

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik
Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Wertigkeit der Ganzkörper-MRT bei chronisch rekurrierender
multifokaler Osteomyelitis in der Verlaufskontrolle und zur
Beurteilung des Therapieansprechens in
Hinblick auf die Therapiesteuerung**

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

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

**vorgelegt von
Kieninger, Angelina
2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Schäfer

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Brecht

Tag der Disputation: 29.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 CRMO	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Ätiologie	1
1.1.3 Epidemiologie	2
1.1.4 Diagnostisches Vorgehen	2
1.1.4.1 Symptome.....	3
1.1.4.2 Histologische Untersuchungen.....	4
1.1.4.3 Laborchemische Befunde.....	5
1.1.4.4 Bildgebung	5
1.1.5 Diagnosekriterien nach Jansson et al.	10
1.1.6 Differentialdiagnosen	10
1.1.7 Therapie.....	12
1.1.8 Prognose und Komplikationen	13
1.2 GK-MRT	14
1.2.1 Grundlagen MRT	14
1.2.2 Indikationen im Kindes- und Jugendalter	15
1.3 Zielsetzung	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Patientengut	17
2.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung	17
2.3 Klinische, laborchemische und histologische Auswertung.....	18
2.4 Radiologische Datenerhebung mittels der GK-MRT.....	18
2.5 Radiologische Datenanalyse	19
2.5.1 Erfassung und Charakterisierung der Knochenläsionen	19

2.5.2	Lokalisierung der radiologischen Läsionen	20
2.5.3	Beurteilung der Läsionen anhand von RECIBL	20
2.5.4	Bestimmung des Volumens	20
2.5.5	Bestimmung der Signalintensität-Ratio	21
2.6	Statistische Auswertung	21
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Ergebnisse.....	22
3.1.1	Alter	22
3.1.2	Geschlechterverteilung	22
3.1.3	Familienanamnese.....	23
3.1.4	Erkrankungsdauer zu GK-MRT ZP1 und ZP2.....	23
3.1.5	Diagnosestellung	23
3.1.6	Histologische Untersuchungen	25
3.1.7	Differentialdiagnosen	26
3.1.8	Symptome im Verlauf.....	26
3.1.9	Nebendiagnosen.....	28
3.1.10	Laborchemische Untersuchungen	29
3.1.11	Verteilung und Charakterisierung der Knochenläsionen	30
3.1.11.1	Radiologische Befunde	30
3.1.11.2	Klinisch manifeste Knochenläsionen.....	38
3.1.12	Charakterisierung der Knochenläsionen anhand von RECIBL.....	41
3.1.13	Anzahl der Läsionen im Verlauf	42
3.1.13.1	Radiologisch aktive Läsionen.....	42
3.1.13.2	Vergleich: radiologisch und klinisch aktive Läsionen im Verlauf	43
3.1.14	Volumen im Verlauf.....	43
3.1.15	SI-Ratio im Verlauf.....	44
3.1.16	Kontrastmittel.....	45
3.1.17	Therapie und Therapiesteuerung.....	45

3.1.18	Gruppenvergleich (klinische Remission vs. Non-Remission).....	47
3.1.18.1	Alter.....	48
3.1.18.2	Erkrankungsdauer zu GK-MRT ZP1 und ZP 2.....	48
3.1.18.3	Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	48
3.1.18.4	Symptomatische Lokalisationen im Verlauf.....	49
3.1.18.5	Herde anhand von RECIBL.....	50
3.1.18.6	Anzahl der radiologischen Läsionen im Verlauf	50
3.1.18.7	Volumen im Verlauf.....	51
3.1.18.8	SI-Ratio im Verlauf.....	52
3.1.18.9	Therapie und Therapiesteuerung.....	52
3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	59
4	Diskussion.....	61
4.1	Patientengut.....	61
4.2	Diagnosestellung.....	61
4.3	Biopsie.....	65
4.4	Verteilung der Läsionen.....	66
4.4.1	Radiologische Befunde.....	66
4.4.2	Klinisch manifeste Knochenläsionen.....	71
4.5	Extraossäre Manifestationen.....	72
4.6	Anwendung von kontrastmittelverstärkten Sequenzen.....	73
4.7	Beurteilung des Therapieansprechens anhand der Verlaufskontrolle.....	73
4.7.1	Charakterisierung des klinischen Verlaufs.....	73
4.7.2	Charakterisierung des radiologischen Verlaufs anhand der GK-MRT.....	75
4.7.3	Korrelation zwischen klinisch und radiologisch aktiven Läsionen im Verlauf.....	79
4.7.4	Laborchemische Befunde im Verlauf.....	80
4.7.5	Short-term vs. Long-term-outcome.....	81
4.7.6	Komplikationen.....	83

4.7.7	Therapie und Therapiesteuerung.....	84
4.8	Prognoseabschätzung anhand radiologischer und klinischer Parameter.....	85
4.9	Schlussfolgerung	90
5	Limitationen.....	91
6	Zusammenfassung	92
7	Literaturverzeichnis	96
8	Anhang: Lokalisierung der Knochenläsionen.....	100
8.1	Anatomische Einteilung	100
8.2	Lokalisation innerhalb der (Röhren-) knochen.....	101
8.3	Geographische Lokalisation	101
8.4	Zuordnung rechts/ links	101
9	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	102
	Danksagung.....	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Angepasste Diagnosekriterien bei CRMO nach Jansson et al. .	10
Tabelle 2:	Einfluss der GK-MRT bei CRMO auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	25
Tabelle 3:	Verteilung radiologisch aktiver Läsionen bei CRMO	34
Tabelle 4:	Verteilung klinisch manifester Läsionen bei CRMO	40
Tabelle 5:	Charakterisierung der Läsionen bei CRMO im Verlauf	54
Tabelle 6:	Gruppenvergleich (klinische Remission vs. Non-Remission): klinische und radiologische Charakteristika bei CRMO im Verlauf.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverhältnis bei CRMO	22
Abbildung 2: Ausgeprägte Wirbelsäulenbeteiligung in der Ganzkörper-MRT bei einer 11-jährigen Patientin (P7) mit CRMO.	32
Abbildung 3: Anatomische Verteilung der Knochenläsionen bei CRMO	33
Abbildung 4: Darstellung charakteristischer Muster bei CRMO anhand der Ganzkörper-MRT bei einer 11-jährigen Patientin (P9).	37
Abbildung 5: Verteilung klinisch manifester Läsionen bei CRMO	39
Abbildung 6: Verteilung der Knochenläsionen bei CRMO nach selbst vorgeschlagenen Responsekriterien (RECIBL).....	42
Abbildung 7: Bildgebung mittels der Ganzkörper-MRT in der Verlaufskontrolle bei einem 11-jährigen Mädchen (P19) mit Mandibulabeteiligung bei CRMO.....	44

Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
ANA	antinukleäre Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
BOM	bakterielle Osteomyelitis
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWK	Brustwirbelkörper
CAL	clinically active lesions
CD	cluster of differentiation
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CK	Creatinkinase
CNO	chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis/ Osteitis
CR	complete remission
CRMO	chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein
CRS	chronische Rhinosinusitis
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug
DS	Diagnosestellung
DWI	diffusion weighted imaging
EM	Erstmanifestation
ERA	enthesitis-related arthritis
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
GK-MRT	Ganzkörper-Magnetresonanztomographie
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HLA	human leukocyte antigen
IL-1	interleukin-1
IL-10	interleukin-10
IL-1RN	interleukin-1 receptor antagonist

IQR	interquartile range
ISG	Iliosakralgelenk
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktatdehydrogenase
LPIN2	lipin 2
LWK	Lendenwirbelkörper
m	männlich
M	Median
MW	Mittelwert
NA	new appearance
NBO	nichtbakterielle Osteitis
NS	nicht signifikant
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
PACS	Picture Achieving and Communication System
PD	progressive disease
PE	Probeexzision
PPP	palmoplantare Pustulose
PR	partial remission
Ps	Psoriasis
PSTPIP2	proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2
RAL	radiologically active lesions
RECIBL	Response Evaluation Criteria in Bone Lesions
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RF	Rheumafaktor
RINBO	radiological index for NBO
ROI	region of interest
S	signifikant
SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis
SD	stable disease
SI-Ratio	Signalintensität-Ratio

STIR	Short-Tau Inversion Recovery
Tbc	Tuberkulose
TIRM	Turbo-Inversion Recovery-Magnitude
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TSE	Turbospinechosequenz
T1W	T1-Wichtung
T2W	T2-Wichtung
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VAS	Visuelle Analogskala
w	weiblich
ZP1	Zeitpunkt 1
ZP2	Zeitpunkt 2

1 Einleitung

1.1 CRMO

1.1.1 Definition

Die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) ist eine nicht-infektiöse rheumatische Erkrankung des Knochens im Kindes- und Jugendalter. Mangels genetischer oder anderer spezifischer Kriterien stellt sie aktuell eine Ausschlussdiagnose dar [1, 2]. Die CRMO wird als schwerste Verlaufsform der chronisch nicht-bakteriellen Osteomyelitis/ Osteitis (CNO) angesehen. Als chronisch wird ein Krankheitsverlauf über 6 Monate definiert. Der Begriff NBO (nichtbakterielle Osteitis) umfasst sowohl akute als auch chronische Verläufe. Die NBO tritt sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter auf [1]. Von manchen Autoren wird die CRMO als kindliches SAPHO (Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis)-Syndrom bezeichnet [3]. Die CNO ist eine entzündliche Erkrankung des Knochens, bei der fokaler Schmerz im Vordergrund steht. Sie wird dem autoinflammatorischen Formenkreis zugeordnet. Neben Knochenmark können auch Kompakta, Periost, Gelenke und perifokales Weichteilgewebe betroffen sein [1]. Bei der CRMO beobachtet man typischerweise Multifokalität und häufig auftretenden symmetrischen metaphysären Befall der langen Röhrenknochen. Hierdurch wird eine Abgrenzung zur bakteriellen Osteomyelitis (BOM) möglich [4].

Erstmals beschrieben wurde das Krankheitsbild 1972 von Giedion et al. bei 4 Kindern unter dem Begriff „subakute und chronisch rezidivierende Osteomyelitis“ [5]. Der Begriff CRMO wurde von Probst et al. geprägt [6].

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt. Eine autoentzündliche Genese wird diskutiert bzw. angenommen. Im Mausmodell sowie in monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen, welche die NBO teilweise beinhalten, wurden Veränderungen im PSTPIP2 (proline-serine-threonine phosphatase-interacting

protein 2) Gen auf Chromosom 18, im LPIN2 (lipin 2) Gen und im IL-1RN (interleukin-1 receptor antagonist) Gen nachgewiesen. So finden sich Veränderungen des LPIN2 Gens beim Majeed-Syndrom, einer seltenen autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung, die durch eine Trias von CRMO, kongenitaler dyserythropoetischer Anämie und entzündlicher Dermatose gekennzeichnet ist. In Monozyten von CRMO-Patienten konnte des Weiteren eine verminderte Expression von IL-10 nachgewiesen werden. Zunehmend wird auch dem IL-1-Signalweg eine pathophysiologische Bedeutung beigemessen. Familiäre Häufungen bestärken die Annahme einer genetischen Komponente [1, 2, 7].

1.1.3 Epidemiologie

Da die CRMO eine Ausschlussdiagnose ist, ist die tatsächliche Prävalenz häufiger anzunehmen als die Erkrankung diagnostiziert wird [2, 8]. Einer jüngeren, prospektiven Studie von Grote et al. zufolge liegt die Prävalenz in Deutschland für NBO bei 0,45 von 100 000 [9]. Bei Jansson et al. [8] betrug die geschätzte jährliche Inzidenz für CNO bezogen auf Deutschland 0,4 von 100 000 mit einem Neuauftreten bei Kindern von mindestens 60 Fällen/ Jahr.

Die Krankheit tritt vor allem zwischen 9 und 14 Jahren auf. Aber auch ein Auftreten im Säuglingsalter sowie bei Erwachsenen bis zu einem Alter von 55 Jahren wurde in der Literatur beschrieben [2]. Das mittlere Alter bei Erstmanifestation liegt um das 10. bis 11. Lebensjahr [10-12].

Mädchen sind häufiger betroffen. Das Geschlechterverhältnis wird zumeist mit ca. 2:1 beschrieben [7, 8, 12-16].

1.1.4 Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnosestellung ergibt sich anhand von Anamnese, Laboruntersuchungen, klinischer Untersuchung und Bildgebung. Ggf. ist eine Knochenbiopsie zur histologischen und mikrobiologischen Aufarbeitung indiziert [1].

1.1.4.1 Symptome

Klinisch manifestiert sich die CRMO typischerweise in einem lokalen Knochenschmerz, welcher wie bei der BOM auch akut auftreten kann. Dieser tritt vor allem in Ruhe auf. Die meisten Patienten stellen sich mit einer symptomatischen Lokalisation vor. Begleitend können fakultativ ausgeprägte Empfindlichkeit, Schwellung und Wärme der entsprechenden Lokalisation auftreten. Nicht selten findet sich eine Gelenkschwellung an Gelenken in der Nähe einer Knochenläsion. Fieber sowie subfebrile Temperaturen können als Begleiterscheinung auftreten. Auch ein generelles Krankheitsgefühl wird beschrieben. Des Weiteren kann es zu einem Gewichtsverlust kommen, was aber eher ungewöhnlich ist. Bei bis zu 25 % der Patienten mit CRMO ist eine extraossäre Beteiligung zu beobachten [2, 7, 17, 18].

Hautmanifestationen

Manifestationen der Haut finden sich häufig. Als typische Erscheinung gilt bei CNO die palmoplantare Pustulose (PPP), welche bei ca. 20 % der Patienten auftritt [13, 17, 18]. Als weitere Hauterscheinung findet sich in 5-6 % der Fälle nach Jansson et al. eine Psoriasis [8, 18]. Des Weiteren assoziiert sind Akne conglobata und fulminans, Pyoderma gangraenosum sowie die neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom) [3, 18]. Das Auftreten von Hautläsionen variiert in der Literatur stark und wird mit ca. 20 bis 80 % angegeben [13, 19, 20]. Meist treten die Haut- und Knochenläsionen nicht zeitgleich auf. Die Hautläsionen können sich erst Jahre später zeigen. Es gibt aber auch Fälle, bei denen ein anatomisch korrelierendes und/ oder zeitgleiches Auftreten beobachtet wird. Zudem wurde beobachtet, dass Hautläsionen an Lokalisationen mit Trauma oder über der Biopsie-Linie auftraten [3].

Jugendliche Spondylarthropathie

Nach Girschick et al. könnte die CNO mit der Enthesitis assoziierten Arthritis (ERA oder auch jugendliche Spondylarthropathie) und Psoriasis-Arthritis verwandt sein. Verschiedenen Studien zufolge weisen bei CNO bis zu 80 % der

Patienten als Begleiterscheinung eine Arthritis auf [13, 20]. Auch bei Fritz et al. wurde eine Sakroiliitis als Teil des Spektrums der CRMO gefunden [14]. Nach Schnabel et al. trat bei Patienten mit CNO signifikant häufiger eine Arthritis auf als bei Patienten mit BOM [21]. Khanna et al. weisen auf ein erhöhtes Risiko für chronische Spondylarthropathien, unilaterale Sakroiliitis und Enthesitis bei Kindern mit CRMO und negativem HLA (Human Leukocyte Antigen)–B27 Befund hin [2].

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Eine Assoziation von CNO mit CED (chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) wird mit ca. 10 % angegeben [20].

Weitere assoziierte Erkrankungen bzw. extraossäre Manifestationen sind Autoimmunerkrankungen (u.a. Hashimoto-Thyreoiditis, Sarkoidose) sowie sterile, chronisch-entzündliche Lungeninfiltrate [2, 11, 18].

