

Aus der Klinik für Orthopädie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kommissarischer Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Maus

Frakturrisiko von Wirbelsäulenosteolysen bei Patienten mit einem Multiplen Myelom

Dissertation

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

vorgelegt von
Ferdinand Graf von der Groeben

2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. Markus Konieczny

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

**Ich danke herzlich meiner Familie für die unschätzbare Unterstützung
zu meiner Dissertation.**

Zusammenfassung (deutsch)

Das Multiple Myelom (MM) ist eine hämatologische Krebserkrankung. In bis zu 60 % aller Fälle zeigen sich Wirbelsäulenosteolysen. Diese stellen eine wesentliche Komplikation dar in dem sie das Risiko pathologischer Frakturen erhöhen und damit Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nimmt durch eine Abnahme der Mobilität durch eine erhöhte Schmerzsymptomatik und neurologische Defizite. Ziel dieser prospektiven Studie war es Anhand der Größe und Lokalisation von Osteolysen das Frakturrisiko zu untersuchen um die Effektivität und Komplikationsrate konservativer und operativer Therapien anhand ihres klinischen Outcomes zu bewerten.

Große Osteolysen, mehr als drei Wirbelkörper mit Osteolysen und „Schrotschusswirbelkörper“ zeigten in der Auswertung eine erhöhte Instabilität und führten vermehrt zu Frakturen.

Zur Diagnosestellung werden unterschiedliche bildgebende Verfahren verwendet. Dabei zeigen das Niedrig-Dosis-Ganzkörper-CT und das Ganzkörper-MRT eine hohe Sensibilität und Sensitivität. Sie sind dem konventionellen Röntgen gegenüber deutlich überlegen. Diesem kommt jedoch immer noch eine Bedeutung zu. Perspektivisch eröffnen das PET-CT und KI-gestützte Analyse-Tools neue Möglichkeiten für Diagnosestellungen, Staging und Therapieplanungen.

Konservative Therapien wie z.B. die Korsettversorgung, die Bisphosphonattherapie, und die analgetische Therapie können Schmerzen lindern und für eine Stabilisierung sorgen, bergen jedoch das Risiko einer weiteren Sinterung der betroffenen Wirbelkörper. Stabilisierende operative Verfahren wie die Kyphoplastie, die Vertebroplastie und Spondylodese, welche eine deutlich erhöhte Komplikationsrate besonders bei immunsupprimierten zeigen, ermöglichen eine direkte Stabilisierung der betroffenen Wirbelkörper. Die Strahlentherapie stellt eine wichtige Ergänzung dieser Therapien dar, da sie neben einer effektiven Schmerzlinderung häufig eine Rekalzifizierung der Läsion erreichen und so zu einer Stabilisierung führen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Therapieentscheidungen stets individuell erfolgen sollten. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit durch Onkologen, Radiologen, Orthopäden und Strahlentherapeuten ermöglicht die Erstellung eines optimalen Therapiekonzepts um den Patienten ein optimales Verhältnis zwischen Lebensqualität, Komplikationsrisiko und Überlebenschancen zu ermöglichen. Dabei kommt der Sagittalen Balance eine besondere Bedeutung in der Entscheidungsfindung zu. Diese sollte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden um den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Dabei sollten die verschiedenen Scores (OF-Klassifikation, AO-Klassifikation, ASA-Klassifikation) mitbeurteilt werden um das Gleichgewicht zwischen Nutzen und Risiko abzuwägen.

Summary English

Multiple Myeloma (MM) is a hematological malignancy. In up to 60% of all cases, spinal osteolyses are observed. These represent a significant complication as they increase the risk of pathological fractures and thereby affect patients' quality of life through reduced mobility, increased pain symptoms, and neurological deficits. The aim of this prospective study was to investigate the fracture risk based on the size and localization of osteolyses, in order to evaluate the effectiveness and complication rates of conservative and surgical therapies with regard to their clinical outcome.

Large osteolyses, more than three vertebral bodies affected by osteolysis, and "shotgun vertebral bodies" demonstrated increased instability in the analysis and led more frequently to fractures.

Different imaging techniques are used for diagnosis. Low-dose whole-body CT and whole-body MRI show high sensitivity and specificity. They are superior to conventional radiography, which nevertheless keep some relevance. Perspective, PET-CT and AI-assisted analysis tools open up new possibilities for diagnostics, staging, and therapy planning.

Conservative therapies such as bracing, bisphosphonate therapy, and analgesic treatment can relieve pain and provide stabilization but carry the risk of further subsidence of the affected vertebral bodies. Stabilizing surgical procedures such as kyphoplasty, vertebroplasty, and spondylodesis, which show increased complication rates especially in immunosuppressed patients, allow direct stabilization of the affected vertebrae. Radiation therapy represents an important complement to these therapies, as it not only provides effective pain relief but also frequently achieves recalcification of the lesions, thereby leading to stabilization.

The results show that therapeutic decisions should always be made individually. Interdisciplinary collaboration between oncologists, radiologists, orthopedic surgeons, and radiation oncologists allow the development of an optimal therapeutic concept to provide patients with the best possible balance between quality of life, complication risk, and survival prospects. The importance is attached to sagittal balance in decision-making. This should be considered in therapy planning to ensure the highest possible quality of life for patients. Therefore various scores (OF classification, AO classification, ASA classification) should also be considered to balance between benefit and risk.

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
BKP	Ballonkyphoplastie
CUP	Carcinoma of unknown primary
CL	Cervicale Lordose
CT	Computertomographie
C7-PL	C7-plumb line
C7-TA	C7-Translationswinkel
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FOA	Femurflexionswinkel
FBI	Full balance integrated
GK-MRT	Ganzkörper Magnetresonanztomographie
HWK	Halswirbelkörper
IL-6	Interleukin-6
KW	Korrekturwinkel
KP	Kyphoplastie
LDH	Laktatdehydrogenase
LWK	Lendenwirbelkörper
LGR4	Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 4
LL	Lumbale Lordose
MRT	Magnetresonanztomographie
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
TNF- α	Nekrose-Faktor alpha
NDGK-CT	Niedrig-Dosis Ganzkörpercomputertomographie
PI	Pelvic incidence
PT	Pelvic tilt
PTCA	Pelvic tilt compensation angle
PET	Positronen-Emissions Tomographie
PDL-1	Programmed-Death-Ligand 1
MYC	Proto-Onkogen c-MYC
RAS	Ras-Onkogene
RT	Radiotherapie
SS	Sacral slope
SVA	Sagittale vertikale Balance
SWK	Sakralwirbelkörper
SINS	Spinal Instability Neoplastic Score
SD	Standardabweichung
TK	Thorakale Kyphose
TGF- β 1	Transforming growth factor β
TP53	Tumorprotein 53
VAP	vertebral augmentation procedure
VP	Vertebroplastie
VAS	Visuelle Analog Skala
WKF	Wirbelkörperfraktur
WM	Wirbelsäulenmetastase
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (deutsch)	IV
Zusammenfassung (englisch)	V
Abkürzungsverzeichnis	VI

1	Einleitung.....	1
1.1	Hintergrund und Relevanz des Themas	1
1.2	Zielsetzung der Arbeit	2
2	Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1	MM: Krankheitsbild und Pathophysiologie.....	3
2.1.1	Epidemiologie.....	3
2.1.2	Pathogenese	4
2.1.3	Symptome und Diagnostik.....	7
2.2	Wirbelsäulenosteolysen: Definition und Klassifikation	8
2.2.1	Klassifikation von Osteolysen anhand der zugrundeliegenden Pathologie (42)	11
2.2.2	Entstehung von Osteolysen.....	11
2.3	Knochenstruktur der Osteoporose im Vergleich zum MM	12
2.3.1	Frakturrisiko bei Osteoporose.....	12
2.3.2	OF-Klassifikation.....	13
2.4	AO-Klassifikation.....	15
2.5	Klassifikation nach radiologischer Erscheinung.....	18
2.6	Klassifikation nach biomechanischer Stabilität (SINS-Score)	18
3	Bildgebende Verfahren	19
3.1	Konventionelles Röntgen.....	20
3.2	Niedrig-Dosis Ganzkörpercomputertomographie (NDGK-CT).....	20
3.3	Ganzkörper Magnetresonanztomographie (GK-MRT)	20
3.4	Positronen-Emissions Tomographie (PET)	21
4	Biomechanik der Wirbelsäule.....	21
4.1	Sagittale Balance.....	25
4.1.1	Korrekturmessung.....	27
4.2	Therapieoptionen	28
4.2.1	Korsetttherapie.....	29
4.2.2	Strahlentherapie	30
4.2.3	Vertebroplastie und Kyphoplastie	31
4.2.4	Stabilisierung mittels Spondylodese.....	33
5	Statistik	35
5.1	Methodisches Vorgehen	35

5.1.1	Statistische Auswertung.....	35
5.2	Material und Methoden.....	36
5.3	Statistische Analyse	39
5.4	Ergebnisse.....	40
6	Diskussion.....	43
6.1	Limitationen dieser Studie	44
6.2	Fazit	45
7	Literaturverzeichnis:	46
8	Abbildungsverzeichnis.....	55
9	Tabellenverzeichnis	56
10	Danksagung	57

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Relevanz des Themas

Die Fraktur eines Wirbelkörpers (traumatisch oder pathologisch) hat neben frakturbedingten Schmerzen potentiell neurologische Störungen (durch Affektion des Spinalkanals) und weiterer Verbreitung von Tumorzellen auch erhebliche Folgen für die Sagittale und frontale Balance („Statik“) der Patienten mit gravierenden Auswirkungen auf die Lebensqualität und der Gefahr von Folgebrüchen sowie Störungen im gesamten Bewegungsapparat.

Gut untersucht sind die Auswirkungen von Wirbelkörperfrakturen im Allgemeinen sowie die von der Knochendichte abhängige Frakturgefahr bei Knochendichteminderung durch eine Osteoporose.

Metastasen in den Wirbelkörpern bergen stets die Gefahr einer Fraktur des betroffenen Wirbelkörpers, vor allem wenn es sich um eine osteolytische Metastase handelt. Am häufigsten kommen Wirbelkörpermetastasen bei Patienten mit Primärtumoren in Form eines Mamma-, Prostata-, Bronchial- und Nierenzellkarzinoms vor.

Primärtumor	Anteil an Wirbelkörpermetastasen
Brust	ca. 16–30 %
Lunge	ca. 20–35 %
Prostata	ca. 9–21 %
Multiples Myelom	ca. 6–10 %
Niere	ca. 1–6 %
Schilddrüse	ca. 1 %
CUP (unbekannt)	ca. 3–16 %

Tabelle 1 angelehnt an Hui Xiao et al., 2025 (1)

Es gibt Untersuchungen zur Frakturgefahr und der Auswirkung der Fraktur auf das Leben der Patienten bezüglich der Gesamtgruppe (alle Primärtumorarten eingeschlossen) der Metastasen: Angelehnt an das 3–Säulenmodell von Denis (2) modifizierte Kostuik (3) das Modell zur Evaluation der Frakturgefahr in Abhängigkeit der Größenausdehnung der Metastase im Wirbelkörper. Fischer et. al (4) untersuchten die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Wirbelkörpermetastase instabil ist für die Gesamtgruppe der Metastasen. Auch zu der Auswirkung einer pathologischen Fraktur eines Wirbelkörpers durch eine Metastase auf Lebenserwartung und Lebensqualität gibt es einzelne Untersuchungen für die Gesamtentität der Metastasen. Jeder Primärtumor führt zu einer individuellen biomechanischen Veränderung des Wirbelkörpers im Bereich der Osteolyse, da sich die Zellbiologie und die daraus resultierenden mechanischen Eigenschaften stark voneinander unterscheiden. Die Daten, welche aus der Gesamtgruppe der Metastasen zu Instabilität und Prognose erhoben wurden, sind daher für die einzelne Metastase nur mit geringer Validität aussagekräftig.

Aufgrund einer allgemein alternden Bevölkerung und insbesondere einer längeren Lebenserwartung von Patienten mit Krebserkrankungen – bedingt durch verbesserte systemische Krebstherapien und andere Faktoren – steigt die Zahl der Menschen, die von einer neoplastischen Erkrankung betroffen sind, kontinuierlich an (5). Da die Wirbelsäule

als häufigster Ort für Knochenmetastasen beschrieben wird (6), war zu erwarten, dass die Rate von Wirbelsäulenmetastasen (WM) eine zunehmende Inzidenz zeigt. Dies konnte durch eine Analyse der Daten des universellen Gesundheitssystems von Ontario durch Shakil H. et al. bestätigt werden, in der die Inzidenz von WM von 229 auf 302 pro eine Million Personenjahre anstieg ($\approx 22,9 \rightarrow 30,2$ pro 100.000) (1).

Bei 12 % der Patienten mit einer WM wird über pathologische Wirbelkörperfrakturen (WKF) berichtet, die häufig zu verstärkten Rückenschmerzen, Wirbelsäulendeformitäten oder neurologischen Defiziten führen (7).

Insbesondere WM bei Patienten mit einem **Multiple Myelom (MM)** könnten spezifische Eigenschaften in Bezug auf die Stabilität aufweisen. MM ist die häufigste Ursache für WM und macht 15 % aller Fälle aus (8). 60 % aller MM-Patienten weisen WM auf (9). Zusätzlich leiden 90 % der MM-Patienten an Osteoporose, was die Instabilität erhöht (10). Bei 47 % der MM-Patienten lag zu Krankheitsbeginn mehr als eine Wirbelkörperfraktur (WKF) vor (11). Durch monoklonale Proliferation der Plasmazellen entstehen knöcherne Erkrankungen wie lytische Läsionen und Osteoporose. (12)

Daraus, dass die knöcherne Substanz verdrängt und abgebaut wird, resultiert eine Instabilität des betroffenen Wirbelkörpers mit drohender Frakturierung.

Zu Wirbelsäulenosteolysen bei MM gibt es lediglich vereinzelte kleine Fallserien, welche eine Progression der Frakturen in etwa 50% der Fälle beschreiben, ohne auf das initiale Frakturrisiko und die Indikation für eine operative Stabilisierung bei einer Osteolyse einzugehen.

Die Behandlung einer Osteolyse in einem Wirbelkörper kann konservativ durch eine Korsettbehandlung oder operativ, je nach Ausdehnung und Lokalisation der Osteolyse, durch Kypho-, Vertoplastie oder eine Spondylodese erfolgen.

Die konservative Therapie birgt ein erhebliches Risiko einer Fraktur und schränkt den Patienten durch das in den meisten Fällen notwendige Korsett ein.

Die operative Versorgung bei einer Tumorerkrankung ist unter anderem aufgrund des reduzierten Immunstatus (durch die Grunderkrankung und durch die medikamentöse Therapie) sehr komplikationsträchtig. Um diese Komplikationen zu vermeiden ist eine sorgfältige Analyse des individuellen Patienten und der jeweiligen WM zwingend erforderlich, um den Nutzen des chirurgischen Eingriffs gegenüber den möglichen Komplikationen für den Patienten abzuwägen. (13, 14)

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Untersucht werden soll in Bezug auf Wirbelsäulenosteolysen bei einem diagnostizierten MM:

1. Die Auswirkung von Größe und Lokalisation der Osteolyse auf das Frakturrisiko
2. Die Effektivität einer konservativen oder operativen Therapie in Bezug auf Verhinderung einer Fraktur und Verhinderung einer weiteren Sinterung bei bereits eingetretener Fraktur
3. Aufenthaltsdauer in der Klinik und Komplikationsrate nach operativer Versorgung

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 MM: Krankheitsbild und Pathophysiologie

2.1.1 Epidemiologie

Das MM ist die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung (15).

Nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten traten im Jahr 2022 bei ca. 2728 Frauen und ca. 3786 Männern ein diagnostiziertes MM auf. Es zeigte sich somit eine Inzidenz von ca. 3,3/100000 bei Frauen und 5,6/100000 bei Männern. 2018 bezifferte die S-3 Leitlinie die jährliche Neuerkrankungsrate bei zirka 2900 Frauen und circa 3600 Männern. (16, 17). Das mediane Alter liegt in Deutschland zwischen 72 und 74 Jahren. Im Verhältnis 3 zu 2 sind mehr Männer als Frauen betroffen. Eine Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr ist äußerst selten. Die 5 Jahres Überlebensrate liegt bei zirka 57% und die 10 Jahres Überlebensrate bei circa 38%. Die Inzidenz der Erkrankung erreicht ihren Höhepunkt im Alter zwischen 80 und 84 Jahren. In allen Altersgruppen haben Männer eine Erkrankungsrate von 50% über der Krankheitsrate von Frauen. Personen afrikanischer Herkunft erkranken 2 bis dreimal häufiger als Personen kaukasischer Herkunft. Asiaten erkranken 2 bis dreimal weniger als Personen kaukasischer Herkunft. (RKI Zentrum Krebsregisterdaten, European Information Center).

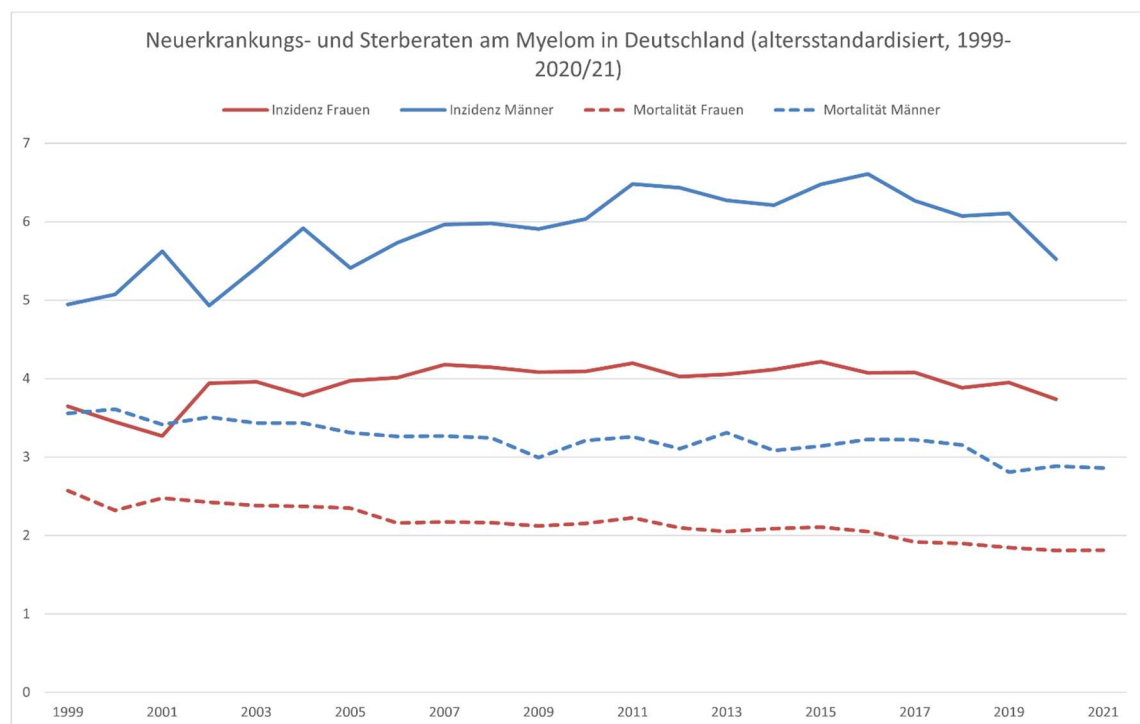


Abb. 1 Aus der S3-Leitlinie „Multiples Myelom“ Altersstandardisierte Inzidenz (Neuerkrankungen) und Mortalität (Sterbefälle) des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf. Die Daten stammen von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut)

2.1.2 Pathogenese

Die Genese der Entstehung des MM ist unklar und am ehesten multifaktoriell. Das MM ist durch eine unkontrollierte Vermehrung und Ansammlung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet. Sie wird nach den WHO-Kriterien den B-Zell-Neoplasien zugeordnet.

Als Zufallsbefund tritt selten eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) auf, welche eine Vorstufe des MM ist (Präkanzerose). Die MGUS wird definiert durch einen Plasmazellgehalt < 10% in der Knochenmarkanalyse, einem Gehalt von monoklonalem Ig im Serum von < 30 g/L, dem Fehlen von Osteolysen und das Nichtvorhandensein der CRAB-Kriterien (18, 19, 20, 21). Diese sind nicht behandlungsbedürftig und treten vermehrt in höherem Alter auf. Als Progressionsrisiko der MGUS gelten die M-Proteine (>15g/L) und eine deutliche Verschiebung des freien Serumquotienten K/L-LK. Werden MGUS detektiert, sollte eine hämatologische Erkrankung ausgeschlossen werden und nicht nur an ein MM gedacht werden. Nach internationalen Richtlinien sollte es zu einer Kontrolle der freien Leichtketten und der M-Proteine alle 6 Monate kommen (22, 23). Bei einer Lebenserwartung unter 5 Jahren soll/muss eine Kontrolle nicht erfolgen. Die Verlaufskontrollen dienen der Erfassung eines behandlungsbedürftigen MM oder eines anderweitigen B Zell-Lymphoms (17). Zur Risikoeinstufung wird das Paraprotein bestimmt. Anhand dieser Ergebnisse werden die Nachsorgeintervalle und das Progressionsrisiko bestimmt.

