

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. U. Mödder

**Vergleich von Ganzkörper-MSCT und
konventioneller Radiographie in der Diagnostik
des Multiplen Myeloms**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Patric Kröpil

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Cohnen
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Haas

Sapienti sat.
(Plautus, Persa 729)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das Multiple Myelom.....	1
1.2 Die Entwicklung der Multi-Slice-Computertomographie (MSCT).....	6
1.3 Radiologische Diagnostik des Multiplem Myeloms.....	8
1.4 Ziel der Arbeit.....	11
2. Materialien und Methoden	12
2.1 Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
2.2 Untersuchungsprotokolle und Bildverarbeitung.....	13
2.2.1 Konventionelle Projektionsradiographie.....	13
2.2.2 MSCT.....	14
2.2.2.1 Untersuchungsablauf und –parameter.....	14
2.2.2.2 Bildrekonstruktion.....	14
2.3 Bildanalyse.....	15
2.4 Abschätzung der Strahlenexposition.....	17
2.5 Statistische Auswertung.....	17
3. Ergebnisse	19
3.1 MSCT versus konventionelle Projektionsradiographie in der Diagnostik lytischer Knochenläsionen.....	19
3.1.1 Anzahl der Osteolysen.....	20
3.1.2 Größe der Osteolysen.....	20
3.1.3 Diagnostische Sicherheit. Befundssicherung durch die MSCT.....	20
3.1.4 Befundänderungen durch die MSCT.....	24
3.1.5 Extraossäre Befunde in der MSCT.....	27
3.2 Ergebnisse der Multiplanaren Rekonstruktionen (MPR).....	29
3.2.1 Anzahl der Osteolysen.....	29
3.2.2 Größe der Osteolysen.....	29
3.2.3 Diagnostische Sicherheit. Befundssicherung durch die MPR.....	29
3.2.4 Detektion von Wirbelkörperhöhenminderungen durch MPR.....	30
3.3 Abschätzung der Dosisexposition.....	31
3.3.1 Konventionelle Radiographie.....	31
3.3.2 MSCT.....	31
4. Diskussion	33
4.1 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Multiplen Myeloms.....	33
4.2 Dosisexposition beim Myelom-Staging.....	37
4.3 Überlegenheit der MSCT gegenüber der Projektionsradiographie.....	40
4.4 Steigerung der diagnostischen Sicherheit durch die MSCT.....	42
4.5 Informationsgewinn durch den Einsatz Multiplanarer Rekonstruktionen (MPR).....	44
4.6 Ausblick. Neue bildgebende Verfahren im Staging des Multiplen Myeloms.....	45
4.7 Resümee und Schlussfolgerung.....	47
5. Zusammenfassung	50
6. Anhang	51
6.1 Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung.....	51

6.2 Tabellen: Auswertungsbogen.....	53
6.3 Tabellen: Dosiswerte.....	56
6.4 Ergebnisse der statistischen Tests (McNemar).....	58
6.4.1 Tabellen: Osteolysendetektion in der MSCT (axiale Bilder) versus in den konventionellen Radiographien.....	58
6.4.2 Tabellen: Osteolysendetektion in der MSCT (MPR) versus in den konventionellen Radiographien.....	60
6.4.3 Tabellen: Osteolysendetektion in der MSCT: MPR versus axiale Bilder	61
6.4.4 Tabellen: Diagnostische Sicherheit in der MSCT (axiale Bilder) versus in den konventionellen Radiographien.....	62
6.4.5 Tabellen: Diagnostische Sicherheit in der MSCT (MPR) versus in den konventionellen Radiographien.....	64
6.4.6 Tabellen: Diagnostische Sicherheit in der MSCT: MPR versus axiale Bilder.....	65
7. Literaturverzeichnis.....	66
8. Danksagung	71
9. Curriculum vitae	72

1. Einleitung

1.1 Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom (MM) ist ein niedrig malignes B-Zell-Lymphom, charakterisiert durch eine unkontrollierte Proliferation von atypischen Plasmazellen mit diffuser oder multilokulärer Infiltration des Knochenmarkes sowie sukzessiver Osteodestruktion. Die Plasmazytomzellen bilden Immunglobuline eines einzigen Idiotypen (monoklonale Immunglobuline) oder lediglich Leichtketten (Typ kappa [κ] oder Typ lambda [λ]). Monoklonale Gammopathien gelten als prä maligne Konditionen des Multiplen Myeloms.

In Europa und Nordamerika wird die relative Häufigkeit des MM mit ca. 1% aller malignen Neoplasien angegeben. Die Erkrankung tritt normalerweise nach dem 40. Lebensjahr auf, bildet einen Häufigkeitstypus um das 60. Lebensjahr und stellt den häufigsten Tumor von Knochenmark und Knochen dar. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre für Männer und 71 Jahre für Frauen, wobei Männer mit einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen sind als Frauen. Die Inzidenz liegt in der Gruppe der 80-jährigen bei 50/100000 /Jahr. In den USA ist die Inzidenz bei Afroamerikanern beinahe doppelt so hoch wie in der weißen Bevölkerung. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Als Risikofaktoren werden ionisierende Strahlen, Viren, chronische Antigenexposition sowie bestimmte Chemikalien (z.B. Benzin, Formaldehyd, Schwermetalle) angesehen. Auffällig ist eine Häufung bei Personen, welche in der Landwirtschaft oder mit Leder-, Holz- und Ölprodukten arbeiten.

Die unkontrollierte Produktion von Immunglobulinen durch die atypischen Plasmazellen führt zu einer Paraproteinämie, welche sich in Verschiebungen der Serum-Eiweiß-Elektrophorese äußert und die Ausbildung eines schmalbasigen, spitzen, sogenannten M-Gradienten zur Folge hat. Anhand des gebildeten Paraproteins erfolgt die Klassifikation des MM. Das IgG-Myelom stellt mit 55% die häufigste Form dar, gefolgt vom IgA-Myelom (25%) sowie den seltenen IgD-, IgE- und IgM-Myelomen. In < 1% der Fälle kommen nichtsekretorische Myelome vor.

Das klinische Erscheinungsbild des MM ist unspezifisch. Bartl et al. beschrieben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 56% der Patienten Knochenschmerzen, bei 45% Abgeschlagenheit und in 17% der Fälle einen Gewichtsverlust. Pathologische

Skelettbefunde traten bereits bei Diagnosestellung in 76% der Erkrankungsfälle auf, 47 % der Patienten zeigten Osteolysen, 20 % wiesen eine Kombination aus Osteopenie, Osteolysen und pathologischen Frakturen auf. Bei 95% der Myelompatienten findet sich ein Befall bereits bei Krankheitsbeginn disseminiert im Achsenskelett, in 5 % der Fälle lassen sich solitäre Osteolysen abgrenzen. Verursacht werden die Knochenläsionen durch die unkontrollierte Proliferation von entarteten Plasmazellen sowie auch einer Osteoklastenaktivierung. Letztere kann der klinischen Myelommanifestation um Jahre vorausgehen. Cassidy und Salmin diskutieren als Ursache die Produktion von sogenannten Osteoclast-Activating-Factors (OAF), Zytokinen, welche durch die Tumorzellen produziert werden. Folge ist eine Zerstörung der Knochenstruktur. Es findet sich jedoch keine wesentliche osteoblastische Aktivität, so dass eine Knochenszintigraphie beim MM wenig aussagekräftig ist.

Bei 68 % der Patienten wurde ein Hämoglobinabfall auf <10 g/dl gemessen. Die meist mikrozytären, leicht hypochromen Anämien sind Folge der Verdrängung des blutbildenden normalen Knochenmarks durch die entarteten Plasmazellen sowie Bildung von Hämatopoese-inhibierenden Faktoren durch den Tumor.

Eine erhöhte Infektanfälligkeit der Myelompatienten ist erklärbar durch eine Schwächung der humoralen Infektabwehr aufgrund einer verringerten Synthesefunktionstüchtiger Immunglobuline. Am häufigsten sind die Respirationsorgane sowie der Harntrakt von bakteriellen Infektionen betroffen. Obwohl die zelluläre Abwehr weniger stark beeinträchtigt ist, werden Infektionen durch Herpes Zoster Viren, Candida sowie Pneumocystis carinii beschrieben.

Hämorrhagische Komplikationen sind bei Myelompatienten nicht selten, da Paraproteine auf verschiedenen Wegen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen. Bei Patienten im Endstadium der Erkrankung wird das Vorliegen von Thrombopenien mit bis zu 40 %, eine Prothrombinzeitverlängerung mit ca. 29% angegeben.

Nierenfunktionsstörungen treten häufig bei Myelompatienten auf. Nach Giles liegt in 20 % bereits bei Erstdiagnose eine Niereninsuffizienz vor. Als Ursache werden vor allem Schädigungen der Tubuli durch die freien Leichtketten angesehen, insbesondere vom Typ Lambda. Darüber hinaus können eine Hyperkalziämie sowie Amyloidablagerungen zu einer weiteren Nierenfunktionsverschlechterung führen.

Die Diagnose wird histologisch über eine Knochenmarksaspiration oder -biopsie gesichert. Hier ist das Vorhandensein von mindestens 10% abnormaler Plasmazellen

im Knochenmark bzw., der histologische Nachweis eines Plasmazytoms erforderlich. Mit in die Diagnose gehen der Nachweis eines monoklonalen Paraproteins in Serum und Urin sowie der Nachweis von Osteolysen des Skelettsystems ein.

Majorkriterien

I	Plasmazelltumor in der KM-Biopsie
II	Knochenmarkplasmazytose >30%
III	Monoklonales IgG >35 g/l Monoklonales IgA >20 g/l Bence-Jones Proteinurie > 1g/24 h

Minorkriterien

A	Knochenmarkplasmazytose 10-30%
B	Monoklonales IgG < 35 g/l Monoklonales IgA < 20 g/l
C	Lytische Knochenläsionen
D	Suppression der polyklonalen Immunglobuline: IgM <0,5g/l; IgA <1g/l; IgG <6g/l

Tabelle 1.1.1: Diagnosekriterien des MM nach Durie (1986)

Bereits bei der Diagnosestellung spielen bildgebende Verfahren eine Rolle (Minorkriterium C).

Wichtigste Differentialdiagnosen des MM sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sowie das „Smoldering Myeloma“ („schwelendes Myelom“).

Zur Stadieneinteilung des MM hat sich das System nach Salmon und Durie etabliert .

Stadium I A und B: geschätzte Tumorgröße $<0,6 \times 10^{12} \text{ m}^2$ (Tumorlast niedrig)

Alle der folgenden Kriterien sind erfüllt:

Hb $> 10\text{g/dl}$,

Serumkalzium normal,

röntgenologisch maximal eine nachgewiesene Osteolyse,

M-Proteinkonzentration im Serum: IgG $<50\text{g/l}$, IgA, $<30\text{g/l}$,

Bence-Jones-Proteinurie $<4\text{g/24h}$

Stadium II A und B: $0,6 \times 10^{12} \text{ m}^2 < \text{geschätzte Tumorgröße} < 1,2 \times 10^{12} \text{ m}^2$ (mittlere Tumorlast)

keine klare Zuordnung zu Stadium I oder III

Stadium III A und B: geschätzte Tumorgröße $>1,2 \times 10^{12} \text{ m}^2$ (Tumorlast hoch)

Nachweis eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:

Hb $<8,5\text{g/dl}$,

Serumkalzium erhöht,

röntgenologisch fortgeschrittene Knochendestruktion (multiple Osteolysen oder schwerste Osteoporose),

M-Proteinkonzentration im Serum: IgG $>70\text{g/l}$, IgA $>50\text{g/l}$,

Bence-Jones-Proteinurie $>12\text{g/24h}$,

Subklassifikation A: Nierenfunktion normal (u.a. Kreatinin $<176\text{mmol/l}/< 2\text{mg/dl}$)

Subklassifikation B: Nierenfunktion gestört (u.a. Kreatinin $>176\text{mmol/l}/> 2\text{mg/dl}$)

Behandlungspflichtig sind Stadium II und III sowie alle B-Stadien.

Tabelle 1.1.2: Diagnose-Kriterien des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon, modifiziert nach Wintrobe's Clinical Hematology .

Die absolute Plasmazellzahl im Körper stellt die Grundlage dieser Einteilung dar. Sie ist umso höher, je mehr Osteolysen vorhanden sind. Typische Befunde in der konventionellen Radiographie sowie der Computertomographie (CT) sind umschriebene Osteolysen, Frakturen sowie eine diffuse Osteopenie. Der semiquantitativ bewerteten Zahl der Osteolysen (0= unauffällig, 1= Osteoporose, 2= osteolytische Knochendestruktionen, 4= ausgedehnte Skelettdestruktionen und Frakturen) kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Das neue Durie / Salmon PLUS Klassifikationssystem berücksichtigt Befunde der konventionellen Projektionsradiographien, welches als Goldstandard angesehen wird, sowie auch Informationen aus der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) sowie der Positronenemissionstomographie (PET) . Die Anzahl fokaler Knochenläsionen wurde definiert: Stadium I: 0-4 Läsionen, Stadium II: 5-20 Läsionen, Stadium III: > 20 Läsionen. Ein differenziertes Staging ist aufgrund verschiedener Therapiestrategien („watch and wait“, Hochdosischemotherapie) erforderlich. Darüber hinaus erlaubt das Staging eine weitgehend präzise Prognose hinsichtlich der zu erwartenden Überlebenszeit. Beim Staging sowie in der Verlaufskontrolle des Plasmozytoms spielen bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle. Beim multiplen Myelom handelt es sich um ein generalisiertes, in der Regel inkurables Tumorleiden. Sowohl die konventionelle Chemotherapie als auch die autologe Stammzelltransplantation hat meist nur palliativen Charakter. Ob sich durch die modernen allogenen Stammzelltransplantationsverfahren mit reduzierter Konditionierung in Zukunft ein kurativer Therapieansatz für ein kleines definiertes Patientenkollektiv ergibt, ist noch nicht definitiv geklärt . Ist die Diagnose eines multiplen Myeloms gestellt, muss geprüft werden, ob ein Therapiebeginn angezeigt ist. Dies hängt vom Stadium der Erkrankung und von Begleiterscheinungen des Tumorleidens ab. Ein kontrollierendes Abwarten im Frühstadium der Erkrankung ist sinnvoll, um die später stets auftretende Chemotherapieresistenz hinauszuzögern. Dies ist ohne objektivierbare Nachteile möglich. Ab dem Stadium I B ist die Indikation zur Therapie gegeben. Folgende Therapieverfahren kommen zur Anwendung:

Chemotherapie

Bei Patienten >65 Jahre, bei welchen keine Stammzelltransplantation geplant ist, wird üblicherweise eine intermittierende Behandlung mit Melphalan und Prednison (MP, "Alexanian"-Schema) oder auch mit Bendamustin und Prednison (BP)

durchgeführt. Mit dieser Therapie ist eine Ansprechrate von bis zu 70% und eine mediane Remissionsdauer von 12-18 Monaten erreichbar. Alternativ oder bei zunehmender Therapieresistenz kommen Kombinationsschemata (z.B. das VAD-Schema: Vincristin, Adriamycin und Dexamethason) zur Anwendung. Diese Kombinationstherapien weisen jedoch eine höhere Toxizität auf, ohne die Prognose wesentlich zu verbessern. Steroide besitzen gleichfalls einen hohen Stellenwert und kommen beispielsweise in Form einer hochdosierten Dexamethasonmonotherapie zur Anwendung. Mit Erfolg wird seit einigen Jahren das antiangiogenetisch und immunmodulatorisch wirksame Thalidomid eingesetzt, insbesondere in Kombination mit Dexamethason. Der Therapieerfolg wird am Rückgang des M-Proteins im Serum und Urin, an der Normalisierung einer vorbestehenden Anämie und Hypalbuminämie sowie am fehlenden Progress der Osteolysen objektiviert.

Autologe und allogene Stammzelltransplantation

Mit Hochdosischemotherapie und autologem Stammzellsupport (Patienten <65 Jahre) sind höhere Ansprechraten und längere Überlebenszeiten erreichbar. Ob eine Heilung möglich ist, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation könnte zukünftig für die relativ geringe Zahl jüngerer Patienten (<55 Jahre) eine Heilung ermöglichen. Bei diesem Verfahren entfällt die Gefahr der Transplantatkontamination mit pathologischen Plasmazellen. Außerdem erhofft man sich einen günstigen immunologischen Therapieeffekt durch eine Graft-versus-Myelom-Reaktion.

Adjuvante medikamentöse Therapie

Zusätzlich erhalten die Patienten lebenslang Bisphosphonate (z.B. Pamidronat, Bondronat, Zoledronat). Die diffusen Knochenschmerzen erfordern in der Regel eine analgetische medikamentöse Therapie entsprechend dem WHO-Stufenschema der Schmerztherapie bei Tumoren.

1.2 Die Entwicklung der Multi-Slice-Computertomographie (MSCT)

Die Computertomographie (CT) war das erste vollständig digitale Schnittbildverfahren in der Medizin. Der erste kommerziell erhältliche konventionelle

Scanner wurde 1971 von G.N. Hounsfield für die kraniale Bildgebung entwickelt. Dieser Computertomograph der ersten Generation war mit einer konventionellen Röntgenröhre und einem zweireihigen Detektorsystem ausgestattet, das sich inkremental um den Kopf des Patienten bewegte.