1.1.4.2 Histologische Untersuchungen

Die Biopsie dient zum Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen i.S. von anderen entzündlichen Knochenprozessen sowie von Tumorgeschehen und stellt keine diagnostische Maßnahme dar. Nach Jansson et al. wird eine Biopsie notwendig bei unifokaler Manifestation, dem Auftreten von B-Symptomatik, Lymphknotenschwellungen, unklaren Befunden und einer generalisierten Osteoporose. Bei einem Krankheitsverlauf über 6 Monate mit unifokaler Läsion in den Metaphysen der langen Röhrenknochen bzw. bei Auftreten in der Klavikula kann bei engmaschiger klinischer Überwachung ggf. auf eine Biopsie verzichtet werden. Durchgeführt werden konventionelle, histologische Untersuchungen (HE-Färbung), immunhistochemische Färbungen (CD1a, CD 68, S100) sowie eine detaillierte mikrobiologische Analyse (Langzeitkultivierung, einschließlich Mykobakterien). Wenn möglich, sollte des Weiteren die Durchführung einer universellen Such-Polymerase-Kettenreaktion auf Eubakterien erfolgen. Bei Verdacht auf BOM sind zusätzlich Blutkulturen anzulegen [1, 13, 20]. Im histologischen Bild zeigt sich eine unspezifische und sterile Entzündungsreaktion mit

anfangs vermehrt Neutrophilen. Im Verlauf ist typischerweise ein gemischtes Infiltrat mit einer Dominanz von Lymphozyten und Plasmazellen nachzuweisen [17]. Des Weiteren zeigt sich eine unspezifische Inflammation mit Granulozyten-Infiltration [2]. Nach Girschick et al. konnte bei CRMO ein signifikant höherer Anteil an Granulozyten im Biopsat als bei unifokalem und/ oder nicht rezidivierendem Verlauf nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Außerdem trat eine Hyperostose bei CRMO signifikant häufiger als bei unifokalem, nicht rezidivierendem Verlauf auf ($p < 0,05$). Typisch sind zudem Veränderungen des Knochengewebes i.S. einer Markfibrose sowie einer Sklerose [1, 13]. Zu Beginn ist eine vermehrte osteoklastische Knochenresorption zu beobachten. Im Verlauf hingegen kommt es zu einer vermehrten Osteoblasten-Aktivität [2].

1.1.4.3 Laborchemische Befunde

Untersucht werden Blutbild mit Differentialblutbild, Entzündungsparameter (BSG, CRP), Blutkultur, Immunglobulin, Blutchemie, Urinstatus, ANA, RF, HLA-B27 und Enzyme (CK, LDH, AP). Ggf. wird ein Tuberkulin-Haut-Test bei monofokaler Manifestation bzw. bei einem Risikopatienten durchgeführt [1]. Das Labor liefert keine spezifischen Befunde: BSG und CRP können mäßig erhöht sein. In der Mehrheit der Fälle findet sich auch eine Erhöhung von TNF- α , welches jedoch nicht routinemäßig bestimmt wird [17].

1.1.4.4 Bildgebung

Als bildgebende Untersuchung in Betracht kommen gemäß dem Konsensus-Statement des 16. Wörlitzer Expertengesprächs 2013 für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie ein konventionelles Röntgenbild, eine lokale MRT ggf. mit Kontrastmittel (KM: bei fraglichem Befund) sowie bei V.a. auf CNO eine Ganzkörper-MRT (T1/ STIR/ TIRM). Bei Nichtverfügbarkeit kann alternativ eine 3-Phasen-Ganzkörper-Skelett-Szintigraphie durchgeführt werden. Eine Computertomographie sollte nur bei fraglichen Osteodestruktionen (DD: Osteoidosteom) erfolgen. Ein Thoraxröntgen in 2 Ebenen dient dem Ausschluss einer Tuberkulose bei lymphozytären Infiltraten [1]. Jansson et al. schlagen folgenden Algorithmus bei Knochenschmerzen bzw. CNO vor:

- 1.) Konventionelles Röntgen/ lokale MRT (T1/ STIR)
- 2.) Ganzkörper (GK)-MRT (T1/ STIR)
- 3.) Bei unifokaler Läsion: MRT, ggf. mit KM, evtl. offene PE (Probeexzision)
- 4.) Follow up:
 - konventionelles Röntgen (bei eindeutiger Diagnose und klinisch zufriedenstellendem Verlauf nach 2 Jahren)
 - jährliche MRT-Kontrollen bei Läsionen, die nur im MRT darstellbar sind, und weitgehender Beschwerdefreiheit
 - ggf. kurzfristige MRT-Kontrollen bei Wirbelkörperläsionen und klinisch fraglichem Ansprechen auf die Therapie

Auch wenn die meisten Patienten sich anfänglich nur mit einer symptomatischen Läsion vorstellen, erscheinen in der Bildgebung und im Verlauf typischerweise weitere Läsionen. Die Anzahl der Läsionen ist sehr variabel, nach Khanna et al. von 1 bis 18 [2]. Multifokalität ist fast immer vorhanden. Betroffen sind vorwiegend die Metaphysen der langen Röhrenknochen der unteren Extremität (Femur, Tibia), Becken und Wirbelsäule [2, 7, 10, 15]. Auch eine Klavikulabeteiligung ist häufig [13, 17]. Dennoch gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Bei unifokaler Erkrankung scheint eine Klavikulabeteiligung häufiger vorzukommen [22, 23]. Seltener betroffen sind Rippen, Sternum sowie Mandibula [7, 17].

Radiologische Diagnosekriterien

Frühphase

Im Röntgenbild kann man die typischen Läsionen noch nicht erkennen, da noch keine knöchernen Veränderungen vorliegen. In der MRT kann ein Marködem ein wichtiger Hinweis auf eine CRMO sein. Läsionen können mittels der GK-MRT nach Jansson et al. 2 bis 3 Wochen früher erkannt werden als im Röntgenbild. In der Knochenszintigraphie der Frühphase kann man ggf. eine vermehrte Aufnahme von Technetium beobachten [7, 17, 18].

Aktive Phase

Im Röntgenbild sieht man typischerweise lytische Destruktionen. Diese kommen vor allem in der Metaphyse der langen Röhrenknochen vor und werden von einer sklerotischen Außenzone begrenzt. Typischerweise finden sich die lytischen Läsionen angrenzend an die Wachstumsfuge. Chronische Läsionen sind möglicherweise vor allem sklerotisch mit einer assoziierten Hyperostose. Das Erscheinungsbild bei CRMO variiert von osteolytisch, osteolytisch mit sklerotischem Rand, gemischt osteolytisch-sklerotisch und ausschließlich sklerotisch [2, 17]. Die GK-MRT ist ein geeignetes Verfahren, um die Ausdehnung der Erkrankung und eine Markbeteiligung zu beurteilen. In der aktiven Phase finden sich ödematöse Veränderungen des Knochenmarks, die sich in einem T2-gewichteten Bild und in der STIR (Short-Tau Inversion Recovery) als Hyperintensität und ggf. mit heterogener Kontrastverstärkung präsentieren. In der T1-Wichtung hingegen finden sich hypointense Veränderungen [2, 7, 24].

Eine Weichteilbeteiligung sowie eine Periostreaktion werden der neueren Literatur zufolge häufig beobachtet. Die Variationsbreite liegt zwischen 20 bis 50 % [11, 14, 15]. Eine massive Weichteilbeteiligung oder Abszesse finden sich hingegen nicht [11, 24]. Des Weiteren wird eine transphyseale Beteiligung beschrieben, welche möglicherweise eine prognostische Bedeutung i.S. eines Risikos für Wachstumsdeformitäten hat. Zudem können klinisch stumme Gelenkergüsse angrenzend an die Knochenläsionen mittels der MRT dargestellt werden [2].

Reparative Phase

Auf die Destruktion von Epi- und Metaphyse erfolgt eine Abheilung mit konsekutiver Sklerose. In der MRT verschwinden die ödematösen Veränderungen. Das Röntgenbild normalisiert sich im Durchschnitt innerhalb von 2 Jahren [24].

Exacerbations- Reparations- Zyklus

Durch repetitive Phasen von Aufflammen, Abheilen und Wiederaufflammen der Läsionen mit neuen lytischen Prozessen entwickelt sich im Laufe der Zeit ein

Bild aus einer progressiven Hyperostose und Sklerose in den Meta- und Diaphysen [24].

Manifestation in der Klavikula

Während der aktiven Phase findet sich charakteristischerweise eine lytische Markdestruktion im medialen Aspekt der Klavikula. Es kommt zu einer blättrigen Periostreaktion ohne Sequester, die möglicherweise das Erscheinungsbild einer „onion skin“ aufweist. Wie in den Röhrenknochen finden sich auch hier Hyperintensitäten im T2-Bild und homogene Hypointensitäten in der T1-Wichtung. Sowohl Knochenmark, Periost und Kortex sind betroffen. Das umliegende Weichteilgewebe kann betroffen sein. In der Remissionsphase erfolgt eine Abheilung mit einer progressiven Sklerose. Mit jeder Exazerbation tendiert die Erkrankung nach lateral fortzuschreiten, auch wenn der äußerste Teil uneinträchtigt bleibt. Es kommt im Gegensatz zu Erwachsenen zu keiner Beteiligung des Sternoklavikulargelenks. Eine vollständige Regression ist selten. Bei fortschreitender Sklerose und Hyperostose zeigen sowohl T1- als auch T2-gewichtete Aufnahmen hypointense Areale [2, 24].

Spinale Manifestation

Die Manifestation der Wirbelsäule gestaltet sich variabel. Typisch ist ein Bild, welches dem einer Spondylodiskitis ähnelt. Im herkömmlichen Röntgenbild finden sich Erosionen der Wirbelplatte mit subchondraler Sklerose. In der MRT zeigen sich Irregularitäten einer vertebralen Endplatte mit einem darunterliegenden Knochenmarködem, welches sich in T2-gewichteten Bildern hyperintens darstellt. Anders als bei der infektiösen Spondylodiskitis oder infektiösen Osteomyelitis kommt es zu keiner Beteiligung des intervertebralen Raums. Radiologische Befunde beinhalten eine partielle oder komplette Höhenminderung der Wirbelkörper. Ggf. kommt es zu lytischen Läsionen mit Einbruch eines Wirbelkörpers und konsekutiver Ausbildung einer Vertebra plana. Differentialdiagnostisch muss hier an eine Langerhans-Zell-Histiozytose (insbesondere an ein eosinophiles Granulom) gedacht werden. Vor allem betroffen ist die Brustwirbelsäule. Ein spinaler Befall tritt mit ca. 20 bis 30 % häufig auf [2, 8, 12].

Becken

Die Prädilektionsstellen sind hier die Metaphysen-Äquivalente (ischiopubische Synchronrose, Iliosakralgelenke), welche auch für die hämatogene Osteomyelitis anfällig sind. Die Läsionen sind möglicherweise subtil im Röntgenbild sichtbar. In der MRT zeigen sich aktive Läsionen i.S. eines Ödems mit umgebender Periostitis und Weichteilreaktion [2].

Mandibula

Läsionen der Mandibula präsentieren sich typischerweise mit einem lokalen Schmerz und ggf. mit Kieferschwellung. Die radiologischen Befunde sind vergleichbar mit denen an anderen Lokalisationen mit anfänglich osteolytischen Prozessen und variierender Sklerose. Häufig findet sich eine Weichteilbeteiligung. Im Verlauf kann es zur Hyperostose kommen [2].

Hände und Füße

Die kleinen Fußknochen sind häufiger betroffen als die Knochen der Hand. Manifestationen finden sich vor allem in Kalkaneus, Talus, Metatarsalknochen und Phalangen. Die kleinen Röhrenknochen präsentieren sich mit lytischen Läsionen, umgebender Sklerose, Periostreaktion und Weichteilbeteiligung. Eine CRMO von Metatarsalknochen und Phalangen kann mit einem vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfugen assoziiert sein [2].

Korrelation zwischen Röntgen und GK-MRT

Fritz et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Verfahren zeigen (Korrelationskoeffizient 0,13) [14]. Das Röntgen ist gegenüber der GK-MRT deutlich weniger sensitiv (18 %) [4]. Bei von Kalle et al. zeigten 50 % der Patienten symptomatische Lokalisationen, die kein Korrelat im Röntgenbild aufwiesen. Hingegen dazu zeigten alle symptomatischen Läsionen ein Korrelat in der MRT. Daher empfehlen von Kalle et al. die Durchführung eines Röntgenbildes, um Frakturen und Malignität auszuschließen, nicht aber zur Etablierung der Diagnose [11]. Nach Khanna et al. kann die MRT eine assozi-

ierte Periostitis, Weichteilbeteiligung sowie eine Beteiligung der Wachstumsfuge nachweisen. Diese Befunde bleiben im Röntgenbild unterbewertet. Des Weiteren ist eine Beurteilung von Gelenkergüssen möglich [2].

1.1.5 Diagnosekriterien nach Jansson et al.

Jansson et al. schlagen folgende Kriterien vor, welche die Diagnosestellung der CNO erleichtern. Das Vorliegen von 2 Majorkriterien bzw. von 1 Majorkriterium und 3 Minorkriterien macht die Diagnose einer CNO sehr wahrscheinlich [25].

Tabelle 1: Angepasste Diagnosekriterien bei CRMO nach Jansson et al. [25]

Legende BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED= chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, CRP= C-reaktives Protein, NBO= nichtbakterielle Osteitis, PPP= palmo-plantare Pustulose, Ps= Psoriasis;

Majorkriterien	Minorkriterien
1. Radiologisch nachgewiesene osteolytisch/-sklerotische Knochenläsion	A. Normales Blutbild und guter Allgemeinzustand
2. Multifokale Knochenläsionen	B. CRP und BSG leicht bis mäßig erhöht
3. PPP oder Ps	C. Beobachtungszeitraum länger als 6 Monate
4. Sterile Knochenbiopsie mit Zeichen von Inflammation und/ oder Sklerose, Fibrose	D. Hyperostose
	E. Verwandte I. oder II. Grades mit autoimmuner Erkrankung (PPP, Ps, Akne, CED), Autoinflammationserkrankung oder NBO

1.1.6 Differentialdiagnosen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind einerseits infektbedingte Prozesse wie die subakute oder chronische bakterielle Osteomyelitis, welche nicht multi-

fokal auftreten und i.d.R. mit einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes sowie mit einer Leukozytose mit Linksverschiebung und deutlicher CRP-Erhöhung einhergehen. Schnabel et al. konnten bei BOM im Vergleich zur CNO ein signifikant häufigeres Auftreten von Fieber, erhöhten Entzündungswerten und Abszessen nachweisen [21]. Andererseits sind neoplastische Ursachen unbedingt auszuschließen. In Betracht kommen typische onkologische Erkrankungen des Kindesalters, die sich ebenfalls mit lokalen Knochenschmerzen präsentieren: Ewing-Sarkom, Osteosarkom, Neuroblastom-Metastasen, Leukämie, Lymphom und Rhabdomyosarkom. Differentialdiagnosen benigner Erkrankungen sind fibröse Dysplasie, Osteoid-Osteom sowie das (nicht-) ossifizierende Osteofibrom und Osteoblastom. Auch an semimaligne Prozesse wie die Langerhanszellhistiozytose muss differentialdiagnostisch gedacht werden. Des Weiteren auszuschließen sind JIA (juvenile idiopathische Arthritis), Osteonekrosen, Osteoporose, Prellungen, Frakturen sowie Knochenstoffwechselerkrankungen (Hypophosphatasie) und Tuberkulose [1, 2, 18, 20].

Bezüglich der Differentialdiagnosen ist der Bildgebung mittels der GK-MRT eine entscheidende Rolle beizumessen. Anhand charakteristischer Muster und dem Auftreten der Knochenläsionen an typischen Lokalisationen kann die CRMO identifiziert werden. Zudem erleichtert die MRT nach Neubauer et al. [26] die Differenzierung von Knochen- und Weichteilläsionen. In einer Studie von 2012 zeigte sich, dass die DWI (diffusion weighted imaging)-Sequenzen ebenso zuverlässig im Erkennen von Knochenmark- und Weichteilödemen sind wie die Standard-Sequenzen (T2W TIRM, T1W vor und nach KM-Gabe). Dabei betrug der ADC (apparent diffusion coefficient) für Knochenläsionen $1,60 \pm 0,14$ und für Weichteilödeme $1,72 \pm 0,31$. Für Gelenksergüsse zeigte sich ein deutlich höherer ADC mit $2,82 \pm 0,24$. Auch zur Beurteilung einer Synovitis an großen Gelenken ist die DWI eine geeignete Sequenz mit dem Vorteil, dass auf Kontrastmittel verzichtet werden kann. Des Weiteren ist die DWI anhand des ADCs laut Neubauer et al. hochsensitiv in der Beurteilung von Abszessen [27] und in der Tumordiagnostik: So ist beispielsweise beim Neuroblastom anhand des ADCs eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Neuroblastom/ Ganglioneuroblastom und Ganglioneurom möglich [28].

1.1.7 Therapie

Gemäß dem Konsensus-Statement des 16. Wörlitzer Expertengesprächs 2013 für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie wird bezüglich der medikamentösen Therapie der CNO folgendes Stufenschema als sinnvoll erachtet [1].