Stadium	Parameter	Medianes Gesamtüberleben (Monate)
I	Serum β 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	62
II	Weder Stadium I noch III	44
III	Serum β 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	29

Tabelle 2 Angelehnt an International Staging System (ISS) für das Multiple Myelom Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie „Multiples Myelom – Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Langversion 1.0, Februar 2022, Tabelle 8;

Stadium	Kriterien	5-J-Gesamtüberleben	5-J-progressionsfreies Überleben
I	β ₂ -Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und LDH normal und keine Hochrisiko-Zytogenetik	ca. 82 %	ca. 55 %

II	Nicht I oder III (intermediärer Risikobereich)	ca. 62 %	ca. 41 %
III	β_2 -Mikroglobulin > 5,5 mg/l oder LDH erhöht oder Hochrisiko- Zytogenetik	ca. 40 %	ca. 22 %

Tabelle 3 Revised International Staging System (R-ISS) 2015 der IMWG Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie „Multiples Myelom – Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Langversion 1.0, Februar 2022, Tabelle 9

Als Risikofaktoren für eine Transformation vom MGUS bis hin zum MM gelten eine genetische Prädisposition ohne familiäre Häufung, die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden, Adipositas und chronische Infektionen. (24)

Für eine Progression hin zum MM gibt es unterschiedliche Risikofaktoren:

Zunächst spielen genetische Veränderungen eine Rolle. Kommt es zu einer Translokation zwischen den Chromosomen 4 und 14 (t 4; 14), werden Gene wie das FGFR3 und MMSET aktiviert, welche die Teilung von Zellen beschleunigen.

Bei einer Translokation zwischen den Chromosomen 11 und 14 (t 11; 14) kommt es zu einer Überexpression des Zellzyklusregulators Cyclin D 1. Hier zeigt sich eine Veränderung der Sensibilität gegenüber den BCL-2-Inhibitoren.

Kommt es zu einer Deletion des kurzen Armes von Chromosom 17 (17 p), wird das Tumorsuppressorgen TP53 beeinflusst, was zu einer erhöhten Therapieresistenz führen kann. Es kommt zu einer unkontrollierten Zellvermehrung durch Mutationen in den Signal- und Wachstumsproteinen. Zu diesen gehören das RAS, das TP53 und MYC (25, 26). Findet keine Veränderung der DNA-Sequenz statt, spricht man von epigenetischen Veränderungen. Im Falle des MM kann es zu einer Veränderung der DNA-Methylierung kommen. Es kann zu einem Abschalten des Tumorsuppressorgens P 16 kommen. Dadurch wird dessen Schutz-/ Abwehrfunktion außer Kraft gesetzt. Histone, welche um die DNA gewickelt sind, beeinflussen die Identifikation eines Gens und die Art und Weise, wie selbiges gelesen wird. Durch Veränderungen können tumorfördernde Gene aktiviert werden (27, 28).

Beim MM kommt es zu einer Veränderung des Immunsystems. Bekanntlich spielt das Immunsystem eine große Rolle bei der Abwehr und Kontrolle von Tumorzellen. Plasmazellen produzieren Antikörper und diese dienen zur Aktivierung von T-Zellen, welche zur Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen dienen. Beim MM werden monoklonale Antikörper produziert, so dass es zu keiner wirksamen Antigenpräsentation kommt.

Um das eigene Überleben zu sichern, bilden Tumorzellen Oberflächenmoleküle wie z.B. das PDL-1 und können dadurch Immunzellen hemmen. Gleichzeitig werden auch myeloide Suppressorzellen gebildet. Auch diese hemmen die suffiziente Immunantwort gegen Tumorzellen. Das führt zu einer Erschöpfung der T-Zellen (29, 30).

Myelom-Zellen sitzen vermehrt im Knochenmark. In dieser Umgebung können sie gut überleben. Myelom-Zellen fördern die Aktivität von Osteoklasten, welche

Knochensubstanz abbauen. Die dabei freigesetzten Wachstumsfaktoren fördern das Tumorwachstum. Im Knochenmark befinden sich sogenannte Struma-Zellen. Diese bilden Zell-zu-Zell-Kontakte und schützen so die Myelom-Zellen vor dem Angriff von Chemotherapeutika (31, 32).

Es gibt ferner Botenstoffe, die das Verhalten von Zellen beeinflussen. Beim MM sind diese gehäuft in erhöhter Konzentration vorhanden. Als Beispiele sind der Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), das Interleukin 6 (IL-6) und der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) zu nennen. Durch den TNF- α kommt es zu einer Umgestaltung des Knochenmarks zugunsten der Tumorzellen. Außerdem werden Entzündungsreaktionen gefördert. Das IL-6 fungiert als Wachstumsfaktor für Myelom-Zellen. Ebenfalls fördert es die Teilung, das Überleben und den Widerstand der Tumorzellen gegenüber den Therapien. Zum Schutz der Myelom-Zellen und zur besseren Versorgung mit Nährstoffen werden Blutgefäße gebildet (Angiogenese). Hierfür ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor zuständig (33, 34).

Das anschließende Diagramm gibt eine Übersicht des Voranschreitens der MGUS zum MM.

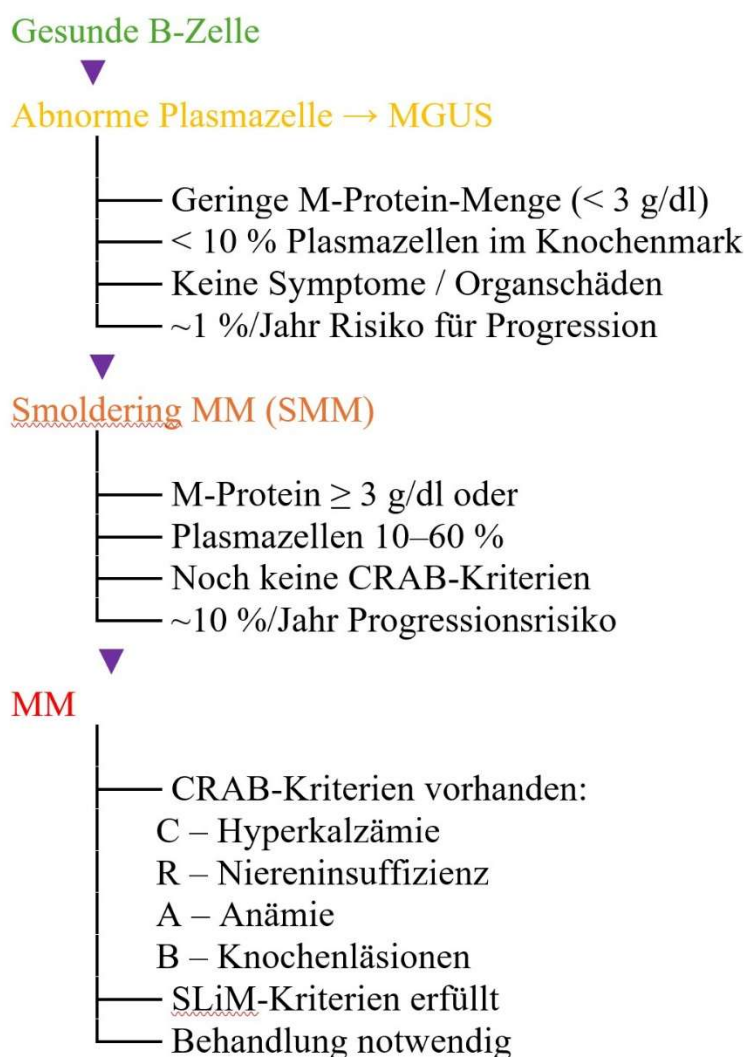


Abb. 2 Erstelltes Diagramm anhand (25, 35, 36, 37)

2.1.3 Symptome und Diagnostik

Patienten mit einem MM zeigen häufig unspezifische Beschwerden. Die Stellung der Diagnose kann daher mehrere Monate dauern. Ca. 25% der Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch. Es kommt zu einer vermehrten Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese Paraproteine können als M-Gradient im Serum oder Urin quantifiziert und bestimmt werden. Die Verdrängung der benignen Hämatopoese, der osteolytische Knochenumbau, die Nierenfunktionseinschränkung durch Leichtketten und sekundäre Immundefekte verursachen Symptome. (25, 38, 39, 40)

Die häufigsten Symptome sind (23, 41):

- Knochenschmerzen des Stammskeletts von zirka 60%. Hier zeigen sich teils pathologische Frakturen durch Knochendestruktion. Bei radiologisch diagnostizierten Osteolysen sollte an ein Multiples Myelom gedacht werden.
- Fatigue in ca. 40% der Patienten häufig durch eine Anämie getriggert
- Gewichtsverlust bei ca. 25% der Patienten.
- Infekt-Neigung bei ca. 10 bis 20% der Patienten durch sekundären Antikörpermangel.
- Hyperkalzämie in weniger als 10% der diagnostizierten Fälle. Bei einer Hyperkalzämie sollte neben skelettmetastasierten Tumoren auch immer ein Multiples Myelom ausgeschlossen werden.

Diagnostische Übersicht alphabetisch sortiert:

Untersuchung	Beschreibung / Ziel	Befund bei MM
Anamnese und Symptome	Knochenschmerzen, Müdigkeit, Infektanfälligkeit, neurologische Symptome	Hinweise auf Knochenläsionen, Anämie, Niereninsuffizienz
Bildgebung des gesamten Skeletts (MRT / CT / PET-CT)	Beurteilung von Osteolysen, Frakturen, extraossären Herden	Osteolysen, Fokalherde, diffuse Knocheninfiltration
Blutbild / Labor	Hb, Leukozyten, Thrombozyten, Calcium, Kreatinin, LDH, β 2-Mikroglobulin, Albumin	Anämie, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, $\uparrow$ β 2-Mikroglobulin
CRAB-Kriterien	- Hyperkalzinämie, - Renale Dysfunktion, - Anämie, - Bone lesions	- Serumkalzium > 2,75 mmol/l - Serumkreatinin > 2 mg/dl

		- Hämoglobinwert von < 10 g/dl - Knochenläsionen
Elektrophorese & Immundefixation (Serum + Urin)	Nachweis monoklonaler Immunglobuline („M-Gradient“), freie Leichtketten	Monoklonale Gammopathie (IgG, IgA oder freie Leichtketten)
Knochenmarkpunktion	Zytologische & histologische Analyse, Immunphänotypisierung	≥10 % klonale Plasmazellen (Diagnosekriterium)
Knochenstoffwechselmarker	z. B. alkalische Phosphatase, CTX, P1NP	Hinweise auf gesteigerten Knochenumbau
sFLC-Test (Serumfreie Leichtketten)	Quantifizierung kappa- und lambda- Leichtketten im Serum	Abnormales Kappa/Lambda- Verhältnis
SLiM-Kriterien	sFLC-Ratio ≥100, ≥60 % klonale Plasmazellen, ≥1 fokaler MRT-Herd ≥5 mm	Frühdiagnose vor CRAB Kriterien
Zytogenetik / FISH	Nachweis prognostisch relevanter Aberrationen (z. B. t(4;14), del(17p))	Hochrisiko- Zytogenetik
24h-Urinsammlung	Bence-Jones-Proteine, Proteinurie	Nachweis freier Leichtketten im Urin

Tabelle 4 Übersicht wichtiger diagnostischer Verfahren und typischer Befunde beim Multiplen Myelom angelehnt an: S3-Leitlinie „Multiples Myelom“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022), IMWG-Diagnosekriterien (Rajkumar et al., 2014), Onkopedia-Leitlinien (DGHO).

2.2 Wirbelsäulenosteolysen: Definition und Klassifikation

Osteolyse ist ein Begriff, der aus dem Griechischen stammt. Osteon bedeutet Knochen und Lysis Auflösung. Die Wirbelsäulenosteolyse beschreibt den Abbau bzw. die Auflösung der knöchernen Strukturen innerhalb der Wirbelsäule. Der Abbau kann gezielt oder diffus verlaufen und führt im Verlauf zu einer Schwächung des Wirbelkörpers. Aus dieser Schwächung resultieren Instabilitäten, welche zu Schmerzen und teilweise neurologischen Ausfällen führen können. Die Entstehung von Osteolysen in der Wirbelsäule kann durch unterschiedliche Grunderkrankungen verursacht werden. Die häufigsten Ursachen sind maligne Tumoren, infektiöse Prozesse, entzündlich-rheumatische Erkrankungen, traumatische oder vaskuläre Veränderungen oder metabolische Störungen. Sichtbar werden die Osteolysen radiologisch. Hier zeigt sich eine Auflösung der Knochenstrukturen sowie eine Kortikalisunterbrechung und eine Reduktion der Knochendichte. Sichtbar gemacht wird dies durch Röntgenaufnahmen, CT- oder MRT-Bilder (Beispiele für Osteolysen siehe Abbildungen 1-4) (42, 43).

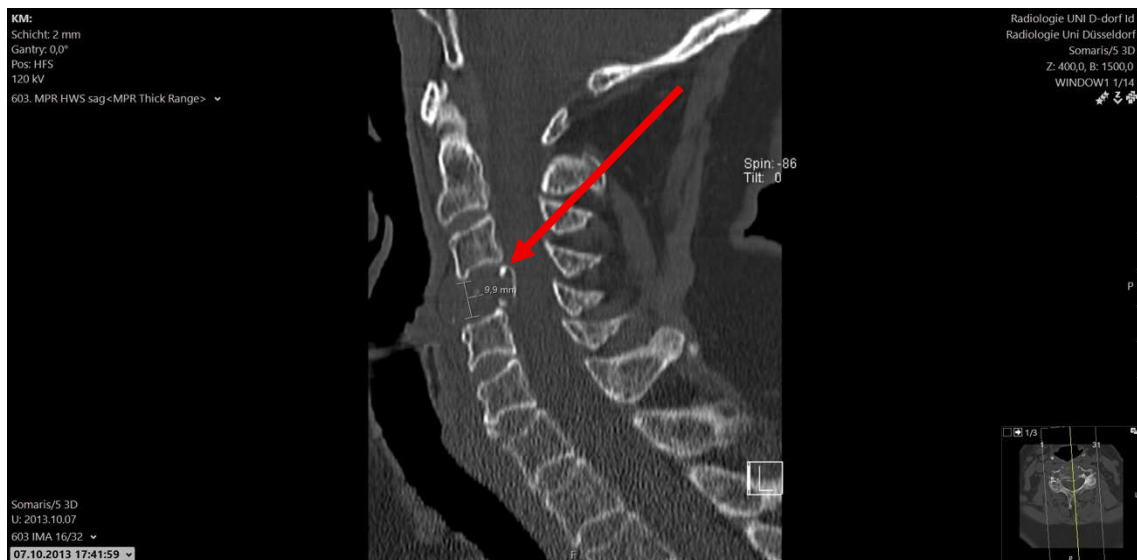


Abb. 3 sagittale Ansicht einer großen Osteolyse im 4. Halswirbelkörper



Abb. 4 Koronare Ansicht der großen Osteolyse HWK 4 und einer kleineren Osteolysen in HWK 2

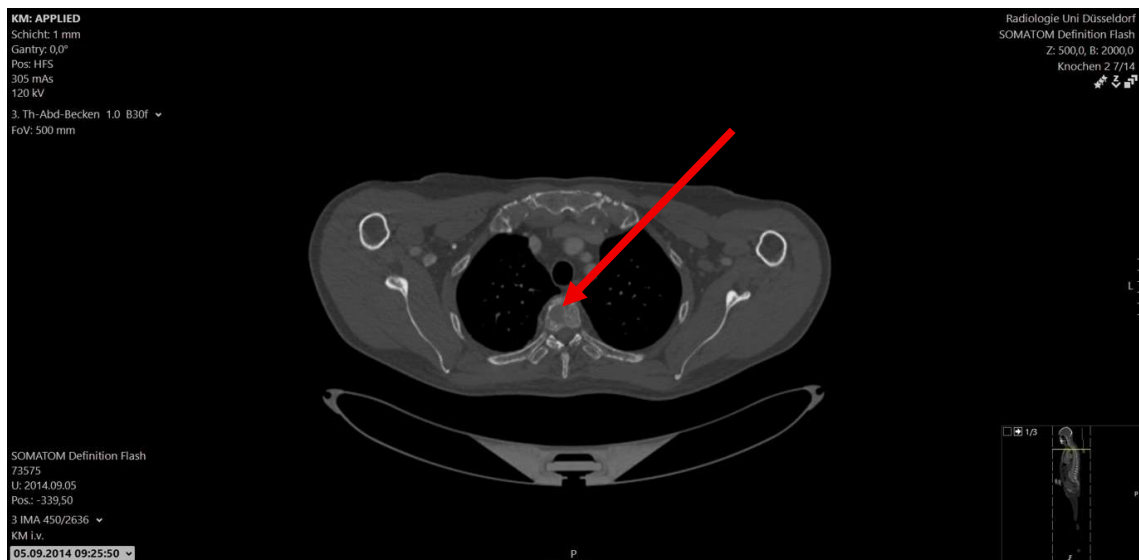


Abb. 5 Kleine Osteolyse in der axialen Schnittebene



Abb. 6 In der sagittalen Schnittebene zeigt sich ein Schrottschuss-Phänomen

Es gibt verschiedene Einteilungen der Osteolysen. Hierbei wird auf die Art der Osteolyse, die radiologische Erscheinung und die Lokalisation der Osteolyse und die daraus resultierende Stabilität abgestellt. (42, 43)

2.2.1 Klassifikation von Osteolysen anhand der zugrundeliegenden Pathologie (42)

Osteolysen können durch unterschiedlichste Vorgänge und Pathologien entstehen. Die nachfolgende Auflistung gibt einen Überblick über die verschiedenen Ursachen einer Osteolyse und damit auch einen Anhalt für verschiedene Differentialdiagnosen.

2.2.1.1 A. Neoplastische Osteolysen (Besonders bei Patienten > 40 Jahre)

- **Primäre Knochentumoren:** z. B. MM, Chordom, Osteosarkom
- **Metastasen:** häufig bei Mamma-, Bronchial-, Nierenzell- oder Prostatakarzinom
Diese Form ist in der Praxis die häufigste Ursache osteolytischer Läsionen der Wirbelsäule bei Erwachsenen.

2.2.1.2 B. Infektiöse Osteolysen

- **Bakterielle Spondylodiszitis**
- **Tuberkulöse Spondylitis (Morbus Pott)**
- Hier entsteht die Osteolyse durch die destruktive Wirkung des Entzündungsprozesses und der zellulären Immunantwort.

2.2.1.3 C. Entzündlich-rheumatische Osteolysen

- **Rheumatoide Arthritis** mit erosiver Zerstörung der Wirbelkörper
- **Morbus Bechterew** (Ankylosierende Spondylitis) in späten Stadien

2.2.1.4 D. Metabolisch-degenerative Osteolysen

- **Osteoporose**
- **Morbus Paget** mit unregelmäßigem Knochenumbau
- **Hyperparathyreoidismus**, z. B. mit "Brown Tumor"

2.2.1.5 E. Traumatische / vaskuläre Ursachen

- **Posttraumatische Osteonekrose**
- **Aseptische Osteonekrosen** (selten in der Wirbelsäule)

2.2.2 Entstehung von Osteolysen

Osteolysen entstehen durch Veränderungen des Knochenstoffwechsels. „*Der Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 4 (LGR4)*“ ist Teil der G-Protein-gekoppelten Rezeptorfamilie. Diese spielt eine wichtige Rolle beim Knochenstoffwechsel und beim Stoffwechsel des Knochens mit Tumor oder Metastasen.

Der Rezeptor (LGR4) reguliert die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten und sorgt somit für den Knochenanbau und -abbau. Ein Mangel an *LGR4* sorgt für den Abbau von Knochen durch vermehrte Osteoklasten Aktivität. (43) Neuerliche Studien haben gezeigt, dass LGR4 vermehrt in Multiplen Myelom-Zellen vorkommt. Gleichzeitig ist das Vorkommen in den Plasmazellen deutlich erniedrigt (44). LGR4 interagiert mit TGF- β 1 und reguliert die Ausschüttung von TGF- β 1. Es aktiviert TGF- β 1/Smad Protein-Kaskade und fördert das Wachstum von Multiplen Myelom-Zellen. Abnorme LGR4-Zellen starten die WNT-Kaskade, welche dafür sorgt, dass gleichzeitig R-Spondine die Funktion der Osteoblasten übernimmt und für eine weitere Verbreitung des Multiplen Myelom sorgt (45, 46). Neue Studien haben gezeigt, dass übermäßig ausgeschüttetes LGR4 die NF- κ B-Kaskade aktiviert. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von CXCR12 adhäsionsverwandten Molekülen, die sich an Knochenmarkstammzellen anheften und so die Knochendestruktion fördern (47).

2.3 Knochenstruktur der Osteoporose im Vergleich zum MM

Wie beim MM zeigt sich bei Patienten mit einer Osteoporose eine Abnahme der Knochendichte und somit der Knochenqualität. Dadurch kann es zu Frakturen im Bereich der Wirbelsäule kommen. Diese können spontan auftreten oder auch durch Bagateltraumata.

