
- 08 2006 - 09 2006** Innere Medizin
Prof. Dr. Braun
Kreisklinik Reutlingen
- 03 2006 - 04 2006** Neurologie
Prof. Dr. A. Lindner
Marienhospital
- 02 2006 - 03 2006** Allgemein- und Unfallchirurgie
Dr. H. Scheuerecker
Filderklinik

Berufsausbildung

- 1999 - 2002** Ausbildung als Medizinisch-Technischer-Labor-
assistent am KH in Stuttgart mit Abschluss 09 2002

Schulbildung

- 1989 - 1998** Friedrich-Eugens-Gymnasium Stuttgart
- 1987 - 1989** Schwabschule, Grundschule Stuttgart
- 1985 - 1987** Jakobschule, Grundschule Stuttgart

Stuttgart, den 06.06.2011

Nicola Lostritto