■ **Stufe I:**

Therapie der Wahl sind NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs; vorwiegend Naproxen, Ibuprofen, Indometacin). Die Ansprechrate beträgt bis zu 80 %. In ca. 10 % der Fälle kommt es unter Naproxen zu einer Pseudoporphyrie [20].

■ **Stufe II:**

Bei unzureichendem Ansprechen nach 8-wöchiger Behandlung oder bei Rezidiven auf die Gabe von 2 NSAIDs in Folge kann eine kurzfristige orale Steroidgabe über 5 bis 7 Tage erwogen werden, ggf. zusätzlich zur NSAID-Therapie. Ein Magenschutz sollte additiv verabreicht werden. Steroide sollten bei CNO nicht als Dauertherapie und/ oder bei ossären Destruktionen eingesetzt werden.

■ **Stufe III:**

Bei Ineffizienz von NSAIDs und Prednisolon empfiehlt sich ein Therapieversuch mit DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) wie Sulfasalazin oder Methotrexat. Auch eine Kombination aus Sulfasalazin und NSAIDs scheint effektiv.

■ **Stufe IV:**

Da bereits bei ca. 30 % der Patienten bei Erstmanifestation eine Wirbelkörperbeteiligung, welche zu ernsthaften Komplikationen führen kann, diagnostiziert wird, sollte bei ossären Strukturveränderungen eine primär intensive Therapie erfolgen. Eingesetzt werden Bisphosphonate (vor allem zyklische Gabe von Pamidronat i.v. über 12-18 Monate). Diese zeigen einen osteoklastenhemmenden, schmerzverändernden und antiinflammatorischen Effekt und scheinen sich sowohl auf den klinischen als auch den radiologi-

schen Verlauf sehr positiv auszuwirken. In den bisherigen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit CNO werden keine relevanten Nebenwirkungen wie Knochennekrosen beschrieben [12, 29, 30].

■ **Stufe V:**

In kleinen Patientenkollektiven wurde eine Wirksamkeit von TNF- α -Antagonisten beobachtet. Des Weiteren stellt eine Therapie mit IL-1-Inhibitoren einen individuellen Heilversuch dar.

Bei schweren Verläufen kann die klinische Wirksamkeit aller Medikamente jedoch zeitlich begrenzt sein. Begleitend zur medikamentösen Therapie ist in den meisten Fällen eine lokale Therapie i.S. von Physiotherapie und adjuvanten Maßnahmen notwendig.

Bezüglich des Therapieansprechens sollten folgende Parameter berücksichtigt werden: klinisches Ansprechen (VAS 0-10), Entzündungsparameter (CRP, BSG) und MRT-Befund (Zahl, Größe, Intensität in TIRM/ STIR). Als Therapieansprechen sollte mindestens ein Rückgang von 75 % in allen 3 Bereichen gefordert werden.

Bei klinischem sowie laborchemischem Ansprechen empfiehlt sich vor Ausschleichen der medikamentösen Therapie eine MRT-Kontrolle. Diese ist frühestens nach einer 3-monatigen klinischen Beschwerdefreiheit durchzuführen, da die radiologische Remission teilweise mit einer erheblichen Verzögerung einhergeht. Sinnvoll erscheint die Kontrolle nach 6 Monaten [1].

1.1.8 Prognose und Komplikationen

Die Dauer von Symptomen kann zwischen Tagen und mehreren Jahren variieren [2]. Häufig ist ein chronischer Verlauf über mehrere Jahre [16, 24] zu beobachten, bei welchem die Symptome sowohl zu- als auch abnehmend sein können und daher nur schwer vorhersagbar sind [7, 17, 24]. Generell wird von einem prognostisch günstigen und selbstlimitierenden Verlauf ausgegangen [2, 24]. Dennoch zeigt sich in neueren Untersuchungen, dass die Krankheitsaktivität im Langzeitverlauf unterschätzt wird und Rezidive sowohl klinisch als auch

radiologisch häufig sind [10, 16, 23, 31, 32]. In der Literatur variiert die Komplikationsrate deutlich und wird von gering [7] bis sehr häufig beschrieben [33]. Komplikationen bestehen vor allem in Knochendeformationen, die zu Beinlängendifferenzen, Skoliose und Kyphose führen können. Typisch ist auch eine Hyperostose insbesondere der Klavikula und Mandibula, welche in einer eingeschränkten Kaubewegung resultieren kann. Bei Befall der Klavikula kann es zu einem Thoracic-outlet-Syndrom kommen. Des Weiteren werden generelle Wachstumsstörungen beschrieben. Besonders bei Wirbelsäulenbefall kann es zu Destruktionen oder Frakturen der betroffenen Wirbelkörper kommen, welche selten auch zu einer Myelokompression führen können. Nicht zuletzt werden in der Literatur psychische Erkrankungen wie Depressionen und negative Auswirkungen auf das soziale Umfeld als Begleiterscheinungen beschrieben [2, 10, 13, 18, 34].

1.2 GK-MRT

1.2.1 Grundlagen MRT

Die Magnetresonanztomographie hat sich seit den 80er Jahren zu einer unverzichtbaren Methode in der radiologischen Diagnostik entwickelt. Sie ist ein tomographisches Verfahren, bei welchem Schnittbilder durch den Körper erzeugt werden. Die MRT nutzt dabei sehr starke Magnetfelder sowie elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich. Dabei werden Wasserstoffatome (Protonen) im Körper angeregt und können so elektrische Signale im Empfängerstromkreis induzieren. Um einen hochkarätigen Bildkontrast zu erhalten, macht man sich die unterschiedlichen Relaxationszeiten verschiedener Gewebe zunutze. Dieses moderne Verfahren erlaubt daher eine nicht-invasive Beurteilung morphologischer, funktioneller und biochemischer Gewebeeigenschaften. Besonders geeignet ist die MRT aufgrund eines hohen Weichteilkontrasts und aufgrund einer fehlenden Belastung von ionisierender Strahlung [4, 35].

1.2.2 Indikationen im Kindes- und Jugendalter

Die GK-MRT im Kindes- und Jugendalter hat zunehmend an Bedeutung gewonnen. Den Kindern bleiben so mehrere Teiluntersuchungen, die ggf. eine Intubationsnarkose oder Sedierung erfordern würden, sowie eine Exposition ionisierender Strahlung erspart. Des Weiteren kann ggf. auf eine Knochenbiopsie, die im Gegensatz zur GK-MRT ein invasives Verfahren darstellt, verzichtet werden. Entsprechend der neuen S1-Leitlinie von Schäfer et al. [36] wird die Durchführung einer GK-MRT im Kindes- und Jugendalter zur Ausbreitungsdiagnostik systemischer maligner und nicht maligner Erkrankungen empfohlen. Eine mögliche Indikation besteht bei malignen Tumoren (Staging, Tumorausbreitung, Reststaging und Follow-up), Langerhans-Zell-Histiozytose (Ausbreitungsdiagnostik, unifokal vs. multifokal, Therapiemonitoring), avaskulärer Osteonekrose (Ausmaß und Schweregrad, Detektion von asymptomatischen Befunden), Fiebersyndromen (Fokus, Ausmaß der Veränderungen, Tumorauschluss), Syndromen bzw. genetischer Prädisposition mit erhöhtem Tumorrisiko (Ausmaß der Veränderungen, Tumor-Screening), Battered-child-Syndromen (kein Standard, ergänzend zur Beurteilung von Verletzungen) sowie bei CRMO. Bei letzterer eignet sich die GK-MRT insbesondere zur Detektion charakteristischer Muster (unifokal vs. multifokal) sowie zur Detektion klinisch stummer Läsionen. Zudem kann sie zum Therapiemonitoring eingesetzt werden. Daher stellt die GK-MRT in Bezug auf die bildgebende Diagnostik bei CRMO nach Schäfer und Kramer die Methode der Wahl dar [4, 11, 14, 15].

In der Beurteilung von Knochenmetastasen liefert die GK-MRT vergleichbare Ergebnisse zur FDG-PET (Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie) und weist eine höhere diagnostische Genauigkeit als die Skelettszintigraphie auf. Da mit der GK-MRT eine von osteoblastischer und osteoklastischer Aktivität unabhängige und direkte Visualisierung des Knochenmarks gelingt, ist diese zahlreichen Studien zufolge der Skelettszintigraphie auch in anderen das Knochenmark betreffenden Fragestellungen in Hinblick auf die Sensitivität signifikant überlegen [4]. Laut Guérin-Pfyffer et al. gibt es Hinweise, dass die GK-MRT sensitiver ist, Läsionen aufgrund einer Serositis, Myositis und Periostitis

zu erkennen, jedoch der Skelettszintigraphie in der Beurteilung von thorakalen Gelenken unterlegen ist [7].

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es zum einen das Therapieansprechen unter der medikamentösen Therapie bei CRMO im Kindes- und Jugendalter anhand klinischer und radiologischer Parameter mittels der GK-MRT zu beurteilen. Um eine gezielte und individuelle Therapiesteuerung zu fördern, wurde dabei die Wertigkeit der GK-MRT in der Verlaufskontrolle bestimmt.

Zum anderen wurden die erarbeiteten radiologischen Parameter in Bezug zum klinischen Verlauf gesetzt, um einen Zusammenhang zu prüfen und darauf basierend ggf. eine Prognoseabschätzung anhand radiologischer Kriterien formulieren zu können.

Des Weiteren wurde der Nutzen eines Einsatzes von Kontrastmittel zur Detektion zusätzlicher Knochenläsionen sowie die Notwendigkeit einer Biopsie zur Diagnosefindung überprüft.

Als zusätzliche Fragestellung wurde der Einfluss der GK-MRT auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Retrospektiv wurden 21 Patienten (17 weiblich, 4 männlich) im Kindes- und Jugendalter aus dem Patientengut des UKTs in einem Zeitraum von 2001 bis 2013 untersucht. Die GK-MRT-Untersuchungen erfolgten dabei zwischen 2005 und 2013. Bei 1 Patientin bestätigte sich der röntgenologisch gestellte Verdacht auf CRMO in der GK-MRT nicht, so dass diese Patientin nicht in die weitere Auswertung miteinbezogen wurde. Die Datenerhebung erfolgte anhand der elektronischen Patientenakte des UKTs. Einschlusskriterien umfassten pädiatrisches Alter (<18 Jahre), die gesicherte Diagnose CRMO sowie eine Durchführung von mindestens 2 GK-MRTs im Verlauf. Es erfolgte eine radiologische Befunderhebung mittels der GK-MRT zu 2 verschiedenen Zeitpunkten. Zeitpunkt 1 (ZP1) entsprach dabei der 1. Durchführung einer GK-MRT durchschnittlich 14,9 Monate nach Krankheitsbeginn (Median: 8 Monate; IQR: 23,8 Monate). Die 2. GK-MRT wurde nach durchschnittlich 28 Monaten (Median: 23,5 Monate; IQR: 28,5 Monate) zu Zeitpunkt 2 (ZP2) durchgeführt. Der Abstand zwischen Zeitpunkt 1 und 2 betrug im Mittel 13,1 Monate (Median: 11,5 Monate; IQR: 12,3 Monate). Zum Zeitpunkt der 1. GK-MRT-Untersuchung erhielt bereits die Hälfte aller Patienten eine medikamentöse Therapie. Die retrospektive Analyse der Daten wurde durch die Ethikkommission des UKTs genehmigt (Projektnummer 694/2011A).

2.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Es erfolgte eine Gruppierung in frühe vs. verzögerte primäre GK-MRT, um einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Durchführung der primären GK-MRT und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung zu prüfen.

2.3 Klinische, laborchemische und histologische Auswertung

Zu beiden Zeitpunkten (Zeitpunkt 1: Ausgangsbefund, Zeitpunkt 2: Verlaufskontrolle) wurden alle Patienten auf lokale Beschwerden im Sinne der 5 Kardinalsymptome der Entzündung untersucht: Dolor, Tumor, Calor, Rubor und Functio laesa. Zum einen wurden alle klinisch aktiven Lokalisationen dokumentiert, definiert als Läsionen, die keine Entsprechung im radiologischen Befund erfordern, zum anderen alle klinisch manifesten Läsionen, d.h. mit einem Korrelat im MRT-Befund. Des Weiteren wurden die Patienten auf Allgemeinsymptome, extraossäre Manifestationen, Nebendiagnosen und Komplikationen untersucht. Zusätzlich wurden laborchemische Parameter (CRP, BSG, HLA-B27, ANA) und histologische Befunde in die Auswertung miteinbezogen. Dabei wurde ein CRP > 0,5 mg/dl sowie eine BSG > 20 mm/h als positiv bewertet. Auch die medikamentöse Therapie wurde dokumentiert. Die Therapiesteuerung wurde lediglich zu Zeitpunkt 2 beurteilt.

Des Weiteren erfolgte eine Gruppierung in klinische Remission vs. Non-Remission. Als klinische Remission wurde ausschließlich ein kompletter Rückgang an symptomatischen Lokalisationen definiert. Die laborchemischen Parameter wurden aufgrund von fehlenden Angaben (vor allem zu Zeitpunkt 2) nicht in die Definition von Remission miteinbezogen. Die Gruppen klinische Remission vs. Non-Remission wurden auf Unterschiede insbesondere in Bezug auf die radiologischen Parameter getestet.

2.4 Radiologische Datenerhebung mittels der GK-MRT

Die Untersuchung erfolgte am 1,5 Tesla Magnetom Avanto unter Verwendung der Ganzkörper-Spulen nach dem Tübinger-Standardprotokoll. Verwendet wurden bei allen Patienten T2-gewichtete TIRM (Turbo-Inversion Recovery-Magnitude) Sequenzen in koronarer Schichtführung über den gesamten Körper verteilt: Kopf/ Hals mit oberer Thoraxapertur, Abdomen mit Oberarmen, Becken und Oberschenkel mit Unterarmen und Händen, untere Extremität mit Kniegelenken sowie Unterschenkel und Füße. Ergänzt wurde das Grundmodul bei den meisten Patienten durch koronare T1-gewichtete Turbospinechosequenzen

(TSE) bzw. eine T1-gewichtete TSE mit Fettsättigung nach der Gabe von Kontrastmittel (Gadolinium). Lediglich bei 2 Patienten wurde kein Kontrastmittel appliziert. Zusätzlich erfolgten je nach Fragestellung transversale und sagittale Aufnahmen insbesondere bei Wirbelsäulenbeteiligung. Teilweise erfolgten die Aufnahmen mit respiratorischer und kardialer Triggerung. Die Akquisitionszeit lag bei ca. 30-50 Minuten.

2.5 Radiologische Datenanalyse

Die primäre von dieser Arbeit unabhängige Beurteilung der Bilder anhand des „Picture Archiving and Communication Systems“ (PACS) erfolgte durch einen erfahrenen Kinderradiologen des UKTs. Teil dieser Arbeit ist die retrospektive, sekundäre Auswertung der einzelnen Läsionen. Diese lehnt sich zwar an die primäre Auswertung an, charakterisiert die Läsionen jedoch detaillierter. Dies soll im Folgenden dargestellt werden:

2.5.1 Erfassung und Charakterisierung der Knochenläsionen

Es erfolgte eine Charakterisierung der Knochenläsionen anhand der Lokalisation sowie anhand von standardisierten Kriterien, die eine Modifikation nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) darstellt: im Weiteren als RECIBL (Response Evaluation Criteria in Bone Lesions) bezeichnet.

Die radiologisch erfassten Läsionen wurden zudem zu beiden Zeitpunkten auf Anzahl, Volumen sowie Signalintensität überprüft. Dabei bleibt zu beachten, dass nur bei den Läsionen, die zu beiden Zeitpunkten vorhanden waren, Volumen und Signalintensität bestimmt wurden. Des Weiteren wurde auf ein symmetrisches Auftreten geachtet. Eine Knochenläsion wurde ab einer minimalen Grundfläche von 10 mm² in die Auswertung miteinbezogen. Bei mehreren Läsionen innerhalb einer Lokalisation wurde die größte als stellvertretende gewählt. Da nicht bei allen Patienten Kontrastmittel verwendet wurde und darüber hinaus in der Literatur die Etablierung der Diagnose und Beurteilung des Krankheitsverlaufs zumeist anhand der STIR/ TIRM erfolgt, wurde die ausführliche Charakterisierung der Knochenläsionen ausschließlich anhand der nativen Sequen-

zen durchgeführt. Zudem erfolgte die sekundäre Befundung ausschließlich in den koronaren Sequenzen.