Osteoporose kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden, um das Ausmaß des Knochenverlustes und das Frakturrisiko anhand bildgebender Verfahren zu bewerten. Die Klassifikation von Genant et al. (1993) (48) verwendet z.B. Röntgen, um die Wirbelkörper der Wirbelsäule zu beurteilen. Hierbei werden die Deformitäten der Wirbelkörper anhand ihrer Schweregrade eingeteilt.

2.3.1 Frakturrisiko bei Osteoporose

1. Grad 0 (normal)

- Keine sichtbaren Frakturen oder Deformitäten
- die Knochenstruktur erscheint intakt und im Röntgenbild unauffällig

2. Grad 1 (milde Osteoporose)

- Reduktion der Knochendichte, gelegentlich im Röntgenbild sichtbar
- keine Frakturen oder große Veränderungen der Form der Wirbelkörper erkennbar
- Geringfügige Verdünnungen der äußeren Knochenschicht.

3. Grad 2 (moderate Osteoporose)

- Deutlicher Knochenverlust im Röntgenbild sichtbar
- Vorhandensein von Frakturen insbesondere der Vorderkanten der Wirbelkörper die zu einer keilförmigen Verformung führen.
- Deutliche Verdünnung der Knochenstruktur und erhöhte Transparenz

Die Klassifikation nach Genant et al. von 1993 (48) dient vor allem zur Beurteilung des Frakturrisikos und zur Planung des Weiteren konservativen Therapieregimes. Ergänzend zu den Röntgenbildern kann eine Knochendichtemessung (DEXA-Messung) durchgeführt werden. Diese gibt mittels des T-Scores Auskunft über die Knochenstruktur und Qualität.

Nicht immer ist ein konservatives Therapieregime die richtige Lösung für jeden Patienten. Um osteoporotische Frakturen zu beurteilen und einzuteilen, wurde für den Bereich der Wirbelsäule die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie osteoporotischer thorakolumbalen Wirbelfrakturen geschaffen. Hierbei wurde die sogenannte OF-Klassifikation entwickelt, welche in 5 Schweregrade eingeteilt wird (siehe Abbildungen 5 und 6).

Zur genauen Definition einer konventionell radiologisch gesicherten Fraktur sollte ergänzend eine MRT- und/oder eine CT-Untersuchung durchgeführt werden. Die MRT-Untersuchung dient nicht nur zur Einteilung, sondern kann auch zum Abklären des Frakturalters genutzt werden. Im Verlauf der Untersuchung können bei konservativ behandelten Wirbelkörperfrakturen Nachsinterungen entstehen, die dafür sorgen, dass die klassifizierten Wirbelkörper gegebenenfalls in die weiteren Untergruppierungen aufsteigen können (49, 50).

2.3.2 OF-Klassifikation

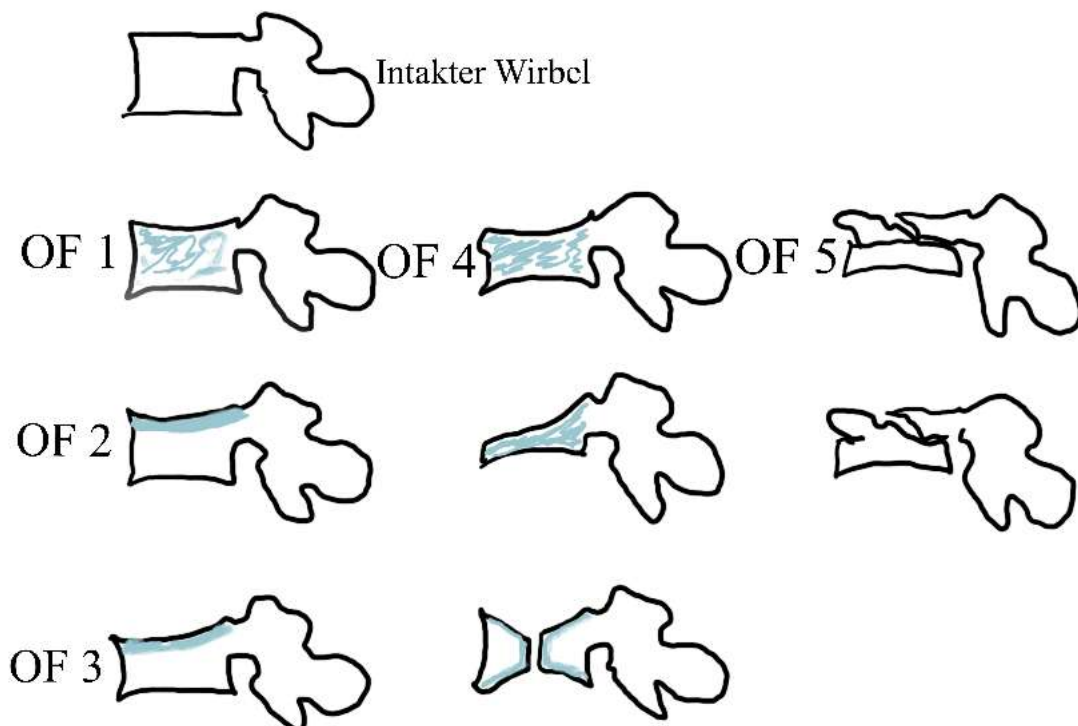


Abb. 7 angelehnt an den Artikel Springer Verlag die Orthopädie Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen 2023, schematische Darstellung der OF-Klassifikation

Die Klassifikation der osteoporotischen Faktoren stellt einen guten klinischen Parameter zur Einschätzung der Instabilität da. Diese allein ist jedoch nicht entscheidend, um die Indikation für eine operative oder konservative Therapie zu stellen.

Hierfür wurde der sogenannte OF-Score entwickelt. Wichtige Parameter hierfür sind die Schmerzskala, welche einen Ausblick auf die Stabilität des Wirbelkörpers gibt. Ist eine Mobilisation unter Analgesie möglich? Wie hoch ist der T-Score? (-2,95 stellt ein hohes Risiko für das Scheitern einer konservativen Therapie da; (51)). Zeigen sich bei einem Patienten neurologische Defizite, wird die Indikation für eine operative Behandlung gestellt. Dies betrifft aber nur 2,5% aller Patientinnen (52).

Zudem stellt sich die Frage nach Komorbiditäten, um den Nutzen und das Risiko einer operativen Therapie abzuwägen. In den Tabellen 4 und 5 wird der Score zusammengefasst.

Wenn Merkmale nicht beurteilt werden können oder unbekannt sind, werden diese mit 0 Punkten gewertet. Soweit ein Ergebnis von weniger als 6 Punkten erzielt wird, strebt man eine konservative Therapie an; bei exakt 6 Punkten wird zwischen konservativer und operativer Therapie abgewogen. Erreicht ein Patient mehr als 6 Punkte liegt die Indikation für einen operativen Eingriff vor. Die Art der Operation wird in der OF-Klassifikation empfohlen. (50).

Komponente	Merkmal / Schwellenwert	Punkte
Frakturmorphologie (OF-Klasse)	OF 1	2
	OF 2	4
	OF 3	6
	OF 4	8
	OF 5	10
Knochendichte	T-Score < -3	+1
Nachsinterung	Ja	+1
	Nein	-1
Schmerzen (VAS)	VAS ≥ 4	+1
	VAS < 4	-1
Frakturbedingtes neurologisches Defizit	Ja	+2
Mobilisationsfähigkeit	Nein	+1
	Ja	-1
Allgemeinzustand (je Risikofaktor)	ASA > 3, Demenz, BMI < 20, Pflegefall, Gerinnungshemmung	je -1 (bis max. -2)

Tabelle 5 OF-Score

≤ 5 Punkte	Konservative Therapie
6 Punkte	Konservativ oder operativ möglich
> 6 Punkte	Operative Therapie

Tabelle 6 Therapieentscheidung nach Auswertung des OF-Scores

2.4 AO-Klassifikation

Die AO Spine Klassifikation der Wirbelfrakturen stellt das international am weitesten verbreitete System zur Einteilung von Verletzungen der Wirbelsäule dar. Sie wurde von der AO Spine Knowledge Forum Trauma entwickelt und 2013 umfassend überarbeitet. Dabei wurde eine klare Struktur für klinische Kommunikation und die Therapieentscheidungen entwickelt. (53, 54).

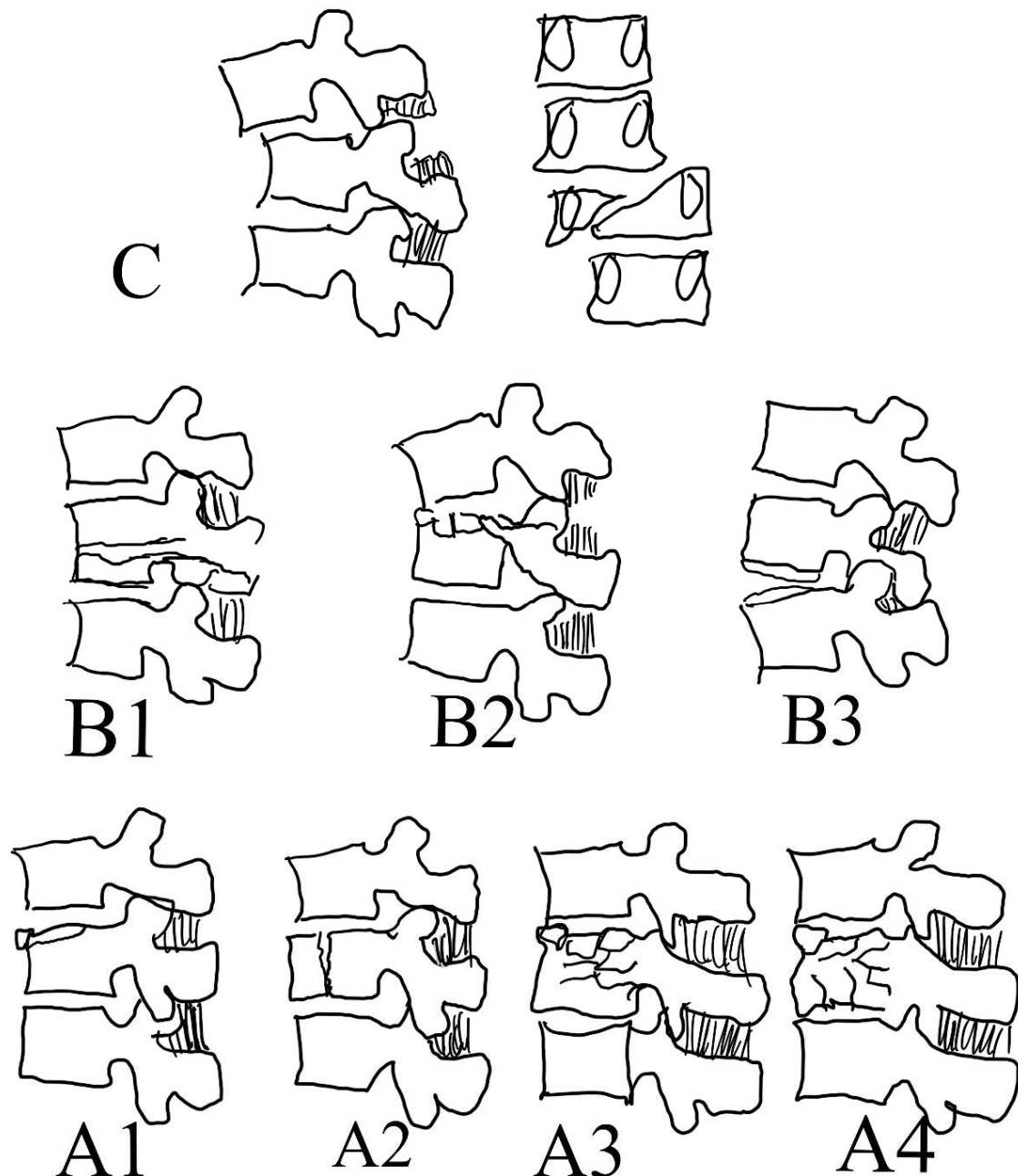


Abb. 8 angelehnt an die AO Spine Classification of Thoracolumbar Fractures Sander P.J. Muijs¹, Wouter Foppen², Frank Smithuis³ and Robin Smithuis⁴ ¹Department of Orthopedic Surgery and ²Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Utrecht, ³³University Medical Center Amsterdam, ⁴Alrijne Hospital, Leiden, the Netherlands

Die Klassifikation beruht auf drei wesentlichen Komponenten Tabellen 7, 8 und 9:

1. **Morphologie der Fraktur**
2. **Neurologischer Status**
3. **Modifikatoren**

Die AO Spine Klassifikation vereint damit morphologische Kriterien, neurologische Situation und patientenspezifische Modifikatoren und unterstützt sowohl die klinische Entscheidungsfindung als auch die wissenschaftliche Vergleichbarkeit. Studien belegen,

dass die inter- und intraindividuelle Zuverlässigkeit im Vergleich zu älteren Systemen (z. B. Magerl-Klassifikation) verbessert ist (53, 55).

Typ	Untertyp	Beschreibung
A – Kompression	A0	Nicht-strukturelle Verletzungen (z. B. Dorn-/Querfortsatz)
	A1	Wedge Compression – einfacher Keilbruch, vordere Säule betroffen
	A2	Split – Sagittale Fraktur, keine Hinterwandbeteiligung
	A3	Incomplete Burst komplette Berstungsfraktur– Teilweiseteilweise Hinterwandbeteiligung
B – Distraction	A4	Complete BurstKomplette Berstungsfraktur – beide Endplatten + Hinterwand betroffen
	B1	Knöcherne Durchtrennung
	B2	Posterior Tension Band Injury – Bandverletzung, keine Knochenbeteiligung
	B3	Hyperextensionsverletzung Injury – meist bei Osteoporose oder Spondylitis ankylosans
C – Translation/Rotation	C	Instabile Verletzung mit Dislokation/Rotationskomponente

Tabelle 7 Morphologische Einteilung

Neurologischer Status	Beschreibung
N0	Keine neurologischen Symptome
N1	Transiente Symptome (z. B. radikulär, vorübergehend)
N2	Persistierende radikuläre Symptome
N3	Inkomplette Querschnittssymptomatik
N4	Komplette Querschnittssymptomatik
NX	Neurologischer Status nicht beurteilbar

Tabelle 8 Neurologischer Status

Modifikator	Beschreibung
M1	Relevante Begleiterkrankungen (z. B. Osteoporose, Tumor, Spondylitis ankylosans)
M2	Besondere morphologische Varianten (z. B. corner fracture)

Tabelle 9 Modifikatoren

Keilfrakturen ohne Instabilität und ohne neurologische Defizite (A0–A2) werden in der Regel konservativ behandelt. Bei A3–A4-Frakturen, mit Beteiligung der Hinterwand des Wirbelkörpers, wobei die Wirbelkörperhöhe stark reduziert ist oder neurologische Defizite auftreten, ist eine operative Stabilisierung sinnvoll. Dies ermöglicht die Wirbelsäulenstabilität wiederherzustellen und neurologische Schäden zu verhindern.

Typ B-Frakturen entstehen durch Distraction oder Flexions-Distraktionskräfte und betreffen hauptsächlich den posterioren Bandapparat. Diese Frakturen sind per Definition instabil, sodass eine operative Stabilisierung gehäuft durchgeführt werden muss. Nur in Ausnahmefällen mit minimaler Dislokation und stabiler posteriorer Spannungskette kann eine konservative Therapie erwogen werden.

Typ C-Frakturen sind hochgradig instabil. Diese sind durch Dislokation oder Rotationsverschiebungen gekennzeichnet und zeigen häufig neurologische Schäden. Sie erfordern in der Regel eine sofortige operative Versorgung (siehe Abb. 8).

2.5 Klassifikation nach radiologischer Erscheinung

Radiologisch lassen sich Osteolysen anhand ihres Erscheinungsbilds in drei Haupttypen einteilen (43):

A. Osteolytisch

- Reiner Knochenabbau mit klarer Auflösung von Knochenstrukturen
- Typisch für Metastasen von Nieren-, Schilddrüsen- oder Bronchialkarzinomen
- Auch beim Multiplen Myelom

B. Osteoblastisch (Sklerotisch)

- Paradoxerweise kein Abbau, sondern übermäßige Knochenneubildung
- Typisch für Prostatakarzinom-Metastasen
- Radiologisch als dichte, sklerotische Areale sichtbar

C. Gemischt osteolytisch-osteoblastisch

- Zonen mit sowohl Knochenabbau als auch -neubildung
- Häufig bei Brustkrebsmetastasen

2.6 Klassifikation nach biomechanischer Stabilität (SINS-Score)

Der SINS-Score (Spinal Instability Neoplastic Score) dient der Beurteilung der Wirbelsäulenstabilität bei neoplastischen Läsionen. Er besteht aus sechs Kategorien, die jeweils mit

0 bis 3 Punkten bewertet werden können. Die Gesamtpunktzahl gibt Aufschluss über die Stabilität der Wirbelsäule (4).

1. Lokalisation

- 0 Punkte – Mobile Wirbelsäulenabschnitte (z. B. thorakal, nicht junctional)
- 1 Punkt – Semirigide Segmente (z. B. thorakolumbal)
- 2 Punkte – Übergangsregionen (z. B. cervikothorakal, thorakolumbal, lumbosakral)
- 3 Punkte – Mobile Segmente (z. B. C1–C2, lumbosakral)

2. Schmerz

- 0 Punkte – Keine Schmerzen
- 1 Punkt – Schmerz, nicht mechanisch
- 3 Punkte – Mechanischer Schmerz (z. B. belastungsabhängig, in Ruhe besser)

3. Knochenläsion

- 0 Punkte – Blastsiche Läsion
- 1 Punkt – Gemischt lytisch/blastisch
- 2 Punkte – Lytisch

4. Radiologische Ausrichtung

- 0 Punkte – Normal
- 2 Punkte – Deformiert (z. B. Kyphose, Skoliose)
- 3 Punkte – Subluxation/Translation

5. Wirbelkörperkollaps

- 0 Punkte – Kein Kollaps
- 1 Punkt – <50 % Kollaps
- 3 Punkte – >50 % Kollaps oder Plana Vertebra

6. Posteriores Wirbelsäulenbeteiligung

- 0 Punkte – Keine Beteiligung
- 1 Punkt – Beteiligung von Knochen ohne Disruption
- 3 Punkte – Disruption der hinteren Elemente (z. B. Pedikel, Lamina, Facettengelenke)

Interpretation der Gesamtpunktzahl

0–6 Punkte: Stabil

7–12 Punkte: Potenziell instabil – weitere Abklärung empfohlen

13–18 Punkte: Instabil – operative Stabilisierung in Erwägung ziehen

3 Bildgebende Verfahren

In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung des Multiplen Myeloms erzielt. Die Ganzkörper-Bildgebung spielt eine entscheidende

Rolle bei der Diagnostik, beim Staging, beim Erstellen einer Prognose und bei der Evaluierung des Therapieerfolgs (56). Die wichtigsten bildgebenden Verfahren sind das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (57).

3.1 Konventionelles Röntgen

Das konventionelle Röntgen ist das am weitesten verbreitete Verfahren. Dieses ist zudem günstig. Das MM zeigt sich durch lytische Läsionen. Dargestellt werden die langen Röhrenknochen, die Wirbelkörper, die Rippen, die Schultern, der Schädel und das Becken. Hier können sich die lytischen Läsionen gesprenkelt zeigen (58). In dieser Arbeit bezeichnen wir dies als „Schrotschuss Wirbel“. Röntgenbilder können die knöchernen Läsionen zeigen und dafür genutzt werden, früh orthopädisch zu intervenieren und gegebenenfalls eine Fraktur zu verhindern. Es zeigt sich jedoch, dass Röntgenbilder über keine hohe Sensitivität verfügen. Erst ab einer Einnahme von 50-75% des Kompakta Knochens werden die Läsionen sichtbar (59). Andere Studien zeigen, dass das MM in nur 10-20% der Fälle früh erkannt wird. Eine weitere Studie beschreibt, dass ab 30% der Einnahme der trabekulären Knochenstruktur eine Lyse beim MM sichtbar wurde (60, 61). Das konventionelle Röntgen zeigt zudem eine hohe falsch-Negativrate von ca. 30-70 % in der MM-Diagnostik, was der Tatsache geschuldet ist, dass keine großen Osteolysen vorhanden sind, so dass das MM sehr einfach mit dem Krankheitsbild der Osteoporose verwechselt werden kann (62, 63).