Die grundlegende Weiterentwicklung zum Ganzkörper-CT erfolgte noch in den 70er Jahren (siehe Tabelle 3). Bis zum Jahr 1989 wurde anschließend im wesentlichen an technischen Detailverbesserungen gearbeitet, so dass die Akquisitionszeit für eine Schicht von Initial 300 Sekunden auf 1-2 Sekunden reduziert werden konnte. Eine sprunghafte Weiterentwicklung ergab sich mit der Spiral-CT Anfang der 90er Jahre. Die von W. Kalender eingeführte Einzelschicht Spiral-CT mit Schleifringtechnologie ermöglichte durch kontinuierliches Kreisen von Röhre und Detektor um den Patienten eine größere Volumenabdeckung in Patientenlängsachse verbunden mit einer gleichen oder höheren räumlichen Auflösung. Erstmals konnten Volumendatensätze aufgenommen werden, welche die Grundlage für 3D-Bildverarbeitungstechniken bildeten. Als wichtigstes klinisches Anwendungsbeispiel hat sich die CT-Angiographie (CTA) etabliert. Die nächste Stufe der Weiterentwicklung der Spiral-CT war die Einführung der MSCT. Einen ersten Schritt in diese Richtung stellte ein 2-Schicht-Scanner (Elscint TWIN) im Jahre 1993 dar. 1998 wurden die ersten 4-Zeilen Computertomographen vorgestellt. Die Einführung der Mehrzeilentechnologie ermöglichte erstmals die hochaufgelöste EKG-synchronisierte Darstellung der Herzkranzgefäße mittels CT. Die akzelerierte Weiterentwicklung der Mehrzeilentechnologie ermöglichte bereits im Jahre 2002 die klinische Einführung von 16-Detektorzeilen-Scannern, gefolgt von Geräten mit bis zu 64 Detektorzeilen im Jahre 2004. Diese Geräte erlauben die simultane Akquisition von 64 Schichten mit einer Schichtdicke von 0,6 mm. Die Vorteile der MSCT-Scanner der neueren Generation (16 oder 64-Zeilen) liegen neben der hohen örtlichen insbesondere auch in der hohen zeitlichen Auflösung und den sich daraus ergebenden kurzen Scanzeiten. Hierdurch ist es möglich geworden, beispielsweise das gesamte Skelettsystem in weniger als 60 sec. zu untersuchen und einen Volumendatensatz zu aquirieren, welcher die Anfertigung qualitativ hochwertiger coronarer und sagittaler Rekonstruktionen erlaubt, die bei der Befundung zusätzliche Informationen geben und zu einer Zeitersparnis führen können. In der vorliegenden Arbeit finden die Techniken der Multiplanaren Rekonstruktionen (MPR), der maximalen Intensitätsprojektion (Maximal Intensity Projection [MIP]) sowie der

minimalen Intensitätsprojektion (Minimal Intensity Projection [MinIP]) besondere Anwendung und werden daher im folgenden kurz erläutert:

Multiplanare Rekonstruktion (MPR):

Mit Hilfe dieser Technik können die Daten aus den ursprünglichen axialen Schichten in sagittalen, coronaren, aber auch gekrümmten Bildebenen dargestellt werden. Besondere Bedeutung hat dieses Verfahren in der genauen Lokalisation von Herdbefunden in parenchymatösen Organen sowie insbesondere in der muskuloskelettalen Diagnostik in der genauen Lokalisation und Visualisierung von Frakturverläufen sowie zur präoperativen Planung.

Maximal Intensity Projection (MIP):

Es handelt sich um ein mathematisches Verfahren , mit Hilfe dessen Voxel mit erhöhter Signalintensität aus 3D-Datensätzen extrahiert werden, aus multiplen Blickwinkeln entlang des Datensatzes ausgewählt und auf eine zweidimensionale Ebene hinter dem Datensatz projiziert werden. Eine dreidimensionale Darstellung wird im Anschluss erneut realisiert, indem man den Blickwinkel in kleinen Schritten verändert, die dazugehörigen Bilder berechnet und anschließend in schneller Folge (Cine-mode) hintereinander betrachtet (nach Hofer) .

Minimal Intensity Projection (MinIP):

Das Verfahren entspricht der MIP, allerdings für Voxel mit erniedrigter Signalintensität.

1.3 Radiologische Diagnostik des Multiplen Myeloms

In der klinischen Praxis dominiert die konventionelle Radiographie eindeutig gegenüber anderen bildgebenden Verfahren. Ein Staging des Multiplen Myeloms in der klinischen Routine oft „Pariser Schema“ genannt, besteht klassischerweise aus Röntgenaufnahmen folgende Skelettanteile:

Schädel (2 Ebenen), HWS (2 Ebenen + Zielaufnahme des Dens axis), BWS (2 Ebenen), LWS (2 Ebenen), Becken (Übersichtsaufnahme a. p.), Femur bds. (1 Ebene), Humerus bds. (1Ebene), Hemithorax (Rippen) bds. (jeweils 2 Ebenen).

Die Untersuchung dient einerseits der Stadieneinteilung des multiplen Myeloms und ist somit Entscheidungsgrundlage bezüglich des Therapiebeginns. Andererseits ist ein Ausschluss stabilitätsmindernder Osteolysen notwendig. Bei Nachweis instabiler Läsionen ist die frühzeitige Einleitung lokaler Therapiemaßnahmen notwendig (Vertebroplastie, Bestrahlung, operative Stabilisierung), um Komplikationen (pathologische Frakturen, Kompression neuraler Strukturen) zu vermeiden. Nach Freyschmidt imponieren 3,6% der multiplen Myelome röntgenologisch lediglich als Osteoporose, 86% zeigen die typischen, multilokulären, scharf begrenzten Osteolysen, 10% weisen initial keine röntgenologischen Auffälligkeiten auf. Die Durchführung eines kompletten konventionellen Skelett-Stagings erfordert einen Zeitaufwand für die durchführende Medizinisch-Technische Röntgen Assistentin (MTRA) sowie den Patienten von durchschnittlich 30-45 Minuten. Der oft schwer eingeschränkte Patient muss dabei häufig seine Position ändern und zum Teil in für ihn sehr schmerzhaften Stellungen verharren. Der Zeitaufwand für den befundenden Radiologen ist mit ca. 20-25 Minuten anzusetzen, so dass es sich insgesamt um eine zeit- und personalintensive sowie für den Patienten beschwerliche Untersuchung handelt. Ein „Knochenprogramm“ ist mit einer Strahlenexposition von ca. 4,4 mSv effektiver Dosis verbunden. Verschiedene Studien haben belegt, dass die prognostische Aussagekraft des Stadiensystems nach Durie und Salmon einige Limitationen aufweist. Dies ist häufig auf falsch-negative Befunde im Röntgen zurückzuführen. Andererseits produzieren stark entartete Zellen häufig nur geringere Mengen an Paraprotein, was ebenfalls zu einem niedrigen Staging der Patienten führt.

Mit der Entwicklung der MSCT und deren Implementierung in den klinischen Alltag ist es möglich geworden, das gesamte Körperstammskelett in kurzer Zeit zu untersuchen und hochwertige multiplanare Rekonstruktionen anzufertigen. Ein modernes MSCT Gerät mit bis zu 64 Detektorzeilen, wie es am Institut für Diagnostische Radiologie in Düsseldorf seit Anfang November 2004 für die klinische Routine vorgehalten wird, ermöglicht eine Ganzkörperuntersuchung (Schädelbasis bis Kniegelenke) in weniger als 1 Minute. Nach Literaturangaben beträgt die

Strahlenexposition bei einem Myelom-Staging mittels MSCT in low-dose Technik nur unwesentlich mehr als beim Staging mittels konventioneller radiologischer Technik. Der Patient nimmt während der Untersuchung eine bequeme Rückenlage ein. Darüber hinaus sind mit diesem Gerät primäre coronare sowie auch sagittale Bildrekonstruktionen in guter Qualität möglich geworden, ferner besteht die Möglichkeit dreidimensionaler Rekonstruktionen ossärer Strukturen mittels Volume-Rendering-Technik (VRT), durch die insbesondere eine Oberflächenbeurteilung erleichtert wird. Darüber hinaus erleichtern multiplanare Rekonstruktionen die Erkennung von Frakturen und ermöglichen es, die Befunde übersichtlich und leicht nachvollziehbar zu präsentieren. Vor diesem Hintergrund erscheint eine Prüfung der Frage, ob die computertomographische Diagnostik dem konventionell-radiographischen Staging des Multiplen Myeloms qualitativ ebenbürtig oder sogar überlegen ist, sinnvoll und lohnenswert. Es wird erwartet, dass es auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie möglich sein wird, den Patienten im klinischen Alltag die für sie einfachere und angenehmere Methode der Ganzkörper-CT zum Staging des Malignen Myeloms anbieten zu können, ohne eine Qualitätsminderung der diagnostischen Aussage befürchten zu müssen.

In einer Studie von Mahnken et al. an 18 Patienten mit Plasmozytom wurde die 4-Zeilen-MSCT mit der Projektionsradiographie verglichen. Die MSCT erwies sich als sensitiver im Nachweis eines Myelombefalls der Wirbelsäule. In Anbetracht der besseren Rekonstruktionsmöglichkeiten an einem 64-Zeilen-Detektor CT ist in der vorliegenden Studie eine erhöhte Sensitivität im Nachweis eines Myelombefalls im Vergleich zur konventionellen Radiographie zu erwarten, was zu einer grundlegenden Veränderung des Myelom-Stagings in der klinischen Praxis führen könnte. Insbesondere die bisher als Stadium I nach Salmon und Durie geführten Patienten bedürfen einer genauen Evaluation, um eine eventuell notwendige Therapie nicht zu versäumen.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Potenz der modernen Ganzkörper-MSCT im Vergleich zur konventionellen Radiographie in der Diagnostik sowie dem Staging des Multiplen Myeloms zu untersuchen und zu klären, ob die wesentlich schneller und einfacher durchzuführende MSCT der konventionellen Radiographie in der Detektion von Osteolysen qualitativ ebenbürtig oder sogar überlegen ist. Dabei soll auch auf die Rolle von multiplanaren Rekonstruktionen aus dem CT-Volumendatensatzes eingegangen werden.

2. Materialien und Methoden

Zur Prüfung des Stellenwertes der Ganzkörper-Mehrzeilen-Detektor-Spiral-CT im Staging des Plasmozytoms im Vergleich zum Staging mittels konventioneller Röntgendiagnostik führten wir am Institut für Diagnostische Radiologie in Kooperation mit der Klinik für Hämatologie und Onkologie eine offene einarmige Pilotstudie durch.

2.1 Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

Zwischen Januar und Juli 2006 wurden 29 Patienten (13 Frauen und 16 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren (Spanne von 44-73 Jahren) in die prospektive Studie aufgenommen. Es wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Einschlusskriterien:

1. Volljährige Patienten (Männer und Frauen) mit einem gesicherten Multiplen Myelom im Stadium I bis III nach Durie und Salmon können in die Studie aufgenommen werden.
2. Patienten, die in der Lage sind, ihr Einverständnis zur Studienteilnahme nach entsprechender vorheriger Aufklärung schriftlich zu erklären.

Ausschlusskriterien:

1. Alter unter 40 Jahre.
2. Unfähigkeit, für wenige Minuten ruhig in Rückenlage zu liegen.
3. Starke Klaustrophobie.

18 Patienten befanden sich zum Studienzeitpunkt in Remission, bei 11 Patienten fanden sich klinisch und laborchemisch Zeichen eines Krankheitsprogresses.

Bei allen Patienten wurde zusätzlich zum routinemäßig erforderlichen Myelom-Staging mittels konventioneller Radiographie einmalig am MSCT SOMATOM Sensation Cardiac 64 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) eine native Spiral-CT von der Schädelkalotte bis zu den Kniegelenken akquiriert. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie in einem individuellen ausführlichen mündlich und schriftlich vom betreuenden Arzt über die Untersuchung und die damit

verbundene Strahlenexposition aufgeklärt, ihr Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert. Ein Muster des Aufklärungsbogens sowie der Einverständniserklärung finden sich im Anhang. Eine Beeinträchtigung der weiteren therapeutischen Bemühungen war für den Patienten durch eine Nicht-Teilnahme nicht zu befürchten. Die Durchführung der Untersuchung steht in Übereinstimmung mit den Bestimmungen und Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (1964), überarbeitet in Tokio (1975) und in letzter Form beschlossen in der 35. Generalversammlung des Weltärztebundes 1983 in Venedig. Die Untersuchungen wurden gemäss den Bestimmungen der Röntgenverordnung und der Strahlenschutzverordnung in ihrer aktuellen Version aus dem Jahr 2002 sowie gemäss den Empfehlungen der Internationalen Kommission für den Strahlenschutz (ICRP) durchgeführt. Es lagen Genehmigungen der Studie durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Nummer: 2659) sowie das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS; Genehmigungsnummer: Z5-22462/2-2005-042) vor.

2.2 Untersuchungsprotokolle und Bildverarbeitung

2.2.1 Konventionelle Projektionsradiographie

Die Studie wurde an Patienten durchgeführt, die ohnehin routinemässig zum Staging oder zur Follow-up-Untersuchung vorstellig wurden. Ein konventionell radiographisches Staging des Multiplen Myeloms („Knochenprogramm“) wurde mittels folgender Röntgenaufnahmen durchgeführt:

Schädel (2 Ebenen),
HWS (2 Ebenen + Zielaufnahme des Dens axis),
BWS (2 Ebenen),
LWS (2 Ebenen),
Becken (Übersichtsaufnahme a.p.),
Femur bds. (1 Ebene),
Humerus bds. (1Ebene),
Hemithorax (Rippen) bds. (jeweils 2 Ebenen).

Ein solches Staging, das an unserem Institut seit vielen Jahren routinemässig durchgeführt wird, erfolgte in der vorliegenden Studie an einem digitalen

Röntgengerät (Axiom Aristos, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Die Durchführung eines kompletten konventionellen Skelett-Stagings erforderte einen Zeitaufwand für die durchführende Medizinisch-Technische-Röntgen-Assistentin (MTRA) sowie den Patienten von durchschnittlich 30-45 Minuten.

Die aquirierten Aufnahmen wurden digital übertragen und gespeichert im Picture Archiving and Communication System (PACS). Die Befundung erfolgte durch 2 Radiologen im Konsensusverfahren.

2.2.2 MSCT

2.2.2.1 Untersuchungsablauf und -parameter

Die Patienten nahmen nach einem kurzen einführenden Gespräch, in welchem ihnen über den genauen Untersuchungsablauf erläutert wurde, eine bequeme Rückenlage im CT-Gerät ein. Eine gesonderte Vorbereitung der Patienten war nicht nötig. Die CT-Untersuchung wurde von der Schädelkalotte bis zu den Kniegelenken in Spiraltechnik durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte ohne die Gabe von oralem oder intravenösen (i. v.) Kontrastmittel an einem 64-Zeilen MSCT Scanner (Somatom 64 Sensation Cardiac, Siemens Medical Solutions, Erlangen). Es wurde eine Kollimation von 64 x 0.6 mm mit einer Rotationszeit von 0.5 Sekunden sowie ein Pitch-Faktor von 1,4 gewählt. Somit ergaben sich Scanzeiten < 30 Sekunden. Anschließend konnten die Patienten direkt wieder entlassen werden. Bei einer Röhrenspannung von 100 KV und einem effektiven Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 100 mAs wurde aus Gründen des Strahlenschutzes in dieser Studie ein sogenanntes Niedrig-Dosis-Protokoll verwendet.

2.2.2.2 Bildrekonstruktion

Zur Bildanalyse wurden bei einer Kollimation von 64 x 0.6 mm aus den Rohdaten mittels Standard-Software (Wizard, Siemens Medical Solutions, Erlangen) axiale 2-mm- Schichten rekonstruiert. Bei einem Rekonstruktionsinkrement von 1 mm wurde die Untersuchung in überlappender Technik durchgeführt. Ein kantenbetonter (B 70 f) und ein glättender Faltungskern (B 35 f) wurden verwendet. Die Dokumentation erfolgte im Knochenfenster mit einem Center von 500 Hounsfield Einheiten (HU) und

einer Weite von 1500 HU sowie im Weichteilfenster mit einem Center von 50 HU und einer Weite von 350 HU. Aus den Primärdaten wurden anschließend Multiplanare Reformationen (MPR) in 4 mm Schichtdicke in überlappender Technik in coronarer und sagittaler Schichtführung angefertigt:

Die Daten der dünnen axialen Schichten sowie der Rekonstruktionen wurden digital übertragen und im PACS gespeichert.

Die Befundung erfolgt durch 2 Radiologen im Konsensusverfahren.

2.3 Bildanalyse

Die Analyse und Diagnose osteolytischer Läsionen in den abgebildeten Skelettanteilen erfolgte anhand der digitalisierten konventionellen Radiographien, der dünnen axialen Bildrekonstruktionen der MSCT sowie der coronaren und sagittalen Multiplanaren Rekonstruktionen. Die Untersuchungen wurden zunächst von 2 Radiologen unabhängig voneinander ausgewertet. Anschließend erfolgte die Evaluation im Konsensus durch beide Radiologen.

Die Auswertung wurde für den axialen Rekonstruktionstypus sowie die konventionellen Aufnahmen getrennt nach folgenden 19 Skelettanteilen durchgeführt:

1. Schädel(basis),
2. HWS,
3. BWS,
4. LWS,
5. os sacrum,
6. os ilium,
7. os ischium,
8. os pubis,
9. Rippen linksseitig,
10. Sternum,
11. Rippen rechtsseitig,
12. Scapula rechtsseitig,
13. Scapula linksseitig,
14. Clavicula rechtsseitig,
15. Clavicula linksseitig,

- 16. Humerus rechtsseitig,
- 17. Humerus linksseitig,
- 18. Femur rechtsseitig,
- 19. Femur linksseitig.

Die coronaren und sagittalen Rekonstruktionen wurden insbesondere bezüglich der Befunde an den Extremitäten (Skelettabschnitte Nr. 16 – 19) ausgewertet.

Die detektierten Läsionen in den einzelnen Körperregionen wurden hinsichtlich ihrer Anzahl und Größe charakterisiert.

Bezüglich der Anzahl wurde unterschieden in :

- keine Läsion (n=0),
- Einzelläsion (n=1),
- wenige Läsionen (n<5),
- multiple Läsionen (n>5).

Das Größenkriterium wurde differenziert in:

- kleine Läsion < 3mm,
- mittelgroße Läsion <10mm,
- große Läsion >10mm.

Zusätzlich wurde für jede Körperregion die diagnostische Sicherheit der detektierten Läsionen respektive der fehlenden Läsionen nach folgender Skala bestimmt:

- | | |
|----|--------------------------------|
| S1 | sichere Osteolyse |
| S2 | wahrscheinlich Osteolyse |
| S3 | unsicherer Befund |
| S4 | wahrscheinlich keine Osteolyse |
| S5 | sicher keine Osteolyse. |

Der zur Bildanalyse verwendete Auswertungsbogen ist im Anhang hinterlegt.

Während der Datenauswertung wurden die 19 Skelettanteile zu 5 übergeordneten Körperregionen zusammengefasst:

1. Die Schädelbasis
2. Das Achsen skelett (HWS, BWS, LWS)

3. Das Beckenskelett (os ilium, os ischium, os sacrum, os pubis)
4. Das Thoraxskelett (Rippen bds., Scapula bds., Clavicula bds.)
5. Die Extremitäten (Humeri bds., Femores bds.).

2.4 Abschätzung der Strahlenexposition

Die effektive Strahlendosis des konventionellen Myelom-Stagings wurde zum einen mittels Literaturwerten abgeschätzt. Zum anderen wurden Röhrenspannung (KV), Röhrenstrom-Zeit-Produkt (mAs) und Flächendosisprodukt (cGy*cm²) sämtlicher Aufnahmen eines konventionellen „Knochenprogramms“ eines repräsentativen Patienten bestimmt und die effektive Dosis mittels eines kommerziell erworbenen Software Programms (XL-Dose, Version 2.12, Dr. G. Stamm, Experimentelle Radiologie, Med. Hochschule Hannover) abgeschätzt .