2.5.2 Lokalisierung der radiologischen Läsionen

- 1.) Läsionen wurden einer anatomischen Lokalisation zugeteilt: s. 8.1
- 2.) Läsionen wurden innerhalb der (Röhren-) Knochen lokalisiert: s. 8.2
- 3.) Läsionen wurden geographisch lokalisiert: s. 8.3
- 4.) Läsionen wurden einer Körperseite zugeordnet: s. 8.4

2.5.3 Beurteilung der Läsionen anhand von RECIBL

Die Einteilung anhand von RECIBL erfolgte, um das Verhalten der Knochenläsionen im Verlauf besser charakterisieren zu können.

Als Kriterium für eine Veränderung des Volumens einer Läsion wurden 10 % festgelegt. Die Kriterien sind Folgende:

- 1.) CR: complete remission = Läsion nicht mehr sichtbar
- 2.) PR: partial remission = Volumenreduktion $\geq 10\%$, Läsion noch sichtbar
- 3.) SD: stable disease = Volumenänderung $< 10\%$, Läsion noch sichtbar
- 4.) PD: progressive disease = Volumenerhöhung $\geq 10\%$, Läsion noch sichtbar
- 5.) NA: new appearance = Läsion erstmals zu Zeitpunkt 2 aufgetreten

2.5.4 Bestimmung des Volumens

Die 3-dimensionale Berechnung des Volumens erfolgte anhand der Summe der betroffenen Flächenausdehnungen der Läsion in mm^2 multipliziert mit der jeweiligen Schichtdicke. Hierzu wurde in jeder Schicht eine ROI (region of interest) gelegt, welche die Läsion exakt erfasst. Zudem erfolgte eine Umrechnung von mm^3 in ml.

2.5.5 Bestimmung der Signalintensität-Ratio

Zur Bestimmung der SI-Ratio wurde die Signalintensität in allen nachweisbaren Schichten einer Läsion bestimmt und durch die Signalintensität des benachbarten Muskelgewebes dividiert. Hierzu wurde ebenfalls in jeder Schicht eine ROI gelegt, um die Läsion exakt zu erfassen. Anschließend wurde das geometrische Mittel aller Schichten bestimmt, um weniger Beeinflussung durch die teilweise starke Streuung der SI-Ratios zu erhalten.

2.6 Statistische Auswertung

Bezüglich der Häufigkeit von klinischen, laborchemischen und radiologischen Daten wurde die deskriptive Statistik angewandt. Der Mittelwert wurde bei quantitativen Merkmalen und Normalverteilung verwendet. Bei (semi)-quantitativen Merkmalen, die nicht normalverteilt waren, wurde zusätzlich der Median und IQR (interquartile range) bestimmt. Zur Vortestung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Um den Krankheitsverlauf anhand klinischer und radiologischer Parameter beurteilen zu können, wurde der t-Test für verbundene Stichproben mit Normalverteilung verwendet. Zur Beurteilung verbundener Stichproben ohne Normalverteilung wurden Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Vorzeichentest angewandt. Die Beurteilung von Unterschieden zwischen den Gruppen erfolgte anhand des Wilcoxon-Rangsummentests (bei Variablen, die von der Normalverteilung abweichen, und unverbundenen Stichproben). Ein deskriptiver p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet. Die Datenanalyse erfolgte anhand der Statistik-Software JMP.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse

3.1.1 Alter

Die Patienten waren beim Auftreten der ersten Symptome im Alter zwischen 5 und 14 Jahren. Der Mittelwert lag bei 10,3 Jahren, der Median bei 10,5 Jahren (IQR: 3 Monate).

3.1.2 Geschlechterverteilung

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um 16 Mädchen und 4 Jungen (P2, P15, P16, P17). Das Geschlechterverhältnis betrug somit Mädchen: Jungen 4: 1.

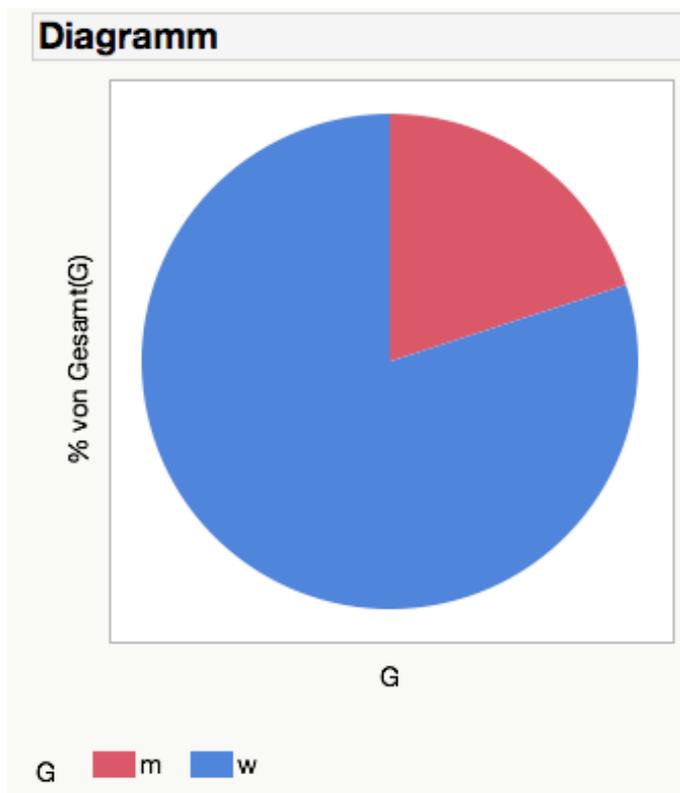


Abbildung 1: Geschlechterverhältnis bei CRMO
Legende m= männlich, w= weiblich;

3.1.3 Familienanamnese

Bezüglich der Familienanamnese ergaben sich bei 4 Patientinnen positive Befunde für den rheumatologischen bzw. autoinflammatorischen Formenkreis. Ausschließlich Mädchen hatten eine positive Familienanamnese. 2 davon bildeten ein in die Studie eingeschlossenes Geschwisterpaar (P4, P6). Bei den anderen 2 war jeweils die Mutter an einer Psoriasis erkrankt (P11, P18). 8 Patienten hatten eine negative Familienanamnese. Zu den übrigen 8 Patienten konnten aufgrund fehlender Daten retrospektiv keine Aussagen getroffen werden.

3.1.4 Erkrankungsdauer zu GK-MRT ZP1 und ZP2

Im Mittel betrug die Krankheitsdauer zu Zeitpunkt 1 14,9 Monate (1-44 Monate; Median: 8 Monate; IQR: 23,8 Monate) und zu Zeitpunkt 2 28 Monate (5-61 Monate; Median: 23,5 Monate; IQR: 28,5 Monate). Dabei lag der Abstand der durchgeführten GK-MRTs zwischen 3 und 37 Monaten (Mittelwert: 13,1 Monate; Median: 11,5 Monate; IQR: 12,3 Monate).

3.1.5 Diagnosestellung

Die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation (EM) und Diagnosestellung (DS) betrug zwischen 1 und 44 Monaten. Der Mittelwert lag bei 11,3 Monaten (Median: 6 Monate; IQR: 19 Monate). 1 Patient (P16) suchte erst 12 Monate nach Beginn der ersten Symptome einen Arzt auf. Bei allen anderen Patienten entsprach der 1. Arztkontakt dem Zeitpunkt der Manifestation. Die Zeitspanne zwischen 1. Arztkontakt und Erstdiagnose betrug im Mittel 10,7 Monate (Median: 5,5 Monate; IQR: 18,3 Monate). Die Diagnosestellung erfolgte anhand der Zusammenschau von Klinik, Biopsie, laborchemischen Befunden, konventionellem Röntgen, lokaler MRT und GK-MRT entsprechend den Jansson-Kriterien [25]. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich eine Skelettszintigraphie bzw. PET-CT/CT durchgeführt.

Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Durchführung der 1. GK-MRT und der Diagnosestellung.

Bei 10 Patienten (P3, P5, P8, P10, P11, P12, P14, P15, P16, P20) erfolgte die Durchführung der 1. GK-MRT innerhalb von 6 Monaten nach dem 1. Arztkontakt (Mittelwert: 3 Monate; Median: 2,5 Monate; IQR: 3,3 Monate). Bei den übrigen 10 Patienten (P1, P2, P4, P6, P7, P9, P13, P17, P18, P19) erfolgte die 1. GK-MRT-Untersuchung im Minimum 7 Monate nach dem 1. Arztkontakt (Mittelwert: 25,6 Monate, Median: 26 Monate; IQR: 28,8 Monate).

Die Diagnose CRMO wurde im Mittel nach 3,2 Monaten (Median: 3 Monate; IQR: 4,3 Monate) bei früher GK-MRT (10/10 innerhalb von 6 Monaten) und nach 18,1 Monaten (Median: 18 Monate; IQR: 18,8 Monate) bei verzögerter GK-MRT (2/10 innerhalb der ersten 6 Monate) gestellt (Wilcoxon-Rangsummentest: $p=0,0055$). Des Weiteren zeigte sich, dass die Gruppe mit früher GK-MRT bei Erstmanifestation signifikant älter war als die Gruppe mit verzögerter GK-MRT (Wilcoxon-Rangsummentest: $p= 0,0210$). Bei der frühen Gruppe lag das durchschnittliche Alter zu Krankheitsbeginn bei 11,4 Jahren (Median: 12 Jahre; IQR: 1,8 Jahre), bei der späten Gruppe bei 9,2 Jahren (Median: 9 Jahre; IQR: 1,5 Jahre). Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung hingegen unterschied sich nicht signifikant. Auch alle übrigen Patienten-Charakteristika zeigten keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 2).

Bei insgesamt 14 Patienten (P2, P3, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P14, P15, P16, P18, P19, P20) wurde die Diagnose CRMO in Zusammenschau mit den Befunden der primären GK-MRT gestellt.

Tabelle 2: Einfluss der GK-MRT bei CRMO auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung
Legende DS= Diagnosestellung, EM= Erstmanifestation, GK-MRT= Ganzkörper-Magnetresonanztomographie, m= männlich, M= Median, MW= Mittelwert, NS= nicht signifikant, S= signifikant, w= weiblich;

Gruppe	GK-MRT \leq 6 Monate (10 P.)	GK-MRT $>$ 6 Monate (10 P.)	p-Wert
Zeitpunkt DS	MW: 3,2 Monate M: 3 Monate	MW: 18,1 Monate M: 18 Monate	S ($p=0,0055$)
Anzahl Patienten DS \leq 6 Monate	10/10	2/10	
Alter EM	MW: 11,4 Jahre M: 12 Jahre	MW: 9,2 Jahre M: 9 Jahre	S ($p= 0,0210$)
Alter DS	MW: 11,8 Jahre M: 12 Jahre	MW: 10,5 Jahre M: 11 Jahre	NS
Geschlecht	8w, 2m	8w, 2m	
Anzahl klinisch aktive Läsionen bei DS	MW: 4,1 M: 3	MW: 3,9 M: 3	NS
Anzahl klinisch aktive Läsionen zu GK-MRT 1	MW: 4,3 M: 3	MW: 3,7 M: 3,5	NS
Anzahl klinisch aktive Läsionen zu GK-MRT 2	MW: 1,3 M: 0,5	MW: 1 M: 0,5	NS

3.1.6 Histologische Untersuchungen

Bei 14 Patienten (70 %) wurde eine Biopsie durchgeführt. Bei 8 Patienten (P1, P3, P7, P12, P13, P14, P15, P16) entsprach der Zeitpunkt der Diagnosestellung dem Zeitpunkt der Biopsie. Von diesen Patienten zeigten 7 (P1, P3, P12, P13, P14, P15, P16) einen zur CRMO passenden Befund (s. unter 1.1.4.2). Bei 3 Patientinnen (P5, P19, 20) wurde die Biopsie erst nach Diagnosestellung im Verlauf durchgeführt. 2 (P19, P20) davon zeigten einen der CRMO entsprechenden Befund. Bei 3 Patienten (P2, P10, P17) erfolgte die Diagnosestellung nach dem Zeitpunkt der Biopsie. Bei diesen Patienten fanden sich keine Hinweise auf eine CRMO im Biopsat. Insgesamt zeigten 9/14 (64,3 %) Patienten einen zur CRMO passenden Befund.

Gemäß den Empfehlungen zur Durchführung einer Knochenbiopsie nach Jansson et al. [1] bestand bei 10 Patienten eine eindeutige Indikation. Beobachtet wurden bei Erstmanifestation: B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Inappetenz sowie eine Raumforderung der rechten proximalen Tibia unklarer Dignität (P1, P2, P3, P10, P14, P15). Bei P16 zeigte sich ein die Neuroforamina infiltrierender pathologischer Prozess im M. piriformis rechts präasacral und präcoccygeal, welcher in der GK-MRT nicht eindeutig zu beurteilen war (DD: entzündlicher Prozess, Histiozytose, Ewing-Sarkom). P17 wies eine Symphysitis auf. Bei P19 mit ausschließlicher Mandibulabeteiligung wurden im Wundabstrich des Kiefers *Staphylococcus warneri* und *Corynebacterium species* nachgewiesen. P7 wies Wirbelkörperfrakturen (BWK 2 und 4) nach einem Bagatelltrauma sowie in BWK 4 eine Vertebra plana auf.

Bei 4 Patienten (P5, P12, P13, P20), d.h. 20% aller Patienten, bleibt die Indikation zur Durchführung einer Biopsie retrospektiv betrachtet fraglich, da sich keine eindeutigen Auffälligkeiten entsprechend den in der Einleitung beschriebenen Indikationen für eine Knochenbiopsie fanden. In diesen Fällen erfolgte die Biopsie vor allem zur Diagnoseverifizierung.

3.1.7 Differentialdiagnosen

Folgende Differentialdiagnosen wurden durch die GK-MRT alleine oder zusammen mit Biopsie ausgeschlossen: eosinophiles Granulom/ LCH (P2, P7, P16), bakterielle Osteomyelitis (P10, P14), Malignität (P2, P16: Ewing-Sarkom, P16: angiomatöser Tumor), JIA (P9, P18), Tuberkulose (P12) sowie fibröse Dysplasie (P19).

3.1.8 Symptome im Verlauf

Alle Patienten wurden zu beiden Zeitpunkten auf die 5 Kardinalsymptome der Entzündung – lokale Schmerzen, Schwellung, Überwärmung, Rötung und Funktionseinschränkung – untersucht. Des Weiteren wurden zu beiden Zeitpunkten allgemeine Symptome wie folgt miteinbezogen: Fieber, Abgeschlagenheit, Infekt und Gewichtsverlust.

Klinisch aktive Lokalisationen im Verlauf

Zu Zeitpunkt 1 traten 74 Lokalisationen mit Schmerzen bei 18 Patienten (alle außer P6 und P17), 29 mit Schwellung bei 8 Patienten (P2, P3, P11, P13, P14, P15, P16, P19), 10 mit Überwärmung bei 3 Patienten (P2, P3, P11), 17 mit Funktionseinschränkung bei 6 Patienten (P2, P3, P5, P9, P16, P19) und keine mit Rötung auf. Zu Zeitpunkt 2 waren es noch 17 Lokalisationen mit Schmerzen bei 10 Patienten (P2, P7, P8, P9, P12, P13, P15, P16, P18, P20), 1 mit Schwellung (P13) und 6 mit Funktionseinschränkung bei 2 Patienten (P12, P16). Rötung und Überwärmung wurden nicht (mehr) beobachtet.

Zu Zeitpunkt 1 gab es insgesamt 80 Lokalisationen bei 18 Patienten (90 %), die mindestens ein Kardinalsymptom der Entzündung aufwiesen, zu Zeitpunkt 2 waren es noch 23 bei 10 Patienten (50 %). Pro Patient lag damit die Anzahl an klinisch aktiven Läsionen zu Zeitpunkt 1 im Median bei 3 (Mittelwert: 4; IQR: 3), zu Zeitpunkt 2 bei 0,5 (Mittelwert: 1,2; IQR: 2). Damit zeigte sich (patientenbezogen) eine signifikante Abnahme an klinisch aktiven Läsionen im Verlauf (Vorzeichentest: $p=0,0010$, s. Tabelle 5).

14 Patienten zeigten zu Zeitpunkt 2 weniger klinisch aktive Läsionen als zu Zeitpunkt 1. 3 Patienten (P12, P13, P18) zeigten zu beiden Zeitpunkten gleich viele klinisch aktive Läsionen. Lediglich bei P16 trat zu Zeitpunkt 2 1 symptomatische Lokalisation mehr auf.