3.2 Niedrig-Dosis Ganzkörpercomputertomographie (NDGK-CT)

Die NDGK-CT hat das konventionelle Röntgen aufgrund ihrer deutlich höheren Sensitivität abgelöst. Studien zeigen, dass 25% der im NDGK-CT sichtbaren Osteolysen in der konventionellen Röntgenuntersuchung nicht entdeckt wurden (64, 65). Ein weiterer Vorteil ist, dass bereits ab einer Destruktion von 5% der trabekulären Knochenstruktur die Erkrankung diagnostiziert werden kann (60). Ein weiterer Vorteil der NDGK-CT liegt darin, dass unter dieser bildgebenden Kontrolle perkutane Biopsien entnommen werden können, um die Ursache der Osteolyse zu definieren. Zudem werden z.T. bereits Weichteilläsionen detektiert (67, 68). Als Nachteile zeigen sich eine etwas schlechtere Verfügbarkeit und die deutlich höheren Kosten im Vergleich zur Projektionsradiographie. Ein weiterer Vorteil ist allerdings, dass diese Untersuchung eine sehr zügige Ganzkörper-Untersuchung mit hoher Sensitivität für knöcherne Osteolysen darstellt.

3.3 Ganzkörper Magnetresonanztomographie (GK-MRT)

In einer GK-MRT zeigen sich bereits frühere Knochenmarksinfiltrationen. Hier können Krankheitssignale eines MM bereits vor einer knöchernen Infiltration wie in der Computertomographie detektiert werden. Es stellen sich 5 verschiedene Muster bei der intramedullären Beteiligung dar: Die homogene diffuse Beteiligung, eine fokale Läsion,

die Kombination aus fokaler und diffuser Beteiligung und das Salz- und Pfeffermuster sowie das normal erscheinende Knochenmark (69).

Es gibt Studien, die zeigen, dass eine MRT-Untersuchung einen hohen prognostischen Wert haben kann. Dabei zeigt sich, dass die 5-Jahres-Überlebensrate deutlich vermindert ist (70-73), wenn in einer MRT-Untersuchung 7 fokale Läsionen oder mehr gefunden werden. Die GK-MRT hat neben der Früherkennung den Vorteil, dass bei vermehrter Kontrolle ionisierende Strahlen vermieden werden können. Dies gilt besonders bei Patienten mit MGUS und SMM. Zudem kann mit der MRT-Untersuchung ein gutes Monitoring des Therapieerfolgs oder -misserfolgs erfolgen (74, 75).

3.4 Positronen-Emissions Tomographie (PET)

Die PET hat zeigt sowohl bei intra- als auch bei extramedullären Erkrankungen die metabolische Aktivität eines Tumors. Ohne eine Computertomographie mit dem Nachweis einer osteolytischen Knochendestruktion kann die Diagnose eines Multiplen Myeloms nicht gestellt werden (25, 76, 77). Wie die MRT-Untersuchung kann sie dazu beitragen die Ausgangssituation der Erkrankung mit der Situation nach der Therapie zu vergleichen (72). Die PET hat einen hohen prädektiven Wert (78, 79). Wenn SMM-Patienten im PET gefunden wurden, zeigte sich ein zeitiges Fortschreiten der Erkrankung hin zum MM.

Durch falsch positive Ergebnisse aufgrund der Koexistenz inflammatorischer oder infektiöser Erkrankungen ist die PET/CT Untersuchung in Bezug auf die Spezifität limitiert, da sie nur den erhöhten Knochenstoffwechsel ohne sicheren Nachweis eines Tumors/MM zeigt (57).

Die genannten bildgebenden Verfahren werden eingesetzt, um osteolytische Läsionen, pathologische Frakturen sowie intra- und extramedulläre Krankheitsmanifestationen zu erkennen und um das Risiko neurologischer Komplikationen, das Ansprechen auf die Therapie und die minimale Resterkrankung (MRD) zu beurteilen.

Immer mehr Einzug hält die Integration fortgeschrittener Bildanalyseverfahren, wie Radiomics und Verfahren die auf künstlicher Intelligenz (KI) beruhen. Diese bieten ein vielversprechendes Potenzial, tiefere Einblicke in das MM zu ermöglichen, indem relevante Merkmale aus MRT-, CT- und PET-Bildern extrahiert werden. Diese Innovationen könnten zur Identifizierung radiologischer Biomarker führen, die eine Vorhersage über die Krankheitsprognose und das Therapieansprechen erlauben. Noch ist weitere Forschung von Nöten, um diese innovativen Hilfsmittel in die routinemäßige klinische Praxis bei MM-Patienten vollständig zu integrieren (57).

4 Biomechanik der Wirbelsäule

In der Biomechanik der Wirbelsäule geht es um das Zusammenspiel der Knochenmorphologie von Becken und Wirbelkörpern, die Mechanik der Ligamente und der Bandscheiben, die Muskelkraft sowie um die Muskelwiderstandsfähigkeit und die Fähigkeit, Kompensationsmechanismen ausführen zu können.

Für die Wirbelsäulenchirurgie und die Auswirkung von Frakturen mit entsprechender Veränderung der Form der Wirbelsäule ist unter anderem die sogenannte „sagittale Balance“ von Bedeutung. Diese wird nachfolgend beschrieben und erläutert.

Hasegawa und Dubousset 2022 (80) beschreiben in ihrem „Cone of economy“ die Entwicklung zur Zweibeinigkeit des Menschen. Er schildert die Vor- und Nachteile der Zweibeinigkeit gegenüber der Vierbeinigkeit. Zudem erklärt er das notwendige Zusammenspiel der optimalen Krümmungen aus Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule im Einklang mit dem Becken (81).

Duval-Beaupère et al. 1992 (82) beschreiben die pelvinen Parameter. Diese beinhalten den „*sacral slope*“ (SS), welcher den Winkel zwischen einer Deckplattenparallelen des ersten Sakralwirbel und der Horizontalen bildet.

Des Weiteren wird der „*pelvic tilt*“ (PT) beschrieben. Dieser Winkel wird aus einer Verbindungslinie des Hüftkopfszentrums zur Mitte des Sakrumplateaus und einer Senkrechten gebildet.

Schließlich wird die „*pelvic incidence*“ (PI) beschrieben. Dieser Winkel bildet sich aus der Verbindungslinie des Hüftkopfszentrums zur Mitte des Sakrumplateaus und einer Linie, die im rechten Winkel zur Deckplatte SWK 1 steht.

Die PI stellt nach Angaben von Duval-Beaupère et al 1992 (82) ein Maß für das Leben dar. Die beiden weiteren Parameter PT und SS ergeben zusammen die PI und bestimmen somit die Stellung des Beckens im Raum. Dubousset beschreibt das Becken als „*pelvic vertebra*“ den sogenannten 1. Wirbel, der die Stellung der Wirbelsäule deutlich beeinflusst. Roussouly et. al, 2005 beschreiben vier verschiedene Formtypen der Wirbelsäule, bei denen die PI von 35° bis über 85° variieren kann. Da die PI beim Individuum immer gleichbleibt, variieren nur die Parameter PT und SS. Hieraus hat sich folgende Formel ergeben:

$$PI = PT + SS$$

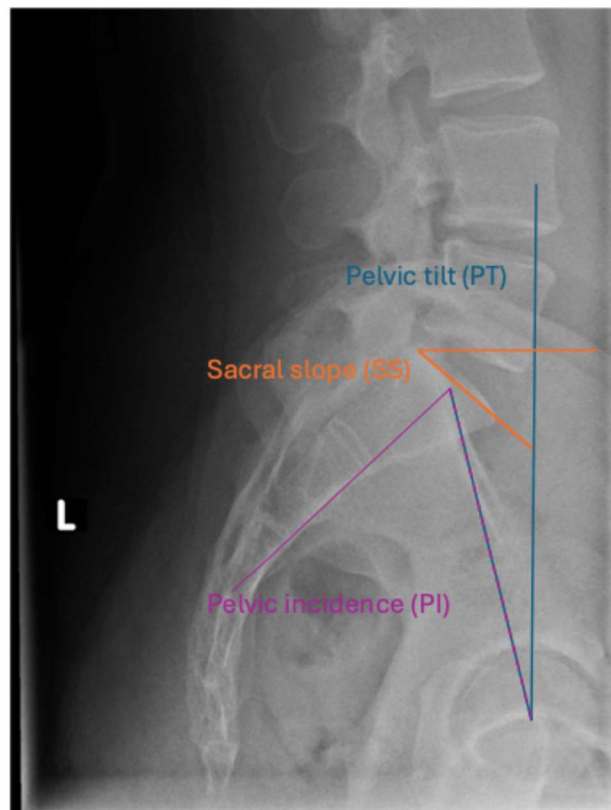


Abb. 9 Spinopelvine Parameter angelehnt an Duval-Beaupere et al. 1992

Zusätzlich zu den drei pelvinen Parametern müssen auch drei spinale Parameter beachtet werden:

1. Die lumbale Lordose (LL) hat ihre Winkelbildung aus der Deckplatte SWK 1 bis zum Umschwung der Lordose in die Kyphose oder alternativ bis zur Deckplatte LWK1
2. Die thorakale Kyphose (TK) erhält den Winkel aus der Grundplatte BWK 12 bis zur Deckplatte BWK 4.
3. Die cervicale Lordose (CL) bemisst den Winkel aus der Grundplatte BWK1 zu HWK1

4-Typen nach Roussouly (83):

Typ 1

Hier beträgt der *sacral slope* weniger als 35 Grad. Der distale Bogen der lumbalen Lordose ist kaum vorhanden, der Apex der Lordose ist kaudal lokalisiert in der Nähe von LWK 5, und die lumbale Lordose ist durch den proximalen Bogen repräsentiert. Die lumbale Lordose ist kurz und die Kyphose langbogig. Dieser Typ wird definiert als eine nicht harmonische Wirbelsäule mit thorakolumbaler Kyphose und kurzer tiefer Hyperlordose. Er kommt nur in ca. 5% der Bevölkerung vor.

Typ 2

Hier ist der *sacral slope* auch unter 35 Grad. Es zeigt sich aber eine lange, flache Lordose mit einer korrespondierenden langen, flachen Kyphose. Dieser Typ wird auch als harmonischer Flachrücken bezeichnet. Etwa 25% der Bevölkerung repräsentieren diesen Typ.

Typ 3

Dieser Typ zeigt eine Harmonie zwischen lumbaler Lordose und thorakaler Kyphose. Der *sacral slope* liegt zwischen 35-45 Grad. Ca. 60% der Bevölkerung zeigen diesen Typ. Biomechanisch wird dieser auch als gesunder Typ bezeichnet.

Typ 4

Der *sacral slope* beträgt über 45 Grad. Es zeigen sich z.T. sehr hohe PI-Werte mit einer großen lumbalen Lordose die bis in die thorakale Wirbelsäule hineinreicht. In der Bevölkerung haben ca. 15% diesen Typ, der oft eine ausgeprägte lumbale Muskulatur zeigt.

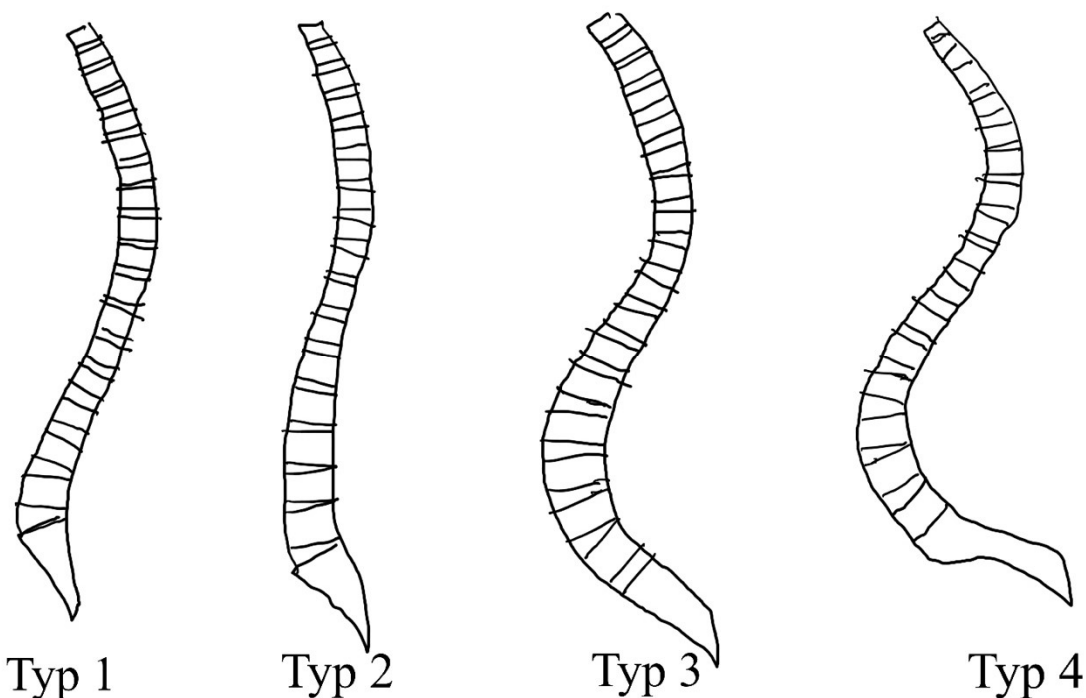


Abb. 10 Die Formtypen der Wirbelsäule gemäß der Klassifikation von Roussouly (83)

4.1 Sagittale Balance

Die sagittale Balance spielt eine wichtige Rolle in der Statik des Menschen und eine entscheidende bei chronischen Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule.

Veränderungen an der Wirbelsäule, sei es degenerativer-, traumatischer- oder erkrankungsbedingter Natur, gehen meist mit einem Höhenverlust der ventralen Säule einher. Dieser Verlust kann entweder degenerativer Natur (abnehmende Bandscheibenhöhen) sein oder durch eine (traumatische) WKF, durch Erkrankungen wie der Osteoporose oder tumorbedingt (z.B. MM) verursacht werden. Folge ist der Verlust der Lordose und die Zunahme der Kyphose. (81).

Abb. 11 zeigt, dass bereits minimale Verlagerungen des Körperschwerpunkts zu einer deutlichen Mehrbelastung der Wirbelsäule und einzelner Segmente führen. Dadurch kann es zu weiteren pathologischen Veränderungen kommen, die häufig zu einer Deformierung der Wirbelsäule führen. Dies zeigt die Wichtigkeit der sagittalen Balance. Bei einem nicht balancierten Profil kommt es zu einer deutlichen Mehrbelastung im Bereich der knöchernen, ligamentären und muskulären Strukturen.

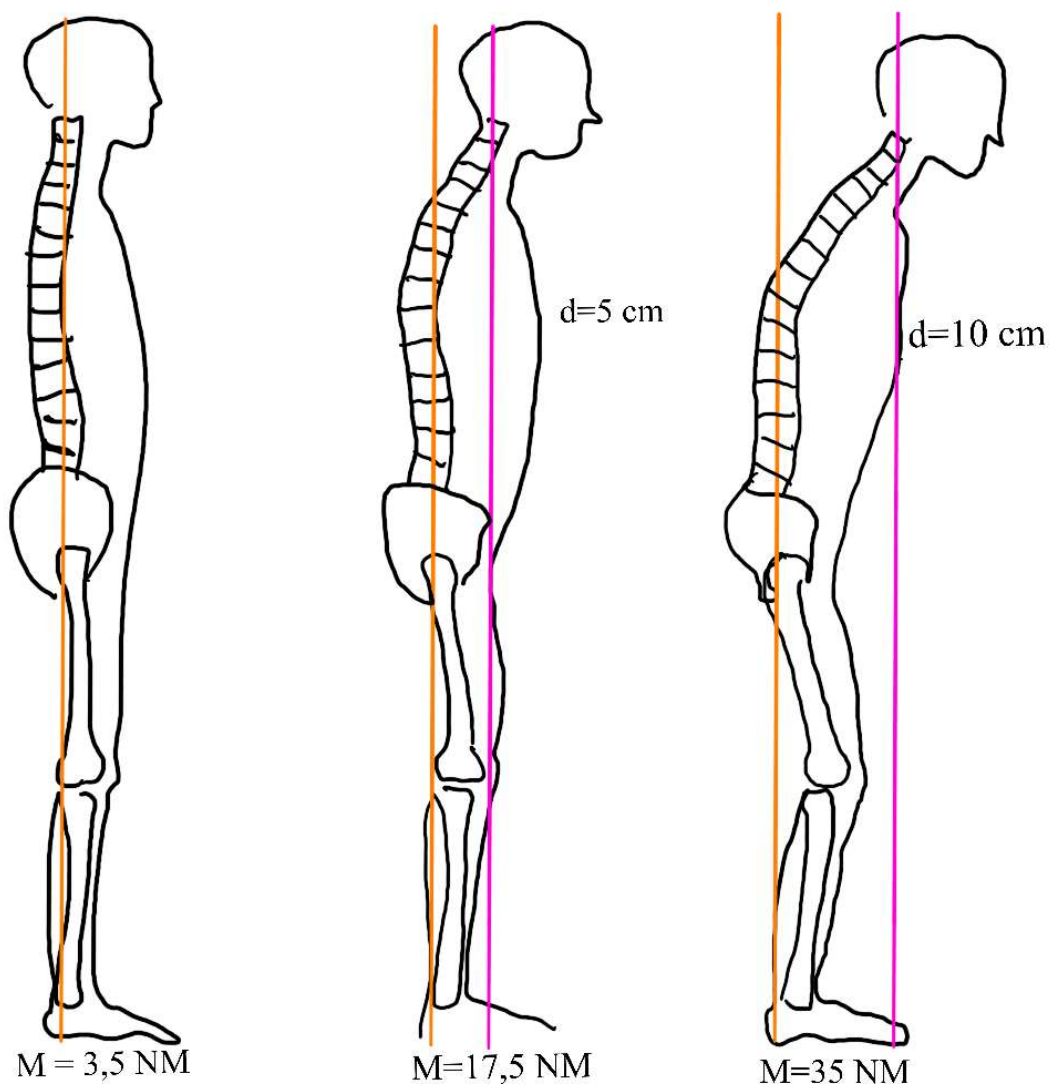


Abb. 11 Angelehnt an das Modell aus (81), wird die erhebliche Mehrbelastung dargestellt bei einem Abweichen von der Gravitationslinie.

Weitere Wichtige Parameter für die Balance im Bereich der Wirbelsäule stellen das C 7 Lot (C-7 *plumb-line*, C7-PL) dar gemeinsam mit der Sagittalen vertikalen Achse. Die C-7 PL beschreibt eine vertikale Linie vom siebten Halswirbelkörper nach kaudal. Diese sollte bei einer balancierten Wirbelsäule die hintere Kante des Sakrum-Plateaus anschneiden (84).

Des weiteren bildet die sagittale vertikale Achse (SVA) die Distanz der Linie der C7-PL zur Hinterkante des Sakrum-Plateaus. Diese Distanz sollte 5 Zentimeter nicht überschreiten. (84)

Fällt das Lot weiter als 5 cm vor die Hinterkante von SWK 1, aber hinter den Femurkopf, spricht man von einer positiven sagittalen Balance (84). Glassmann et al. 2005 (85) beschreiben den Fall des C7-Lots mehr als 5 cm vor die Hinterkante des Sakrums und vor die Femurköpfe als dekompenzierte sagittale Balance. (Siehe Abb. 12)

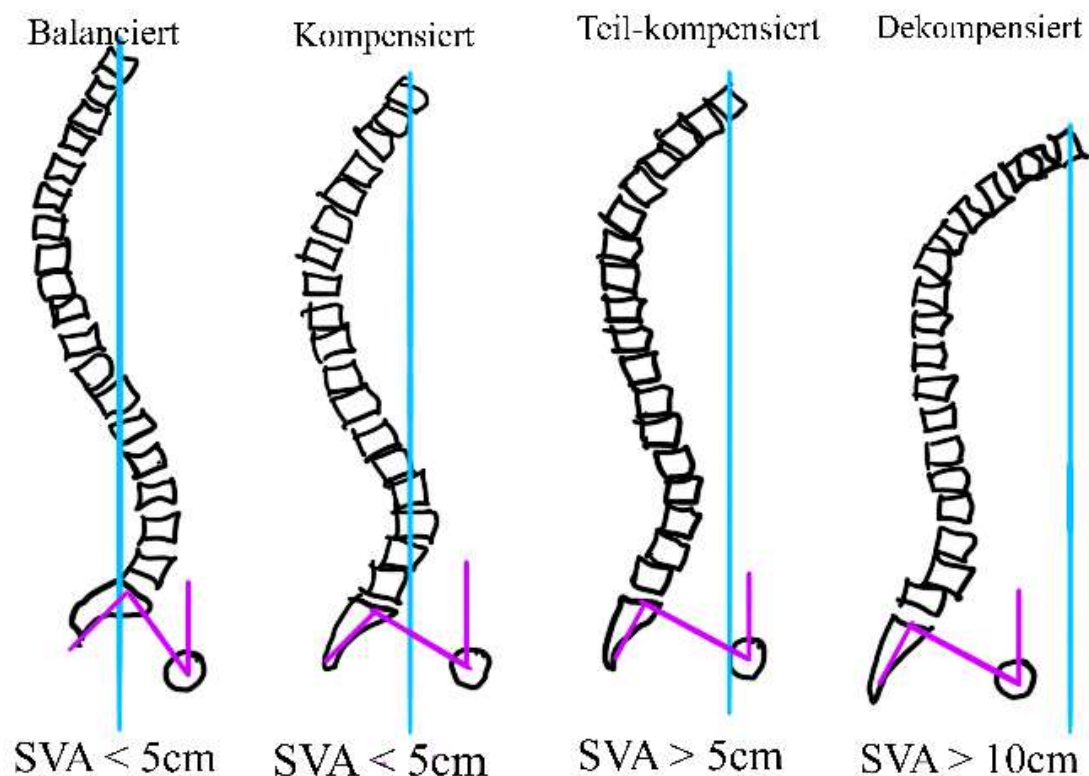


Abb. 12 Kompensationsmechanismen der Wirbelsäule (angelehnt an den Artikel aus *Compensatory Mechanisms Contributing to the Maintenance of Sagittal Balance in Degenerative Diseases of the Lumbar Spine*, pp 725–737)

4.1.1 Korrekturmessung

Um die Dysbalance zu korrigieren, entwickelte die Arbeitsgruppe um Le Huec et al. 2011 (86) eine Korrekturmethode, welche sie als „*Full balance integrated*“ bezeichnete (FBI). Diese berücksichtigt alle Ebenen, die für die sagittale Balance von Wichtigkeit sind. Die drei wichtigsten Parameter stellen der C7-Translationswinkel (C7-TA), der Femurflexionswinkel im Stand (FOA) und der Winkel der Kompensation bei pathologischem PT (PTCA) dar.