Die MSCT wurde bei einer Röhrenspannung von 100 KV und einem effektiven Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 100 mAs mit einem Niedrig-Dosis-Protokoll durchgeführt. Darüber hinaus kam eine automatische Dosismodulation (Care Dose 40, Siemens, Erlangen, Deutschland) zur Anwendung, welche zu einer Anpassung der Röhrenstromstärke in Abhängigkeit von der durchstrahlten Objektstärke führt und eine Dosisreduktion je nach Körperregion bis zu 40 % erlaubt. Für jeden Studienpatienten wurden neben Röhrenspannung und Röhrenstrom-Zeit-Produkt auch der CT Dosis Index (CTDI) der Untersuchung sowie das Dosis-Längen-Produkt (DLP) bestimmt. Die effektive Dosis einer Ganzkörper-MSCT wurde anschließend mittels eines kommerziell erworbenen Software Programms (CT-EXPO 1.5) abgeschätzt .

2.5 Statistische Auswertung

Der statistische Vergleich der Resultate der Untersuchungsverfahren erfolgt mit Hilfe des Statistical Package for Social Sciences (SPSS 12.0.d, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Für die MSCT und die konventionelle Radiographie wurden positive Befunde mit der diagnostischen Sicherheit S1 und S2 in den 5 definierten Körperregionen zusammengefasst und negativen Befunden (diagnostischen Sicherheit S4 und S5)

gegenübergestellt. Die Unterschiede hinsichtlich der Detektion von Osteolysen wurden mittels des non-parametrischen McNemar-Test untersucht.

In gleicher Weise wurde ein Vergleich der Befunde aus den multiplanaren Rekonstruktionen (MPR) mit den Befunden basierend auf den axialen 2 mm-CT-Schichten sowie den konventionellen Radiographien durchgeführt.

Auch die unsicheren Befunde (S3 der diagnostischen Sicherheit) sowie die relativ sicheren Befunde (S1, 2, 4 und 5) der MSCT wurden mit denen der Radiographien verglichen (McNemar-Test). Auch diesbezüglich fand ebenso ein Vergleich der Befunde aus den MPR mit den Befunden der axialen CT-Bilder sowie den konventionellen Radiographien statt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 MSCT versus konventionelle Projektionsradiographie in der Diagnostik lytischer Knochenläsionen

Das Sternum war in den angefertigten konventionellen Röntgenaufnahmen nur sehr eingeschränkt beurteilbar. Auf eine Zielaufnahme des Sternums wurde verzichtet. In der CT-Untersuchung hingegen konnte das Brustbein gut beurteilt werden. Bei 14 Patienten wurden mit der MSCT Osteolysen im Sternum sicher detektiert. In der folgenden vergleichenden Darstellung der computertomographischen Befunde mit denen der konventionellen Radiographie wurde diese Skelettregion aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit daher nicht berücksichtigt. In der Zusammenfassung der Skelettanteile zu 5 Körperregionen zur übersichtlicheren Auswertung der Befunde (Schädelbasis, Achsenskelett, Beckenskelett, Thoraxskelett, Extremitäten) wurde auf die Eingruppierung des Sternums verzichtet.

3.1.1 Anzahl der Osteolysen

Mittels CT-Technik konnten bei den 29 untersuchten Studienpatienten insgesamt 57 Einzelosteolysen in einem der 18 Skelettanteile detektiert werden, etwa 2,3-fach so viele wie mittels konventioneller Radiographie. Bei mehrfachem osteolytischen Befall eines Skelettabschnitts (< 5 Osteolysen) konnte in den axialen Rekonstruktionen mit 70 positiven Befunden eine ca. 2,2-fache Anzahl von Befunden gegenüber den konventionellen Röntgenaufnahmen (24 Befunde) erhoben werden. Am deutlichsten traten die Unterschiede bezüglich der Einzelosteolyse am Thoraxskelett (5-fach), bezüglich der Mehrfachosteolysen am Achsenskelett (3,75-fach) hervor. Hinsichtlich der Detektionsrate eines disseminierten Myelombefalls eines Skelettabschnitts mit multiplen Osteolysen (> 5) ergab sich eine etwa doppelt so häufige Detektion (120 vs. 63 Befunde) mittels CT. Während am Achsenskelett im CT ca. 7-fach häufiger multiple Osteolysen detektiert werden konnten, ließ sich an den Extremitäten mittels konventioneller Technik etwa doppelt so häufig ein entsprechender Befund erheben. Eine Übersicht über die absolute Anzahl der erhobenen Befunde liefert Tabelle 3.1.1.1.

Detektionshäufigkeit	alle											
	Skelettanteile		Achsen skelett Becken				Thorax		Extremitäten			
	konv.	axial	konv.	axial	konv.	axial	konv.	axial	konv.	axial	MPR	
Anzahl												
keine Osteolysen in einem Skelettabschnitt	402	257	72	15	92	51	145	102	69	66	61	
Einzelosteolyse in einem Skelettabschnitt	25	57	5	11	5	12	4	20	9	11	12	
< 5 Osteolysen	32	70	4	15	5	12	11	14	12	23	24	
multiple (>5) Osteolysen	63	120	6	43	14	37	14	26	26	12	19	
Größe												
sehr kleine Osteolyse (<3mm)	8	33	0	12	4	6	0	7	3	7	7	
mittlere Osteolyse (<10mm)	65	79	7	20	9	11	23	24	22	16	18	
große Osteolyse (>10mm)	47	135	8	37	11	44	6	29	22	23	30	
Diagnostische Sicherheit												
sichere Osteolyse	50	150	4	47	10	46	11	31	23	18	30	
wahrscheinlich Osteolyse	46	59	5	15	9	11	12	13	18	17	21	
unsicher	49	26	14	3	18	2	12	9	4	11	1	
wahrscheinlich keine Osteolyse	163	92	35	4	40	6	54	15	22	66	6	
sicher keine Osteolyse	214	177	29	15	39	47	85	100	49	0	58	

Tabelle 3.1.1.1 Anzahl, Größe und Diagnostische Sicherheit der Befunde im Vergleich zwischen konventioneller Radiographie und MSCT.

3.1.2 Größe der Osteolysen

Sehr kleine Osteolysen (< 3mm) ließen sich im konventionellen Röntgenbild deutlich seltener detektieren als mittels CT (8 versus 33 Befunde). Am Achsen skelett sowie am Thorax skelett fanden sich die gravierendsten Unterschiede, hier konnte mittels Projektionsradiographie keine einzige Osteolyse dieser Größenordnung entdeckt werden, während mittels CT 12 (Achsen skelett) beziehungsweise 7 (Thorax) Befunde erhoben wurden.

Mittlere Osteolysen (<10mm) wurden mittels CT um den Faktor 1,6 häufiger detektiert werden, große Osteolysen (>10mm) um den Faktor 2,8. Auch in diesen Rubriken traten die Unterschiede am Achsen skelett am deutlichsten zu Tage (Tabelle 3.1.1.1).

3.1.3 Diagnostische Sicherheit. Befund sicherung durch die MSCT

In der konventionellen Radiographie ergab sich mit n= 49 eine ungefähr doppelt so große Anzahl an unsicheren Befunden verglichen mit der MSCT, wobei die Unterschiede am Achsen skelett (Faktor 4,6) sowie am Becken skelett (Faktor 9) am deutlichsten ausfielen und sich als statistisch signifikant erwiesen ($p < 0,02$ am

Achsenskelett, $p < 0,001$ am Beckenskelett; McNemar). Während am Thoraxskelett noch 1,3-fach weniger unsichere Befunde computertomographisch erhoben wurden, lag die Anzahl unsicherer Befunde an den Extremitäten im CT höher als im konventionellen Röntgen (Faktor 2,75) (Tabelle 3.1.1.1). In diesen Körperregionen erreichten die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsmethoden jedoch keine statistische Signifikanz.

Bei insgesamt 17 Patienten erfolgte in mindestens einer Körperregion eine relative Befundssicherung (positive oder negative Befunde) durch die CT-Untersuchung (S3 der diagnostischen Sicherheit im konventionellen Röntgen wurde zu S1, 2, 4 oder 5 in der CT). Auf diese Weise konnten 48 der 49 unsicheren Befunde mittels der MSCT weiter spezifiziert werden. Am häufigsten ließen sich Befunde im Beckenskelett (17 Befunde bei 10 Patienten) sowie im Achsenskelett (14 Befunde bei 9 Patienten) durch die CT sichern (Tabelle 3.1.3.1). Am Thoraxskelett konnten 12 Befunde (bei 5 Patienten), an den Extremitäten 4 Befunde (bei 3 Patienten) gesichert werden. Allerdings entstanden durch die MSCT auch 25 neue fragliche Befunde. Die Anzahl der Patienten, bei denen ausschließlich relativ sichere Befunde (S1,2,4,5) erhoben wurden, lag in der CT-Diagnostik ($n = 17$) um den Faktor 1,55 höher als in der Projektionsradiographie ($n = 11$).

Bei 14 Patienten wurde durch die axialen CT-Bilder die diagnostische Sicherheit von auch in der konventionellen Diagnostik detektierten Osteolysen gesteigert (S3 oder S2 wurde zu S1). Bei 10 Patienten traf dies für Osteolysen in mehr als einer Körperregion zu. Insgesamt handelte es sich um 49 Befunde. Am häufigsten wurden Diagnosen am Achsenskelett (15 Befunde bei 8 Patienten), am Becken (14 Befunde bei 10 Patienten) sowie am Thoraxskelett (14 Befunde bei 4 Patienten) gesichert. In 2 Fällen erfolgte eine Sicherung von Osteolysen an der Schädelbasis, in 4 Fällen an den Extremitäten (Tabelle 3.1.3.1).

Die Diagnose einer Freiheit von Osteolysen in einem untersuchten Skelettabschnitt wurde mittels CT bei 16 der 29 Patienten gesichert (S3 oder S4 wurde zu S5), in 9 Fällen in mehr als einem Skelettabschnitt. Als führende Lokalisation ist das Thoraxskelett zu nennen, in dem 37 der insgesamt 64 Befunde gesichert werden konnten (bei 13 Patienten). Am Beckenskelett wurden bei 10 Patienten insgesamt in 15 Fällen Osteolysen ausgeschlossen, am Achsenskelett bei 5 Patienten in 7 Fällen und an der Schädelbasis in 6 Fällen (Tabelle 3.1.3.1).

Patient	Körperregionen mit CT-morphologischer Sicherung von Osteolysen	Körperregionen mit Sicherung der Freiheit von Osteolysen durch CT	Körperregionen mit Osteolysendetektion ausschließlich im CT	Körperregionen mit relativer Sicherung positiver oder negativer Befunde im CT
1				
2			Achsenknochen	
3		Schädelbasis, Achsenknochen, Becken, Thorax	Becken	
4	Schädelbasis, Extremitäten	Thorax	Achsenknochen	Schädelbasis
5	Achsenknochen, Becken, Thorax		Becken	Achsenknochen, Becken, Thorax
6	Schädelbasis, Achsenknochen, Becken, Extremitäten	Thorax		Achsenknochen, Becken
7		Thorax		
8		Schädelbasis, Becken, thorax	Achsenknochen, Becken	Becken
9		Achsenknochen, Becken, thorax		
10	Becken, Extremitäten	Schädelbasis, Achsenknochen, Thorax		Achsenknochen, Becken, Thorax, Extremitäten
11	Achsenknochen	Becken, Thorax		
12			Achsenknochen, Becken, Thorax	
13	Achsenknochen, Thorax		Achsenknochen, Becken, Thorax	
14	Achsenknochen, Becken, Thorax		Achsenknochen, Becken, Thorax	
15	Achsenknochen, Becken	Thorax	Schädelbasis, Achsenknochen	Achsenknochen, Becken
16			Achsenknochen, Becken	
17	Becken		Achsenknochen, Becken, Thorax	
18			Schädelbasis, Achsenknochen, Becken, Thorax	
19		Schädelbasis, Becken		
20		Achsenknochen, Becken, Thorax		Thorax
21		Becken		Thorax, Extremitäten
22				Achsenknochen
23	Thorax		Achsenknochen	Becken
24		Schädelbasis, Becken, Thorax	Achsenknochen, Becken	
25	Becken		Schädelbasis, Achsenknochen, Becken	Becken
26	Achsenknochen, Becken		Schädelbasis, Achsenknochen, Thorax, Extremitäten	Achsenknochen, Becken
27	Achsenknochen, Becken	Becken	Achsenknochen, Becken, Thorax, Extremitäten	Achsenknochen
28	Achsenknochen, Becken	Thorax		Achsenknochen, Becken
29		Schädelbasis, Achsenknochen, Becken, thorax		
Zusammenfassung	49 Befunde an 14 Patienten 2 x Schädelbasis (2 Patienten) 15 x Achsenknochen (9 Patienten) 14 x Beckenknochen (10 Patienten) 4 x Extremitäten (3 Patienten)	64 Befunde an 16 Patienten 6 x Schädelbasis (6 Patienten) 7 x Achsenknochen (5 Patienten) 15 x Beckenknochen (10 Patienten) 37 x Thorax (13 Patienten)	46 Befunde an 18 Patienten 4 x Schädelbasis (4 Patienten) 29 x Achsenknochen (15 Patienten) 22 x Beckenknochen (12 Patienten) 9 x Thorax (6 Patienten) 2 x Extremitäten (2 Patienten)	48 Befunde an 17 Patienten 1 x Schädelbasis (1 Patient) 14 x Achsenknochen (9 Patienten) 17 x Beckenknochen (10 Patienten) 12 x Thorax (5 Patienten) 4 x Extremitäten (3 Patienten)

Tabelle 3.1.3.1: Befundsicherungen und Befundänderungen durch die MSCT

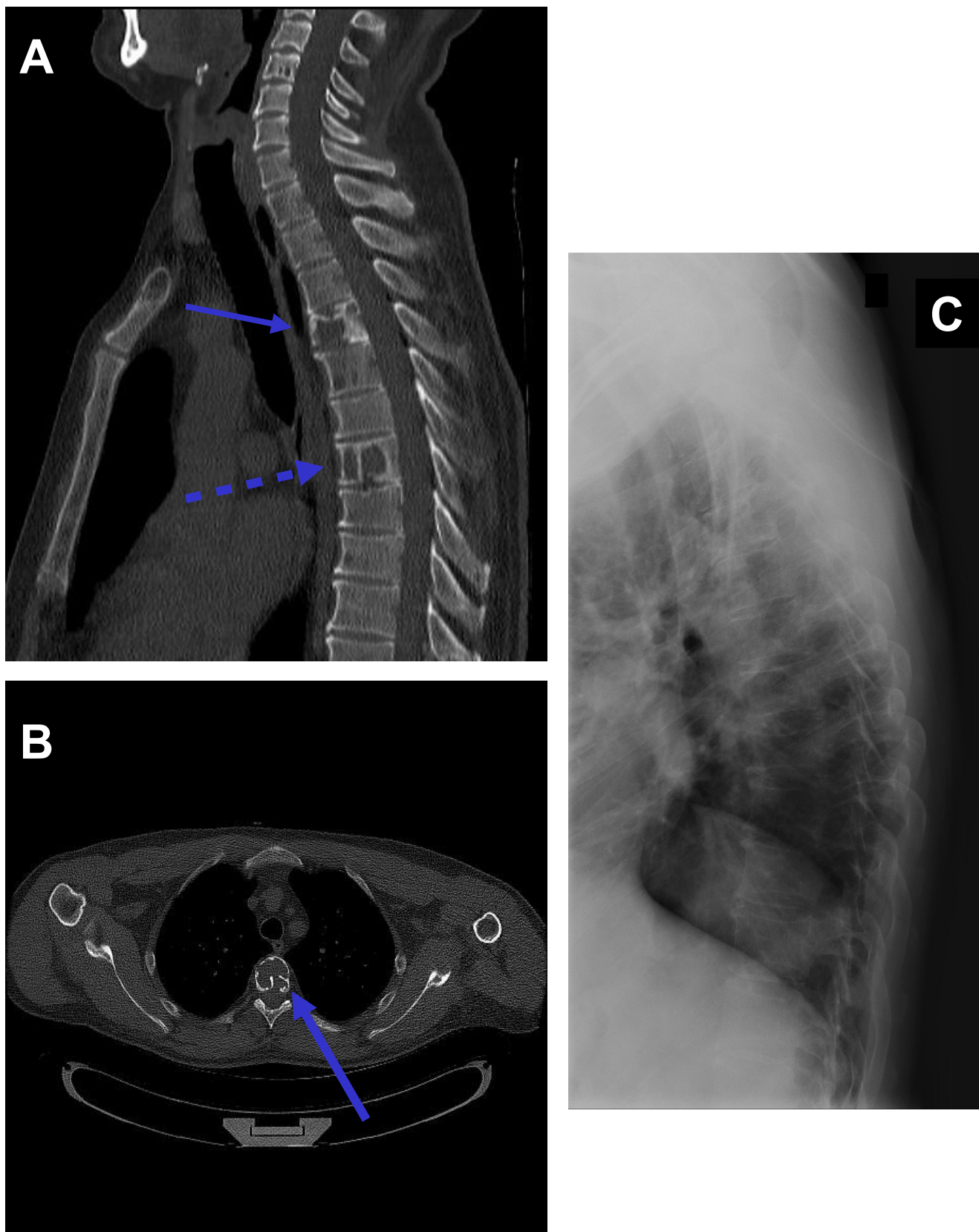


Abbildung 3.1.4.1: Diagnostik am Achsenskelett. Osteolytische Herdbefunde (—►, •••►) an der BWS lassen sich mittels sagittaler MPR (A) und axialen CT-Bildern (B) detektieren, während die konventionelle Radiographie durch Überlagerungsphänomene geprägt ist und die Läsionen nicht eindeutig zeigt.

3.1.4 Osteolysendetektion ausschließlich durch die MSCT

Vier Patienten zeigten sich in beiden Modalitäten frei von Osteolysen. Bei fünf weiteren Patienten konnte mittels konventioneller Radiographie keine Osteolyse detektiert werden. In der CT-Untersuchung hingegen ließen sich Osteolysen abgrenzen, von denen es sich in 10 Fällen um diagnostisch sichere Befunde handelte, insbesondere am Beckenskelett (4 Befunde) sowie am Achsenskelett (4 Befunde), aber auch an den Extremitäten (2 Befunde).

Bei 18 Patienten wurden insgesamt 46 osteolytische Befunde, welche in der MSCT als diagnostisch sicher eingestuft wurden (S1), in der Projektionsradiographie nicht beschrieben (S4, S5). Am Achsenskelett wurden 29 Befunde (bei 15 Patienten) ausschließlich CT-morphologisch detektiert, am Beckenskelett 22 Befunde (bei 12 Patienten), am Thoraxskelett 9 Befunde (bei 6 Patienten) und an den Extremitäten 2 Befunde (bei 2 Patienten). Bildbeispiele finden sich in den Abbildungen 3.1.4.1 – 3.1.4.3. Bei 11 Patienten ließen sich zusätzliche lytische Knochenbefunde in mehr als einer Körperregion mittels MSCT diagnostizieren (Tabelle 3.1.3.1). In den Körperregionen des Achsenskeletts, des Beckens sowie des Thoraxskeletts erreichten diese Unterschiede in der Osteolysendetektion eine hohe statistische Signifikanz ($p \leq 0.001$, McNemar).