2 Patienten (P17, P6) zeigten weder zu Zeitpunkt 1 noch zu Zeitpunkt 2 klinische Beschwerden. An dieser Stelle bleibt zu berücksichtigen, dass Zeitpunkt 1 teilweise nicht dem Zeitpunkt der Erstmanifestation entsprach, weswegen bei 10 von 20 Patienten zu Zeitpunkt 1 bereits eine medikamentöse Therapie erfolgte.

Allgemeinsymptome im Verlauf

Zu Zeitpunkt 1 wiesen 4 Patienten Allgemeinsymptome auf (P1: Infekt, P3: Fieber, P10/16: Abgeschlagenheit). Ein Gewichtsverlust wurde bei keinem Patienten beobachtet. Zu Zeitpunkt 2 trat bei 1 Patientin (P18) ein Infekt auf. Andere Allgemeinsymptome kamen nicht mehr vor.

3.1.9 Nebendiagnosen

Hautmanifestationen

4 Patienten (P2, P11, P17, P18) entsprechend 20 % waren an einer Neurodermitis erkrankt. Andere Hautmanifestationen, insbesondere wie sie bei der CRMO typischerweise auftreten (PPP, Ps, Akne, Pyoderma gangraenosum, neutrophile Dermatose/ Sweet-Syndrom) wurden nicht beobachtet.

Vorangehende Infektionen

2 Patientinnen (P1, P4) wiesen rezidivierende Tonsillitiden auf. Bei 2 Patientinnen (P3, P13) wurden A-Streptokokken nachgewiesen, 2 weitere (P14, P20) hatten erhöhte Titer für Antistreptolysin. P8 hatte eine Varizellen- sowie eine Rötelninfektion durchgemacht und zudem einen Zeckenstich in der Vorgeschichte. P16 hatte in seiner Krankheitsgeschichte eine Borreliose durchlaufen. Bei P15 wurden Adenoide festgestellt. Bei P11 wurden nicht näher bestimmte zurückliegende Infekte angegeben.

Zöliakie

P14 litt unter einer Zöliakie und einem IgA-Mangel.

Sinusitis

Bei 11 von 20 Patienten (P4, P5, P6, P11, P12, P13, P14, P16, P17, P18, P20) entsprechend 55 % wurde nebenbefundlich mittels der GK-MRT eine chronische Rhinosinusitis (CRS) diagnostiziert.

Allergien/ Asthma

Bei 6 Patienten (P1, P5, P7, P8, P10, P12) wurde eine Allergie festgestellt (Lilie, Penicillin, Amoxicillin, Pflaster). 2 Patientinnen (P11, P19) wiesen in ihrem Krankheitsverlauf ein Quincke-Ödem auf. Bei 3 Patienten (P14, P16, P17) zeigte sich eine Eosinophilie. P4 litt unter einem Asthma in der Vorgeschichte.

Orthopädischer Formenkreis

Zusätzlich zu Auffälligkeiten der Wirbelsäule, Iliosakralgelenke und Mandibula, welche unter 3.1.11. ausführlich beschrieben werden, zeigten 3 Patientinnen (P12, P14, P18) eine Hypermobilität. Bei P15 fand sich eine muskuläre Hypotonie sowie eine Beinlängendifferenz. P4 litt unter Knick-Senk-Füßen beidseits, P12 unter einem Senk-Spreiz-Fuß. P11 zeigte eine schiefe Mundöffnung rechts, jedoch ohne Mandibula-Befall in der MRT. Bei P18 fiel eine Skapula alata beidseits auf (ohne Befall der Skapula im MRT). Bei P5 war im Alter von 4 Jahren ein Morbus Köhler diagnostiziert worden. Bei P18 trat wiederholt ein Handgelenksganglion auf und bei P19 wurde ein periostales Desmoid (distaler Femur links) anhand der GK-MRT festgestellt.

Psychosomatische Diagnosen

P18 litt unter einer Angststörung. P17 zeigte pathologische Verhaltensauffälligkeiten mit einer kurzen Aufmerksamkeitsspanne.

Weitere Nebendiagnosen

Andere Erkrankungen, die im untersuchten Patientengut erfasst wurden, sind folgende: Ulrich-Turner-Syndrom (P5), Entwicklungsretardierung mit proportioniertem Kleinwuchs (P14), Trikuspidalinsuffizienz I° (P7), chemisch-toxische Gastritis (P14), Anämie (P16), Adipositas (P17, P19), Myopie (P18), Verrucae vulgares plantar und am Handrücken (P18), Migräne (P18), Untergewicht (P18), erhöhter Augeninnendruck bei Verdacht auf Glaukom (P19), Verdacht auf Pilzbefall der linken Achsel (P19).

3.1.10 Laborchemische Untersuchungen

Bezüglich der Entzündungswerte besteht aufgrund fehlender Daten nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Zu Zeitpunkt 1 hatten 11 (P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P13, P14, P16, P19) von 19 Patienten ein leicht erhöhtes CRP (maximal bis 3,83 mg/dl) entsprechend

57,9 % der Patienten. Zu Zeitpunkt 2 hatten 3 (P2, P6, P16) von 13 Patienten (23,1 %) weiterhin ein leicht erhöhtes CRP (maximal bis 1,82 mg/dl).

Die BSG war zu Zeitpunkt 1 bei 7 (P3, P5, P11, P14, P16, P19, P20) von 18 Patienten (38,9 %) bis maximal 58 mm/h erhöht. Zu Zeitpunkt 2 zeigte noch 1 (P16) von 14 Patienten (7,1 %) eine mit 22 mm/h leicht erhöhte BSG.

Bei 4 (P11, P14, P16, P18) von 17 Patienten (23,5 %) zeigte sich ein positiver HLA-B27-Befund. Bei 3 (P4, P12, P18) von 15 Patienten (20 %) zeigte sich ein positiver Befund für ANA (P12 hochpositiv). P18 wies sowohl positive Werte für HLA-B27 als auch für ANA auf.

3.1.11 Verteilung und Charakterisierung der Knochenläsionen

Bezüglich der Verteilung an Läsionen wurde nicht zwischen den beiden Zeitpunkten unterschieden. Jede Läsion, die mindestens zu einem Zeitpunkt auftrat, wurde gewertet.

3.1.11.1 Radiologische Befunde

Anatomische Verteilung der Knochenläsionen

Die meisten Knochenläsionen traten mit einem Anteil von 53,4 % (119 von 223 Läsionen) im Bereich der unteren Extremität auf. Am zweithäufigsten betroffen war der Stamm mit 75 Läsionen entsprechend 33,6 %. An der oberen Extremität gab es 22 Läsionen (9,9 %) und im Kopfbereich 7 Läsionen (3,1 %). Im Kopfbereich war ausschließlich die Mandibula betroffen (s. Abbildung 3).

Innerhalb der unteren Extremität fanden sich die meisten Läsionen in der proximalen Tibia (29 Läsionen entsprechend 13 % aller Läsionen), im distalen Femur und in der distalen Tibia (je 26 Läsionen entsprechend 11,7 %).

Im Bereich des Stamms war sowohl das Becken mit 34 Läsionen (15,2 %) als auch die Wirbelsäule mit 28 Läsionen (12,6 %) häufig betroffen (s. Tabelle 3).

Spinale Manifestation

Bei 13 von 20 Patienten (65 %) war mindestens 1 spinale Läsion (1-6 Läsionen) zu finden. Insgesamt fanden sich 28 spinale Läsionen. Bei 10 Patienten (P1, P2, P3, P8, P9, P10, P11, P15, P16, P17) war ausschließlich das Os sacrum betroffen. Bei 2 Patientinnen waren Brust- und Lendenwirbelsäule sowie Os sacrum betroffen (P12, P14). Bei P7 zeigte sich eine ausgeprägte Wirbelsäulenbeteiligung (BWK 2, 4, 5, 7, 11, 3, LWK 3) mit Kyphose, die eine Fusion der BWK 2-7 notwendig machte. Des Weiteren fielen Frakturen in BWK 2 und 4, eine Vertebra plana mit Spinalkanalstenose und unphysiologischer Knickbildung in BWK 4 sowie ein Keilwirbel (BWK 5) auf. P14 zeigte sowohl eine Hyperkyphose als auch eine Skoliose. Radiologisch aktive Läsionen fanden sich in der Brust- und Lendenwirbelsäule (BWK 7, 10, LWK 1, alle 3 mit deutlicher Höhenminderung) sowie im Os sacrum. Besonders betroffen war BWK 7, welcher eine keilförmige Verformung aufwies und bereits eine Tendenz zur Vertebra plana zeigte. Frakturen wurden in BWK 7 und LWK 1 festgestellt. Bei P9 fand sich 1 Fraktur im Os sacrum. Von 13 Patienten mit Wirbelsäulenbeteiligung zeigten 5 (P2, P3, P7, P14, P15) eine Skoliose und/ oder eine Kyphose. 2 Patientinnen benötigten eine Korsettbehandlung (P7, P14).

Insgesamt traten 14 Läsionen (50 % der Läsionen) im Os sacrum (8 rechts, 4 links, 2 mittig) auf. Am zweithäufigsten war die Brustwirbelsäule mit 10 Läsionen (35,7 %) betroffen. In der Lendenwirbelsäule fanden sich 4 Läsionen (14,3 %).



Abbildung 2: Ausgeprägte Wirbelsäulenbeteiligung in der Ganzkörper-MRT bei einer 11-jährigen Patientin (P7) mit CRMO. Darstellung einer Vertebra plana mit Spinalkanalstenose und unphysiologischer Knickbildung in BWK 4 sowie eines Keilwirbels (BWK 5) sowohl in der koronaren als auch in der sagittalen T2-gewichteten Turbo-Inversion Recovery-Magnitude Sequenz.

Manifestationen im Iliosakralgelenk

Bei 6 Patienten (P1, P3, P10, P11, P16, P17) entsprechend 30 % war zu mindestens einem Zeitpunkt ein Iliosakralgelenk betroffen. Bei 2 Patienten trat eine beidseitige Beteiligung auf, bei 3 Patienten war das rechte ISG, bei 1 Patient das linke betroffen.

Manifestationen im Becken

Insgesamt zeigten 14 Patienten entsprechend 70 % (P2, P5, P6, P7, P8, P10, P11, P12, P14, P15, P16, P17, P18, P20) Läsionen in mindestens 1 Beckenknochen (Os pubis, Os ilium, Os ischiadicum). Bei P17 trat eine Symphysisitis mit einer intraossären Ganglionzyste links auf.

Manifestationen in der Mandibula

Bei 3 Patientinnen (P3, P19, P20) entsprechend 15 % fand sich eine Beteiligung der Mandibula mit insgesamt 7 Läsionen (1-5/ Patientin). Bei P19 fand sich eine Deformität des Temporomandibulargelenks sowie des rechten Ramus mandibularis mit einer Auftreibung und verstärkten Sklerosierung von Collum und Caput.

Manifestationen in der Klavikula

Insgesamt traten 4 Läsionen bei 3 Patientinnen (P1, P11, P13) in der Klavikula auf.

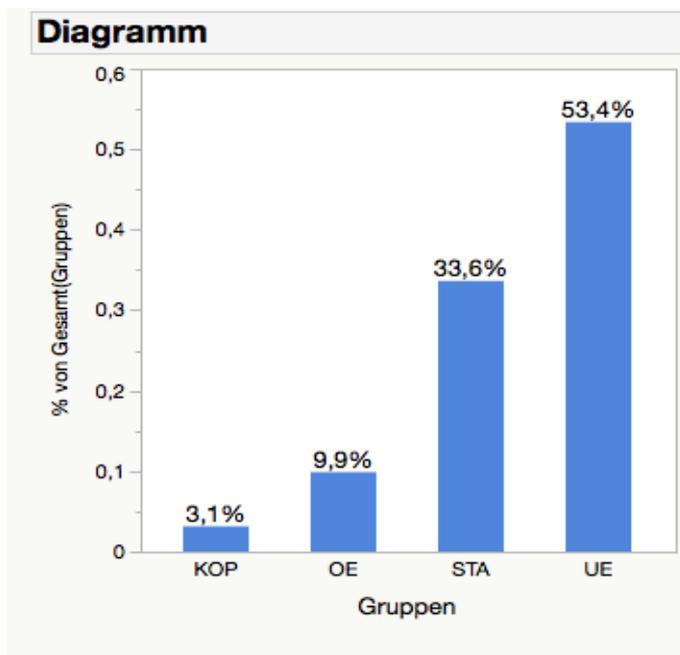


Abbildung 3: Anatomische Verteilung der Knochenläsionen bei CRMO

Legende KOP= Kopfbereich, OE= obere Extremität, STA= Stamm, UE= untere Extremität;

Tabelle 3: Verteilung radiologisch aktiver Läsionen bei CRMO

Legende: BWK= Brustwirbelkörper, FWK= Fußwurzelknochen, LWK= Lendenwirbelkörper, UE= untere Extremität, STA= Stamm, OE= obere Extremität, KOP= Kopfbereich;

Anzahl und % von allen Knochenläsionen		Genauere Lokalisation	Anzahl und % von allen Knochenläsionen	
UE 119 53,4 %		Proximaler Femur	16	7,2 %
		Mittlerer Femur	2	0,9 %
		Distaler Femur	26	11,7 %
		Proximale Tibia	29	13,0 %
		Mittlere Tibia	2	0,9 %
		Distale Tibia	26	11,7 %
		Distale Fibula	8	3,6 %
		FWK (Talus, Kalkaneus)	5	2,2 %
		Metatarsalknochen	3	1,4 %
		Phalangen	2	0,9 %
STA 75 33,6 %		Vertebrae (BWK, LWK Os sacrum)	28	12,6 %
		Pelvis	34	15,2 %
		Costae	10	4,5 %
		Sternum	3	1,3 %
OE 22 9,9 %		Skapula	7	3,1 %
		Klavikula	4	1,8 %
		Proximaler Humerus	4	1,8 %
		Distaler Humerus	6	2,7 %
		Proximaler Radius	1	0,5 %
KOP 7 3,1 %		Mandibula	7	3,1 %

Geographische Einteilung der Knochenläsionen

Insgesamt gab es 119 Knochenläsionen, bei denen eine geographische Einteilung in Meta-, Epi-, Dia- oder Apophyse möglich war. Am häufigsten war die Metaphyse mit 56 Läsionen (47,1 %) betroffen. 48 Läsionen (40,3 %) traten in der Epiphyse auf, 8 (6,7 %) in der Apophyse (Trochanter Minor und Major) und 7 (5,9 %) in der Diaphyse.

Multifokalität

Da Multifokalität ein Einschlusskriterium war, zeigten alle Patienten radiologisch multiple Knochenläsionen (zwischen 3 und 40).

Symmetrie

104 von 223 Läsionen traten symmetrisch auf, d.h. 46,6 % aller Knochenläsionen. Insgesamt zeigten 65 % der Patienten mindestens 1 symmetrische Läsion.

Knochenläsionen im Bereich der Biopsie

Bei 3 Patienten (15 %) zeigte sich ein Auftreten einer Knochenläsion direkt an der Lokalisation der Knochenbiopsie (P2: Os sacrum; P12: rechte Tibia; P15: rechtes Tibia-Plateau: proximaler Defekt mit Randsklerosierung).

Frakturen

Insgesamt 4 Patienten (20 %) wiesen Frakturen auf. Betroffen waren vor allem die Wirbelkörper mit 5 von 6 Frakturen (P7: BWK4, BWK2; P9: Os sacrum; P14: BWK 7 und LWK 1). Bei Patient 2 zeigte sich 1 Fraktur im Os pubis.