C 7-TA: Dieser Winkel wird aus einer vertikalen Linie vom Sakrum nach kranial gebildet, welche an der Spitze den gewünschten Punkt von C7 zeigt. Von diesem Punkt wird eine Linie auf den Apex-Wirbelkörper der lumbalen Lordose gezogen und anschließend mit dem realen C7 Wirbel verbunden.

FOA: Hierzu braucht es 10 cm des Femurs im Röntgenbild (eine Wirbelsäulenganzaufnahme). Der Winkel bildet sich aus der Femurachse und einer vertikalen Linie.

PTCA: Hat der PT einen Winkel zwischen 15° und 25° , beträgt der PTCA = 5° . Bei einem Wert von $> 25^\circ$ ist der PTCA = 10°

Um den Korrekturwinkel (KW) zu messen, entstand folgende Formel:

$$\text{KW} = \text{C 7-TA} + \text{FOA} + \text{PTCA}$$

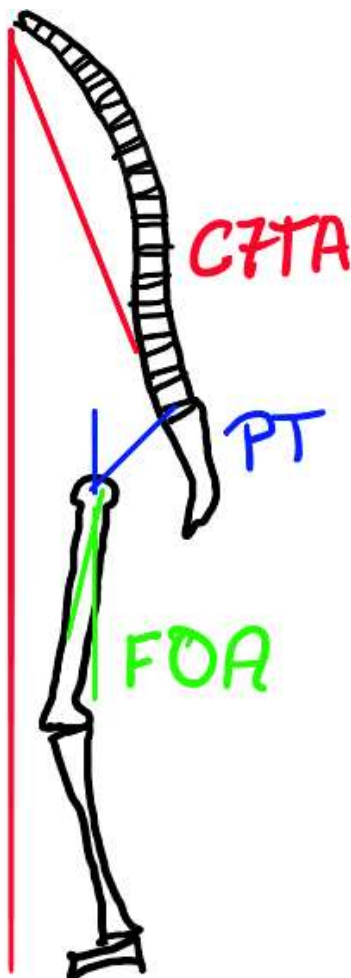


Abb. 13 Bestimmung des Korrekturausmaßes gemäß der FBI Methode von Le Huec (nach Le Huec et al. 2011a) PT = pelvic tilt, C 7-TA = C7 Translation, FOA = Femurflexionswinkel im Stand

4.2 Therapieoptionen

Kommt es zu einer Dysbalance der Wirbelsäule bei einer Wirbelkörperfraktur aufgrund einer Osteolyse oder einer verminderten Knochenqualität, braucht es verschiedene Therapieoptionen, um dem Individuum eine adäquate Therapie zur Verbesserung seiner Lebensqualität zukommen lassen zu können.

In der Regel erfolgt die Behandlung des Multiplen Myeloms hauptsächlich durch eine Reihe systemischer Kombinationstherapien. Da es sich in unserem Fall um das Frakturrisiko von Wirbelkörpern bei Patienten mit einem MM handelt, soll in dieser Arbeit therapeutisch auf die Therapien eingegangen werden, die eine Fraktur verhindern oder bei bereits vorhandener Fraktur zu einer Schmerzlinderung und Besserung der Lebensqualität führen sollen.

4.2.1 Korsetttherapie

Bei Wirbelkörperfrakturen kommt es am häufigsten zu einer Höhenminderung der ventralen Säule der Wirbelsäule. Dies führt zu einer vermehrten Kyphosierung, was einer verstärkten strukturellen Vorneigung der Wirbelsäule entspricht. Dies hat z.T. starke Nebenwirkungen wie z.B. eine verminderte Kraft im Bereich der Rumpfmuskulatur. Weiterhin treten Müdigkeit, chronische Schmerzen und Einschränkung der Lungenfunktion auf. Zusätzlich können aufgrund der Beschwerden Depressionen entstehen. Dadurch kommt es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (87, 88).

Rückenorthesen können in der akuten wie in der subakuten Phase nach einer Wirbelkörperfraktur bei Osteoporose eingesetzt werden, aber auch bei einem längerfristigen Prozess in der Rehabilitation (89). Durch Rückenorthesen wird versucht eine Schmerzlinderung, eine Verbesserung der Körperhaltung, und eine Steigerung der Leistungsfähigkeit zu generieren (89, 90, 91, 92, 93). Orthesen werden zwischen 2 und 3 Monaten verordnet mit einer täglichen Tragedauer von 2-4 Stunden. Durch die Aufrichtung der Körperhaltung kommt es zu einer Entlastung des frakturierten Wirbelkörpers und der ventralen Säule und somit zu einer Schmerzlinderung. Durch die Entlastung des Wirbelkörpers kann es zu einer Frakturheilung in optimierter Form des Wirbelkörpers kommen und zu einer Verbesserung der Mobilität des Patienten. Durch die Schmerzlinderung wird zudem ein Trainingseffekt für die Rumpfmuskulatur erzielt (87). Durch die Reduktion der Hyperkyphose wird die Standfestigkeit und das Gleichgewicht verbessert. Dies führt zu einer verminderten Sturzneigung der Patienten und somit zu einer Reduktion der Rate an weiteren Frakturen (90, 91).

Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Orthesen. Hierzu gehören starre, halbstarre und flexible Orthesen.

Die starren Orthesen werden i.d.R. maßgeschneidert und exakt für die Region der Wirbelsäule eingesetzt, für die sie gebraucht werden. Ihr Vorteil liegt in der größtmöglichen Entlastung der frakturierten Wirbelkörper und generiert somit eine bestmögliche konservative Frakturheilung. Sie verfügen jedoch über einen geringen Tragekomfort und schränken zusätzlich die Lungenfunktion ein. Dies führt zu einer geringen Compliance. (93, 94)

Halbstarre Orthesen, wie z.B. das Spinomed-Mieder, setzen globaler an, indem sie über einen Rucksackmechanismus die Wirbelsäule ganz allgemein aufrichten. Sie werden also nicht an eine bestimmte Region angepasst. Auch diese Orthesen führen zu einer Entlastung, haben jedoch den zusätzlichen Effekt, die Rumpfmuskulatur zu aktivieren und damit durch Biofeedback die Wirbelsäule aufzurichten. (90, 91, 94)

Die flexiblen Orthesen (als Unterwäsche getragen) haben eine weniger aufrichtende Wirkung im Bereich der Wirbelsäule und führen zu weniger Entlastung der Vorderkanten und einer geringeren Aufrichtung der Kyphosierung. Diese Orthesen ermöglichen aber eine deutliche Mobilisierung der Rumpfmuskulatur und führen somit sekundär zu einer Aufrichtung im Bereich der Wirbelsäule. Hier kommt es zur größten Aktivierung des Biofeedbacks (87).



Abb. 14 Beispiel einer halbstarren Rucksackorthese

4.2.2 Strahlentherapie

Ca. 40% aller Patienten mit einem Multiplen Myelom benötigen eine Strahlentherapie im Krankheitsverlauf. Die Strahlentherapie hat meist palliative Ziele wie die Schmerzlinderung oder die Prävention einer Fraktur. Durch verschiedene Konzepte in der Radiotherapie, bedingt durch die Dosis und die Dauer der Therapie, kann diese an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden (96).

Zur besseren Beurteilung von Skelettkomplikationen ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten und Orthopäden von besonderer Bedeutung. Da weitere Therapieoptionen, wie die bereits beschriebene Korsetttherapie, die medikamentöse Therapie oder eine interventionelle Therapie, wie eine Kyphoplastie, Vertebroplastie, oder eine interne Fixierung in Form einer Spondylodese in Frage kommen, ist es für den Patienten von Vorteil, interdisziplinär Risiken und Nutzen abzuwägen, um ein individuelles Therapiekonzept zu erstellen.

Neben der medikamentösen Therapie mit Analgetika und Bisphosphonaten bewirkt die Radiotherapie (RT) eine Schmerzlinderung. Bei 85-91% der Patienten tritt eine Schmerzlinderung ein, bei über 50% kommt es sogar zu einer kompletten Schmerzreduktion, so dass eine analgetische Therapie im Verlauf wieder reduziert werden kann. (97, 98, 99)

Ein positiver Effekt der RT ist, dass die Schmerzreduktion zeitnah nach wenigen Sitzungen auftritt, (98). Bei der Wahl der Dosis und des Zeitintervalls der RT ist der Allgemeinzustand der Patienten von entscheidender Bedeutung. Für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und höherer Lebenserwartung ist ein längeres Bestrahlungsschema (z.B. 10 x 3 Gy oder 20 x 2Gy) zu bevorzugen. Bei Patienten mit einer verringerten Lebenserwartung sollten kürze Bestrahlungen (z.B. 1 x 8Gy oder 5 x 4 Gy) erfolgen, welche auch zu einer ausreichenden Schmerzlinderung führen (98).

Eine Beziehung zwischen der Dosis und ihrer Wirkung auf das Ansprechen des Schmerzes wurde bisher nicht nachgewiesen. (99, 100). Nachgewiesen werden konnte das die RT einen die Knochensubstanz stabilisierenden Effekt hat. Dieser entsteht durch eine Verbesserung der Rekalzifizierung bei ca. 50% der bestrahlten Läsionen (97, 101). Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der Inzidenz von weiteren Frakturen (102). Lang K et al. 2017 bestätigen den Stellenwert einer stabilisierenden RT, da nach den von ihnen gefundenen Ergebnissen 6 Monate nach RT die initial als instabil gewerteten Wirbelsäulenhäsionen als stabil galten.

4.2.3 Vertebroplastie und Kyphoplastie

Die Vertebroplastie (VP) und die Kyphoplastie (KP) werden gemeinsam mit perkutanen Implantationstechniken unter dem Begriff Wirbelaugmentation zusammengefasst („vertebral augmentation procedure“, VAP) (103, 104, 105).

Kommt es zu einem Versagen der konservativen Therapie (analgetische Therapie, Korsetttherapie und Therapie mit Bisphosphonaten), kann das therapeutische Vorgehen mittels der VAP angedacht werden. Bei allen Verfahren benötigt der Operateur eine Bildgebung. Hier können ein mobiler C-Bogen, eine CT oder die Verwendung einer Mono- bzw. biplanaren Durchleuchtungs- bzw. Angiographie-Anlage genutzt werden. CT und Angiographie sowie das Conebeam-CT bieten durch ihre Bildqualität Vorteile gegenüber dem C-Bogen, besonders bei der Durchführung komplexer Eingriffe, wie z.B. bei anatomischer Destruktion eines Wirbelkörpers durch einen Tumor (106, 107). Darüber hinaus können Zementaustritte besser beurteilt werden (104).

Die VP wurde erstmals 1984 von Galibert und Deramond beschrieben (108). Technisch erfolgt über einen perkutanen Zugang über die Pedikel das Einführen einer Hohlzylinder durch einen Trokar in den betroffenen Wirbelkörper. Dies kann bilateral oder unilateral erfolgen. Anschließend wird nach Kontrolle der korrekten Platzierung der Hohlzylinder niedrig-visköser Knochenzement in den Wirbelkörper injiziert. Dabei kommt es auf den

ausgeübten Druck an. Dieser bestimmt zum einen die Verteilung und zum anderen das Risiko, mit dem es zu Zementparavasaten kommen kann.

Es wurde vermehrt beobachtet, dass es nach Aushärtung des Knochenzements zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzbeschwerden kommt. Pathophysiologisch kann dies nicht detailliert erklärt werden. Es wird vermutet, dass durch das Aushärten weniger Mikrobewegungen in den Trabekelstrukturen erfolgen oder durch die thermische Reaktion Nervenenden und das Periost beruhigt werden. (109)

1998 wurde erstmals die KP bzw. die Ballonkyphoplastie (BKP) beschrieben. Dieses Verfahren wurde entwickelt, um dem gesinterten Wirbelkörper mehr Höhe zu verleihen. Hierbei wird perkutan, transpedikulär vorgegangen. Auch hier wird z.B. ein Arbeitstroker eingebracht. Über diesen erfolgt anschließend das Einbringen eines Bohrers bis in den WK hinein. Anschließend wird uni- oder bilateral ein sogenannter Kyphoplastieballon eingebracht. Dieser wird unter radiologischer Kontrolle mit Kontrastmittel aufgebläht, um die Deck- und Grundplatte des betroffenen WK seitengleich wieder anzuheben. Anschließend werden die Kyphoplastieballone wieder entfernt und der vorbereitete Hohlraum mit viskösem Zement aufgefüllt. Der Vorteil hierbei ist, dass der Zement ohne Druck eingebracht werden kann. Dies führt zu weniger Zementparavasat. Vermutet wird als Nachteil, dass beim Aufblähen der Ballone vermehrte Frakturen entstehen und nach Entfernen der Ballone Deck- und /oder Grundplatte zusammenfallen können. (110)

Perkutane Implantationstechniken sind eine Weiterentwicklung der BKP. Hierbei werden Implantate, die ähnliche Eigenschaften wie z.B. ein Wagenheber, haben, in den WK eingebracht, bevor es zur Injektion des Knochenzements kommt. Diese Implantate haben die Funktion, Grund- und Deckplatte aufzurichten und so lange aufgerichtet zu halten, bis sich der Zement in dem WK verteilt hat.

Die Komplikationsrate bei den oben genannten Verfahren liegt bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen zwischen weniger als 1 % bis zu 4 %. Bei malignen Läsionen ist die Komplikationsrate mit 11 % deutlich höher. Die häufigste Komplikation war ein Zementparavasat, welches jedoch meist asymptomatisch war. Die klinisch relevanten Komplikationen liegen bei weniger als 1 %. Trotz allem muss bei Frakturen abgewogen werden, ob und wann ein operativer Eingriff erfolgen soll. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob nach drei oder sechs Wochen bei frustraner Schmerztherapie eine VP oder KP in Erwägung gezogen werden soll. (105, 111, 112, 113)

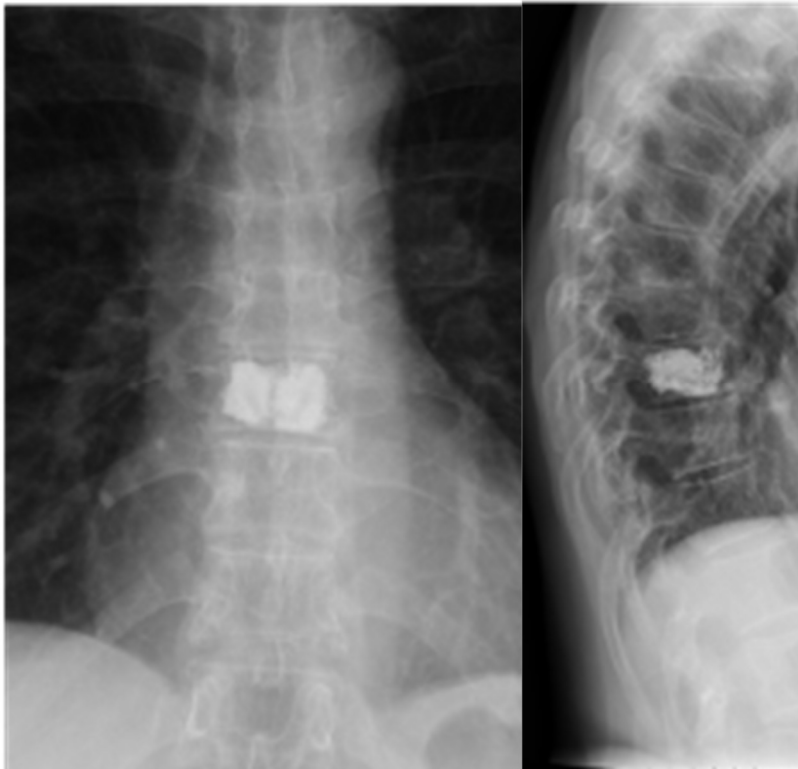


Abb. 15 Beispiel einer Kyphoplastie BWK 9

4.2.4 Stabilisierung mittels Spondylodese

Die sagittale Balance ist ein entscheidendes Kriterium für den langfristigen Therapieerfolg bei der Behandlung von Wirbelkörperfrakturen. So steigt das relative Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen an, je mehr Wirbelkörper in kyphotischer Fehlstellung ausheilen. Bereits bei drei fehlverheilten Wirbelkörperfrakturen steigt das relative Risiko, eine Folgefraktur zu erleiden, um das 23-Fache (114).

Biomechanische Messungen zeigen eine signifikant niedrigere Versagenslast und Steifigkeit als Folge von Keilfrakturen mit kyphotischer Fehlstellung von 20° (115). Eine zunehmende Kyphose reduziert die Mobilität und erhöht die Sturzgefahr (116). Dementsprechend ist durch eine operative Therapiestrategie neben der Schmerzreduktion eine dauerhafte Wiederherstellung des sagittalen Profils wünschenswert (117).

Zeigen sich, wie bereits oben beschrieben, instabile Wirbelkörperfrakturen, muss die Durchführung einer Spondylodese diskutiert werden. Hierbei ist die perkutane Spondylodese aufgrund der erniedrigten Zugangsmortalität gegenüber der offenen Spondylodese zu bevorzugen. Dieses Vorgehen sollte durch eine geeignete Bildgebung (CT, MRT und Röntgen) indiziert und geplant werden. Mittels der OF-Klassifikation kann die Indikation zur operativen Versorgung gestellt werden.

Die perkutane Spondylodese wird klassisch unter C-Bogen-Kontrolle durchgeführt (Die Navigation und die robotisch assistierte Navigation erhalten immer mehr Einzug, um die Komplikationsrate zu verringern). Hierbei werden 1 bis 2 cm lange perkutane Schnittinzisionen über den Pedikeln durchgeführt. Anschließend erfolgt das Einbringen einer Jamshidi-Nadel in den Pedikel unter Röntgenkontrolle in 2 Ebenen. Anschließend erfolgt in Seldinger-Technik das Einbringen eines Führungsdrahtes. Nach Überprüfung

auf korrekte Lage des Seldingerdrahtes erfolgt das Einbringen der zuvor ausgemessenen Pedikel-Schraube. An dieser Schraube ist ein sogenannter Turm befestigt. Dieser ermöglicht im weiteren Verlauf das Einlegen der Verbindungsstäbe und das Ausüben einer Distraction oder Kompression im Bereich der Wirbelsegmente. Wenn fenestrierte Schrauben bei fulminanter Osteoporose benutzt werden, kann über die Türme eine Zementaugmentation der Schrauben durchgeführt werden. Über die Türme werden die Deckel eingebracht, um mit einem Drehmoment abschließend die Segmente über die Stäbe miteinander zu fixieren. Über dieses Konstrukt kann die Wirbelsäule aufgerichtet werden, und es kommt in dem betroffenen Segment durch die Entlastung des betroffenen Wirbelkörpers zu einer Schmerzlinderung. (118)

Um auch eine ventrale Stabilität zu erreichen, kann ein hybrides Vorgehen erfolgen. Dabei wird der betroffene Wirbelkörper, wenn dieser nicht instabil, sondern zu stark gesintert ist, zusätzlich mittels KP aufgerichtet und stabilisiert.

Bei einem instabilen Wirbelkörper kann beim jüngeren Patienten eine ventrale Gegenstabilisierung durch einen Wirbelkörperersatz erfolgen (117).



Abb. 16 360° Versorgung bei einer 74 jährigen Frau durch zementaugmentierte perkutane Instrumentierung und Wirbelkörperersatz

5 Statistik

5.1 Methodisches Vorgehen

Wir führten eine Analyse konsekutiver Patienten durch, die in einer einzelnen Institution wegen Multiplen Myeloms behandelt wurden. Onkologische und klinische Daten wie Alter, Geschlecht und Klassifikation des MM wurden von Januar 2006 bis Dezember 2015 prospektiv in unserem hämatologisch-onkologischen Institut erfasst. Für diese Untersuchung fügten wir retrospektiv radiologische Daten hinzu, die zwar in der Datenbank unserer Institution dokumentiert, aber nicht primär mit der klinischen Datenbank verknüpft waren. Alle eingeschlossenen Patienten wurden nach Bestätigung der Diagnose mit demselben chemotherapeutischen Konzept behandelt (Hochdosis-Chemotherapie), um ein Bias durch unterschiedliche Therapieformen auszuschließen.