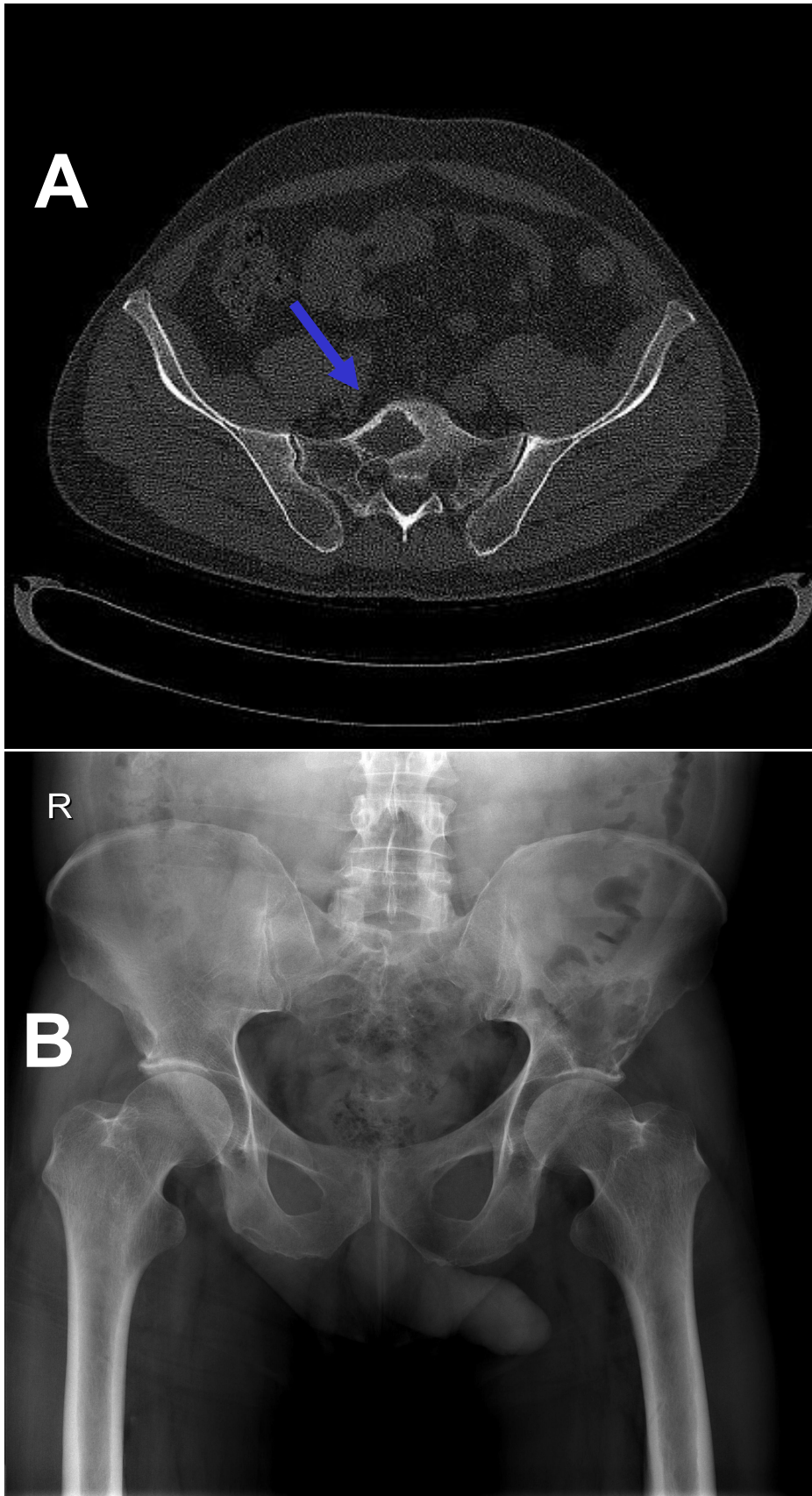
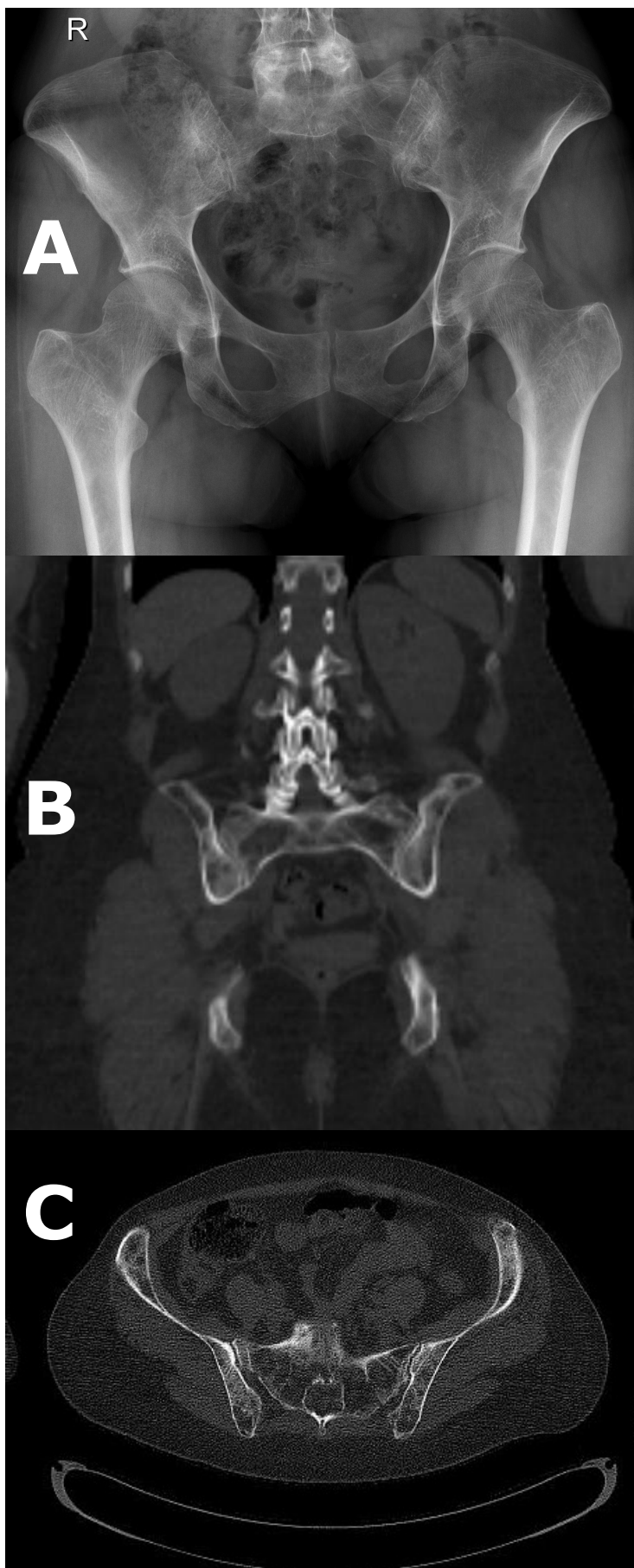


Abbildung 3.1.4.2 Diagnostik am Os sacrum. Der große osteolytische Herdbefund (→) am Promontorium ossis sacri lässt sich eindeutig anhand der axialen CT-Bilder (A), nicht jedoch in der Projektionsradiographie detektieren.

Abbildung 3.1.4.3

Radiographie und MSCT
in der Beurteilung des
Beckenskeletts.

Während die konventionelle
Beckenübersichtsaufnahme (A)
keine eindeutigen Befunde
aufweist, zeigt sich sowohl
in der coronaren MPR (B)
als auch in den axialen
CT-Bildern (C) eine ausgedehnte
Durchsetzung des Beckenskeletts
mit Osteolysen unterschiedlicher
Größe.



3.1.5 Extraossäre Befunde in der MSCT

Bei 9 der 29 Studienpatienten wurden mit der MSCT extraossäre Befunde detektiert, welche zur Empfehlung einer weiteren Abklärung oder einer Kontrolle im Verlauf führten. Eine Übersicht liefert Tabelle 3.1.5.1, Bildbeispiele finden sich in Abbildung 3.1.5.1.

Patient Nr.	extraossärer Nebenbefund
9	kleine pulmonale Rundherde, Verlaufskontrolle empfohlen
14	Cholezystolithiasis, sonographische Korrelation empfohlen
17	extramedullärer Myelomherd
19	mediastinale Lymphadenopathie, infrarenale Aortenektasie
20	infrarenale Aortenektasie und Kinking
21	diaphragmale Verkalkungen als Hinweis auf Asbest assoziierte Pleuraerkrankung
	zystische Nierenläsion, Verlaufskontrolle und sonographische Korrelation empfohlen
	große Struma, sonographische / szintigraphische Korrelation empfohlen
22	zystische Leberläsion, sonographische Korrelation empfohlen
24	große diaphragmale Hernie mit angrenzenden Dystelektasen
28	V.a. Nebennierenadenom, Mehrphasen-CT empfohlen

Tabelle 3.1.5.1: Relevante extraossäre Befunde in der MSCT

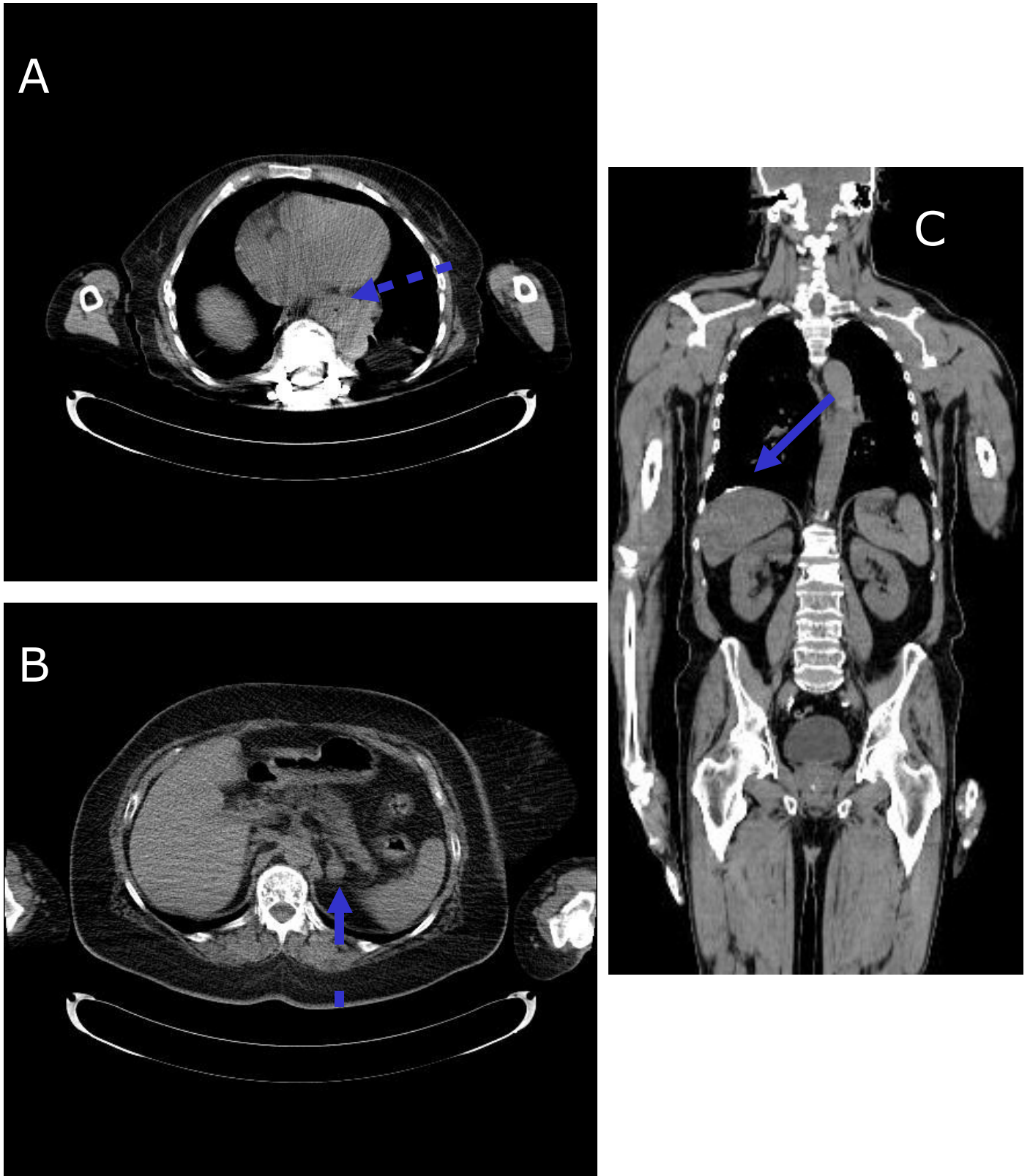


Abbildung 3.1.5.1: Beispiele extraossärer Befunde in der MSCT:

- A axiale Gleithernie mit angrenzenden Dystelektasen
- B Raumforderung in der linken Nebenniere, V.a. Adenom
- C Verkalkung der Pleura diaphragmatica rechts, evtl. als Ausdruck einer asbestinduzierten Pleuraerkrankung.

3.2 Ergebnisse der Multiplanaren Rekonstruktionen (MPR)

Die in coronarer und sagittaler Schichtführung rekonstruierten Bilder wurden hinsichtlich ihrer Befunde an den oberen und unteren Extremitäten (Humerus bds., Femur bds.) ausgewertet.

3.2.1 Anzahl der Osteolysen

An den Extremitäten der 29 Patienten wurden 12 Einzelosteolysen sowie 24 Mehrfachosteolysen ($n < 5$) detektiert. In 19 Fällen ließ sich der Befall eines Skelettabschnitts mit multiplen Osteolysen ($n > 5$) feststellen (Tabelle 3.1.1.1).

3.2.2 Größe der Osteolysen

In den Multiplanaren Rekonstruktionen konnten an den Extremitäten 7 sehr kleine Osteolysen ($< 3\text{mm}$), 18 mittelgroße ($< 10\text{mm}$) sowie 30 große Osteolysen detektiert werden.

3.2.3 Diagnostische Sicherheit. Befundsicherung durch die MPR

Mittels MPR wurde an den Extremitäten lediglich ein Befund als unsicher (S3) klassifiziert (zum Vergleich: im konventionellen Röntgen $n = 4$ unsichere Befunde; in den axialen CT-Bildern $n = 11$ unsichere Befunde; Tabelle 3.1.1.1). Bei insgesamt 8 Patienten erfolgte in mindestens einem Skelettabschnitt der Körperregion „Extremitäten“ eine relative Befundsicherung (positive oder negative Befunde) durch die MPR (S3 der diagnostischen Sicherheit in der axialen CT wurde zu S1, 2, 4 oder 5 in den MPR). Im Vergleich mit den Befunden aus den axialen CT-Bildern ergab sich bezüglich der unsicheren Befunde (S3) ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0.05$, McNemar), im Vergleich mit den Befunden der konventionellen Diagnostik waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Alle 11 unsicheren Befunde aus den axialen CT-Bildern konnten mittels MPR weiter spezifiziert werden (Tabelle 3.2.3.1).

Bei 8 Patienten wurde durch die MPR die diagnostische Sicherheit von auch in der axialen Diagnostik detektierten Osteolysen an den Extremitäten gesteigert (Level 3 oder 2 → Level 1). Insgesamt handelte es sich um 15 Befunde (Tabelle 3.2.3.1).

Die Diagnose einer Freiheit von Osteolysen an den Extremitäten durch die axialen CT-Bilder wurde mittels MPR bei 20 der 29 Patienten gesichert (Level 3 oder 4 → Level 5); in 8 Fällen waren alle 4 Extremitäten betroffen. Insgesamt handelte es sich um 58 Befunde (Tabelle 3.2.3.1). In einem Fall wurde mittels MPR eine sichere Osteolyse (Level 1) im Vergleich zur axialen Bildgebung neu entdeckt.

Patient	Skelettanteil mit Sicherung von Osteolysen durch MPR	Skelettanteil mit Sicherung der Freiheit von Osteolysen durch MPR	Körperregionen mit relativer Sicherung positiver oder negativer Befunde durch MPR
1		Humerus bds, OS bds	
2		Humerus bds, OS bds	
3		Humerus bds, OS bds	
4		Humerus bds	
5			Humerus bds
6	Humerus bds.		Humerus bds
7		Humerus bds, OS bds	
8	Humerus bds, OS bds		
9		Humerus bds, OS bds	
10		Humerus bds	
11		OS li	OS re
12		Humerus bds, OS bds	
13		Humerus li, OS li	OS li
14	Humerus re		Humerus re
15	OS bds		
16	OS re	Humerus re, OS li	
17			
18	Humerus re	Humerus li, OS li	
19		Humerus bds, OS bds	
20		Humerus li, OS bds	
21		Humerus li, OS bds	
22		OS li	
23	Humerus bds.		Humerus bds
24		Humerus bds	OS re
25		Humerus li, OS bds	
26	OS bds		
27		Humerus bds, OS li	
28			Humerus li
29		Humerus bds, OS bds	
Zusammenfassung	15 Befunde an 8 Patienten 15 x Extremitäten 5 x mehrere Befunde bei einem Patienten	58 Befunde an 20 Patienten 8 x alle Skelettanteile der Extremitäten betroffen	11 Befunde an 8 Patienten

Tabelle 3.2.3.1: Befundsicherung durch coronare und sagittale Multiplanare Rekonstruktionen im Vergleich zur rein axialen CT-Bildgebung.

3.2.4 Detektion von Wirbelkörperhöhenminderungen durch MPR

Mittels coronarer und insbesondere sagittaler Rekonstruktionen konnten bei den 29 Studienpatienten insgesamt 77 Wirbelkörperhöhenminderungen, hinweisend auf Grund- und Deckplattenimpressionen, festgestellt werden. Im Vergleich mit den

konventionellen Aufnahmen, welche 60 Befunde zeigten, ließen sich bei 10 Patienten zusätzliche Wirbelkörperhöhenminderungen detektieren. Lediglich 3 Befunde der konventionellen Diagnostik konnten mittels MPR nicht eindeutig nachvollzogen werden.

3.3 Abschätzung der Dosisexposition

3.3.1 Konventionelle Radiographie

Röhrenspannung (KV), Röhrenstrom-Zeit-Produkt (mAs) und Flächendosisprodukt ($\text{cGy}\cdot\text{cm}^2$) eines repräsentativen Patienten wurden bestimmt (siehe Anhang) und die effektive Dosis (mSv) mittels eines kommerziell erworbenen Software Programms (XL-Dose, Version 2.12, Dr. G. Stamm, Hannover) grob abgeschätzt. Es ergab sich eine effektive Dosis von ca. 1.7 mSv.