Lymphadenopathie

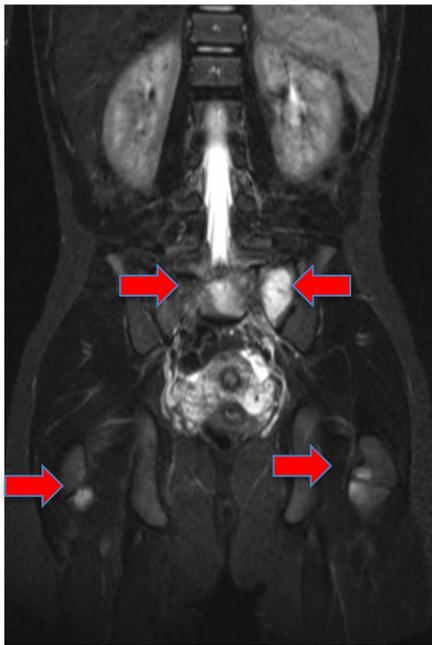
Bei 11 von 20 Patienten (55 %) zeigte sich in der GK-MRT ein auffälliges Lymphgewebe: 2 Patientinnen (P1, P3) wiesen eine inguinale Lymphknotenmanifestation auf, P11 eine paravertebrale. 3 Patienten hatten eine zervikale Lymphadenopathie (P12, 17, P20). Bei P13 mit Beteiligung der Klavikula fanden sich zusätzlich zu einer zervikalen Lymphadenopathie vermehrte Lymphknoten rechts supraclavikulär. 2 Patienten (P14, P15) zeigten eine zervikale sowie eine mesenteriale Lymphadenopathie. P16 wies auffälliges Lymphgewebe links infrahilär auf. P19 hatte vermehrte zervikale und mediastinale Lymphknoten.

Pulmonale Rundherde

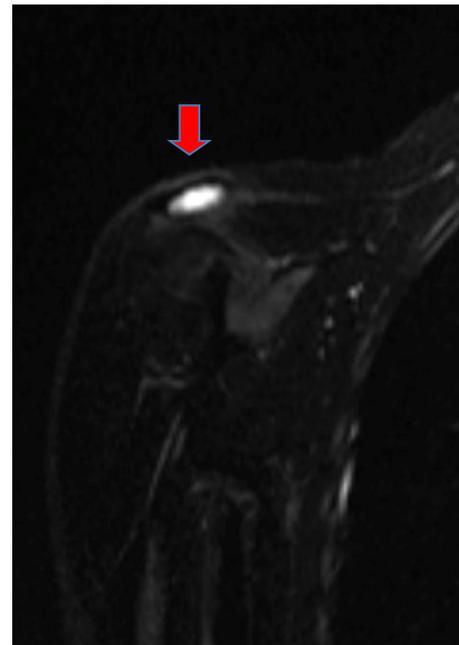
3 Patientinnen (15 %) zeigten pulmonale Rundherde in der GK-MRT, 2 davon (P10, P17) intrapulmonal. Bei P12 trat 1 zentraler Rundherd in der linken Lingula auf.



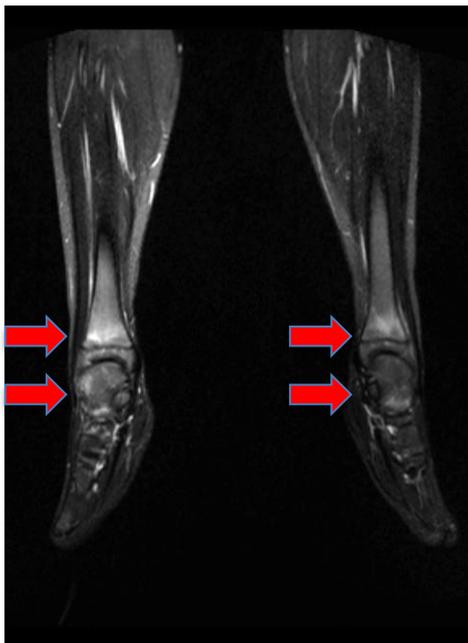
(a)



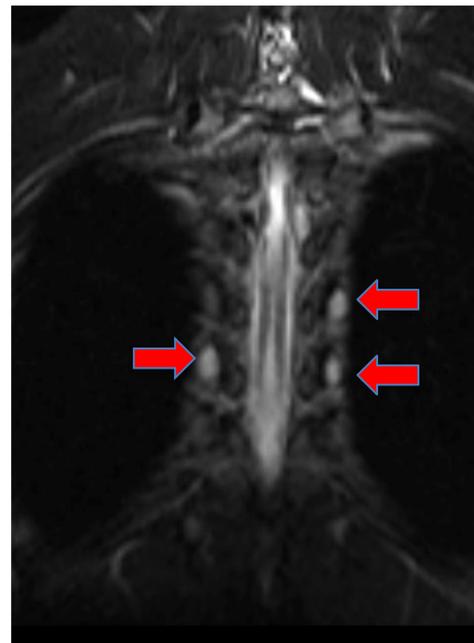
(b)



(c)



(d)



(e)

Abbildung 4: Darstellung charakteristischer Muster bei CRMO anhand der Ganzkörper-MRT bei einer 11-jährigen Patientin (P9).

(a) Nachweis multifokaler, teilweise symmetrischer, hyperintenser Knochenläsionen mittels der koronaren T2-gewichteten Turbo-Inversion Recovery-Magnitude Sequenz (b) Befall des linken Os sacrum angrenzend an die hypersklerosierten Grenzflächen einer bekannten Fraktur sowie Befall des Trochanter majors beidseits (c)-(e) hyperintense Knochenmarksveränderungen im Bereich der Scapula (c), in der distalen Tibia epiphysär und im Talus beidseits (d) sowie im Bereich einzelner Rippenansätze paravertebral (e).

3.1.11.2 Klinisch manifeste Knochenläsionen

Von insgesamt 223 Knochenläsionen wurden 80 (35,9 %) bei 18 von 20 Patienten im Verlauf in mindestens 1 der 4 Kategorien (Dolor, Tumor, Calor, Functio laesa) symptomatisch.

Bezogen auf alle klinisch manifesten Knochenläsionen fanden sich 47,5 % im Bereich der unteren Extremität, 42,5 % im Bereich des Stamms, 6,3 % im Bereich des Kopfs und 3,8 % im Bereich der oberen Extremität (s. Abbildung 5 und Tabelle 4).

Prozentual traten die meisten symptomatischen Knochenläsionen im Bereich der Mandibula mit 5 von 7 Läsionen (71,4 %) bei 1 von 3 Patientinnen (33,3 %) auf. 34 von 75 Läsionen (45,3 %) wurden im Bereich des Stamms bei 13 von 18 Patienten (72,2 %) symptomatisch, insbesondere Läsionen der Wirbelsäule (67,9 %) und des Sternums (66,7 %). Im Bereich der unteren Extremität konnten 38 von 119 Läsionen (31,9 %) bei 10 von 18 Patienten (55,6 %) klinisch detektiert werden, vor allem Läsionen der Fußknochen zeigten eine Neigung, klinisch auffällig zu werden (60 %). Die geringste Anzahl an klinisch manifesten Läsionen befand sich mit 3 von 22 (13,6 %) in der oberen Extremität bei 2 von 7 Patienten (28,6 %).

Wirbelsäule

Bei 9 (P1, P3, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P16) von 13 Patienten (69,2 %) mit radiologisch nachweisbaren Knochenläsionen in der Wirbelsäule traten mindestens zu einem Zeitpunkt lokale Symptome (Schmerzen, Funktionseinschränkung, Schwellung) im Bereich der Wirbelsäule auf.

Insgesamt 7 Patienten (P2, P3, P4, P5, P7, P14, P15) entsprechend 35 % aller Patienten wiesen Verformungen der Wirbelsäule auf. Bei 6 Patienten (P2, P3, P4, P5, P14, P15) wurde eine Skoliose festgestellt, bei P7 eine Kyphose. P14 wies sowohl eine Skoliose als auch eine Hyperkyphose auf. 5 (P2, P3, P7, P14, P15) von 7 Patienten mit einer Wirbelsäulenverformung (71,4 %) zeigten mindestens zu einem Zeitpunkt radiologisch aktive Läsionen in der Wirbelsäule.

Hingegen dazu zeigten lediglich 2 (P3, P7) von 7 Patienten mit Wirbelsäulenverformung (28,6 %) klinische Auffälligkeiten i. S. von lokalen Schmerzen und/oder einer Funktionseinschränkung. Insbesondere P14 zeigte trotz massivem Wirbelsäulenbefund (s. unter 3.1.11.1) unter der Therapie mit Bisphosphonaten bis auf ein auffälliges Gangbild keine klinischen Beschwerden.

Iliosakralgelenk

5 von 6 Patienten (P1, P3, P10, P11, P16, P17) entsprechend 83,3 % mit einer radiologischen Beteiligung des ISGs klagten über Schmerzen. Lediglich P17 gab keine Beschwerden an.

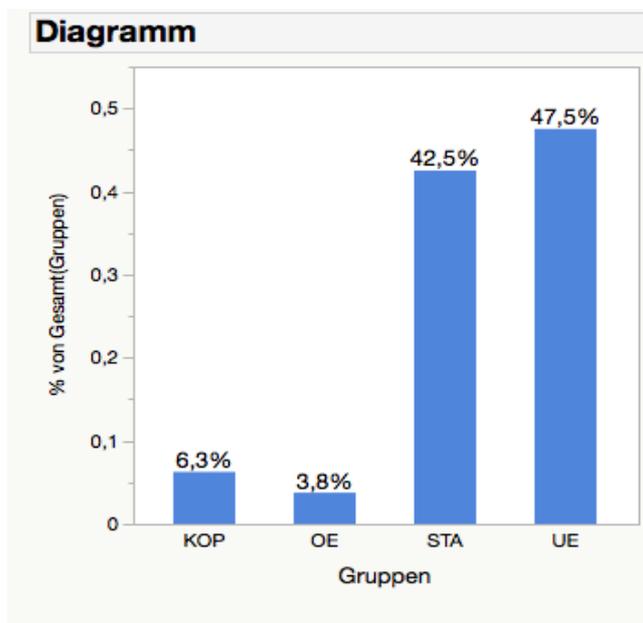


Abbildung 5: Verteilung klinisch manifester Läsionen bei CRMO

Legende KOP= Kopf, OE= obere Extremität, STA= Stamm, UE= untere Extremität;

Tabelle 4: Verteilung klinisch manifester Läsionen bei CRMO

Legende BWK= Brustwirbelkörper, FWK= Fußwurzelknochen, LWK= Lendenwirbelkörper, UE= untere Extremität, STA= Stamm, OE= obere Extremität, KOP= Kopfbereich;

Anzahl und % von allen klinisch manifesten Läsionen		Genauere Lokalisation	Anzahl und % von allen klinisch manifesten Läsionen		% von allen Knochenläsionen dieser Lokalisation
UE 38 47,5 %		Proximaler Femur	8	10,0 %	50,0 % (8/16)
		Mittlerer Femur	0		0,0 % (0/2)
		Distaler Femur	6	7,5 %	23,1 % (6/26)
		Proximale Tibia	3	3,8 %	10,3 % (3/29)
		Mittlere Tibia	0		0,0 % (0/2)
		Distale Tibia	11	13,8 %	42,3 % (11/26)
		Distale Fibula	4	5,0 %	50,0 % (4/8)
		FWK (Talus, Kalkaneus)	2	2,5 %	40,0 % (2/5)
		Metatarsalknochen	2	2,5 %	66,7 % (2/3)
		Phalangen	2	2,5 %	100,0 % (2/2)
		Insgesamt UE			31,9 % (38/119)
STA 34 42,5 %		Vertebrae (BWK, LWK, Os sacrum)	19	23,8 %	67,9 % (19/28)
		Pelvis	10	12,5 %	29,4 % (10/34)
		Costae	3	3,8 %	30,0 % (3/10)
		Sternum	2	2,5 %	66,7 % (2/3)
		Insgesamt STA			45,3 % (34/75)
OE 3 3,8 %		Skapula	0		0,0 % (0/7)
		Klavikula	1	1,3 %	25,0 % (1/4)
		Proximaler Humerus	2	2,5 %	50,0 % (2/4)
		Distaler Humerus	0		0,0 % (0/6)
		Proximaler Radius	0		0,0 % (0/1)
	Insgesamt OE			13,6 % (3/22)	
KOP 5 6,3 %		Mandibula	5	6,3 %	71,4 % (5/7)
		Insgesamt KOP			71,4 % (5/7)

3.1.12 Charakterisierung der Knochenläsionen anhand von RECIBL

Insgesamt ergab sich eine Anzahl von 223 Läsionen. Die Gesamtzahl beinhaltet sowohl Läsionen, die nur zu einem Zeitpunkt auftraten, als auch Läsionen, die zu beiden Zeitpunkten vorhanden waren.

Für das gesamte Patientengut ergaben sich 102 Läsionen (45,7 %) mit kompletter Remission (CR), welche per Definition nur zu Zeitpunkt 1 nachgewiesen wurden. Der Median pro Patient lag bei 3,5 Läsionen (Mittelwert: 5,1; IQR: 6,3). Neu aufgetretene Läsionen (NA), d.h. nur zu Zeitpunkt 2 vorhandene Läsionen waren es 17 (7,6 %). Der Median pro Person lag damit bei 0 (Mittelwert: 0,9; IQR: 1). Alle anderen Läsionen traten zu beiden Zeitpunkten auf. Es gab 7 (3,1 %) stabile Läsionen (SD), pro Patient im Median 0 (Mittelwert: 0,4; IQR: 0). 74 Läsionen (33,2 %) waren partiell remittiert (PR), pro Patient also 3 (Mittelwert: 3,7; IQR: 5,8). 23 Läsionen (10,3 %) waren progredient (PD), pro Patient 0,5 (Mittelwert: 1,2; IQR: 2; s. Abbildung 6 und Tabelle 6).

2 Patientinnen (P5, P7) zeigten eine komplette radiologische Remission zu Zeitpunkt 2, d.h. ausschließlich Läsionen mit CR. P7 zeigte jedoch noch klinisch aktive Lokalisationen.

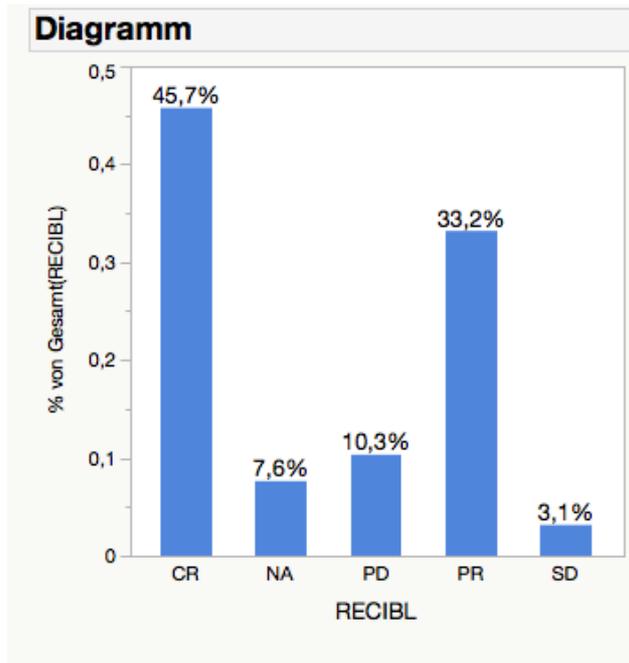


Abbildung 6: Verteilung der Knochenläsionen bei CRMO nach selbst vorgeschlagenen Responsekriterien (RECIBL)

Legende CR= complete remission, NA= new appearance, PD= progressive disease, PR= partial remission, SD= stable disease, RECIBL= Response Evaluation Criteria In Bone Lesions;

3.1.13 Anzahl der Läsionen im Verlauf

3.1.13.1 Radiologisch aktive Läsionen

Zu Zeitpunkt 1 wurden 206 Knochenläsionen gezählt, entsprechend 8 Läsionen/ Patient im Median (Mittelwert: 10,3; zwischen 2 und 40 Läsionen; IQR: 10,5). Zu Zeitpunkt 2 waren es 121 Läsionen, entsprechend 4 Läsionen/ Patient (Mittelwert: 6,1; zwischen 0 und 24 Läsionen; IQR: 8,5). Damit zeigte sich ein signifikanter Rückgang an Knochenläsionen (Vorzeichentest: patientenbezogen: $p=0,0023$, s. Tabelle 5). Bei 15 Patienten (75 %) traten zu Zeitpunkt 2 weniger Läsionen auf. Bei 3 Patientinnen (P1, P4, P8) war die Anzahl gleichbleibend und bei 2 Patienten (P16, P20) traten sogar mehr Läsionen auf als zu Zeitpunkt 1. 2 Patientinnen (P5, P7) hatten zu Zeitpunkt 2 keine nachweisbaren Knochenläsionen mehr.

3.1.13.2 Vergleich: radiologisch und klinisch aktive Läsionen im Verlauf

Zu Zeitpunkt 1 gab es 74 schmerzhafte Lokalisationen bei 18 Patienten. 71 davon zeigten ein Korrelat in der GK-MRT i. S. einer radiologisch aktiven Läsion (95,9 %). Alle Lokalisationen mit Schwellung (29 bei 8 Patienten), Überwärmung (10 bei 3 Patienten) und Funktionseinschränkung (17 bei 6 Patienten) zeigten ebenfalls ein Korrelat in der Bildgebung.