Anhand einer Power Analyse wurde geplant mindestens 150 Patienten in die Studie zu inkludieren, die wegen eines Multiplen Myeloms mit Wirbelsäulenmetastasen im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Diese wurden mittel Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

Einschlusskriterien

- Diagnose eines Multiplen Myeloms anhand der CRAB-Kriterien
- Patienten welche mittels hochdosischemotherapie in der Klinik für Hämatoonkologie behandelt wurden.
- Mindestens eine Wirbelsäulenosteolyse mit Befall von mindestens 10% des Wirbelkörpers
- Vorhandensein von Schichtbildaufnahmen (CT-Bilder) der betroffenen Wirbelkörper
- Follow Up von mindestens 6 Monaten

Ausschlusskriterien

- Wirbelkörperfraktur welche nicht durch eine Metastase des Multiplen Myeloms herrührt.
- Lebenserwartung < 3 Monate
- Alter unter 18 Jahren und über 75 Jahren
- Patienten mit nicht frakturbedingter Bettlägerigkeit

5.1.1 Statistische Auswertung

Die Osteolysen der Wirbelkörper wurden in Gruppen aufgeteilt:

1. Weniger als 30% des Volumens des Wirbelkörpers
2. 30 – 60% des Volumens des Wirbelkörpers
3. Mehr als 60% des Volumens des Wirbelkörpers.

4. Zusätzlich wird eine Subgruppenanalyse durchgeführt für Wirbelkörper bei denen mehr als 50% der Masse durch die Osteolyse betroffen ist, bei denen mindestens ein Pedikels oder die Pedikelbasis betroffen ist.

Der Vergleich der Gruppen erfolgt mittels Chi – Quadrat Tests, weiterhin wird eine Regressionsanalyse durchgeführt. Für die übrigen Parameter werden deskriptive Daten analysiert.

5.2 Material und Methoden

Nach Analyse von 693 Patienten wurden – nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien – 158 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Die Osteolysen wurden anhand von CT-Bildern ausgemessen und ausgewertet. Die Auswertung wurde mit Hilfe des Sectra IDS 7 PACS Programmes durchgeführt. Anhand der CT-Bilder wurden sowohl der Lordose- als auch der Kyphosewinkel bestimmt (siehe Abb. 17). Deskriptive Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben.

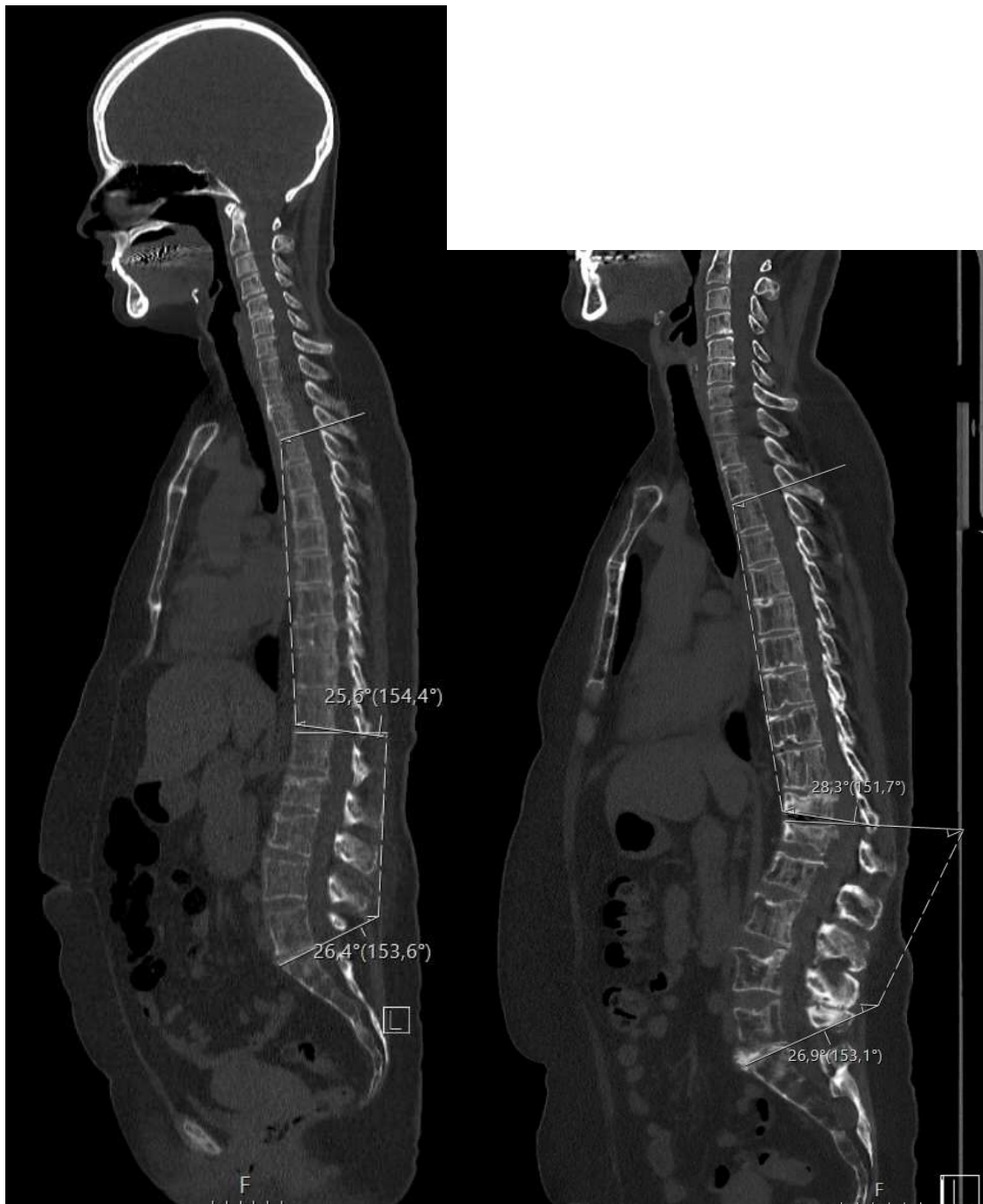


Abb. 17 Zunahme der Kyphose bei Sinterung der Wirbelkörper BWK 12 und LWK 1

Insgesamt wurden 474 Wirbelkörper analysiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 71,8 Monate (SD 43,6), das mittlere Alter 67 Jahre (SD 11). Klinische und radiologische Parameter wie das Metastasenvolumen, der Frakturtyp, die Lendenlordose und die thorakale Kyphose wurden erfasst.

Zum Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung waren 40 der 158 Patienten bereits verstorben.

Insgesamt wurden 43 Patienten einem operativen Eingriff unterzogen. Diese 43 Eingriffe teilten sich in 8 Vertebroplastien, 18 Instrumentierte Spondylodesen, 3 Dekompressionsoperationen, 12 Kyphoplastien und 2 Wirbelkörperersatz auf.

Wir stellten fest, dass die Kyphoseprogression() 4,9 (9,3) Grad betrug. Eine Frakturprogression (weitere Höhenminderung eines Wirbelkörpers welche auch als Nachsinterung beschrieben wird) wurde in 5,3 % aller betroffenen Wirbelkörper beobachtet. Das mittlere Metastasenvolumen lag bei 7,5 (6,4) cm³.

Die befallenen Wirbelkörper wurden unter Zuhilfenahme der CT-Bildgebung anhand der OF-Klassifikation beurteilt und eingeteilt. Siehe Tabelle.....

Klasse 1	22 Patienten (14,6 %)
Klasse 2	31 Patienten (20,5 %)
Klasse 3	44 Patienten (29,1 %)
Klasse 4	54 Patienten (35,8 %)

Tabelle 10 Verteilung nach der OF-Klassifikation

Die Mehrzahl der Patienten gehörte zu den Klassen 3 und 4, was auf eine hohe Krankheitslast in der untersuchten Kohorte hinweist.

Der **SINS-Score** zur Beurteilung des Risikos einer spinalen Instabilität betrug im Mittel 5,1 (SD 2,1; Spannweite: 1–12). Die meisten Patienten befanden sich im moderaten Risikobereich, ein kleinerer Teil im Niedrig- bzw. Hochrisikobereich (Abb.18).

Relationship between Fracture_SINS_1_A and Primary_Fracture_Progression

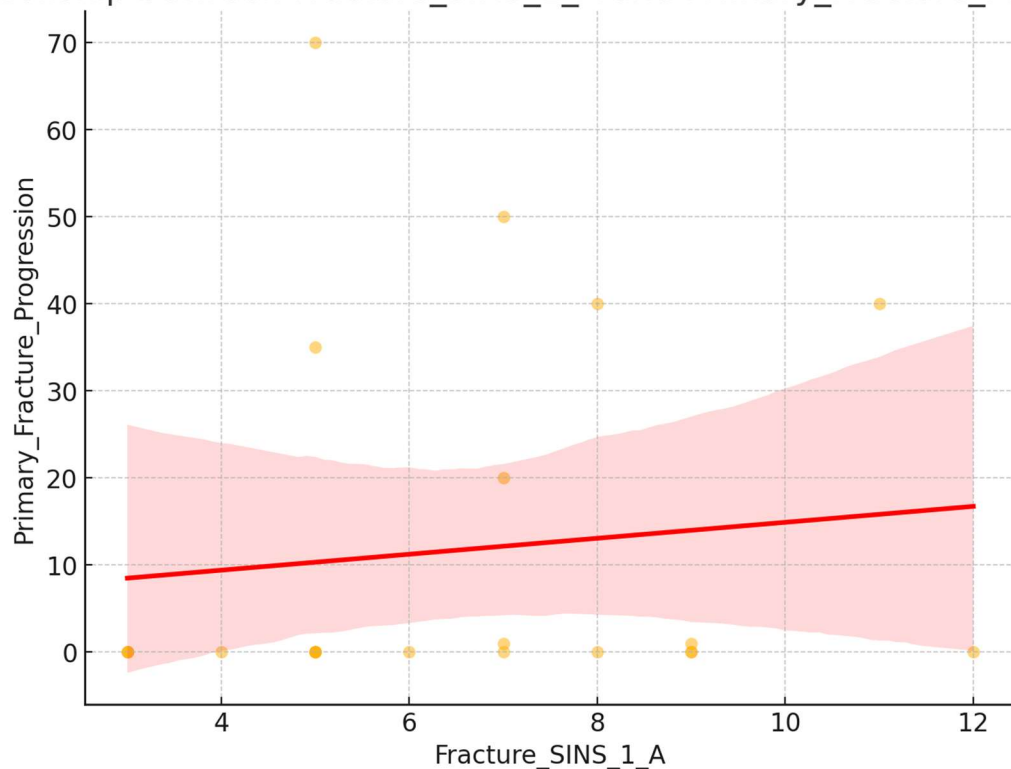


Abb. 18 Zusammenhang zwischen der Frakturprogression primärer Frakturen und dem SINS-Score

Der „**Schrotschuss-Wirbelkörper**“ wurde bei 22 Patienten (14,6 %) beobachtet.

Multiple Osteolysen wurden bei 126 Patienten (83,4 %) festgestellt. Osteolysen in mehr als 3 Wirbelkörpern wurden bei 107 Patienten (70,9 %) dokumentiert. Instabile Frakturen (nach AO-Klassifikation) traten bei 50 Patienten (33,1 %) auf. Primäre neurologische Defizite wurden bei 6 Patienten (4,0 %) erfasst. Eine **Bisphosphonat-Therapie** war bei 74 Patienten (49,0 %) dokumentiert.

5.3 Statistische Analyse

Für die Analysen haben wir einen Bayes'scher Modellansatz gewählt, da dieser eine flexible Modellierung komplexer Zusammenhänge erlaubt und Unsicherheit in den Schätzungen direkt in Form von Wahrscheinlichkeiten ausdrückt. Dies bietet den Vorteil, dass Vorwissen über Parameter mittels Priors berücksichtigt werden können und die Ergebnisse dadurch stabiler und aussagekräftiger sind als in klassischen frequentistischen Verfahren.

Die statistischen Analysen wurden mit dem R-Paket *brms* unter Verwendung einer Bayes'schen Modellierung durchgeführt. Für binäre Zielgrößen, wie beispielsweise das

Auftreten einer Fraktur, kam ein Bernoulli-Modell mit logit-Linkfunktion zum Einsatz. Kontinuierliche Outcomes, wie etwa die Progression der Kyphose, wurden mit einem Gauß'schen Modell analysiert.

Als Priors wurden für Interzept und Regressionskoeffizienten Normalverteilungen mit Mittelwert 0 und Standardabweichung 10 spezifiziert. Für die Residualstandardabweichung wurde eine Student-t-Verteilung mit drei Freiheitsgraden ($v=3$), mit dem Mittelwert 0 und dem Skalenparameter 10 gewählt, um eine robuste Modellierung zu gewährleisten. Die Schätzungen erfolgten mittels Markov-Chain-Monte-Carlo (MCMC) mit vier unabhängigen Ketten à 2000 Iterationen, wovon jeweils die ersten 500 Iterationen als Aufwärmphase verworfen wurden. Die Konvergenz der Modelle wurde anhand von R-hat-Werten nahe 1,0 sowie effektiven Stichprobengrößen überprüft und bestätigt.

Um ein Ergebnis zu erhalten wurden Mittelwerte sowie 95%-Kreditibilitätsintervalle (CrI) angegeben. Ein Effekt wurde dann als relevant interpretiert, wenn das zugehörige CrI den Wert 0 nicht einschloss. Damit wird verdeutlicht, dass die Unsicherheit der Schätzungen nicht nur punktuell, sondern auch wahrscheinlich berücksichtigt wurde.

Die Datenaufbereitung und statistische Analyse erfolgten vollständig in der Softwareumgebung **R** (Version 4.5.1)). Für die Datenmanipulation und -aufbereitung kamen die Pakete *tidyr* und *dplyr* zum Einsatz. Zur Visualisierung wurde *ggplot2* verwendet. Die Auswertung der Resultate erfolgte unter anderem mit *broom*, während die Bayes'schen Analysen mit dem Paket *brms* durchgeführt wurden. Um zu prüfen, ob die Berechnungen zuverlässig abgelaufen sind und ob das Modell die Daten insgesamt gut beschreibt, wurden diagnostische Verfahren wie Trace-Plots und Posterior Predictive Checks eingesetzt. Diese Analysen haben bestätigt, dass das Modell die Daten korrekt wiedergibt und die Ergebnisse richtig berechnet wurden.

5.4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 474 Wirbelkörper untersucht, die von osteolytischen Veränderungen betroffen waren. Von diesen zeigten 234 Wirbelkörper, also knapp die Hälfte (49 %), bereits zu Beginn, also bei dem ersten CT nach der Diagnosestellung, eine Fraktur. Bis zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt traten zudem bei 126 Wirbelkörpern sekundäre Frakturen auf, die sich im Verlauf entwickelten.

Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer primären Fraktur war die Größe des Metastasenvolumens: Je größer das tumorbedingte Knochenvolumen, desto wahrscheinlicher kam es zu einer Fraktur ($p>0,05$). Auch die Ausbreitung der Metastasen auf mehr als drei Wirbelkörper war bedeutsam – in diesen Fällen stieg das Risiko für sekundäre Frakturen deutlich an (log-odds +1,35; CrI ohne 0).

Die Analyse zeigte außerdem, dass operative Eingriffe zwar mit einer leicht höheren Sterblichkeit verbunden waren, dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant (0,41; CrI:(-0,43, 1,24)). Ähnlich verhielt es sich bei der Behandlung mit einer Orthese: Patientinnen und Patienten, die eine Orthese trugen, wiesen zu Beginn zwar einen etwas größeren Kyphosewinkel auf (im Durchschnitt rund 5 Grad), das Tragen hatte jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die weitere Entwicklung der Kyphose, die Lordose oder das Überleben. Auch eine Therapie mit Bisphosphonaten zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Krümmungsentwicklung der Wirbelsäule oder die Sterblichkeit.

Ein auffälliges Ergebnis war dagegen der Zusammenhang mit sogenannten „Schrottschuss“-Wirbeln. Diese waren deutlich häufiger mit dem Auftreten sekundärer Frakturen verbunden ($\beta=1,1519$; $p=0,029$).

Darüber hinaus erwies sich der SINS als sehr aussagekräftig. Er war nicht nur ein starker Prädiktor für die Progression der Kyphose (AUC = 0,83, optimaler Cut-off-Wert: 7,5), sondern auch für das Fortschreiten von Frakturen ($\beta=0,65$; $p=0,01$).

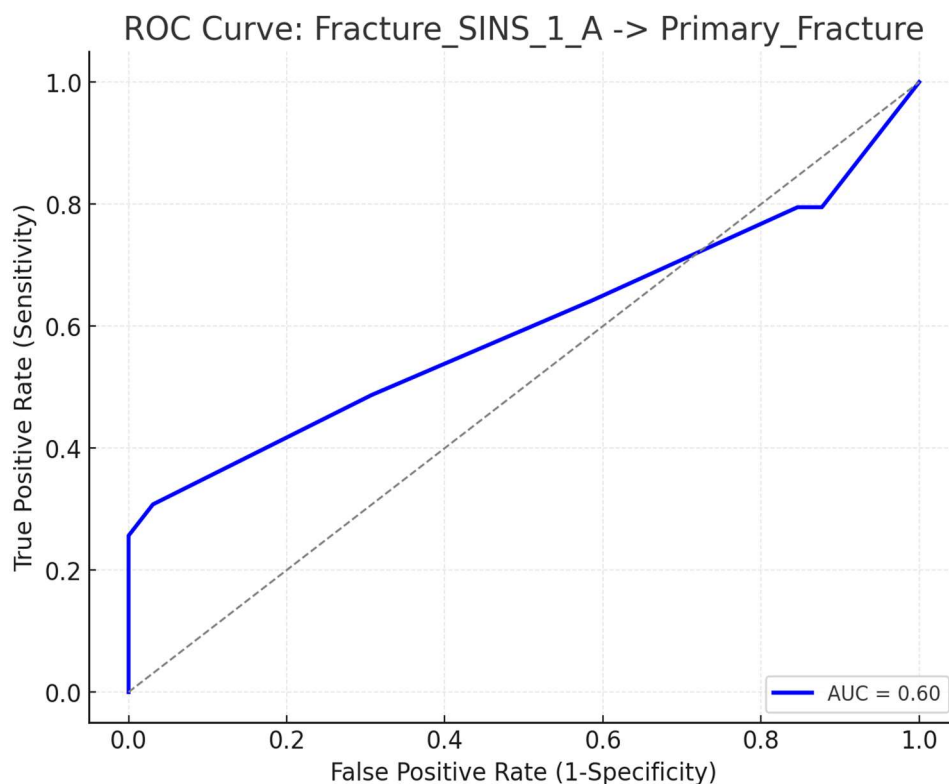


Abb. 20 ROC-Kurve zur Vorhersage einer Primärfraktur basierend auf dem SINS-Score (AUC=0.6)

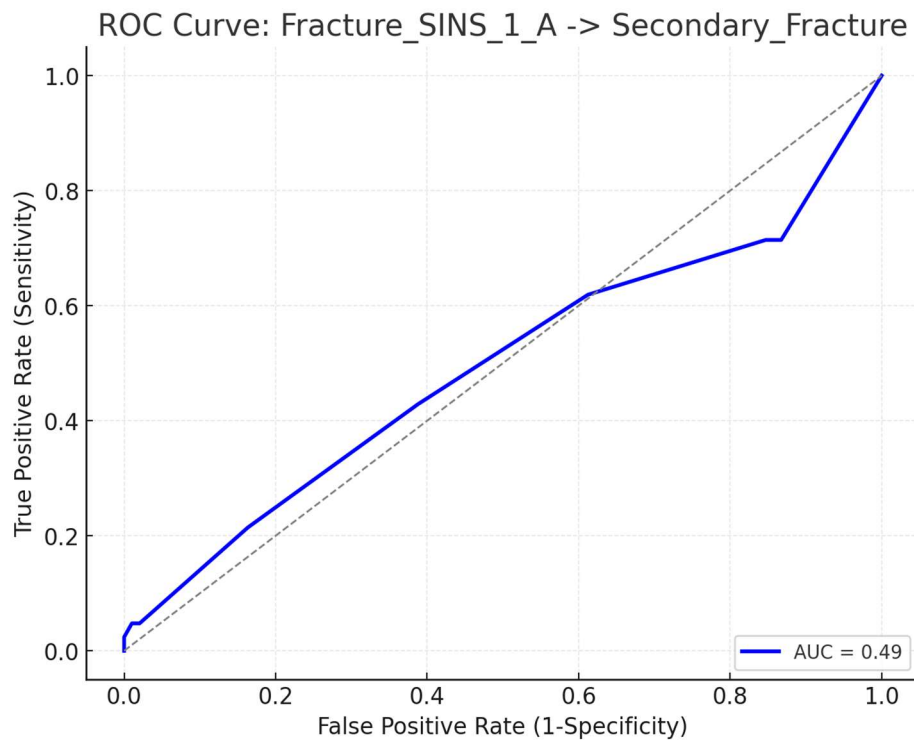


Abb. 21 ROC-Kurve zur Vorhersage einer Sekundärfraktur basierend auf dem SINS-Score (AUC)

Ebenso zeigte die OF-Klassifikation klare Zusammenhänge:

- Patienten mit OF-Klasse 3 hatten ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für primäre Frakturen im Vergleich zu Klasse 1 ($OR=3$; $p=0,01$).
- OF-Klasse 4 war besonders mit einer stärkeren Zunahme der thorakalen Kyphose und mit Frakturprogression verbunden ($F=3$; $p=0,04$).