3.3.2 MSCT

Aus dem Patientenprotokoll, welches routinemäßig für jede CT-Untersuchung angefertigt wird, wurden für alle Studienpatienten neben Röhrenspannung und Röhrenstrom-Zeit-Produkt auch der sogenannte CT Dosis Index (CTDI) der Untersuchung sowie das Dosis-Längen-Produkt (DLP) bestimmt (siehe Anhang). Aus diesen Daten ergab sich bei einer konstanten Röhrenspannung von 100 KV ein durchschnittliches Röhrenstrom-Zeit-Produkt von $75,9 \text{ mAs} \pm 0.39$ (Mittelwert [MW] \pm Standardabweichung [SD]), ein mittlerer CTDI von 2.99 ± 0.39 (MW \pm SD) sowie ein DLP von 408.5 ± 57.55 (MW \pm SD). Für die 13 weiblichen Patientinnen wurden ein Röhrenstrom-Zeit-Produkt von $73,5 \text{ mAs} \pm 10.82$ (MW \pm SD), ein mittlerer CTDI von 2.89 ± 0.42 (MW \pm SD) sowie ein DLP von 354 ± 54 (MW \pm SD) ermittelt; für die 16 männlichen Patienten ergaben sich entsprechend $77.8 \text{ mAs} \pm 9.11$ (MW \pm SD) als Röhrenstrom-Zeit-Produkt, 3.07 ± 0.36 (MW \pm SD) als CTDI sowie 405 ± 51 (MW \pm SD) als DLP. Die effektive Dosis einer Ganzkörper-MSCT wurde anschließend mittels des kommerziell erworbenen Software Programms CT-EXPO 1.5 abgeschätzt. Sowohl für die weiblichen als auch für die männlichen Personen wurde eine effektive Dosis von 4.8 mSv ermittelt. Tabelle 3.3.2.1 zeigt die entsprechenden effektiven Dosiswerte für relevante Organe.

	Frauen	Männer
Organ	eff. Dosis (mSv)	eff. Dosis (mSv)
Schilddrüse	7,0	6,9
Mamma	5,5	
Leber	5,0	5,1
Ovarien	4,3	
Testes		5,2
Knochenmark	4,1	3,9
Skelett	8,7	8,4
Uterus	4,6	

Tabelle 3.3.2.1: Effektive Dosiswerte (mSv) für relevante Organe bei Männern und Frauen durch Ganzkörper Niedrig-Dosis-MSCT, abgeschätzt mittels CT-EXPO 1.5.

4. Diskussion

4.1 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Multiplen Myeloms

Beim Multiplen Myelom kommt es zu einer multifokalen Infiltration des Knochenmarks mit atypischen, unkontrolliert proliferierenden Plasmazellen. Dies resultiert in ossären Destruktionen. Die zentrale Aufgabe bildgebender Verfahren in der Diagnostik und dem Staging des Multiplen Myeloms liegt in der Detektion der typischerweise wie ausgestanzt imponierenden lytischen Knochenläsionen, welche bereits in die primäre Diagnosestellung der Erkrankung als Minor Kriterium eingehen. Insbesondere beim Staging sowie in der Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms spielen bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle. Ihre Ergebnisse haben Auswirkungen auf die Festlegung des Krankheitsstadiums und damit direkt auf die Therapiewahl. Patienten mit mehr als 2 eindeutigen Osteolysen werden als Stadium III klassifiziert und einer sofortigen Therapie zugeführt. Darüber hinaus dient die Bildgebung der Kontrolle des Krankheitsverlaufs sowie des Erfolgs einer durchgeführten Therapie. Es ist grundsätzlich ein Verfahren für die Bildgebung erforderlich, welches das gesamte Skelettsystem erfasst.

Konventionelle Projektionsradiographie

Zur routinemäßigen bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit Multiplem Myelom werden derzeit in den meisten Zentren noch konventionelle Projektionsradiographien des gesamten Skelettsystems („Pariser Schema“, „Knochenprogramm“, „Skelettprogramm“) angefertigt.

Verschiedene Studien belegen, dass die prognostische Aussagekraft des Stadiensystems nach Durie und Salmon einige Limitationen aufweist, welche sich häufig auf falsch-negative Befunde in der Projektionsradiographie zurückführen lassen. Insbesondere bei Patienten mit reduzierter Knochendichte und einem Verdacht auf osteolytischen Befall anatomisch komplexer Körperregionen wie des Achsenskeletts, des Beckens oder des Brustkorbs ist eine akkurate Diagnose mittels konventioneller Diagnostik erschwert und die Gefahr von Fehldiagnosen erhöht. Aus diesem Grunde findet seit den 80er Jahren eine Suche nach alternativen bildgebenden Verfahren statt.

Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Einige Autoren empfehlen eine Kombination aus Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) der Wirbelsäule sowie des Beckens und konventionell radiographischer Untersuchung des peripheren Skeletts im Staging des Multiplen Myeloms. Im Unterschied zu röntgenologischen Verfahren kommt die MRT ohne Strahlenrisiko aus, da sie auf der 1946 von Edward M. Purcell und Felix Bloch entdeckten magnetischen Kernresonanz beruht und einen sehr energiearmen Radiofrequenzbereich zur Bildgebung nutzt. Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield etablierten das Verfahren in der Medizin. Die MRT erwies sich in verschiedenen Untersuchungen als das überlegene bildgebende Verfahren in der Diagnostik einer Knochenmarksinfiltration durch Myelomzellen. Eine solche Infiltration wird jedoch in den meisten Fällen mittels Knochenmarksbiopsie nachgewiesen, die in der Primärdiagnostik des Multiplen Myeloms unentbehrlich ist. Studien, die zur Evaluation des Stellenwertes der MRT und konventionelle Diagnostik durchgeführt wurden, zeigen jedoch ein so genanntes „Unterstaging“ von Patienten mittels alleiniger MR-Bildgebung im Vergleich zur konventionellen Radiographie oder zur CT, das heißt, Patienten wurden auf Grundlage der MRT-Befunde in ein zu niedriges Krankheitsstadium gruppiert. Ein Ersatz der Projektionsradiographie durch MR-Bildgebung führte in einer Studie von Lecouvet et al. am Achsenskelett sowie dem Becken zu einem „Unterstaging“ bei ca. 10 % der Patienten. Selbst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung werden in der konventionellen Radiographie sowie auch der MR-Diagnostik in bis zu 20% der Fälle unauffällige Befunde erhoben. Mahnken und Kollegen ermittelten in einer Studie an 18 Patienten mit Multiplem Myelom im Stadium III nach Durie und Salmon bei 5 Patienten (=28%) ein „Unterstaging“ durch alleinige MRT, eine Kombination mit konventioneller Radiographie führte noch bei 3 Patienten (ca. 17%) zu einer Unterschätzung des Krankheitsstadiums. Die MRT empfiehlt sich unserer Meinung nach als ergänzendes bildgebendes Verfahren insbesondere bei gezielten Fragestellungen am Achsenskelett oder am Becken, ist jedoch für das Ganzkörperstaging nicht als Methode der ersten Wahl anzusehen. Hinzu kommen praktische Nachteile der MRT im Hinblick auf Verfügbarkeit der Modalität, Zeitaufwand der Untersuchung, Kosten-Effektivität und Patientencompliance; diese

ist aufgrund der langen Untersuchungszeit, schmerzgeplagter Patienten sowie nicht selten auftretender Klaustrophobie häufig herabgesetzt.

Positronenemissionstomographie (PET)

Ein weiteres Verfahren, das in der Diagnostik eines Multiplen Myeloms zum Einsatz kommt, ist die Positronenemissionstomographie (PET). Es handelt sich um ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin. Grundlage ist die Darstellung der Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus. Das gängige und am häufigsten verwendete Radiopharmakon stellt 18-Fluor-Desoxyglucose (18-FDG) dar. Bei FDG handelt es sich um ein Isotop der Glucose, welches mit dem Positronen emittierenden Radionuklid 18-Fluor markiert ist. Metabolisch aktive Zellen nehmen FDG auf und phosphorylieren es. Da FDG nach der Phosphorylierung nicht weiterverstoffwechselt wird, findet eine Anreicherung in der Zelle statt. Diese intrazelluläre Akkumulation wird durch PET im Bild sichtbar. Es handelt sich also um ein Verfahren, das die Stoffwechselaktivität und damit physiologische bzw. pathophysiologische Vorgänge eines Gewebes visualisiert. Eine erhöhte Aufnahme von FDG findet sich unter anderem in Tumorzellen, welche im Vergleich zu normalen Zellen einen stärkeren Metabolismus aufweisen. Bekannte Schwäche des Verfahrens ist seine limitierte Ortsauflösung. Die Rolle der PET in der Diagnostik des Multiplen Myeloms wurde in mehreren Studien untersucht. Durie et al. untersuchten an 66 Patienten den klinischen Nutzen der Ganzkörper 18-FDG PET an Patienten mit Multiplem Myelom. In 25 % der unbehandelten Patienten mit unauffälligem konventionellen Knochenstatus zeigten sich in der PET pathologische Befunde. Die Autoren betonen insbesondere die prognostischen Informationen dieses komplementären Verfahrens in der Diagnostik von B-Zell-Erkrankungen. Eine residuale oder rekurrende positive Bildgebung nach Therapie gilt als prognostisch schlechter Faktor. PET erwies sich in dieser Studie insbesondere als hilfreich in der Diagnostik nonsekretorischer Myelome. Schirrmeister et al. untersuchten das Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms sowie des solitären Plasmozytoms im PET an 43 Patienten und beschreiben das PET als hoch akkurat in der Detektion des Multiplen Myeloms und der konventionellen Radiographie in der Abschätzung des Ausmaßes der Erkrankung überlegen. Bredella et al. führten eine Studie an 13 Patienten mit Multiplem Myelom mit Ganzkörper FDG PET durch, um deren Potenz

in der Detektion einer Knochenmarkinfiltration zu evaluieren und die Erscheinungsform sowie die Verteilung der Veränderungen zu ermitteln. Sie stellten heraus, dass mittels PET sowohl ein Befall des Knochenmarks als auch extramedulläre Läsionen in einem Untersuchungsgang detektiert werden können, betonten jedoch auf der anderen Seite die limitierte Ortsauflösung der PET, so dass sehr kleine Läsionen übersehen werden können. Falsch positive Befunde wurden primär durch entzündliche Veränderungen bei einem Zustand nach Therapie erklärt. PET wird von den Autoren nicht nur als nützlich in der initialen Diagnostik zum akkuraten Staging angesehen, sondern auch zur Evaluation einer Therapieantwort, insbesondere wenn andere bildgebene Verfahren abnormal bleiben. Neben der eingeschränkten Ortsauflösung sind es insbesondere die geringe Verfügbarkeit der Methode, die hohen Kosten sowie Fragen der Kostenübernahme, welche eine weite Verbreitung der PET in Diagnostik, Staging und Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms limitieren.

Multi-Slice-Computertomographie (MSCT)

Die Computertomographie stellt ein weiteres bildgebendes Verfahren dar, welches als Alternative zur konventionellen Radiographie in Diagnostik und Staging des Multiplen Myeloms zu Anwendung kommen kann.

Die CT ist eine etablierte, jedoch nur selten angewendete Technik in der Diagnostik des Multiplen Myeloms. Die Überlegenheit der CT gegenüber der Projektionsradiographie in der Evaluation der Tumorausdehnung in umschriebenen Arealen der Wirbelsäule bei Patienten mit Multiplem Myelom konnte in mehreren Studien der vergangenen Jahrzehnte ermittelt werden. Ein wichtiger Grund, die CT in den 80er und 90er Jahren kaum im Staging des Multiplen Myeloms anzuwenden, lag in ihrer Technik. Im Zeitalter der sequenziellen CT hätte die Untersuchung großer Körperabschnitte unverhältnismäßig viel Zeit in Anspruch genommen. Auch nach Einführung der Spiraltechnik war ein Ganzkörperscreening in ausreichend dünner Kollimation insbesondere durch die begrenzte Leistungsfähigkeit der Röntgenröhre des Scanners limitiert. Erst durch die Entwicklung der modernen Multidetektor-CT ist eine hochauflösende und sensitive Darstellung des gesamten Skelettsystems möglich geworden. Zusätzlich können multiplanare Rekonstruktionen in hoher Bildqualität angefertigt werden. Somit eröffnete sich die Möglichkeit, mittels MSCT

ein Ganzkörperscreening durchzuführen, welches in Konkurrenz zur konventionellen Projektionsradiographie tritt. Die Vorteile der modernen Computertomographen mit bis zu 64 Detektorzeilen liegen neben einer hohen örtlichen insbesondere auch in einer hohen zeitlichen Auflösung und den sich daraus ergebenden kurzen Untersuchungszeiten. Auf diese Weise ist es möglich, innerhalb von ca. 30 Sekunden das gesamte Skelett zu untersuchen. Ein weiterer Vorteil der MSCT ist eine erhöhte Kooperationsbereitschaft der Patienten bei dieser im Vergleich zur konventionellen Diagnostik und MRT sehr angenehmen Untersuchungsmethode. Während ein konventionelles Knochenprogramm 30-45 Minuten Zeit in Anspruch nimmt und mitunter schmerzhaftes Stellungen eingenommen werden müssen, hält sich der Patient insgesamt nur wenige Minuten im CT-Scanner auf. Im Gegensatz zur MRT ist eine Klaustrophobie im weitgehend offenen CT-Gerät sehr selten. Auf die Applikation von oralem oder intravenösem Kontrastmittel kann verzichtet werden, so dass keinerlei kontrastmittelassoziierten Nebenwirkungen zu erwarten sind und die MSCT auch bei Patienten mit kompromittierter Nierenfunktion angewendet werden kann.

4.2 Dosisexposition beim Myelom-Staging

Als vorrangiger Hinderungsgrund einer flächenhaften Anwendung der modernen MSCT als Untersuchungsmodalität der Wahl beim Multiplen Myelom ist die relativ hohe Strahlenexposition anzusehen, welche bei einer Standard-Computertomographie zum Tragen kommt.

Mahnken et al. betonen, dass zur Detektion kleiner Läsionen (<1cm) neben einer engen Kollimation auch ein ausreichend hoher Röhrenstrom sowie eine entsprechend hohe Röhrenspannung erforderlich sind, da diese Parameter Bildauflösung und Bildrauschen entscheidend beeinflussen. In ihrer Studie an 18 Patienten mit Multiplem Myelom verwendeten die Autoren eine Röhrenspannung von 140 KV und ein Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 250 mAs. Effektive Strahlungsdosen wurden mit einem kommerziell erworbenen Software Programm (WinDose 2.1, Institut für Medizinphysik, Erlangen, Deutschland) kalkuliert und mit maximal 25.5 mSv bei Männern und 36.6 mSv bei Frauen angegeben. Die Autoren halten diese Werte in Anbetracht der Tatsache, dass überwiegend ältere Patienten am Multiplen

Myelom erkranken, für vertretbar, regen jedoch eine weitere Diskussion dieser Thematik an.

In einer prospektiven Studie an 100 Patienten mit Multiplem Myelom erarbeiteten Horger et al. ein Niedrig-Dosis-Protokoll für die MSCT, indem sie bei einer Röhrenspannung von 120 KV das Röhrenstrom-Zeit-Produkt variierten (40 bis 70 mAs) und die effektive Dosis mittels eines Alderson-Rando-Phantoms sowie des oben erwähnten kommerziell erworbenen Software Programms (WinDose) kalkulierten. Die Dosismessungen für die konventionellen Röntgenaufnahmen eines Myelom-Stagings wurden vom Flächendosisprodukt, welches direkt für jede Aufnahme gemessen wurde, extrapoliert. Durch eine Multiplikation mit korrespondierenden Wichtungsfaktoren für verschiedene Organe und anschließender Addition der für die einzelnen Aufnahmen ermittelten Werte wurde die effektiven Körperdosis eines Skelettprogramms ermittelt. Auf diese Weise wurde eine effektive Körperdosis von 4.1 mSv bei 40 mAs (Männer) bis 7.5 mSv bei 70 mAs (Frauen) herausgearbeitet. Die mittlere effektive Dosis bei der Projektionsradiographie wurde mit 2.4 mSv angegeben. Die Autoren empfehlen abschließend ein CT-Protokoll bei der Ganzkörper-MSCT zum Myelom-Staging mit einem Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 40 - 60 mAs, abhängig vom Körpergewicht der Patienten.

Eine Reduzierung der Stromstärke auf 50-100 mAs (120 KV) liefert nach Baur-Melnyk et al. für die Hochkontrastdarstellung des kortikalen und spongiösen Knochens eine ausreichend genaue Detaildarstellung und führt zu einer deutlich niedrigen effektiven Strahlendosis. Osteolysen konnten in einer Untersuchung dieser Arbeitsgruppe sowohl bei 100 als auch bei 50 mAs kontrastreich dargestellt werden. Die diagnostische Wertigkeit von Niedrigdosisprotokollen der Computertomographie vor allem bei Hochkontrastobjekten wurde in mehreren Studien an unterschiedlichen Organsystemen gezeigt. So untersuchten Zwirewich et al. den Stellenwert eines Niedrig-Dosis-Protokolls bei einer High-Resolution (HR)- CT hinsichtlich der Beurteilbarkeit des Lungenparenchyms und stellten keinen wesentlichen Informationsverlust im Vergleich zu einer CT-Untersuchung in Standard-Dosis-Technik fest. Auch in der Diagnostik einer chronisch infiltrativen Lungenerkrankung (CILD), in der Detektion von Mittelgesichtsfrakturen sowie in der Evaluation entzündlicher Veränderungen der Nasennebenhöhlen erwies sich ein Niedrig-Dosisprotokoll als diagnostisch adäquat.

In unseren Untersuchungen wurde die MSCT bei einer erniedrigten Röhrenspannung von 100 KV und einem reduzierten Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 100 mAs als Niedrig-Dosis-Protokoll durchgeführt. Durch eine automatische Dosismodulation (Care Dose 40, Siemens, Erlangen, Deutschland), welche zu einer Anpassung der Röhrenstromstärke in Abhängigkeit von der durchstrahlten Objektdicke führt, konnte das Röhrenstrom-Zeit-Produkt um weitere ca. 25 % auf 73,5 mAs (Frauen) bzw. 77.8 mAs (Männer) gesenkt werden. Sowohl für die weiblichen als auch für die männlichen Patienten wurde mittels eines kommerziell erworbenen Software Programms (CT-EXPO 1.5) eine effektive Dosis von 4.8 mSv abgeschätzt und liegt damit in der gleichen Größenordnung wie in der oben diskutierten Studie von Horger et al. . In einer im Jahre 2003 publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass Kalkulationen der effektiven Dosis bei CT-Untersuchungen aus dem CTDI gut mit Berechnungen auf Grundlage von Messungen an einem Alderson-Rando-Phantom korrelieren

Nach Ewen ergibt sich bei konventionellen Projektionsradiographien verschiedener Körperregionen folgende durchschnittliche effektive Strahlendosis :

- Schädel ca. 0.2 mSv
- HWS ca. 0.09 – 0.15 mSv
- BWS ca. 0.05 – 0.8 mSv
- LWS ca. 0.8 – 1.8 mSv
- Becken ca. 0.05 – 0.8 mSv
- Extremitäten ca. 0.01 - 0.1 mSv (x 4)
- Rippen thorax ca. 0.08 – 0.2 mSv

Auf Grundlage dieser Daten ist für ein konventionelles Myelomstaging insgesamt von einer effektiven Strahlendosis von durchschnittlich 2.86 mSv (min.1.31 – max. 4.4 mSv) auszugehen.