Von den 17 schmerzhaften Lokalisationen zu Zeitpunkt 2 bei 8 Patienten zeigten 13 (76,5 %) ein Korrelat in der GK-MRT. Alle Lokalisationen mit Schwellung (1 Läsion) und Funktionseinschränkung (6 Läsionen bei 2 Patienten) konnten nachgewiesen werden. Lokalisationen mit Überwärmung traten nicht mehr auf. Läsionen mit Rötung kamen zu keinem Zeitpunkt vor.

Insgesamt gab es zu Zeitpunkt 1 80 Lokalisationen, die mindestens ein Kardinalsymptom der Entzündung aufwiesen, davon zeigten 77 (96,3 %) ein Korrelat in der GK-MRT. Von 206 Knochenläsionen konnten demzufolge 77 klinisch detektiert werden (37,4 %). 129 Knochenläsionen konnten klinisch nicht detektiert werden (62,6 %). Zu Zeitpunkt 2 gab es insgesamt 23 symptomatische Lokalisationen, 19 mit einem radiologischen Korrelat (82,6 %). Anhand der klinischen Parameter konnten damit nur 19 von 121 Knochenläsionen entsprechend 15,7 % detektiert werden, 102 Knochenläsionen (84,3 %) blieben klinisch unerkannt.

3.1.14 Volumen im Verlauf

Das Gesamtvolumen der berechneten Läsionen (PR, SD, PD; insgesamt 104 Knochenläsionen) bei 18 Patienten zu Zeitpunkt 1 betrug 492,7 ml und zu Zeitpunkt 2 349,4 ml, was einer signifikanten Abnahme von 29,1 % entspricht. Das durchschnittliche Volumen pro Patient betrug anfänglich im Median 28,4 ml (Mittelwert: 27,4 ml; IQR: 32,1 ml) und in der Verlaufskontrolle 12,5 ml (Mittelwert: 19,4 ml, IQR: 18,8 ml; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: $p=0,0104$). Das durchschnittliche Volumen pro Läsion lag erst bei 2,7 ml (Mittelwert: 4,7 ml; 0,1-46,7 ml; IQR: 3,5 ml), im Verlauf bei 1,5 ml (Mittelwert: 3,4 ml; 0,1-73,3 ml; IQR: 2,3 ml).

13 Patienten zeigten eine Abnahme des Volumens, 3 eine Zunahme und 2 einen annähernd unveränderten Wert. Bei 2 Patientinnen (P5, P7) mit kompletter Remission erfolgte keine Bestimmung des Volumens (s. Tabelle 5).

3.1.15 SI-Ratio im Verlauf

Bezüglich der Signalintensität zeigte sich kein Unterschied im Verlauf (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Zu Zeitpunkt 1 lag die SI-Ratio im Vergleich zum benachbarten Muskel im Median bei 5,9 (Mittelwert: 6,8; 2,2-25,5; IQR: 3,5), zu Zeitpunkt 2 bei 6,5 (Mittelwert: 6,8; 2,8-20,5; IQR: 3,1; s. Tabelle 5).

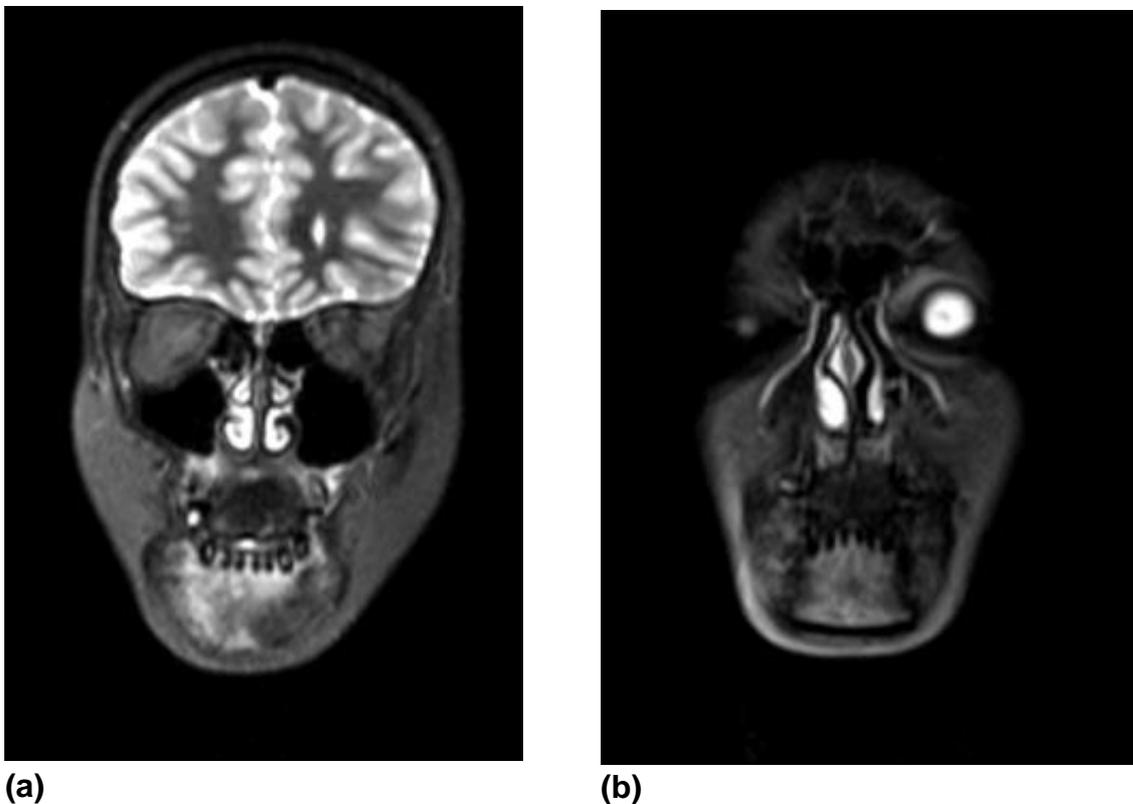


Abbildung 7: Bildgebung mittels der Ganzkörper-MRT in der Verlaufskontrolle bei einem 11-jährigen Mädchen (P19) mit Mandibulabeteiligung bei CRMO.

(a) Deutliche Signalanhebungen (koronare, T2-gewichtete Turbo-Inversion Recovery-Magnitude Sequenz; Ausschnitt) im Bereich der Basis der Mandibula sowie massive Auftreibung besonders des Collum und Caput mandibulae mit Deformierung des rechten Temporomandibulargelenkes. **(b)** Verlaufskontrolle nach 3 Jahren: Im Verlauf weiteres Remodelling des Unterkiefers mit zunehmender Normalisierung des Knochenmarksignals, lediglich zentral im Corpus mandibulae noch diskrete residuelle Signalerhöhung.

3.1.16 Kontrastmittel

Die Sequenzen mit Kontrastmittelaufnahme bei 18 Patienten zu Zeitpunkt 1 und bei 17 Patienten zu Zeitpunkt 2 detektierten keine zusätzlichen Läsionen.

3.1.17 Therapie und Therapiesteuerung

Medikamentöse Therapie

Im beobachteten Zeitraum (Zeitraum zwischen der Durchführung der 1. und 2. GK-MRT) wurden insgesamt 11 Patienten (P1, P2, P3, P4, P9, P12, P13, P15, P16, P18, P20) entsprechend Stufe I der chronisch nichtbakteriellen Osteitis nach Jansson et al. [1] behandelt. 6 Patienten erhielten eine Therapie gemäß der Stufe III: Davon erhielten 4 Patienten eine Kombination aus Naproxen mit Sulfasalazin (P7, P8, P11, P17). Bei P5 erfolgte eine zusätzliche Gabe von Prednisolon. P6 erhielt im Verlauf Naproxen, Ibuprofen, Sulfasalazin und Methotrexat (und Folsäure). Bei 2 Patientinnen erfolgte eine Therapie gemäß Stufe IV: P14 erhielt bei Wirbelsäulenbefall Ibuprofen und Bisphosphonate (und Calcium), P19 bei Mandibula-Befall Naproxen, Methotrexat und Bisphosphonate. P10 erhielt aufgrund weitgehender klinischer und radiologischer Remission keine Therapie.

Antibiose

9 (P2, P3, P10, P12, P14, P16, P17, P19, P20) von 17 Patienten (52,9 %) erhielten zu Beginn der Erkrankung eine antibiotische Therapie mit Flucloxacillin, Clindamycin, Clarithromycin, Cefuroxim oder Penicillin. Zu 3 Patienten konnte aufgrund fehlender Daten retrospektiv keine Aussage getroffen werden.

Den angepassten Diagnosekriterien von Jansson et al. [25] zufolge wäre die Diagnose CNO/ CRMO bei 3 (P3, P14, P20) von 9 Patienten, die eine antibiotische Therapie erhielten, sehr wahrscheinlich gewesen. Bei P19 wurde bei Mandibula-Beteiligung zwar ein Erreger im Hautabstrich (Wundabstrich Kiefer: Staphylococcus warneri und Corynebacterium species) nachgewiesen, die Knochenbiopsie zeigte jedoch einen abakteriellen der CRMO entsprechenden

Befund. Auch P12, die eine Einschmelzung in der rechten Lingula aufwies, erfüllte 3 von 4 Hauptkriterien sowie des Weiteren 1 Minorkriterium. Bei 3 Patienten war eine sichere Indikation zur Antibiose gegeben (P17: Symphysitis mit intraossärer Ganglionzyste, P10: initial bakterielle Osteomyelitis, P16: ausgehnter infiltrierender Prozess im M. piriformis). Retrospektiv betrachtet wäre aufgrund der Eindeutigkeit der Diagnose CRMO bei 5 von 9 Patienten (55 %) eventuell keine antibiotische Behandlung notwendig gewesen.

Therapiesteuerung zu Zeitpunkt 2

Bei 16 Patienten (P2, P3, P4, P5, P6, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P18, P20) erfolgte die Therapiesteuerung zu Zeitpunkt 2 sowohl anhand der klinischen Symptomatik als auch durch die Bildgebung mittels der GK-MRT. Die Entzündungswerte wurden – so weit vorhanden – miteinbezogen. Bei P7 erfolgte die Therapiesteuerung ausschließlich anhand der Symptome: Bei anhaltenden Beschwerden trotz vollständiger Remission in der GK-MRT und negativen Entzündungswerten wurde die Therapie mit Naproxen und Sulfasalazin beibehalten. Bei 2 Patienten erfolgte die Therapiesteuerung ausschließlich aufgrund des positiven MRT-Befundes (P1, P17) bei Symptombefreiheit und negativen Entzündungswerten: Bei P1 zeigte sich eine unveränderte Anzahl an radiologisch aktiven Läsionen. Davon waren 4 Läsionen neu aufgetreten. Es erfolgte eine Erhöhung von Naproxen auf Naproxen in Kombination mit Sulfasalazin, bei P17 wurde die bisherige Behandlung mit Naproxen und Sulfasalazin beibehalten. P17 wies zwar insgesamt weniger Knochenläsionen auf, zeigte jedoch auch 1 neu aufgetretene Knochenläsion. Zu P19 konnte aufgrund von fehlenden Angaben keine Aussage zur Therapiesteuerung getroffen werden.

Bei 2 Patientinnen (P1, P20) erfolgte nach der Durchführung der 2. GK-MRT eine Erhöhung der Therapie. Bei P20 traten zu Zeitpunkt 2 mehr radiologische Läsionen, inklusive 3 neuer Läsionen, auf. Zudem klagte die Patientin über anhaltende Schmerzen. Bei 2 Patientinnen (P5, P14) konnte die Therapie reduziert werden: P5 hatte weder Beschwerden noch nachweisbare Knochenläsionen. Bei P14 zeigten sich zwar weniger Knochenläsionen, jedoch davon 4 neue. Die Patientin war zu Zeitpunkt 2 beschwerdefrei. Bei 5 Patientinnen (P3,

P4, P6, P11, P18) wurde die medikamentöse Therapie vollständig abgesetzt: 4 davon (P3, P4, P6, P11) hatten keinerlei Symptome mehr. Zudem wiesen 4 (P3, P6, P11, P18) von 5 Patientinnen weniger radiologische Läsionen als zu Zeitpunkt 1 auf. Bei P4 war die Anzahl gleichbleibend. Bei 10 Patienten (P2, P7, P8, P9, P10, P12, P13, P15, P16, P17) erfolgte keine Therapieänderung. Von letzteren erhielt lediglich eine Patientin (P10) aufgrund von kompletter klinischer und weitgehend radiologischer Remission keine medikamentöse Therapie. 8 Patienten (P2, P7, P8, P9, P12, P13, P15, P16) klagten über anhaltende Beschwerden. Neue Knochenläsionen fanden sich auch bei P8 (1NA), P15 (1NA) und P16 (2NA).

Insgesamt wurden unter Therapie 45 % der Patienten (P1, P3, P4, P5, P6, P11, P14, P17, P19) beschwerdefrei. Zudem zeigte P10 ohne medikamentöse Therapie keine Symptome. 15 Patienten (P2, P3, P5, P6, P7, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P17, P18, P19) entsprechend 75 % wiesen weniger radiologisch aktive Läsionen auf. Bei 3 Patienten (P1, P4, P8) war die Anzahl gleichbleibend und bei 2 Patienten (P16, P20) traten sogar mehr Knochenläsionen als zu Zeitpunkt 1 auf (s. Tabelle 6).

3.1.18 Gruppenvergleich (klinische Remission vs. Non-Remission)

Bezüglich des Krankheitsverlaufs erfolgte eine Unterteilung in 2 Gruppen. Die Patienten, die nach durchschnittlich 28 Monaten keinerlei symptomatische Lokalisation mehr aufwiesen, wurden der Gruppe Remission zugeordnet. Zu dieser Gruppe zählten 10 Patienten (P1, P3, P4, P5, P6, P10, P11, P14, P17, P19). Die anderen 10 Patienten, welche noch mindestens 1 symptomatische Lokalisation aufwiesen, wurden der Gruppe Non-Remission (P2, P7, P8, P9, P12, P13, P15, P16, P18, P20) zugeordnet. In Gruppe Remission hatten zu Zeitpunkt 1 8 Patienten (80 %) mindestens 1 symptomatische Läsion, in Gruppe Non-Remission alle (100 %).

3.1.18.1 Alter

■ Gruppe Remission:

Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation lag bei 10,3 Jahren (Median: 10,5 Jahre; 5-14 Jahre, IQR: 3,5 Jahre).

■ Gruppe Non-Remission:

Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation lag bei 10,3 Jahren (Median: 10,5 Jahre; 8-12 Jahre; IQR: 3 Jahre).

■ Gruppenvergleich:

Damit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Wilcoxon-Rangsummentest, siehe Tabelle 6).

3.1.18.2 Erkrankungsdauer zu GK-MRT ZP1 und ZP 2

■ Gruppe Remission:

Die Krankheitsdauer zu Zeitpunkt 1 lag im Mittel bei 15,6 Monaten (Median: 6 Monate; IQR: 27,8 Monate), zu Zeitpunkt 2 bei durchschnittlich 30,4 Monaten (Median: 23,5 Monate; IQR: 43 Monate).

■ Gruppe Non-Remission:

Die Krankheitsdauer zu Zeitpunkt 1 lag im Mittel bei 14,2 Monaten (Median: 10 Monate; IQR: 19,8 Monate), zu Zeitpunkt 2 bei 25,6 Monaten (Median: 24 Monate; IQR: 27 Monate).

■ Gruppenvergleich:

Damit zeigte sich weder zu Zeitpunkt 1 noch zu Zeitpunkt 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Wilcoxon-Rangsummentest, s. Tabelle 6).

3.1.18.3 Zeitpunkt der Diagnosestellung

■ Gruppe Remission:

Die Diagnose wurde durchschnittlich 8,9 Monate (Median: 4,5 Monate; IQR: 13 Monate) nach dem 1. Arztkontakt gestellt.

■ **Gruppe Non-Remission:**

Die Diagnose wurde durchschnittlich 12,4 Monate (Median: 5,5 Monate; IQR: 23,8 Monate) nach dem 1. Arztkontakt gestellt.

■ **Gruppenvergleich:**

Damit zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunktes der Diagnosestellung zwischen den Gruppen (Wilcoxon-Rangsummentest, s. Tabelle 6).