Die Ergebnisse einer CART-Analyse bestätigten diese Befunde:

- Ein SINS-Wert über 6,5 war prädiktiv für das Auftreten primärer Frakturen.
- Ein SINS-Wert über 6,0 stand in engem Zusammenhang mit einer Progression.
- Für das Frakturrisiko erwies sich die OF-Klasse 3 als entscheidend, während die OF-Klasse 4 besonders stark mit Progression verknüpft war.

Zusammengefasst lassen sich aus den Ergebnissen der CART-Analyse klare klinische Grenzwerte ableiten:

- **Frakturvorhersage:** Ein SINS-Wert über 6,5 spricht für ein erhöhtes Risiko einer Fraktur.
- **Kyphoseprogression:** Ein SINS-Wert über 7,5 weist auf ein deutlich erhöhtes Risiko für eine fortschreitende Kyphosierung der Wirbelsäule hin.

6 Diskussion

Unsere Daten zeigen, dass das Volumen einer Metastase signifikant mit der Wahrscheinlichkeit einer Wirbelkörperfraktur (WKF) korreliert. Dies bestätigt die Validität der erhobenen Daten.

Sowohl der SINS-Score als auch die OF-Klassifikation können zur Risikoeinschätzung der Osteolysen in MM-Patienten genutzt werden. Der SINS-Score dient zur Beurteilung der Osteolysen, während die OF-Klassifikation aufgrund der Abnahme der Knochen dichte bei MM-Patienten zum Tragen kommt.

Der SINS-Score erwies sich als stärkerer Prädiktor. Bei einem Cut-off von >6 ist eine Frakturprogression wahrscheinlich. Ein Cut-off $>7,5$ spricht für ein Voranschreiten der Kyphose, welche die Lebensqualität der Patienten stark beeinflusst.

Praktischerweise sollte man den SINS-Score anwenden um zu entscheiden ob ein operativer, stabilisierender Eingriff durchgeführt werden soll. Ergänzt man diesen um die Anzahl der Wirbelkörper mit osteolytischen Läsionen kann man eine Einschätzung über das weitere Frakturrisiko gewinnen. Dies spielt eine wichtige Rolle. Bei mehr als 3 Wirbelkörpern mit Osteolysen ist das Risiko für weitere Frakturen signifikant erhöht. Dies bestätigt die Aussage von M. Pfeifer et al., 2017 (87), dass durch eine vermehrte Kyphosierung der Wirbelsäule, bei Patienten mit Osteoporose, der Druck auf die ventrale Säule der WS erhöht wird und es dadurch zu weiteren Frakturen kommen kann. Diese Aussage bei Patienten mit einer Osteoporose kann ebenso bei MM-Patienten angewendet werden, da die Knochenqualität ebenfalls vermindert ist. Auch wenn unsere Ergebnisse keine signifikante Steigerung der Mortalität zeigten, sollte eine Zunahme der Kyphosierung und Wirbelkörperfrakturen nicht automatisch zu einer operativen Versorgung der Patienten führen.

Daher sollte der SINS-Score ebenso wie die OF-Klassifikation angewendet werden, um eine Therapieentscheidung zu treffen.

Aufgrund der verschiedenen Risiko Kategorien sollte vorsichtig und individuell mit jedem Patienten Nutzen und Risiken eines operativen Eingriffs abgewägt werden. Wie bereits beschrieben zeigen langstreckige und offene Operationsverfahren wie eine Multilevel-Stabilisierung deutlich erhöhte Komplikationsraten.

Wenn möglich sollte immer zunächst eine konservative Therapie in Betracht gezogen werden. Grundlage der konservativen Therapie stellt eine adäquate Schmerztherapie dar. Auch wenn das Tragen einer Orthese häufiger bei Patienten mit höherem Ausgangskyphosewinkel verordnet wurde, jedoch ohne signifikanten Effekt auf die Frakturprogression blieb, besteht weiterhin die Empfehlung zum Einsatz der Orthese, da diese Risikoarm ist und bei einigen Patienten eine Schmerzlinderung bewirkt. Um einen guten aufrichtenden Effekt und eine hohe Compliance zu erwirken, sollten halbstarre Orthesen eingesetzt werden.

Bisphosphonate werden regelmäßig bei MM-Patienten eingesetzt, wenn keine Kontraindikationen wie z. B. eine Kieferosteonekrose oder eine Niereninsuffizienz besteht. Die fehlende Signifikanz in unserer Analyse könnte auf die größere Bedeutung der osteolytischen Läsionen gegenüber der Knochendichte bei MM-Patienten hinweisen.

Trotz allem sollten Bisphosphonate bei fehlender Kontraindikation weiterhin empfohlen werden, da sie einen analgetischen Effekt haben und einen positiven Einfluss auf die Knochenqualität zeigen (119).

Sollten die verschiedenen Kriterien für eine operative Versorgung sprechen, sollte abgewogen werden ob eine VP oder KP ausreicht, da diese verglichen zu den stabilisierenden Wirbelsäulenoperationen, deutlich geringere Komplikationen aufweisen. Dennoch sollte man nicht zögern stabilisierende Eingriffe durchzuführen um die Lebensqualität der MM-Patienten zu steigern bzw. zu erhalten, da wir wissen, dass eine Zunahme der Kyphosierung diese erheblich einschränken kann. Zur besseren Einschätzung des Aufwands eines stabilisierenden Eingriffs sollten die sagittalen Parameter bestimmt werden und anschließend die Korrekturformeln, soweit notwendig, angewandt werden, um das bestmögliche Prozedere zu planen (120, 121).

Unsere Analyse hat gezeigt, dass MM-Patienten mit „Schrotschuss“-Wirbelkörpern höhere Frakturraten haben als Patienten ohne diese morphologische Ausprägung der Metastasen. Daher sollten diese Läsionen besonders überwacht und ggf. frühzeitig behandelt werden. Hierbei sollten in regelmäßigen Abständen radiologische Untersuchung durchgeführt werden, um einen Progress zeitnah zu entdecken und ggf. frühzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können, um die Lebensqualität der MM-Patienten zu erhalten.

6.1 Limitationen dieser Studie

Limitierender Charakter dieser Analyse ist ihre retrospektive Natur. Wir führten keine geplante Intervention gemäß einem Interventionsstudienprotokoll durch, das stärkere Empfehlungen zu Behandlungsoptionen, wie etwa unterschiedliche chirurgische Verfahren, erlaubt hätte.

Außerdem könnte das Ausschlusskriterium, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen in unserer Datenbank eine CT-Untersuchung der Wirbelsäule vorlag, zu einem negativen Selektionsbias geführt haben. Sonst wären ggf. Patienten ohne klinisch offensichtlicher Kyphose, Rückenschmerzen oder mit in konventionellen Röntgenaufnahmen nachgewiesenen Osteolysen an der Wirbelsäule in diese Studie inkludiert worden. Dies hätte zu einem heterogenerem Patientenkollektiv geführt und die Studie dadurch ggf. noch mehr Aussagekraft erhalten.

Allerdings war die Hauptintention dieser Untersuchung, Osteolysen mit einem signifikanten Volumen ($>10\%$ des Wirbelkörpers) zu analysieren. Daher sollte es keinen wesentlichen Bias darstellen, dass ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine CT-Untersuchung der Wirbelsäule vorlag.

Auf Grundlage, der in Bezug auf die Erkrankung Multiples Myelom und die Therapie derselben homogenen Patientengruppe mit prospektiv erhobenen onkologischen und klinischen Daten besitzen die Ergebnisse dieser Analyse eine hohe Validität und

erweitern das Wissen sowie das Verständnis über diese spezifische neoplastische Erkrankung.

6.2 Fazit

Wirbelsäulenosteolysen bei Patienten mit einem MM sind komplikationsträchtig. Pathologische Frakturen stellen ein erhöhtes Risiko dar. Zudem zeigen sich Auswirkungen auf die Mobilität, die Schmerzsymptomatik, neurologische Funktionen und die Lebensqualität der Patienten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Größe und die Lokalisation der Osteolyse eine entscheidende Rolle beim individuellen Frakturrisiko der Patienten spielt. Große Osteolysen, mehr als drei befallene Wirbelkörper mit Osteolysen und „Schrotschuss-Wirbelkörper“ zeigen eine höhere Instabilität.

Bildgebende Verfahren kommt eine zentrale Rolle bei der Diagnosestellung, dem Staging und der Einschätzung der Stabilität zu. Das konventionelle Röntgen wird vermehrt durch das NDGK-CT und GK-MRT abgelöst aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität. Dem Röntgen sollte in zukünftigen Studien eine vermehrte Rolle bei der Messung der sagittalen Balance zukommen durch die Aufnahme der gesamten Wirbelsäule, um unter Belastung die Lordose- und Kyphosewinkel zu messen. KI-gestützte Bildanalysen und PET-CT Untersuchungen bieten Perspektiven und sollten in der Diagnostik und Prävention. Hier könnten zukünftige Studien weitere Erkenntnisse bringen.

In dieser Studie als stabil definierte Läsionen können mittels Korsett- und analgetischer Therapie behandelt werden. Das geringe therapeutische Risiko steht jedoch dem Risiko einer fortschreitenden Sinterung gegenüber. Operative Verfahren wie die Kyphoplastie, die Vertebroplastie und die Schraubenosteosynthese ermöglichen eine Stabilisierung der Wirbelkörper und führen zu einer Schmerzlinderung. Aufgrund der Komorbiditäten und den immer bestehenden Risiken bei operativen Therapien kommt es zu deutlich erhöhten Komplikationsraten. Strahlentherapien könne zusätzlich zu einer Schmerzlinderung durch Rekalzifizierung der Wirbelkörper beitragen.

Unsere Datenanalyse verdeutlicht, dass Patienten individuell betrachtet werden müssen. Eine Therapieentscheidung zwischen konservativer und operativer Therapie sollte unter Einbeziehung der Lebensperspektive der Patienten anhand ihrer Komorbiditäten getroffen werden und möglichst immer interdisziplinär gestellt werden (Onkologen, Radiologen, Orthopäden und Strahlentherapeuten).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei Patienten mit Wirbelsäulenosteolysen bei einem MM durch eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung das Komplikationsrisiko deutlich verringert wird, was zu einer verbesserten Lebensqualität führt. Patienten mit Wirbelsäulenosteolysen beim MM sollten zukünftig regelmäßig Röntgenaufnahmen der gesamten Wirbelsäule im Stand erhalten, um eine Kyphoseprogression zu erfassen, um therapeutisch frühzeitig die Entscheidung zwischen einer operativen und konservativen Therapie zu treffen. Dabei kommt der Sagittalen Balance eine besondere Bedeutung in der Entscheidungsfindung zu. Diese sollte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden, um den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Dabei sollten die verschiedenen Scores (OF-Klassifikation, AO-Klassifikation, ASA-

Klassifikation) mitbeurteilt werden, um das Gleichgewicht zwischen Nutzen und Risiko abzuwägen.

7 Literaturverzeichnis:

1. Hui Xiao 1, #, Fuxin Guo 1, #, Ang Qu 1, Nan Zhang 1, Shuhua Wei 1, Qiman Han 1, Xiuwen Deng 1, Chunxiao Li 1, Junjie Wang 1, ^, Ping Jiang Efficacy and Safety of Simultaneous Integrated Boost Followed by Selective Sequential Boost Radiotherapy for Spinal Metastases: A Single-Arm Retrospective Study
2. Denis, F. „The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries.“ *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983 Nov– Dec; 8(8): 817–831.
3. Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF, Errico CC. „Spinal stabilization of vertebral column tumors.“ *Spine Journal (Philadelphia, Pa. 1976)*, 1988; Band 13, Seiten 250–256
4. Charles G Fisher 1, Christian P DiPaola, Timothy C Ryken, Mark H Bilsky, Christopher I Shaffrey, Sigurd H Berven, James S Harrop, Michael G Fehlings, Stefano Boriani, Dean Chou, Meic H Schmidt, David W Polly, Roberto Biagini, Shane Burch, Mark B Dekutoski, Aruna Ganju, Peter C Gerszten, Ziya L Gokaslan, Michael W Groff, Norbert J Liebsch, Ehud Mendel, Scott H Okuno, Shreyaskumar Patel, Laurence D Rhines, Peter S Rose, Daniel M Sciubba, Narayan Sundaresan, Katsuro Tomita, Peter P Varga, Luiz R Vialle, Frank D Vrionis, Yoshiya Yamada, Daryl R Fournery A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group
5. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48.
6. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s-6249s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931. PMID: 17062708.
7. Van den Brande R, Cornips EM, Peeters M, Ost P, Billiet C, Van de Kelft E. Epidemiology of spinal metastases, metastatic epidural spinal cord compression and pathologic vertebral compression fractures in patients with solid tumors: A systematic review. *J Bone Oncol*. 2022 Jul 9;35:100446. doi: 10.1016/j.jbo.2022.100446. PMID: 35860387; PMCID: PMC9289863.
8. Kehrner M, Koob S, Kehrner A, Wirtz DC, Schmolders J. Multiple Myeloma - Current Standards in Surgical Treatment. *Z Orthop Unfall*. 2019 Apr;157(2):164-172. English, German. doi: 10.1055/a-0639-5742. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30064148.
9. Zehri AH, Calafiore RL, Peterson KA, Kittel CA, Osei JA, Wilson JL, Hsu W. Surgical management of spinal multiple myeloma: insights from the National Inpatient Sample database. *J Spine Surg*. 2024 Sep 23;10(3):428 437. doi: 10.21037/jss-24-54. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39399072; PMCID: PMC11467281.

10. Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. *Cells*. 2022 Jul 27;11(15):2308. doi: 10.3390/cells11152308. PMID: 35954151; PMCID: PMC9367243.
11. Zijlstra H, Wolterbeek N, Ponds NHM, Koene HR, Terpstra WE, Delawi D, Kempen DHR. The incidence of vertebral compression fractures and spinal instability in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Orthop*. 2023 Mar 21. 38:62-67. doi: 10.1016/j.jor.2023.03.008. PMID: 36974337; PMCID: PMC10038922
12. Suzuki K, Fujimori Y, Sakai C, Tsuchiya H, Koroki Y. Real-World Treatment Outcomes of Different Sequencing Options with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Transplant-Ineligible Multiple Myeloma in Japan. *Cancers (Basel)*. 2025 Apr 22;17(9):1389. doi: 10.3390/cancers17091389. PMID: 40361315; PMCID: PMC12070933.
13. Pascal-Mousellard H, Broc G, Pointillart V, et al. Complications of vertebral metastasis surgery. *Eur Spine J*. 1998;7:438–444.
14. Kumar N, Zaw AS, Reyes MR, et al. Versatility of percutaneous pedicular screw fixation in metastatic spine tumor surgery: a prospective analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1604–1611.
15. Xiuxue Diao, Tianru Ben, Shitong Cheng, Shumin Niu, Linlin Gao & Nan Xia BMC Public Health Global, regional, and national multiple myeloma burden from 1990 to 2021: a systematic analysis for of the Global Burden of Disease Study 2021 volume 25, Article number: 1054 (2025)
16. RKI-Datenbank
17. S-3 Leitlinie 2018
18. Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., et.al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5412-7.
19. Eisele, L., Durig, J., Huttmann, A., Duhrsen, U., Assert, R., Bokhof, B., et.al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol*, 2012. 91(2): p. 243-48.
20. Zingone, A., Kuehl, W. M., Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol*, 2011. 48(1): p. 4-12.
21. Dispenzieri, A., Katzmann, J. A., Kyle, R. A., Larson, D. R., Melton, L. J., 3rd, Colby, C. L., et.al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 2010. 375(9727): p. 1721-8.
22. van de Donk, N. W., Palumbo, A., Johnsen, H. E., Engelhardt, M., Gay, F., Gregersen, H., et.al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*, 2014. 99(6): p. 984-96.
23. Friese, C. R., Abel, G. A., Magazu, L. S., Neville, B. A., Richardson, L. C., Earle, C. C., Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(3): p. 392-400.

24. Morgan GJ, Johnson DC, Weinhold N et al.: Inherited genetic susceptibility to multiple myeloma. *Leukemia* 28:518-524, 2014
25. Rajkumar, S.V.; Dimopoulos, M.A.; Palumbo, A.; Blade, J.; Merlini, G.; Mateos, M.-V.; Kumar, S.; Hillengass, J.; Kastritis, E.; Richardson, P.; et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014, 15, e538–e548
26. Walker BA et al. (2015). A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Blood*, 125(20), 3079–3089.
27. Pawlyn C & Davies FE (2019). Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. *Blood Cancer Journal*, 9(3),
28. Shen H et al. (2022). Epigenetic mechanisms and therapeutic implications in multiple myeloma. *International Journal of Hematology*, 116(2), 178–188.
29. Zelle-Rieser C et al. (2021). Immune signatures in multiple myeloma. *Frontiers in Immunology*, 12:632937.
30. Görgün G et al. (2013). Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment. *Blood*, 121(15), 2975–2987.
31. Roodman GD (2004). Mechanisms of bone disease in multiple myeloma. *Blood*, 104(13), 3405–3412.
32. Lemaire M et al. (2011). Interaction of multiple myeloma with the bone marrow microenvironment. *Leukemia*, 25(2), 349–358.
33. Klein B & Bataille R (1992). Cytokine network in human multiple myeloma. *Blood*, 80(10), 2303–2310.
34. Dankbar B et al. (2000). Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the multiple myeloma bone marrow microenvironment. *Journal of Pathology*, 191(3), 239–248.
35. Rajkumar SV. 2020. 'Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, riskstratification and management'. *Am J Hematol.* 95(5):548–567.
36. Landgren O et al. (2009). 'Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study'. *Blood*. 113(22):5412–5417.
37. Kumar SK et al. (2017). 'Risk of progression and survival in multiple myeloma subtypes'. *Blood*. 129(23):3080–3087.
38. Rasche L, Kortüm KM, Raab MS, Weinhold N: The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci* 20:1248, 2019. DOI:10.3390/ijms20051248
39. Schinke C, Rasche L, Raab MS, Weinhold N: Impact of Clonal Heterogeneity in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 38:461-476, 2024. DOI:10.1016/j.hoc.2023.12.012
40. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P et al.: Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J* 10:82, 2020. DOI:10.1038/s41408-020-00348-5
41. Robert A Kyle 1, Morie A Gertz, Thomas E Witzig, John A Lust, Martha Q Lacy, Angela Dispenzieri, Rafael Fonseca, S Vincent Rajkumar, Janice R Offord, Dirk R Larson, Matthew E Plevak, Terry M Therneau, Philip R Greipp) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma

42. Surabhi Subramanian 1, Vibhu Krishnan Viswanathan 2 Lytic Bone Lesions In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Sep 10.
43. Shah, L. M., & Salzman, K. L. (2011). Imaging of spinal metastatic disease. *International Journal of Surgical Oncology*, 2011. DOI: 10.1155/2011/769753
44. Huang J, Jin Y and Yi Z (2025) The role of LGR4 in bone metabolism and tumor bone metastasis. *Front. Endocrinol.* 16:1541601 (van Andel H, Ren Z, Koopmans I, Joosten SP, Kocemba KA, de Lau W, et al. Aberrantly expressed LGR4 empowers Wnt signaling in multiple myeloma by hijacking osteoblast-derived R-spondins. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2017) 114:376–81. doi: 10.1073/pnas.1618650114
45. Yi Z, Ma T, Liu J, Tie W, Li Y, Bai J, et al. LGR4 promotes tumorigenesis by activating TGF- β 1/Smad signaling pathway in multiple myeloma. *Cell Signal.* (2023) 110:110814. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110814
46. van Andel H, Ren Z, Koopmans I, Joosten SP, Kocemba KA, de Lau W, et al. Aberrantly expressed LGR4 empowers Wnt signaling in multiple myeloma by hijacking osteoblast-derived R-spondins. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2017) 114:376–81. doi: 10.1073/pnas.1618650114
47. He N, Yang Q, Li Z, Guo J, Kuang C, Zhu Y, et al. LGR4 promotes proliferation and homing via activation of the NF κ B signaling pathway in multiple myeloma. *Int J Oncol.* (2025) 66(2):12. doi: 10.3892/ijo.2025.5718
48. H K Genant 1, C Y Wu, C van Kuijk, M C Nevitt Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique *J Bone Miner Res*1993 Sep;8(9):1137-48. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
49. Blattert TR, Schnake KJ, Gonschorek O, Katscher S, Ullrich BW, Gercek E, et al. [Nonsurgical and surgical management of osteoporotic vertebral body fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU)]. *Orthopade.* 2019;48(1):84-91
50. S2k-Leitlinie DGOU – 187-063 Diagnostik und Therapie osteoporotischer thorakolumbalen Wirbelfrakturen
51. Scheyerer MJ, Spiegl UJA, Grueninger S, Hartmann F, Katscher S, Osterhoff G, et al. Risk Factors for Failure in Conservatively Treated Osteoporotic Vertebral Fractures: A Systematic Review. *Global Spine J.* 2022;12(2):289-97.
52. Schnake KJ, Bouzakri N, Hahn P, Franck A, Blattert TR, Zimmermann V, et al. Multicenter evaluation of therapeutic strategies of inpatients with osteoporotic vertebral fractures in Germany. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(2):1401-8.
53. Vaccaro AR, Oner C, Kepler CK, et al. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: Fracture description, neurological status, and key modifiers. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(23):2028-2037.
54. Reinhold M, Audigé L, Schnake KJ, et al. AO spine injury classification system: A revision proposal for the thoracolumbar spine. *Eur Spine J.* 2013;22(10):2184-2201.
55. Schnake KJ, Görler T, Kandziora F. Fusionskriterien für Cages als Wirbelkörperersatz bei thorakolumbalen Frakturen [Fusion criteria for cages as vertebral body replacement in thoracolumbar fractures]. *Unfallchirurg.* 2014