Die in unserer Studie mittels eines weiteren kommerziell erworbenen Software Programms (XL-Dose) geschätzte mittlere effektive Dosis eines Ganzkörper-Stagings mittels Projektionsradiographie liegt mit ca. 1.7 mSv etwas unter diesen Literaturwerten sowie auch den von Horger et al. ermittelten Daten (2.4 mSv) . Ein Grund könnte in der Körperkonstitution des in unserer Studie exemplarisch hinsichtlich relevanter Dosisparameter untersuchten Patienten liegen.

Eine Steigerung der effektiven Dosis um ca. 3 mSv bei Anwendung einer MSCT anstelle eines konventionell-radiographischen Myelom-Stagings erscheint in

Anbetracht der Vorteile der computertomographischen Untersuchungsmethode gerechtfertigt, insbesondere unter Berücksichtigung des oft fortgeschrittenen Alters der an einem Multiplen Myelom erkrankten Patienten.

Bei den angegebenen Dosiswerten der Projektionsradiographie ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass oftmals im Rahmen eines „Knochenprogramms“ einzelne Aufnahmen wiederholt werden müssen, z.B. aufgrund fehlerhafter Einstellung oder Belichtung, aber auch aufgrund mangelnder Compliance der oft von Schmerzen geplagten Patienten. Dies kann bis zu 10 % der Aufnahmen betreffen, so dass in der täglichen Praxis von einer höheren als der oben angegebenen effektiven Dosis ausgegangen werden muss.

4.3 Überlegenheit der MSCT gegenüber der Projektionsradiographie

Es finden sich in der Literatur nur wenige Studien, welche die MSCT und das konventionelle Röntgen hinsichtlich ihrer Potenz im Staging des Multiplen Myeloms vergleichend untersuchen.

In einer Studie an 18 Patienten mit Multiplen Myelom im Stadium III nach Durie und Salmon wurde die konventionelle Röntgendiagnostik am Achsenskelett sowie dem Becken mit der 4-Detektorzeilen-CT verglichen. Bei einer Rotationszeit von 1 sec und einem Tischvorschub von 12-15 mm pro Rotation wählten die Autoren eine Kollimation von 4 x 2.5 mm. Eine effektive Schichtdicke von 3 mm und ein Rekonstruktionsinkrement von 0.8 mm wurden verwendet. Für die Bildanalyse wurden coronar (Schichtdicke: 5 mm) und sagittal (Schichtdicke: 2 mm) ausgerichtete multiplanare Rekonstruktionen erzeugt und ausgewertet. Die MSCT erwies sich als sensitiver im Nachweis eines Myelombefalls der untersuchten Skelettanteile. Es wurden 24 zusätzliche Läsionen sowie 15 zusätzliche Frakturen entdeckt. 12 Läsionen hatten einen Durchmesser von > 1 cm, sie waren in der BWS oder dem Os Sacrum lokalisiert. Sechs Brustwirbelkörper mußten aufgrund einer ossären Destruktion von mehr als 50% als frakturgefährdet eingestuft werden, während nur 3 dieser Läsionen auch in der Projektionsradiographie in diesem Ausmaß erkennbar waren. Die Autoren weisen in diesem Zusammenhang auf die Problematik einer Überlagerung der BWS durch Lungenparenchym und den Schultergürtel in der Projektionsradiographie hin, während die CT diese Strukturen überlagerungsfrei darzustellen vermag. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass

die MSCT der konventionellen Radiographie insbesondere an anatomisch komplexen Regionen wie der BWS oder dem Beckenskelett überlegen ist. In der gleichen Studie wurden anhand der multiplanaren Rekonstruktionen mehr Knochenläsionen als mittels konventioneller Röntgenaufnahmen detektiert, insbesondere am Sacrum und Pelvis.

Die einzige in der Literatur beschriebene Evaluation einer Ganzkörper-MSCT im Vergleich zur konventionellen Radiographie wurde kürzlich von Horger et al. durchgeführt. Im Rahmen einer prospektiven Studie an 100 Patienten mit Multiplem Myelom wurden bei 21 Patienten, bei welchen ein zeitnahe konventionelles Staging vorlag, die CT-Befunde mit denen der Projektionsradiographien hinsichtlich der Detektion von Läsionen sowie der Beurteilung eines Frakturrisikos miteinander verglichen. Die Autoren beschreiben eine gute Korrelation der Ergebnisse im „peripheren“ Skelettsystem, während am Stammskelett die CT in 12 Fällen zusätzliche Läsionen detektierte, in einem Fall einhergehend mit einem erhöhten Frakturrisiko. Bei 5 Patienten wurden Befunde der Projektionsradiographie durch die MSCT als falsch positiv entlarvt. Der Methodenvergleich stellt jedoch nur einen Nebenaspekt der Gesamtstudie dar, die Darstellung der Methodik und der Ergebnisse dieses Studienteils ist sehr knapp. Eine Differenzierung der Befunde (Anzahl, Größe o.ä.), Angaben zur diagnostischen Sicherheit oder eine differenzierte Betrachtung von Skelettregionen sind nicht beschrieben. Für die Autoren ist die Überlegenheit der CT gegenüber der Projektionsradiographie methodisch bedingt und daher unzweifelhaft. Hauptaspekt der Studie dieser Arbeitsgruppe war, wie bereits oben beschrieben, die Entwicklung eines low-dose Protokolls für die MSCT durch Variation des Röhrenstrom-Zeit-Produktes sowie des verwendeten Faltungskernes für die Bildrekonstruktion.

Die hier zu diskutierenden eigenen Untersuchungen an 29 Patienten mit gesichertem Multiplem Myelom im Stadium I-III nach Durie und Salmon zeigte eine klare Überlegenheit der MSCT in der Detektion von umschriebenen Osteolysen gegenüber einer Diagnostik mittels konventioneller Projektionsradiographie. Es konnte je nach Körperregion und Befallsmuster eine bis zu siebenfache Steigerung der Anzahl detektierter Osteolysen erzielt werden. Insbesondere in der Detektion sehr kleiner Osteolysen zeigte sich die CT-Diagnostik überlegen.

Bei 18 Patienten wurden insgesamt 46 osteolytische Befunde ausschließlich mittels MSCT erkannt, hier jedoch als diagnostisch sicher eingestuft. Am gravierendsten

waren die Unterschiede zwischen beiden Diagnosemethoden im Achsenskelett (29 positive Befunde bei 15 Patienten), gefolgt vom Beckenskelett und Thoraxskelett. In allen drei Körperregionen waren diese Unterschiede statistisch signifikant. Bei fünf Patienten, die in der konventionellen Radiographie keine Osteolyse zeigten, ließen sich in der CT-Untersuchung insgesamt 10 diagnostisch sichere osteolytische Befunde erheben, vorrangig am Beckenskelett sowie am Achsenskelett. Eine besondere klinische Relevanz ergab sich bei 2 der 11 im Progress befindlichen Patienten (18,2%), bei denen die in der CT detektierten zusätzlichen Osteolysen eine Änderung des Therapieregimes zur Folge hatten. Aus diesen Sachverhalten lässt sich folgern, dass ein Staging mittels Ganzkörper-MSCT durch die sensitivere Detektion von Osteolysen und eine Erhöhung der diagnostischen Sicherheit der Befunde eine genauere Beschreibung des Krankheitsstadiums und somit eine optimierte, stadienadaptierte Therapie der Myelompatienten ermöglicht.

Detektion extraossärer Befunde durch die MSCT

Ein weiterer wichtiger Vorteil der MSCT gegenüber der Projektionsradiographie ist die Möglichkeit, neben Knochenläsionen auch relevante extraossäre Befunde in einem Untersuchungsgang zu detektieren. Qualitativ ist die native Niedrig-Dosis-MSCT durch die fehlende Kontrastverstärkung und das herabgesetzte Signal-zu-Rausch-Verhältnis deutlich schlechter als eine kontrastmittelgestützte Standard-Dosis-MSCT und kann diese in keiner Weise ersetzen. In unseren Untersuchungen konnten jedoch bei knapp einem Drittel der Studienpatienten relevante extraossäre Nebenbefunde erhoben werden, welche entweder zu der Empfehlung einer computertomographischen Verlaufskontrolle oder einer weiteren Abklärung mittels anderer bildgebender Verfahren führten. Diesbezüglich ist insbesondere die Detektion eines zuvor nicht bekannten extraossären, paravertebral gelegenen Myelomherdes hervorzuheben, welcher in der MSCT erkannt und in der Weichteilaußspielung (glättender Faltungskern B35f, Center von 50 HU, Weite von 350 HU) als solcher identifiziert werden konnte.

4.4 Steigerung der diagnostischen Sicherheit durch die MSCT

Grundproblem aller Studien, welche die Detektion von Osteolysen im Rahmen eines Multiplen Myeloms mit verschiedenen bildgebenden Verfahren untersuchen, ist das Fehlen einer sicheren Referenzmethode. Aus ethischen und praktischen Gründen ist es nicht möglich, eine histopathologische oder zytologische Sicherung jeder Läsion durchzuführen. Die zusätzliche Durchführung weiterer bildgebender Verfahren (z.B. MRT, PET) würde die diagnostische Sicherheit zwar steigern, jedoch nicht definitiv sichern können. Ob es sich bei einer detektierten Läsion also tatsächlich um eine Osteolyse im Rahmen der Grunderkrankung handelt, kann mit den zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren nicht mit absoluter Sicherheit geklärt werden. Auf diese Problematik wird in der Literatur kaum eingegangen. Die Treffsicherheit in der Diagnostik nicht-maligner, periacetabulärer periprothetischer Osteolysen mittels konventioneller Radiographie, CT und MRT wurde an einem Kadavermodell miteinander verglichen. Es wurden Sensitivitäten von ca. 95% für die MRT, ca. 75% für die CT und ca. 50% für die Radiographie ermittelt. Spezifitäten von 100% (CT), 98% (MRT) und 96% (Radiographie) zeigten an, dass es sich bei detektierten Läsionen mit hoher Wahrscheinlichkeit um Osteolysen handelte. Dieses für Fragestellungen der Orthopädie und Traumatologie entwickelte Modell ist sicherlich nur eingeschränkt auf Patienten mit Multiplem Myelom zu übertragen, kann jedoch auch für unsere Untersuchungen zur Orientierung dienen.

Um der Problematik einer fehlenden absoluten Referenzmethode Rechnung zu tragen und die beiden Verfahren der Bildgebung miteinander vergleichen zu können, sind in unseren Untersuchungen verschiedene Stufen diagnostischer Sicherheit der erhobenen Befunde definiert worden (S1= sichere Osteolyse bis S 5= sicher keine Osteolyse; siehe Kapitel 2.3). Als sichere Osteolysen (S1) wurden typischerweise wie ausgestanzt imponierende, umschriebene lytischen Knochenläsionen klassifiziert, die zu einer Auflösung der trabekulären Knochenstrukturen führten und keinen sklerosierten Randsaum aufwiesen.

Insbesondere am Beckenskelett (9-fach weniger unsichere Befunde) und am Achsenskelett (4,6-fach) ermöglichte die CT einen deutlichen und signifikanten Zugewinn an diagnostischer Sicherheit. Mit Ausnahme einer Läsion konnten alle in der Radiographie unsicheren Befunde weiter spezifiziert werden (98%). Allerdings entstanden durch die MSCT auch 25 neue Befunde, welche als „unsicher“ bewertet wurden. Unter Einbeziehung aller untersuchter Körperregionen konnte durch die MSCT eine Reduktion der diagnostisch unsicheren Befunde um nahezu die Hälfte

(ca. 47%) erreicht werden. Bei knapp der Hälfte der Patienten wurden projektionsradiographisch fragliche osteolytische Befunde CT-morphologisch gesichert. Bei gut der Hälfte der Studienpatienten ließ sich eine projektionsradiographisch fragliche Freiheit von Osteolysen in einem Skelettabschnitt durch die MSCT sichern.

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass die MSCT zwar keine absolute Sicherheit über die Dignität und Genese der detektierten Läsionen geben kann, jedoch die Beurteilung der Skelettstrukturen beim Staging des Multiplen Myeloms wesentlich zu erleichtern und das Sicherheitsniveau der Diagnostik insbesondere am Stammskelett deutlich zu steigern vermag.

4.5 Informationsgewinn durch den Einsatz Multiplanarer Rekonstruktionen (MPR)

Während die axialen CT-Bilder am Achsenskelett, Becken sowie auch am Thoraxskelett überzeugende Ergebnisse erbrachten, fiel an den Extremitäten eine erhöhte Anzahl unsicherer Befunde auf. Dies lässt sich auf ausgeprägte Aufhärtungsartefakte durch die zirkuläre Knochenkompakta an den langen Röhrenknochen erklären, welche die Beurteilbarkeit der spongiösen Knochenbinnenstrukturen erschwert. Durch die Anfertigung coronarer und sagittaler multiplanarer Rekonstruktionen aus den Primärdaten ließ sich die Anzahl unsicherer Befunde deutlich reduzieren und somit ein merklicher Zugewinn an diagnostischer Sicherheit erreichen. Dies macht die Anfertigung multiplanarer Rekonstruktionen aus unserer Sicht insbesondere zur Beurteilung der Extremitäten empfehlenswert. MPR können aus dem primären MSCT-Volumendatensatz mittels handelsüblicher Software (Wizard, Siemens Medical Solutions, Erlangen) bequem und mit minimalem Zeitaufwand erstellt werden.

Die Anfertigung multiplanarer Rekonstruktionen ist darüber hinaus in der Beurteilung von Wirbelkörperfrakturen von Bedeutung. Mahnken et al. (2002) ermittelten in ihrer Vergleichsstudie 72 WK-Frakturen in der Projektionsradiographie und 86 Frakturen mittels MSCT. Mittels MRT wurden lediglich 62 WK-Frakturen detektiert. Unsere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse und demonstrieren ebenfalls die hohe Potenz besonders der sagittalen MPR in der Detektion von auf Frakturen hinweisenden Wirbelkörperhöhenminderungen. Bei 10 Patienten konnten insgesamt 17 zusätzliche Befunde im Vergleich zur konventionellen Bildbefund erhoben

werden. Dies entspricht einer Steigerung von 28,3%. Im Vergleich mit den axialen CT-Bildern ist eine Beurteilung der Wirbelkörperhöhen und somit ein Frakturachweis in den MPR deutlich erleichtert und mit vermindertem Zeitaufwand zuverlässig zu ermitteln.

4.6 Ausblick. Neue bildgebende Verfahren im Staging des Multiplen Myeloms

Ein neues vielversprechendes Verfahren in der Diagnostik des Multiplen Myeloms stellt eine Kombination von Positronenemissionstomographie und Computertomographie, die sogenannte PET/CT dar. Es handelt sich um eine Technik der Ganzkörperbildgebung, welche sowohl eine Visualisierung der metabolischen Aktivität (18-FDG) ermöglicht als auch das gesamte Skelettsystem sowie die extraossären Weichteile in einer aus der Computertomographie bekannten guten Ortsauflösung darzustellen vermag. Die PET/CT verbindet somit in einer einzigen Untersuchung die Vorteile der beiden oben erläuterten Verfahren. Seit wenigen Jahren sind sogenannte Hybrid-Scanner im klinischen Einsatz. Mittels moderner Software lassen sich die funktionalen PET-Bilder sowie der CT-Datensatz zur Deckung bringen, so dass eine genaue Lokalisation kleiner hypermetaboler Areale möglich wird. Auf diese Weise besteht die Möglichkeit, die diagnostische Genauigkeit gegenüber PET allein zu erhöhen. Breyer et al. führten kürzlich eine Studie an 16 Patienten mit gesichertem Multiplen Myelom durch. 55% der detektierten Läsionen waren in allen anderen bei den jeweiligen Patienten durchgeführten bildgebenden Verfahren (Radiographie, CT oder MRT) nicht eindeutig abgrenzbar. Die PET/CT führte zu einer veränderten Einstufung des Krankheitsstadiums bei 37% der Patienten und einem Therapiewandel in 56% der Fälle. Die Autoren empfehlen die PET/CT als sinnvolle Untersuchungstechnik im Staging des Multiplen Myeloms, stellen jedoch gleichzeitig eine Schwäche in der Detektion sehr kleiner Osteolysen sowie eines diffusen Befalls der Wirbelsäule heraus. Die CT-Untersuchungen wurden an einem integrierten 4-Zeilen-Scanner oder an einem 16-Zeilen-Scanner durchgeführt. Eine Studie von Nanni et al. vergleicht die PET/CT mit der konventionellen Radiographie sowie der MRT an 28 Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom. In 57% der Fälle detektierte die PET/CT mehr lytische Knochenläsionen als die konventionelle Radiographie. Im Vergleich zwischen MRT und PET/CT stellen die Autoren eine ähnliche Sensitivität

für umschriebene Läsionen heraus, vermuten jedoch eine Überlegenheit der MRT hinsichtlich eines diffusen Befalls der Wirbelsäule. Sie empfehlen zumindest für das Achsenskelett eine Kombination aus PET/CT und MRT in der Evaluation eines Myelombefalls. Ein aus unserer Sicht interessanter Vergleich der PET/CT mit dem reinen CT-Datensatz wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.

Die Erfahrungen mit der kombinierten Hybridbildgebung in Form der PET/CT in der Diagnostik des Multiplen Myeloms sind zur Zeit noch begrenzt, die Anwendung auf klinische Studien beschränkt. Limitierende Faktoren in der klinischen Routine sind die mangelnde Verfügbarkeit der Methode außerhalb großer Zentren sowie der aktuell sehr hohe Preis einer Untersuchung (in Deutschland: > 1000 EUR).

Progressive Destruktionen der befallenen Knochenareale im Rahmen eines Multiplen Myeloms können zum Auftreten pathologischer Frakturen führen, wobei diese am Achsenskelett aufgrund drohender neurologischer Komplikationen besonders gravierend sind. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen eine sensitive Detektion von eingetretenen Wirbelkörperfrakturen mittels multiplanarer Rekonstruktionen aus dem Datensatz der MSCT. Verfahren, welche eine Abschätzung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule ermöglichen, sind aufgrund der hohen klinischen Relevanz von großem Interesse. Obgleich frakturpräventive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist die Erfahrung mit Verfahren, welche eine Beurteilung des Frakturrisikos befallener Wirbelkörper und damit einen gezielten Einsatz stabilisierender Maßnahmen ermöglichen, sehr begrenzt. Die Vermutung einer Korrelation des Frakturrisikos mit Anzahl, Größe oder Lokalisation von MR-morphologisch stark signalalterierten Wirbelkörpern konnte in bisher durchgeführten Studien nicht belegt werden. Bei Patienten mit diffusem Myelombefall konnte lediglich ein allgemein erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich mit Myelompatienten mit normalem Knochenmarksignal nachgewiesen werden. Scherer et al. führten eine Studie mittels einer dynamischen MRT an Myelompatienten durch, um die prognostische Aussagekraft dieses Verfahrens hinsichtlich einer Frakturgefährdung der untersuchten Lendenwirbelkörper im weiteren Krankheitsverlauf zu untersuchen. Bei der dynamischen MRT (d-MRT) handelt es sich um eine kontrastmittel-verstärkte MRT, bei welcher nach intravenöser Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel Signalintensitäts-Zeit-Kurven der untersuchten Strukturen erstellt und ausgewertet werden. Das Verfahren wird zur Zeit unter anderem in der Evaluation der angiogenetischen Aktivität von Tumorgewebe in der Mamma-Diagnostik eingesetzt.

Die Ergebnisse der Studie von Scherer et al. zeigen, dass die Analyse der frühen Kontrastmittelkinetik mittels d-MRT eine Unterscheidung zwischen frakturgefährdeten und nicht frakturgefährdeten Lendenwirbelkörpern ermöglichen kann. Als entscheidender Parameter wird die höchste Signaländerung im Zeitverlauf nach der Injektion, die Amplitude A (hypothetisches intravasales Blutvolumen) beschrieben. Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl in dieser Studie sind weitere, größer angelegte Untersuchungen wünschenswert, um die klinische Potenz dieses interessanten Verfahrens weiter zu eruieren.

Bei der PET/CT sowie auch der d-MRT handelt es sich zusammenfassend um interessante und vielversprechende bildgebende Verfahren, welche insbesondere durch die Verknüpfung von anatomischer Darstellung und Gewebsphysiologie sowie der Ermittlung prognostischer Faktoren für den späteren Krankheitsverlauf zu einer weiteren Verbesserung der Diagnostik des Multiplen Myeloms führen und eine individuell ausgerichtete Therapie der Patienten ermöglichen können.

4.7 Resümee und Schlussfolgerung

Die Computertomographie hat in den vergangenen Jahren neben der Einführung der Spiraltechnik weitere wichtige technische Entwicklungen erfahren. Die Implementierung der Mehrzeilentchnologie ermöglichte eine hochauflösende und sensitive Darstellung des gesamten Skelettsystems. Moderne Geräte erlauben die simultane Akquisition von bis zu 64 Schichten mit einer Schichtdicke von 0,6 mm. Neben der hohen Ortsauflösung ergeben sich kurzen Scanzeiten, so dass das gesamte Skelettsystem in ca. 30 Sekunden untersucht werden kann. Daher stellt dieses für die Patienten angenehme und bequeme Untersuchungsverfahren eine elegante Alternative zum konventionell-radiographischen Ganzkörperstaging bei Patienten mit Multiplem Myelom dar. An 29 Patienten mit gesichertem Multiplem Myelom (Stadium I-III nach den Kriterien von Durie und Salmon) führten wir sowohl mittels konventioneller Technik als auch mittels MSCT eine Ganzkörper-Untersuchung durch mit dem Ziel, die Potenz der MSCT an einem 64-Zeilen Scanner im Staging der Erkrankung zu untersuchen und die Gleichwertigkeit oder eine Überlegenheit im Vergleich zur konventionellen Projektionsradiographie zu belegen. In unserer Studie zeigte sich die MSCT der Projektionsradiographie in der Detektion von Osteolysen hinsichtlich Anzahl, Größe sowie diagnostischer Sicherheit

überlegen, insbesondere in der Beurteilung des Achsenskeletts sowie des Beckens. Basierend auf den Ergebnissen unserer Untersuchungen kann MSCT in Niedrig-Dosis-Technik als Standardmethode im Staging des Multiplen Myeloms empfohlen werden.

Mittels CT-Technik konnten sowohl Einzelosteolysen als auch Mehrfachosteolysen sowie ein diffuser osteolytischer Befall eines Skelettabschnitts deutlich häufiger detektiert werden als mittels konventioneller Radiographie, am Achsenskelett wurde eine bis zu 7-fache Steigerung erzielt. Insgesamt 46 osteolytische Befunde an 18 Studienpatienten konnten ausschließlich mittels MSCT nachgewiesen werden; am Achsenskelett, Becken und Thoraxskelett erreichte die unterschiedliche Osteolysendetektion statistische Signifikanz ($p < 0.001$ McNemar). Vor allem kleine Osteolysen im Achsen- und Thoraxskelett ließen sich mit der MSCT besser erkennen. Am Achsenskelett sowie am Becken wurde die subjektiv empfundene diagnostische Sicherheit der erhobenen Befunde mittels MSCT signifikant gesteigert ($p < 0,02$, McNemar). Bei 17 Patienten erfolgte in mindestens einer Körperregion eine Befundssicherung. Dies betraf sowohl osteolytische Läsionen (49 Befunde, 14 Patienten) als auch die Freiheit von Osteolysen in einem Skelettabschnitt (64 Befunde, 16 Patienten). 98% der in der konventionellen Radiographie unsicheren Befunde ließen sich mittels MSCT weiter spezifizieren. Bei 18,2% der Patienten, welche zum Untersuchungszeitpunkt klinische und laborchemische Zeichen eines Krankheitsprogresses zeigten, erfolgte durch die MSCT eine Änderung des Therapieregimes. Coronare und sagittale MPR erwiesen sich der konventionellen Diagnostik in der Detektion von Wirbelkörperfrakturen überlegen und steigerten die Detektionsrate von Wirbelkörperhöhenminderungen um knapp 30 %. Sie zeigten sich besonders an den langen Röhrenknochen der Extremitäten als potente und sinnvolle Ergänzung der hier durch Aufhärtungsartefakte überlagerten axialen CT-Bilder und steigerten signifikant die diagnostische Sicherheit der axial detektierten Befunde an den Extremitäten ($p < 0,05$, McNemar).

Durch die Entwicklung und Anwendung von Niedrigdosisprotokollen konnte die effektive Strahlendosis im Vergleich zur Standard-Dosis-MSCT um bis zu 87% gesenkt werden und lag in unseren Untersuchungen mit ca. 4,8 mSv nur noch geringgradig über der des konventionellen Myelom-Stagings (1,3 – 4,4 mSv). Diese geringe Mehrbelastung sollte zur weiteren Optimierung der Niedrigdosisprotokolle anspornen, stellt jedoch nach unserer Ansicht keinen Hinderungsgrund dar, die

MSCT als das der Projektionsradiographie eindeutig überlegene, für die Patienten wesentlich angenehmere und breit verfügbare Standardverfahren im Staging des Multiplen Myeloms zu implementieren.

5. Zusammenfassung

Patric Kröpil

Vergleich von Ganzkörper-MSCT und konventioneller Radiographie in der Diagnostik des Multiplen Myeloms

Ziel: Vergleich der Sensitivität der Ganzkörper-low-dose-MSCT (Multi-Slice-Computertomographie) mit der konventionellen Radiographie in der Detektion osteolytischer Läsionen bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM).

Methoden: An 29 Patienten mit einem gesicherten MM (Stadium I-III nach Durie und Salmon), bei 11 ließ die Laboratoriumsdiagnostik einen Progress vermuten, wurde sowohl mittels konventioneller Projektionsradiographie („Pariser Schema“) als auch mittels Ganzkörper-MSCT eine Staging-Untersuchung durchgeführt. Die CT-Untersuchung erfolgte bei einer Kollimation von 64 x 0.6 mm, einer Röhrenspannung von 100 KV und einem effektiven Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 100 mAs als Niedrig-Dosis-Protokoll. Die Quellbilder wurden als axiale 2-mm- Schichten in überlappender Technik rekonstruiert. Es wurden Anzahl, Größe und die diagnostische Sicherheit lytischer Knochenläsionen ermittelt und mit den Befunden der konventionellen Radiographien verglichen. Die effektive Dosis der MSCT sowie der Projektionsradiographien wurde mittels kommerzieller Software (CT-EXPO 1.5; XL-Dose 2.12) abgeschätzt.

Ergebnisse: Mittels CT-Technik wurde die Detektion eines osteolytischen Befalls von Skelettanteilen bis zu 7-fach (am Achsenskelett) gesteigert. 46 osteolytische Befunde an 18 Patienten wurden ausschließlich mittels MSCT nachgewiesen; am Stammskelett erreichte die unterschiedliche Osteolysendetektion statistische Signifikanz ($p \leq 0.001$). Insbesondere Osteolysen bis 3 mm Größe ließen sich mit der MSCT besser erkennen. Zudem wurde am Stammskelett die diagnostische Sicherheit der erhobenen Befunde durch die CT signifikant gesteigert ($p < 0.02$). Bei 17 Patienten erfolgte in mindestens einer Körperregion eine Sicherung fraglicher Befunde der konventionellen Diagnostik. 18,2% der Patienten mit vermutetem Krankheitsprogress wurden auf Grundlage der MSCT einem geänderten Therapieregime zugeführt. Die mittlere effektive Strahlendosis der Niedrig-Dosis-MSCT ist mit ca. 4.8 mSv nur gering höher als die des konventionellen Myelom-Stagings mit 1,3 – 4,4 mSv.

Schlussfolgerung: Die Ganzkörper-MSCT ist bei vergleichbarer Strahlenexposition der konventionellen Projektionsradiographie in der Detektion von Osteolysen hinsichtlich Anzahl, Größe sowie diagnostischer Sicherheit insbesondere in der Beurteilung des Stammskeletts überlegen.

6. Anhang

6.1 Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE RADIOLOGIE DER HEINRICH- HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Aufklärung

Über die Teilnahme an der experimentellen Untersuchung (lfd.Nr. 2659- Ethik-Kommission):

Vergleich von Ganzkörper-MSCT und konventioneller Radiographie im Staging des Multiplen Myeloms

Sehr geehrte(r) Frau/Herr _____, Geb.-Datum: _____

wohnhaft in _____, Tel.: _____

Sie leiden an einer Erkrankung mit Proliferation von Plasmazellen, dem Plasmozytom (Multiples Myelom). Zur Festlegung der Therapie müssen in regelmässigen Abständen Röntgenaufnahmen des Skeletts mit der Frage nach Knochenläsionen angefertigt werden. Mit dieser Studie soll festgestellt werden, ob eine Untersuchung mittels Computertomographie die Diagnostik erleichtern und verbessern kann. Die Teilnahme an der Untersuchung bedarf Ihrer Einwilligung.

Untersuchung

Im Rahmen Ihrer Erkrankung werden in regelmässigen Abständen die Knochen verschiedener Körperregionen mittels Röntgenaufnahmen untersucht. Zusätzlich soll einmalig eine Computertomographie (CT) Ihres Körpers vom Kopf bis zu den Kniegelenken durchgeführt werden. Diese Untersuchung dauert nur wenige Minuten und ist nicht schmerzhaft. Sie liegen dabei auf dem Rücken und werden ein Atemkommando erhalten. Die Untersuchung dient der Grundlagenforschung. Ein unmittelbarer Nutzen ist für Sie selbst oder für die behandelnden Ärzte nicht zu erwarten. Die erhaltenen Daten werden jedoch möglicherweise in Zukunft zu verbesserten und vereinfachten Untersuchungsmethoden Ihrer Erkrankung führen.

Teilnahme an der Untersuchung

Ihr Einverständnis zur zusätzlichen Computertomographie ist selbstverständlich freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen. Für die Behandlung entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile.

● **Mögliche Risiken:**

Die Computertomographie ist ein Röntgenverfahren, bei dem Röntgenstrahlen zur Bilderzeugung angewendet werden. Die Strahlenexposition der CT liegt unter 10 mSv (zum Vergleich: natürliche Strahlenexposition in Deutschland ca. 2,1 mSv/Jahr), die Strahlenexposition der klinisch notwendigen Röntgenaufnahmen liegt ebenfalls bei ca. 10 m Sv. Mit der vorgesehenen zusätzlichen Untersuchung wird daher einmalig die Strahlenexposition verdoppelt. Direkte Risiken sind nicht zu erwarten. Nach Abschätzungen erhöht sich das Risiko an einem bösartigen Leiden zu erkranken um 1 % pro 5000 mSv. Für Sie besteht eine Versicherung im Rahmen der allgemeinen Patientenversicherung des UKD. Sie können sich bei Auftreten eines gesundheitlichen Schadens, der im Zusammenhang mit der Studie entstanden sein könnte, an diese Versicherung wenden. Diese Studie ist nach §28 der Röntgenverordnung genehmigungspflichtig. Die entsprechende Genehmigung wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz in Salzgitter erteilt.

● Sie können nicht teilnehmen bei Vorliegen von folgenden **Ausschlusskriterien:**

bestehende oder geplante Schwangerschaft, Stillzeit, Alter < 50 Jahre, Unfähigkeit, für wenige Minuten auf dem Rücken zu liegen, starke Platzangst.

Vertraulichkeit der Daten / Datenschutz

Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen personenbezogenen Daten werden entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes vertraulich behandelt. Die Weitergabe von Daten und ihre wissenschaftliche Auswertung erfolgt anonymisiert, d.h. ohne Angabe Ihres Namens und werden niemandem als auf Ihren Wunsch hin Ihnen selbst zugänglich gemacht. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität hat dieses Projekt beurteilt und festgestellt, dass keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieser Untersuchung bestehen.

INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE RADIOLOGIE DER HEINRICH- HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Einverständniserklärung

bezüglich der Teilnahme an der experimentellen Untersuchung(lfd.Nr. 2659- Ethik-Kommission):

Vergleich von Ganzkörper-MSCT und konventioneller Radiographie im Staging des Multiplen Myeloms

Erklärung des Probanden nach dem Aufklärungsgespräch:

Über Inhalt, Ablauf und Tragweite der geplanten Untersuchung wurde ich aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden. Über die zusätzliche Strahlenexposition durch die Computertomographie wurde ich aufgeklärt. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit von dem/der aufklärenden Arzt/Ärztin Dr. _____ beantwortet. Ich bin damit einverstanden, dass neben mehren Röntgenaufnahmen auch eine Computertomographie im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung durchgeführt wird. Es ist meine Entscheidung, an dieser Studie teilzunehmen und diese Einverständniserklärung wird von mir in freiem Willen unterschrieben. Mir ist bekannt, dass ich das Recht habe, meine Einverständniserklärung ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass mir daraus ein Nachteil entsteht. Eine Kopie der Patienteninformation wird mir ausgehändigt. Ebenfalls erhalte ich eine Kopie der Einverständniserklärung.

Die zuständige Behörde kann Einsicht in persönliche Daten nehmen, soweit es die Teilnahme an der Studie und die dabei aufgetretene Strahlenexposition betrifft. Das Einverständnis zur Mitteilung der erhaltenen Strahlenexposition ist unwiderruflich. Medizinische Daten sind davon nicht betroffen.“

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Ort, Datum

Unterschrift Ärztin/Arzt

Patient Nr.	li		re	
	Humerus	Humerus	OS links	OS rechts
1	5	5	5	5
2	5	5	5	5
3	5	5	5	5
4	5	5	4	4
5	222	222	331	231
6	231	311	212	131
7	5	5	5	5
8	221	331	231	231
9	5	5	5	5
10	5	5	222	222
11	312	312	5	122
12	5	5	5	5
13	5	133	5	234
14	331	221	331	331
15	312	312	331	321
16	132	5	5	231
17	212	331	321	321
18	5	131	5	134
19	5	5	5	5
20	5	132	5	5
21	5	132	5	5
22	131	4	5	124
23	221	231	231	221
24	5	5	231	222
25	5	132	5	5
26	231	331	231	231
27	5	5	5	132
28	322	322	322	222
29	5	5	5	5

Tabelle 6.2.3:Auswertungsbogen MPR aus dem MSCT-Datensatz (Extremitäten)

Legende für die Tabellen 6.2.1 – 6.2.3:

Vertikal: Patientenummer

Horizontal: Skelettanteile

Jeder Skelettanteil mit Osteolysen wird durch einen Code aus 3 Ziffern beschrieben:

1. Anzahl der Läsionen (1 = Einzelosteolyse; 2 = < 5 Osteolysen, 3 = > 10 Osteolysen)
2. Größe der Läsionen (1 = < 3mm, 2 = > 3 mm < 10 mm, 3 = > 10 mm)
3. Diagnostische Sicherheit (1= sicher Osteolyse, 2= wahrscheinlich Osteolyse, 3= unsicher, 4= wahrscheinlich keine Osteolyse, 5= sicher keine Osteolyse)

Skelettanteile ohne Läsion werden nur durch die Ziffer für die diagnostische Sicherheit beschrieben.

6.3 Tabellen: Dosiswerte

Patient Nr.	KV	mAs/ref	CTDI vol	DLP
1	100	85/100	3,34	450
2	100	93/100	3,65	453
3	100	71/100	2,8	365
4	100	89/100	3,5	443
5	100	55/100	2,17	272
6	100	75/100	2,95	371
7	100	73/100	2,87	356
8	100	83/100	3,26	400
9	100	79/100	3,1	366
10	100	76/100	3,02	416
11	100	83/100	3,26	419
12	100	80/100	3,17	406
13	100	76/100	3,02	426
14	100	67/100	2,64	353
15	100	76/100	3,02	375
16	100	65/100	2,56	310
17	100	55/100	2,17	262
18	100	86/100	3,41	480
19	100	76/100	3,02	386
20	100	65/100	2,56	308
21	100	76/100	3,02	405
22	100	86/100	3,41	476
23	100	79/100	3,1	402
24	100	61/100	2,4	282
25	100	71/100	2,8	366
26	100	71/100	2,8	337
27	100	85/100	3,34	408
28	100	93/100	3,65	427
29	100	71/100	2,8	367

Tabelle 6.3.1: MSCT

Legende zu Tabelle 6.3.1:

Für alle Studienpatienten wurden neben der Röhrenspannung (in KV) und dem Röhrenstrom-Zeit-Produkt (in mAs) auch der CT Dosis Index (CTDI vol) der MSCT sowie das Dosis-Längen-Produkt (DLP) bestimmt.