- Nov;117(11):1005-11. German. doi: 10.1007/s00113-013-2406-1. PMID: 23812540.
56. Kumar S., Glazebrook K.N., Broski S.M. Fludeoxyglucose F 18 PET/Computed Tomography Evaluation of Therapeutic Response in Multiple Myeloma. *PET Clin.* 2019;14:391–403. doi: 10.1016/j.cpet.2019.03.006.
 57. Michalska-Foryszewska, A.; Rogowska, A.; Kwiatkowska-Miernik, A.; Sklinda, K.; Mruk, B.; Hus, I.; Walecki, J. Role of Imaging in Multiple Myeloma: A Potential Opportunity for Quantitative Imaging and Radiomics? *Cancers* 2024, 16, 4099. <https://doi.org/10.3390/cancers16234099>
 58. Boccadoro, M.; Pileri, A. Plasma cell dyscrasias: Classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis. *Baillieres Clin. Haematol.* 1995, 8, 705–719. [CrossRef] [PubMed]
 59. Edelstyn, G.A.; Gillespie, P.J.; Grebbell, F.S. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. *Clin. Radiol.* 1967, 18, 158–162. [CrossRef] [PubMed]
 60. Davies, F.E.; Rosenthal, A.; Rasche, L.; Petty, N.M.; McDonald, J.E.; Ntambi, J.A.; Steward, D.M.; Panozzo, S.B.; van Rhee, F.; Zangari, M.; et al. Treatment to suppression of focal lesions on positron emission tomography-computed tomography is a therapeutic goal in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2018, 103, 1047–1053. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 61. Collins, C.D. Multiple myeloma. *Cancer Imaging* 2004, 4, S47–S53. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 62. Singh, J.; Fairbairn, K.J.; Williams, C.; Das-Gupta, E.P.; Russell, N.H.; Byrne, J.L. Expert radiological review of skeletal surveys identifies additional abnormalities in 23% of cases: Further evidence for the value of myeloma multidisciplinary teams in the accurate staging and treatment of myeloma patients. *Br. J. Haematol.* 2007, 137, 172–173. [CrossRef] [PubMed]
 63. Wahlin, A.; Holm, J.; Osterman, G.; Norberg, B. Evaluation of Serial Bone X-ray Examination in Multiple Myeloma. *Acta Medica Scand.* 1982, 212, 385–387. [CrossRef] [PubMed]
 64. Hillengass, J.; Moulopoulos, L.A.; Delorme, S.; Koutoulidis, V.; Mosebach, J.; Hielscher, T.; Drake, M.; Rajkumar, S.V.; Oestergaard, B.; Abildgaard, N.; et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: A study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* 2017, 7, e599. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 65. Wolf, M.B.; Murray, F.; Kilk, K.; Hillengass, J.; Delorme, S.; Heiss, C.; Neben, K.; Goldschmidt, H.; Kauczor, H.-U.; Weber, M.-A. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur. J. Radiol.* 2014, 83, 1222–1230. [CrossRef] [PubMed]
 66. Ormond Filho, A.G.; Carneiro, B.C.; Pastore, D.; Silva, I.P.; Yamashita, S.R.; Consolo, F.D.; Hungria, V.T.M.; Sandes, A.F.; Rizzatti, E.G.; Nico, M.A.C. Whole-body imaging of multiple myeloma: Diagnostic criteria. *Radiographics* 2019, 39, 1077–1097. [CrossRef]
 67. Simeone, F.J.; Harvey, J.P.; Yee, A.J.; O'donnell, E.K.; Raje, N.S.; Torriani, M.; Bredella, M.A. Value of low-dose whole-body CT in the management of

- patients with multiple myeloma and precursor states. *Skelet. Radiol.* 2019, 48, 773–779. [CrossRef] [PubMed]
68. Surov, A.; Bach, A.G.; Tcherkes, A.; Schramm, D. Non-osseous incidental findings in low-dose whole-body CT in patients with multiple myeloma. *Br. J. Radiol.* 2014, 87, 20140185. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
69. Baffour, F.I.; Glazebrook, K.N.; Kumar, S.K.; Broski, S.M. Role of imaging in multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2020, 95, 966–977. [CrossRef] [PubMed]
70. Chen, J.; Li, C.; Tian, Y.; Xiao, Q.; Deng, M.; Hu, H.; Wen, B.; He, Y. Comparison of Whole-Body DWI and 18F-FDG PET/CT for Detecting Intramedullary and Extramedullary Lesions in Multiple Myeloma. *Am. J. Roentgenol.* 2019, 213, 514–523. [CrossRef] [PubMed]
71. Kastritis, E.; Mouloupoulos, L.A.; Terpos, E.; Koutoulidis, V.; Dimopoulos, M.A. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014, 28, 2402–2403. [CrossRef] [PubMed]
72. Torkian, P.; Mansoori, B.; Hillengass, J.; Azadbakht, J.; Rashedi, S.; Lee, S.S.; Amini, B.; Bonaffini, P.A.; Chalian, M. Diffusion-weighted imaging (DWI) in diagnosis, staging, and treatment response assessment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Skelet. Radiol.* 2023, 52, 565–583. [CrossRef]
73. Walker, R.; Barlogie, B.; Haessler, J.; Tricot, G.; Anaissie, E.; Shaughnessy, D.S., Jr.; Epstein, J.; Van Hemert, R.; Erdem, E.; Hoering, A.; et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Myeloma: Diagnostic and Clinical Implications. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 1121–1128. [CrossRef] [PubMed]
74. Messiou, C.; Hillengass, J.; Delorme, S.; Lecouvet, F.E.; Mouloupoulos, L.; Collins, D.; Blackledge, M.D.; Abildgaard, N.; Østergaard, B.; Schlemmer, H.-P.; et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology* 2019, 291, 5–13. [CrossRef] [PubMed]
75. Mulligan, M.E. Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS): Strategies for practice implementation. *Skelet. Radiol.* 2022, 51, 11–15. [CrossRef] [PubMed]
76. Zugni, F.; Mariani, L.; Lambregts, D.M.J.; Maggioni, R.; Summers, P.E.; Granata, V.; Pecchi, A.; Di Costanzo, G.; De Muzio, F.; Cardobi, N.; et al. Whole-body MRI in oncology: Acquisition protocols, current guidelines, and beyond. *La Radiol. Medica* 2024. Epub ahead of print.
77. A Dimopoulos, M.; Merlini, G.; Bridoux, F.; Leung, N.; Mikhael, J.; Harrison, S.J.; Kastritis, E.; Garderet, L.; Gozzetti, A.; van de Donk, N.W.C.J.; et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: Recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2023, 24, e293–e311.
78. Aljama, M.A.; Sidiqi, M.H.; Buadi, F.K.; Lacy, M.Q.; Gertz, M.A.; Dispenzieri, A.; Dingli, D.; Muchtar, E.; Fonder, A.L.; Hayman, S.R.; et al. Utility and prognostic value of 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography scans in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2018, 93, 1518–1523.

79. Fonti, R.; Larobina, M.; Del Vecchio, S.; De Luca, S.; Fabbricini, R.; Catalano, L.; Pane, F.; Salvatore, M.; Pace, L. Metabolic Tumor Volume Assessed by 18F-FDG PET/CT for the Prediction of Outcome in Patients with Multiple Myeloma. *J. Nucl. Med.* 2012, 53, 1829–1835.
80. Hasegawa K, Dubousset JF. Cone of Economy with the Chain of Balance Historical Perspective and Proof of Concept. *Spine Surg Relat Res.* 2022 Apr 20;6(4):337-349. doi: 10.22603/ssrr.2022-0038. PMID: 36051675; PMCID: PMC9381078.
81. Börm Wolfgang, Meyer Frerk, Bullmann Viola, Knop Christian; Wirbelsäule interdisziplinär, Schattenauer Verlag 2017, S. 29 – 39
82. Duval-Beaupère G, Schmidt C, Cosson P. A Barycentremetric study of the sagittal shape of spine and pelvis: the conditions required for an economic standing position. *Ann Biomed Eng.* 1992;20(4):451-62. doi: 10.1007/BF02368136. PMID: 1510296.
83. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Dimnet J. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005 Feb 1;30(3):346-53. doi: 10.1097/01.brs.0000152379.54463.65. PMID: 15682018.
84. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Labelle H, Weidenbaum M. Sagittal alignment of the spine and pelvis in the presence of L5-s1 isthmic lysis and low-grade spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006 Oct 1;31(21):2484-90. doi: 10.1097/01.brs.0000239155.37261.69. PMID: 17023859.
1. 85. Glassman SD, Bridwell K, Dimar JR, Horton W, Berven S, Schwab F. The impact of positive sagittal balance in adult spinal deformity. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005 Sep 15;30(18):2024-9. doi: 10.1097/01.brs.0000179086.30449.96. PMID: 16166889.
85. Le Huec JC, Leijssen P, Duarte M, Aunoble S. Thoracolumbar imbalance analysis for osteotomy planification using a new method: FBI technique. *Eur Spine J.* 2011 Sep;20 Suppl 5(Suppl 5):669-80. doi: 10.1007/s00586-011-1935-y. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21818597; PMCID: PMC3175920.
86. Pfeifer M, Gehlen M, Hinz C. Rückenorthesen in der Behandlung von Wirbelkörperfrakturen bei Osteoporose : Eine systematische Übersichtsarbeit [Spinal orthoses in the treatment of vertebral fractures with osteoporosis : A systematic review article]. *Z Rheumatol.* 2017 Dec;76(10):860-868. German. doi: 10.1007/s00393-017-0404-3. PMID: 29143126.
87. Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, Itoi E, Rizzoli R, Boonen S, Geusens P, Minne HW (2010) The role of exercise in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 8:138–144
88. Newman M, Minns Lowe C, Barker K (2016) Spinal orthoses for vertebral osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture: a systemic review. *Arch Phys Med Rehabil* 97:1013–1025
89. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW (2004) Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk muscle strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Phys Med Rehabil* 83:177–186
90. Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, Minne HW (2011) Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life

- in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 90:805–815
91. Sinaki M, Lynn SG (2002) Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 81:241–246
 92. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW (2004) Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 19:2008–2014
 93. Li M, Law SW, Cheng J, Kee HM, Wong MS (2015) A comparison study on the efficacy of Spinomed and soft lumbar orthosis for osteoporotic vertebral fracture. *Prosthet Orthot Int* 39:270–276
 94. Dionyssiotis Y, Trovas G, Thoma S, Lyritis G, Papaioannou N (2015) A prospective study of spinal orthoses in women. *Prosthet Orthot Int* 39:487–495
 95. König L, Herfarth K. Nutzen der Radioonkologie beim solitären Plasmozytom oder multiplen Myelom [Benefits of radiotherapy for patients with solitary plasmacytoma or multiple myeloma]. *Radiologe*. 2022 Jan;62(1):30-34. German. doi: 10.1007/s00117-021-00935-y. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34762165.
 96. Balducci M et al (2011) Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. *Strahlenther Onkol* 187(2):114–119
 97. Stolting T et al (2008) Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. *Strahlenther Onkol* 184(9):465–472
 98. Rudzianskiene M et al (2017) Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: a prospective randomised study. *Strahlenther Onkol* 193(9):742–749
 99. Leigh BR et al (1993) Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25(5):801–804
 100. Mose S et al (2000) Role of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Strahlenther Onkol* 176(11):506–512
 101. Lecouvet F et al (1997) Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 96(4):743–745
 102. Langner S, Henker C. Vertebroplastie und Kyphoplastie : Eine kritische Stellungnahme [Vertebroplasty and kyphoplasty : A critical statement]. *Radiologe*. 2020 Feb;60(2):138-143. German. doi: 10.1007/s00117-020 00651-z. PMID: 31989205.
 103. Bornemann R et al (2014) Treatment options for vertebral fractures an overview of different philosophies and techniques for vertebral augmentation. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 24(1):S131–43
 104. Tsoumakidou G et al (2017) CIRSE guidelines on percutaneous vertebral augmentation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 40(3):331–342
 105. Braak SJ et al (2013) Feasibility study of needle placement in percutaneous vertebroplasty: cone-beam computed tomography guidance versus conventional fluoroscopy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(4):1120– 1126

- 106.Hui TC et al (2016) The use of cone beam CT in achieving unipedicular spinal augmentation. *Br J Radiol* 89(1065):20160030
- 107.Galibert P et al (1987) Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 33(2):166–168
- 108.Lieberman IH, Togawa D, Kayanja MM (2005) Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials. *Spine J* 5(6):305s–316s
- 109.Robinson Y et al (2011) Kyphoplasty in osteoporotic vertebral compression fractures-guidelines and technical considerations. *J Orthop Surg Res* 6:43
- 110.Astur N, Avanzi O (2019) Balloon kyphoplasty in the treatment of neoplastic spine lesions: a systematic review. *Global Spine J* 9(3):348–356
- 111.Filippiadis DK et al (2017) Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: current status, new developments and old controversies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 40(12):1815–1823
- 112.Marcia S et al (2018) What is the role of vertebral augmentation for osteoporotic fractures? A review of the recent literature. *Neuroradiology* 60(8):777–783
- 113.Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D et al European Prospective Osteoporosis Study G (2003) Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* 33:505–513
- 114.Aquarius R, Homminga J, Verdonchot N, Tanck E (2011) The fracture risk of adjacent vertebrae is increased by the changed loading direction after a wedge fracture. *Spine* 36:E408–E412
- 115.Käuman WB, Vittinghoff E, Ensrud K et al (2011) Increasing kyphosis predicts worsening mobility in older community-dwelling women: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 59:96–100
- 116.Josten C, Schmidt C, Spiegl U. Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen der thorakolumbalen Wirbelsäule. Diagnostik und Behandlungsstrategien [Osteoporotic vertebral body fractures of the thoracolumbar spine. Diagnostics and therapeutic strategies]. *Chirurg.* 2012 Oct;83(10):866-74. German. doi: 10.1007/s00104-012-2338-2. PMID: 23051984.
- 117.Yan D, Duan L, Li J et al (2011) Comparative study of percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 131:645–650
- 118.Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J et al: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7(5): 377-387, 2001.
- 119.Gasavi Nezhad Z, A Gard S, Arazpour M. The effects of Hyperkyphosis on Balance and Fall Risk in older adults: A Systematic Review. *Gait Posture.* 2025 May; 118:154-167. doi: 10.1016/j.gaitpost.2025.02.005. Epub 2025 Feb 12. PMID: 39978050.
- 120.Le Huec JC, Faundez A, Dominguez D, Hoffmeyer P, Aunoble S. Evidence showing the relationship between sagittal balance and clinical outcomes in surgical treatment of degenerative spinal diseases: a literature review. *Int Orthop.* 2015 Jan;39(1):87-95. doi: 10.1007/s00264-014-2516-6. Epub 2014 Sep 6. PMID: 25192690

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Aus der S3-Leitlinie „Multiples Myelom“ Altersstandardisierte Inzidenz (Neuerkrankungen) und Mortalität (Sterbefälle) des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf. Die Daten stammen von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut).....	3
Abb. 2 Erstelltes Diagramm anhand (25, 35, 36, 37).....	6
Abb. 3 sagittale Ansicht einer großen Osteolyse im 4. Halswirbelkörper	9
Abb. 4 Koronare Ansicht der großen Osteolyse HWK 4 und einer kleineren Osteolysen in HWK 2.....	9
Abb. 5 Kleine Osteolyse in der axialen Schnittebene	10
Abb. 6 In der sagittalen Schnittebene zeigt sich ein Schrotschuss-Phänomen	10
Abb. 7 angelehnt an den Artikel Springer Verlag die Orthopädie Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen 2023, schematische Darstellung der OF-Klassifikation	13
Abb. 8 angelehnt an die AO Spine Classification of Thoracolumbar Fractures Sander P.J. Muijs ¹ , Wouter Foppen ² , Frank Smithuis ³ and Robin Smithuis ⁴ ¹ Department of Orthopedic Surgery and ² Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Utrecht, ³ University Medical Center Amsterdam, ⁴ Alrijne Hospital, Leiden, the Netherlands	16
Abb. 9 Spinopelvine Parameter angelehnt an Duval-Beaupere et al. 1992	23
Abb. 10 Die Formtypen der Wirbelsäule gemäß der Klassifikation von Roussouly (83)	24
Abb. 11 Angelehnt an das Modell aus (81), wird die erhebliche Mehrbelastung dargestellt bei einem Abweichen von der Gravitationslinie.....	26
Abb. 12 Kompensationsmechanismen der Wirbelsäule (angelehnt an den Artikel aus Compensatory Mechanisms Contributing to the Maintenance of Sagittal Balance in Degenerative Diseases of the Lumbar Spine, pp 725–737).....	27
Abb. 13 Bestimmung des Korrekturausmaßes gemäß der FBI Methode von Le Huec (nach Le Huec et al. 2011a) PT = pelvic tilt, C 7-TA = C7 Translation, FOA = Femurflexionswinkel im Stand.....	28
Abb. 14 Beispiel einer halbstarren Rucksackorthese	30
Abb. 15 Beispiel einer Kyphoplastie BWK 9	33
Abb. 16 360° Versorgung bei einer 74 jährigen Frau durch zementaugmentierte perkutane Instrumentierung und Wirbelkörperersatz	34
Abb. 17 Zunahme der Kyphose bei Sinterung der Wirbelkörper BWK 12 und LWK 137	
Abb. 18 Zusammenhang zwischen der Frakturprogression primärer Frakturen und dem SINS-Score	39
Abb. 19 ROC-Kurve zur Vorhersage einer Primärfraktur basierend auf dem SINS-Score (AUC=0.6)	41
Abb. 20 ROC-Kurve zur Vorhersage einer Primärfraktur basierend auf dem SINS-Score (AUC=0.6)	41
Abb. 20 ROC-Kurve zur Vorhersage einer Sekundärfraktur basierend auf dem SINS-Score (AUC)	42

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 angelehnt an Hui Xiao et al., 2025 (1)	1
Tabelle 2 Angelehnt an International Staging System (ISS) für das Multiple Myelom Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie „Multiples Myelom – Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Langversion 1.0, Februar 2022, Tabelle 8;.....	4
Tabelle 3 Revised International Staging System (R-ISS) 2015 der IMWG Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie „Multiples Myelom – Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Langversion 1.0, Februar 2022, Tabelle 9	5
Tabelle 4 Übersicht wichtiger diagnostischer Verfahren und typischer Befunde beim Multiplen Myelom angelehnt an: S3-Leitlinie „Multiples Myelom“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022), IMWG-Diagnosekriterien (Rajkumar et al., 2014), Onkopedia-Leitlinien (DGHO).	8
Tabelle 5 OF-Score	14
Tabelle 6 Therapieentscheidung nach Auswertung des OF-Scores	15
Tabelle 7 Morphologische Einteilung	17
Tabelle 8 Neurologischer Status	17
Tabelle 9 Modifikatoren	18
Tabelle 10 Verteilung nach der OF-Klassifikation	38

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Maus für die freundliche Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung danken.

Herrn PD Dr. med. Markus Konieczny, dem direkten Betreuer dieser Arbeit, danke ich besonders für die umfassende Unterstützung sowie die fachliche Hilfe. Vor allem aber, dass er zu jeder Tageszeit und auch an den Wochenenden mit Tat und Rat an meiner Seite stand.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland Fenk danke ich für die Bereitstellung der Patientendaten.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Anel Dracic für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Herrn PD Dr. med. Max Prost für die Unterstützung bei der Bildauswahl.

Für die Korrekturen meiner Arbeit bedanke ich mich bei meinem Vater Carl- Christoph Graf von der Groeben.

Meiner Frau und meinen Kindern danke ich für ihre fortwährende Unterstützung und Motivation. Besonders aber, dass sie die vielen Stunden auf mich verzichtet haben.

Abschließend gilt meinen Eltern für ihre Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit und darüber hinaus ein besonderer Dank.