Aufnahme	KV	mAs	cGy*cm ²	mSv
Schädel ap	81	9,3		
Schädel lat	81	14,3	53	0.03
HWS ap	66	22,7	19,7	0.08
HWS lat	73	11,2	15,6	0.01
Dens Zielaufnahme	66	19,6	5,8	
BWS ap	77	33,8	72	0.19
BWS lat	81	23	77,1	0.08
LWS ap	85	42	153,6	0.32
LWS lat	90	21,5	100,4	0.1
Beckenübersicht	81	22,2	169,8	0.36
OS rechts mit Hüfte	75	14,4	50,1	0.08
OS rechts mit Knie	66	13,8	28,2	?
OS links mit Hüfte	75	14,4	50,1	0.08
OS links mit Knie	66	9,26	21,2	?
OA rechts	66	7,4	9,1	0.01
OA links	66	12,5	21,1	0.01
Hemithorax rechts anterior	70	14,5	56,8	0.17
Hemithorax rechts posterior	70	6,9	28,8	0.12
Hemithorax links anterior	70	6,23	23,1	
Hemithorax links posterior	70	19,4	85,3	

Tabelle 6.3.2: Konventionelle Radiographie

Legende zu Tabelle 6.3.2:

Konventionelle Röntgenaufnahmen mit zugehöriger Röhrenspannung (in Kilovolt [KV]), Röhrenstrom-Zeit-Produkt (in Milliampere-sekunde [mAs]) und Flächendosisprodukt (in Centigray [cGy]*cm²) und abgeschätzter effektiver Dosis (in Mullisievert [mSv]) am Beispiel eines repräsentativen 69-jährigen Patienten

6.4 Ergebnisse der statistischen Tests (McNemar)

6.4.1. Tabellen: Osteolysendetektion in der MSCT (axiale Bilder) versus in den konventionelle Radiographien

Legende zu den Tabellen 6.4.1.1 – 6.4.1.5

4-Felder-Tafeln:

Osteolysen (8), keine Osteolysendetektion (9) durch konventionelle Radiographien (vertikal) versus durch MSCT (horizontal)

Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT	
	8	9
8	3	1
9	7	16

Statistik für Test(b)

	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell & Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT
N	27
Exakte Signifikanz (2- seitig)	,070(a)

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.1.1 Schädelbasis

Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT	
	8	9
8	9	0
9	39	22

Statistik für Test(b)

	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell & Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT
N	70
Chi-Quadrat(a)	37,026
Asymptotische Signifikanz	,000

a Kontinuität korrigiert. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.1.2 Achsen skelett

Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT	
	8	9
8	19	2
9	26	50

Statistik für Test(b)

	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell & Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT
N	97
Chi-Quadrat(a)	18,893
Asymptotische Signifikanz	,000

a Kontinuität korrigiert. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.1.3 Beckenskelett

Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT	
	8	9
8	20	3
9	18	113

Statistik für Test(b)

	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell & Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT
N	154
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,001(a)

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.1.4 Thoraxskelett

Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT	
	8	9
8	25	7
9	7	62

Statistik für Test(b)

	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell & Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT
N	101
Exakte Signifikanz (2-seitig)	1,000(a)

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.1.5 Extremitäten

6.4.2 Tabellen: Osteolysendetektion in der MSCT (MPR) versus in den konventionellen Radiographien

Legende zu den Tabellen 6.4.2.1

4-Felder-Tafel:

Osteolysen (8), keine Osteolysendetektion (9) durch konventionelle Radiographien (vertikal) versus durch MSCT (MPR) (horizontal)

Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) MPR	
	8	9
8	39	1
9	10	61

Statistik für Test(b)

	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) konventionell & Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) MPR
N	111
Exakte Signifikanz (2- seitig)	,012(a)
Exakte Signifikanz (1- seitig)	,006
Punkt- Wahrscheinlichkeit	,005

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.2.1 Extremitäten

6.4.3 Osteolysendetektion in der MSCT: MPR versus axiale Bilder

Legende zu den Tabellen 6.4.3.1

4-Felder-Tafel:

Osteolysen (8), keine Osteolysendetektion (9) durch MSCT (MPR) (vertikal) versus durch MSCT (axial) (horizontal)

Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) MPR	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT	
	8	9
8	32	9
9	3	60

Statistik für Test(b)

	Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) MPR & Osteolysen (8), keine Osteolysen (9) CT
N	104
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,146(a)
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,073
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,054

a Verwendete Binomialverteilung.

b McNemar-Test

Tabelle 6.4.3.1 Extremitäten

6.4.4 Tabellen: Diagnostische Sicherheit in der MSCT (axial) versus in den konventionellen Radiographien

Legende zu den Tabellen 6.4.4.1 – 6.4.4.5:

unsichere (3) und sichere (0) Befunde in den konventionellen Radiographien (vertikal) versus in der MSCT (axiale Bilder)

unsicher (3), sicher (0) konv	unsicher (3), sicher (0) CT	
	0	3
0	27	1
3	1	0

Statistik für Test(b)

	unsicher (3), sicher (0) konv & unsicher (3), sicher (0) CT
N	29
Exakte Signifikanz (2-seitig)	1,000(a)
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,750
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,500

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.4.1 Schädelbasis

unsicher (3), sicher (0) konv	unscher (3), sicher (0) CT	
	0	3
0	70	3
3	14	0

Statistik für Test(b)

	unsicher (3), sicher (0) konv & unscher (3), sicher (0) CT
N	87
Exakte Signifikanz (2- seitig)	,013(a)
Exakte Signifikanz (1- seitig)	,006
Punkt- Wahrscheinlichkeit	,005

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.4.2 Achsenskelett

unsicher (3), sicher (0) konv	unscher (3), sicher (0) CT	
	0	3
0	97	1
3	17	1

Statistik für Test(b)

	unsicher (3), sicher (0) konv & unscher (3), sicher (0) CT
N	116
Exakte Signifikanz (2- seitig)	,000(a)
Exakte Signifikanz (1- seitig)	,000
Punkt- Wahrscheinlichkeit	,000

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.4.3 Beckenskelett

unsicher (3), sicher (0) konv	unscher (3), sicher (0) CT	
	0	3
0	154	8
3	12	0

Statistik für Test(b)

	unsicher (3), sicher (0) konv & unscher (3), sicher (0) CT
N	174
Exakte Signifikanz (2- seitig)	,503(a)
Exakte Signifikanz (1- seitig)	,252
Punkt- Wahrscheinlichkeit	,120

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.4.4 Thoraxskelett

unsicher (3), sicher (0) konv	unscher (3), sicher (0) CT	
	0	3
0	101	11
3	4	0

Statistik für Test(b)

	unsicher (3), sicher (0) konv & unscher (3), sicher (0) CT
N	116
Exakte Signifikanz (2- seitig)	,118(a)
Exakte Signifikanz (1- seitig)	,059
Punkt- Wahrscheinlichkeit	,042

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.4.5 Extremitäten

6.4.5 Tabellen: Diagnostische Sicherheit in der MSCT (MPR) versus in den konventionellen Radiographien

Legende zu Tabelle 6.4.5.1:

unsichere (3) und sichere (0) Befunde in den konventionellen Radiographien (vertikal) versus in der MSCT (MPR) (horizontal)

unsicher (3), sicher (0) konv	unsicher (3), sicher (0) MPR	
	0	3
0	111	1
3	4	0

Statistik für Test(b)

	unsicher (3), sicher (0) konv & unsicher (3), sicher (0) MPR
N	116
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,375(a)
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,188
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,156

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.5.1 Extremitäten

6.4.6 Tabellen: Diagnostische Sicherheit in der MSCT: MPR versus axiale Bilder

Legende zu Tabelle 6.4.5.1:

unsichere (3) und sichere (0) Befunde in den axialen Bildern (vertikal) versus in den MPR (horizontal)

unsicher (3), sicher (0) axial	unsicher (3), sicher (0) MPR	
	0	3
0	107	1
3	8	0

Statistik für Test(b)

	Unsicher (3), sicher (0) axial & unsicher (3), sicher (0) MPR
N	116
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,039(a)
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,020
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,018

a Verwendete Binomialverteilung. b McNemar-Test

Tabelle 6.4.6.1 Extremitäten

7. Literaturverzeichnis

1. Durie BGM, Salmon SE. The current status and future prospects of treatment for multiple myeloma. *Clin Haematol* 1982; 11:181-210.
2. Zulian GB, Barbare R, Zagonel V. Multiple Myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 27:165-167.
3. Tienhaara A, Pulki K, Matttila K, Irjala K, Pelliniemi TT. Serum immunoreactive interleukin-6 and CRP levels in patients with multiple myeloma at diagnosis. *Brit J Haematol* 1994; 86:391-393.
4. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic Classification and Staging of Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 1996; 335:342-355.
5. Ludwig H. Klinik de Multiplen Myeloms. *Onkologe* 1986; 5:297-306.
6. Ludwig H. Multiples Myelom: Diagnose, Klinik und Therapie. Springer 1982:1-34, 56-78.
7. Cassidy JR, Salmon SE. Plasma cells neoplasma. *Cancer* 3rd Ed., JB Lippicott Comp. 1989:1741-1798.
8. Kasturi J, Saraya AK. Platelet functions in dysproteinaemia. *Acta Haematol* 1978; 59:104-113.
9. Penny R, Castaldi PA, Whitsed HM. Inflammation and haemostasis in paraproteinaemias. *Brit J Haematol* 1971; 20:35-44.
10. Giles FJ. Multiple Myeloma and other differentiated B-cell disorders. *Curr Opin Haematol* 1994; 1:278-284.
11. Clyne DH, Pollak VE. Renal handling and pathophysiology of Bence Jones proteins. *Contr Nephrol* 1981; 24:78-87.
12. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13:300-309.
13. Durie BGM, 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* 1975; 36:842-854.
14. Durie B, Kyle R, Belch A, et a. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Haematol J* 2003; 4:379-398.
15. Böhler S, Pönisch W. Multiples Myelom. "Non-Hodgkin-Lymphome", Buchreihe des Tumorzentrums Rhein-Main. Hrsg. Mitrou PS 2001:293-329.

16. Cavenagh JD, Oakervee H, Forces. UMFatBHOT. Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Br J Haematol* 2003; 120:18-26.
17. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003; 21:4444-4454.
18. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
19. Fox SH, Tanenbaum LN, Ackelsberg S, He HD, Hsieh J, Hu H. Future directions in CT-technology. *Neuroimaging Clin N Am* 1989; 8:497-513.
20. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 1990; 176:181-183.
21. Taguchi K, Aradate H. Algorithm for image reconstruction in multi-slice helical CT. *Med Phys* 1998; 25:550-561.
22. Duerck JL, Pattany PM. Analysis of imaging axes significance in flow and motion. *Magn Reson Med* 1989; 7:251-63.
23. Laub G. Displays for MR angiography. *Magn Reson Med* 1990; 14:222-229.
24. Hofer M. CT-Kursbuch. 4. Auflage. Diamed Verlag 2003.
25. Freyschmidt J. Standards and diagnostic strategies in diagnosis of bone tumors and tumor-simulating lesions. *Radiologe* 1998; 38:287-300.
26. Ewen K. Moderne Bildgebung. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1998:35-44.
27. Turesson I, Abildgaard N, Ahlgren T, Dahl IM, Homberg E, Hjorth M, et al. Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis if the impact of new prognostic factors. *Brit J Haematol* 1999; 6:1005-1012.
28. Baur-Melnyk A RM. Staging of Multiple Myeloma with MRI: comparison to MSCT and conventional radiography. *Radiologe* 2004; 44:874-81.
29. Mahnken AH WJ, Gehbauer G, Schmitz-Rode T, Blaum M, Fabry U; Günther RW. MDCT of the Spine in Multiple Myeloma: Comparison with MR Imaging and Radiography. *AJR* 2002; 178:1729-1436.
30. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, Schmitz-Rode T, Blaum M, Fabry U, et al. MDCT of the Spine in Multiple Myeloma: Comparison with MR Imaging and Radiography. *AJR* 2002; 178:1729-1436.

31. Le Heron JC. Estimation of effective dose to the patient during medical x-ray examinations from measurements of the dose-area product. *Phys Med Biol* 1992; 37:2117-2126.
32. Stamm G, Nagel HD. CT-Expo - ein neues Programm zur Dosisabschätzung im CT. *Röfo* 2002; 174:1570-1576.
33. Nagel HD. Strahlenexposition in der Computertomographie. Grundlagen, Einflussfaktoren, Dosisermittlung, Optimierung, Zahlenwerte, Begriffe. CTB Publications 2002:69-72.
34. Galanski M, Nagel HD, Stamm G. Expositionsdosis bei CT-Untersuchungen: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage. *Röfo* 2000; 8:M1664-M1668.
35. Boccardo M, Pileri A. Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Haematol Oncol Clin N Am* 1997; 11:111-131.
36. Baur A, Staebler A, Nage D, Lamerz R, Bartl R, Hiller E, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 2002; 95:1334-1345.
37. Terti R, Alanen A, Remes K. The value of magnetic resonance imaging in screening myeloma lesions of the lumbar spine. *Brit J Haematol* 1995; 91:658-660.
38. Ghanem N, Lohmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *Eur Radiology* 2006; 16:1005-1014.
39. Lecouvert FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Brit J Haematol* 1999; 106:35-39.
40. Lecouvert FE, Vande Berg BC, Malghem J, Maldague BE. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001; 5:43-55.
41. Kissel J, Bris G, Bellermand ME, et al. Pharmacokinetic analysis of 5-[¹⁸F]fluorouracil tissue concentration measured with positron emission tomography in patients with liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997; 57:3415-3423.
42. Durie B, Waxman A, D'Angelo A, Williams C. Whole-body (¹⁸F)-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
43. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, Muller S, Messer P, Bunjes D, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using ¹⁸F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:361-366.

44. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the Assessment of Patients with Multiple Myeloma. *AJR* 2005; 184.
45. Salomon A, Rahamani R, Seligsohn U, Ben-Artzi F. Multiple myeloma: early vertebral involvement assessed by computerized tomography. *Skeletal Radiol* 1984; 11:258-261.
46. Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA, Beabout JW. Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 1985; 154:483-486.
47. Scutellari PN, Galeotti R, Leprotti S, Piva N, Spanedda R. Role of computerized tomography in the diagnosis of bone disease in multiple myeloma. *Radiol Med (Torino)* 1997; 93:669-675.
48. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiology* 2005; 54:289-297.
49. Baur-Melnyk A, Reiser M. Staging of Multiple Myeloma with MRI: comparison to MSCT and conventional radiography. *Radiologe* 2004; 44:874-81.
50. Zwirerich CV, Mayo JR, Muller NL. Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma. *Radiology* 1991; 180:413-417.
51. Lee KS, Primack SL, Staples CA, Mayo JR, Aldrich JE, Muller NL. Chronic infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracies of radiography and low- and conventional-dose thin-section CT. *Radiology* 1994; 56:521-525.
52. Dammert S, Funke M, H.A. M, Obernauer S, Grabbe E. Multislice helical CT (MSCT) for mid-facial trauma: Optimization of parameters for scanning and reconstruction. *Röfo* 2002; 174:874-879.
53. Tack D, Widelec J, De Maertelaer V, Bailly JM, Delcour C, Gevenois PA. Comparison between low-dose and standard-dose multidetector CT in patients with suspected chronic sinusitis. *AJR* 2003; 181:939-944.
54. Hagtvedt T, Aalokken TM, Notthellen J, Kolbenstvedt A. A new low-dose CT examination compared with standard-dose CT in the diagnosis of acute sinusitis. *Eur Radiology* 2003; 13:976-980.
55. Cohnen M, Poll LW, Puettmann C, Ewen K, Saleh A, Mödder U. Effective doses in standard protocols for multi-slice CT scanning. *Eur Radiology* 2003; 13:1148-1153.
56. Walde TA, Weiland DE, Leung SB, Kitamura N, Sychterz CJ, Engh Jr CA, et al. Comparison of CT, MRI, and radiographs in assessing pelvic osteolysis: a cadaveric study. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 437:138-144.

57. Breyer RJ, Mulligan ME, Smith SE, Line BR, Badros AZ. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol* 2006; 35:632-640.
58. Nanni C, Zamagni e, Mohsen F, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, et al. Role of 18-F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:525-531.
59. Lecouvert FE, Vande Berg BC, Michaux L, Jamart J, Maldague BE, Malghem J. Development of vertebral fractures in patients with multiple myeloma: Does MRI enable recognition of vertebrae that will collapse. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:430-436.
60. Scherer A, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Strupp C, Poll LW, Willers R, et al. Ermöglicht die dynamische kontrastverstärkte MRT die Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper beim Multiplen Myelom? *Röfo* 2002; 174:984-990.
61. Lecouvert FE, Malghem J, Michaux L, Michaux JL, Lehmann F, Maldague B, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of the spinal bone marrow. *Radiology* 1997; 204:201-205.
62. Müller-Schimpfle M, Noack F, Oetting G, Haug G, Kientzler D, Geppert M, et al. Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma. *Röfo* 2000; 172:894-890.

8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas bedanke ich mich aufrichtig und hochachtungsvoll bei Herrn Privatdozent Dr. med. M. Cohnen, Oberarzt des Instituts für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. U. Mödder). Durch seine intensive und kontinuierliche Betreuung sowie seine wertvollen und zielführenden Anregungen förderte er maßgeblich die Erstellung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. R. Fenk, Klinik für Hämatologie und Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die kollegiale Zusammenarbeit sowie die hervorragende internistische Betreuung der Studienpatienten.

Den Medizinisch-Technischen-Röntgenassistentinnen des Instituts für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gilt mein Dank für die einwandfreie Durchführung der computertomographischen und konventionell-radiographischen Untersuchungen.

9. Curriculum vitae

Name: Patric Kröpil
 Geburtsdatum: 22.08.1975
 Geburtsort: Hildesheim
 Eltern: Dr. Karl Kröpil, Jurist
 Christa Kröpil, geb. Müller, Künstlerin
 Familienstand: ledig

Schulbildung:

1982.1995 Grundschule und Gymnasium
 07/1995 Abitur am Bischöflichen Gymnasium Josephinum, Hildesheim

Ersatzdienst:

1995-1996 St. Bernward Krankenhaus, Hildesheim

Studium:

1996.1998 Georg-August-Universität Göttingen
 1998.1999 Universität Wien, Österreich
 1999.2003 Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn
 2002.2003 Praktisches Jahr
 Tertial Innere Medizin, Regionalspital Zimmerberg, Wädenswil,
 Universität Zürich, Schweiz
 Tertial Radiologie, University of California San Francisco, USA
 Tertial Chirurgie, Universitätsklinikum Bonn
 05/2003 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Teilapprobation als Arzt

Ärztliche Tätigkeit:

08/2003-10/2004 Arzt im Praktikum, Institut für Diagnostische Radiologie,
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 1.10.2004 Approbation als Arzt
 seit 10/2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Diagnostische
 Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr.
 med. U. Mödder)