3.1.18.4 Symptomatische Lokalisationen im Verlauf

Per definitionem zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl an klinisch aktiven Läsionen zu Zeitpunkt 2. Während die Gruppe Remission keine symptomatischen Lokalisationen mehr aufwies, fanden sich bei der Gruppe Non-Remission insgesamt 23 Lokalisationen, die mindestens 1 Kardinalsymptom der Entzündung zeigten (Wilcoxon-Rangsummentest: $p < 0,0001$). Pro Patient traten im Median 2 klinisch aktive Läsionen auf (Mittelwert: 2,3; IQR: 2). Betrachtet man die Kategorien gesondert, zeigte sich lediglich in Bezug auf lokale Schmerzen ein signifikanter Unterschied (Wilcoxon-Rangsummentest: $p = 0,0006$). Zu Zeitpunkt 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an klinisch aktiven Läsionen: Gruppe Remission wies im Median 3 Läsionen (Mittelwert: 3,6; IQR: 3,5) auf, Gruppe Non-Remission 3,5 (Mittelwert: 4,4; IQR: 2,8). Des Weiteren zeigte sich in keiner Kategorie ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Abnahme der Anzahl an symptomatischen Läsionen (Wilcoxon-Rangsummentest, s. Tabelle 6). In beiden Gruppen konnte ein signifikanter Rückgang an schmerzhaften Läsionen (Vorzeichentest: Gr. 1: $p = 0,0078$; t-Test: Gr. 2: $p = 0,0094$) festgestellt werden. Ein signifikanter Rückgang an allen klinisch aktiven Läsionen wurde nur in Gruppe Remission festgestellt (Vorzeichentest: Gr. 1: $p = 0,0078$; t-Test: Gr. 2: NS; s. Tabelle 5).

3.1.18.5 Herde anhand von RECIBL

■ **Gruppe Remission:**

Insgesamt gab es 115 Läsionen, davon 44 CR, 45 PR, 5 SD, 11 PD und 10 NA. Pro Patient zeigten sich im Median 3,5 Läsionen mit CR (Mittelwert: 4,4; IQR: 3,5), 4 mit PR (Mittelwert: 4,5; IQR: 6,5), 0 mit SD (Mittelwert: 0,5; IQR: 1), 0 mit PD (Mittelwert: 1,1; IQR: 1,5) sowie 0 mit NA (Mittelwert: 1; IQR: 1,8).

■ **Gruppe Non-Remission:**

Hier ergab sich eine Gesamtzahl von 108 Läsionen, davon 58 CR, 29 PR, 2 SD, 12 PD und 7 NA. Pro Patient zeigten sich im Median damit 3,5 mit CR (Mittelwert: 5,8; IQR: 8,8), 2,5 mit PR (Mittelwert: 2,9; IQR: 6), 0 mit SD (Mittelwert: 0,2; IQR: 0), 1 mit PD (Mittelwert: 1,2; IQR: 2) und 0 mit NA (Mittelwert: 0,7; IQR: 1,3).

■ **Gruppenvergleich:**

In der Testung nach Wilcoxon zeigte sich anhand von RECIBL in keiner Kategorie ein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 6).

3.1.18.6 Anzahl der radiologischen Läsionen im Verlauf

■ **Gruppe Remission:**

Zu Zeitpunkt 1 wurden 105 radiologisch aktive Läsionen (115-NA) gezählt, d.h. 6/ Patient im Median (Mittelwert: 10,5; IQR: 11,3). Zu Zeitpunkt 2 waren es 71 (115-CR), damit 4/ Patient im Median (Mittelwert: 7,1; IQR: 11,8).

■ **Gruppe Non-Remission:**

Radiologisch aktive Läsionen gab es zu Zeitpunkt 1 101 (108-NA), d.h. 9,5/ Patient im Median (Mittelwert: 10,1; IQR: 9,5). Zu Zeitpunkt 2 waren es noch 50 (108-CR), im Median 4,5/ Patient (Mittelwert: 5; IQR: 8,3).

■ **Gruppenvergleich:**

Im Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Knochenläsionen/ Patient zu Zeitpunkt 1

und 2 noch in Bezug auf die Abnahme der Anzahl an Knochenläsionen/ Patient (s. Tabelle 6).

In beiden Gruppen konnte ein signifikanter Rückgang an radiologisch aktiven Läsionen/ Patient nachgewiesen werden (Vorzeichentest: Gruppe 1: $p=0,0078$; t-Test: Gruppe 2: $p=0,0288$; siehe Tabelle 5). Beide Patienten, die eine Zunahme an Läsionen verzeichneten, befanden sich in Gruppe Non-Remission (P16, P20).

3.1.18.7 Volumen im Verlauf

Wie unter 3.1.14 beschrieben bleibt zu berücksichtigen, dass sich das berechnete Volumen nur aus dem Volumen der zu beiden Zeitpunkten vorhandenen Knochenläsionen (PR, PD und SD) zusammensetzt. Die Anzahl der Läsionen mit CR, PR, SD, PD und NA variierten in den Gruppen leicht, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Damit bleibt das berechnete Volumen vergleichbar. Um die Ergebnisse jedoch endgültig zu verifizieren, empfiehlt sich ggf. eine erneute Bestimmung des Volumens anhand aller Läsionen.

■ **Gruppe Remission:**

Das berechnete Volumen (von 9 Patienten) zu Zeitpunkt 1 betrug 246,7 ml, zu Zeitpunkt 2 109,2 ml, was einer Abnahme von 55,7 % entspricht. Damit war patientenbezogen eine signifikante Volumenabnahme zu verzeichnen (t-Test: $p=0,0040$, s. Tabelle 5). Das durchschnittliche Volumen pro Patient lag zu Zeitpunkt 1 bei 27,4 ml (Median: 29,8 ml; IQR: 34,4 ml), zu Zeitpunkt 2 bei 12,1 ml (Median: 11,9 ml; IQR: 15,3 ml; s. Tabelle 5 und 6). Das mittlere Volumen der Knochenläsionen betrug zu Zeitpunkt 1 4,0 ml (Median: 2,0 ml; IQR: 3 ml) und zu Zeitpunkt 2 1,8 ml (Median: 1,2 ml; IQR: 1,7 ml).

■ **Gruppe Non-Remission:**

Das berechnete Gesamtvolumen (von 9 Patienten) lag zu Zeitpunkt 1 bei 246,0 ml, zu Zeitpunkt 2 bei 240,2 ml. Damit wurde lediglich eine Abnahme von 2,4 % verzeichnet (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/ patientenbezogen: NS; s. Tabelle 5). Das Volumen pro Patient betrug in der ersten Messung

durchschnittlich 27,3 ml (Median: 27 ml; IQR: 33,5 ml), im Verlauf 26,7 ml (Median: 18,8 ml; IQR: 45,6 ml; s. Tabelle 5 und 6). Das durchschnittliche Volumen der Knochenläsionen lag zu Zeitpunkt 1 bei 5,7 ml (Median: 3,1 ml; IQR: 5,4 ml) und zu Zeitpunkt 2 bei 5,6 ml (Median: 1,8 ml; IQR: 3,5 ml).

■ **Gruppenvergleich:**

Bezüglich des Volumens zeigte sich weder zu Zeitpunkt 1 noch zu Zeitpunkt 2 ein signifikanter Unterschied. Allerdings zeigte die Gruppe Remission einen signifikant stärkeren Rückgang des Volumens (Differenz V1-V2)/Patient ($p=0,0305$, Wilcoxon-Rangsummentest, s. Tabelle 6).

3.1.18.8 SI-Ratio im Verlauf

■ **Gruppe Remission:**

Bei Gruppe Remission lag die SI-Ratio der Knochenläsionen im Vergleich zum benachbarten Muskelgewebe zu Zeitpunkt 1 im Mittel bei 6,0 (Median: 5,6; IQR: 2,9), zu Zeitpunkt 2 bei 6,3 (Median: 5,8; IQR: 3,1).

■ **Gruppe Non-Remission:**

Gruppe Non-Remission zeigte erst eine SI-Ratio von 7,9 (Median: 6,1; IQR: 5,3) und im Verlauf von 7,7 (Median: 7,2; IQR: 3,3).

■ **Gruppenvergleich:**

Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen sowohl zu Zeitpunkt 1 ($p=0,0473$) als auch zu Zeitpunkt 2 ($p=0,0046$, Wilcoxon-Rangsummentest; s. Tabelle 6). In keiner Gruppe zeigte sich eine signifikante Änderung der Signalintensität im Verlauf (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test; s. Tabelle 5).

3.1.18.9 Therapie und Therapiesteuerung

■ **Gruppe Remission:**

3 Patientinnen (P1, P3, P4) wurden im beobachteten Zeitraum gemäß der Stufe I behandelt. P10 erhielt keine CRMO-spezifische Therapie aufgrund einer weitgehenden klinischen und radiologischen Remission. 4 Patienten

(P5, P6, P11, P17) erhielten eine Therapie gemäß Stufe III: 2 davon Naproxen in Kombination mit Sulfasalazin (P11, P17). P6 erhielt zusätzlich Methotrexat (+Folsäure). P5 erhielt zusätzlich Prednisolon. 2 Patientinnen (P14, P19) erhielten eine Therapie gemäß der Stufe IV: P14 erhielt Ibuprofen und Bisphosphonate (+Calcium) bei Wirbelsäulen-Befall, P19 bekam zusätzlich zu Naproxen Methotrexat und Bisphosphonate bei Mandibula-Befall.

Nach Durchführung der 2. GK-MRT erfolgte bei 1 Patientin (P1) eine Erhöhung der Therapie (von Naproxen auf Naproxen + Sulfasalazin) trotz Beschwerdefreiheit bei noch deutlichem Befund in der Bildgebung. Bei P17 erfolgte keine Therapieänderung aufgrund des positiven radiologischen Befundes bei Beschwerdefreiheit (Naproxen, Sulfasalazin). Bei 2 Patientinnen (P5, P14) konnte die Therapie reduziert und bei 4 abgesetzt (P3, P4, P6, P11) werden. P10 erhielt weder zu Zeitpunkt 1 noch zu Zeitpunkt 2 eine medikamentöse Therapie.

Bei P3, P4, P5, P6, P10, P11 und P14 erfolgte die Therapiesteuerung anhand radiologischer und klinischer Parameter, d.h. bei 9 Patienten hatte die GK-MRT einen direkten Einfluss auf die Therapiesteuerung. Aufgrund fehlender Daten konnte P19 nicht beurteilt werden.

■ **Gruppe Non-Remission:**

8 Patienten erhielten eine Therapie entsprechend Stufe I (P2, P9, P12, P13, P15, P18, P16, P20). Die 2 anderen Patientinnen (P7, P8) wurden gemäß Stufe III mit Naproxen und Sulfasalazin behandelt.

Bei 8 Patienten (P2, P7, P8, P9, P12, P13, P15, P16) erfolgte nach der Durchführung der 2. GK-MRT keine Änderung der Therapie. Bei 1 Patientin (P20) erfolgte eine Dosiserhöhung von NSAR, da es nach Reduktion zu einer klinischen und radiologischen Progression gekommen war. Bei P18 wurde die Therapie bei rückläufigem MRT-Befund trotz anhaltender Schmerzen abgesetzt.

Bei P7 erfolgte die Therapiesteuerung ausschließlich anhand der Klinik (s. unter 3.1.17): Bei anhaltenden Beschwerden trotz vollständiger Remission in der GK-MRT und negativen Entzündungswerten wurde die Therapie mit Naproxen und Sulfasalazin beibehalten. Bei allen anderen Patienten erfolgte die Therapiesteuerung anhand klinischer und radiologischer Parameter.

Tabelle 5: Charakterisierung der Läsionen bei CRMO im Verlauf

Legende KL= Knochenläsion, MW= Mittelwert, M= Median, NS= nicht signifikant, R= Remission, NR= Non-Remission, S= signifikant, SI-Ratio= Signalintensität-Ratio;

	Zeitpunkt 1 (ZP1)	Zeitpunkt 2 (ZP2)	p-Wert (ZP1 vs. ZP2)
Anzahl KL alle	206	121	
Anzahl KL alle/ Patient	M: 8	M: 4	S (p=0,0023)
	MW: 10,3	MW: 6,1	
Anzahl KL Gruppe R	105	71	
Anzahl KL Gruppe R/ Patient	M: 6	M: 4	S (p=0,0078)
	MW: 10,5	MW: 7,1	
Anzahl KL Gruppe NR	101	50	
Anzahl KL Gruppe NR/ Patient	M: 9,5	M: 4,5	S (p=0,0288)
	MW: 10,1	MW: 5	
Gesamtvolumen alle	492,7 ml	349,4 ml	
Volumen alle/ Patient	M: 28,4 ml	M: 12,5 ml	S (p=0,0104)
	MW: 27,4 ml	MW: 19,4 ml	
Gesamtvolumen Gruppe R	246,7 ml	109,2 ml	
Volumen/ Patient Gruppe R	M: 29,8 ml	M: 11,9 ml	S (p=0,0040)
	MW: 27,4 ml	MW: 12,1 ml	
Gesamtvolumen Gruppe NR	246,0 ml	240,2 ml	
Volumen/ Patient Gruppe NR	M: 27,0 ml	M: 18,8 ml	NS
	MW: 27,3 ml	MW: 26,7 ml	
SI-Ratio alle	M: 5,9	M: 6,5	NS
	MW: 6,8	MW: 6,8	
SI-Ratio Gruppe R	M: 5,6	M: 5,8	NS
	MW: 6,0	MW: 6,3	
SI-Ratio Gruppe NR	M: 6,1	M: 7,2	NS
	MW: 7,9	MW: 7,7	

	Zeitpunkt 1 (ZP1)	Zeitpunkt 2 (ZP2)	p-Wert (ZP1 vs. ZP2)
Symptomatische Läs. alle	80	23	
Symptomatische Läs. alle/ Patient	M: 3 MW: 4	M: 0,5 MW: 1,2	S (p=0,0010)
Dolor alle	74	17	S (p=0,0003)
Tumor alle	29	1	S (p=0,0156)
Calor alle	10	0	NS
F. laesa alle	17	6	NS
Sympt. Läs. Gruppe R	36	0	
Sympt. Läs. Gruppe R/ Patient	M: 3 MW: 3,6	M: 0 MW: 0	S (p=0,0078)
Dolor Gruppe R	34	0	S (p=0,0078)
Tumor Gruppe R	19	0	NS
Calor Gruppe R	8	0	NS
F. laesa Gruppe R	8	0	NS
Sympt. Läs. Gruppe NR	44	23	
Sympt. Läs. Gruppe NR/ Patient	M: 3,5 MW: 4,4	M: 2 MW: 2,3	NS
Dolor Gruppe NR	40	17	S (p=0,0094)
Tumor Gruppe NR	10	1	NS
Calor Gruppe NR	2	0	NS
F. laesa Gruppe NR	9	6	NS

Tabelle 6: Gruppenvergleich (klinische Remission vs. Non-Remission): klinische und radiologische Charakteristika bei CRMO im Verlauf

Legende a= Jahr, CR= complete remission, DMARD= disease-modifying anti-rheumatic drug, DS= Diagnosestellung, EM= Erstmanifestation, KL= Knochenläsion, m= Monat, mä= männlich, M= Median, MW= Mittelwert, NA= new appearance, NR= Non-Remission, NS= nicht signifikant, NSAID= non-steroidal anti-inflammatory drug, P= Patient, PD= progressive disease, PR= partial remission, R= Remission, RECIBL= Response Evaluation Criteria in Bone Lesions, S= signifikant, SD= stable disease, V= Volumen, w= weiblich, ZP= Zeitpunkt; Therapie: Stufenschema bei CNO nach Jansson et al. [1];

	Alle	Gruppe R	Gruppe NR	p-Wert (R vs. NR)
Alter EM	MW: 10,3 a M: 10,5 a	MW: 10,3 a M: 10,5 a	MW: 10,3 a M: 10,5 a	NS
Geschlecht	w: 16, mä: 4	w: 9, mä: 1	w: 7, mä: 3	
Entzündungswerte ZP2	3 pos., 10 neg.	1 pos., 6 neg.	2 pos., 4 neg.	
Klavikulabeteiligung	3 P	2 P	1 P	
Erkrankungsdauer ZP1	MW: 14,9 m M: 8 m	MW: 15,6 m M: 6 m	MW: 14,2 m M: 10 m	NS
Erkrankungsdauer ZP2	MW: 28 m M: 23,5m	MW: 30,4 m M: 23,5 m	MW: 25,6 m M: 24 m	NS
Zeitpunkt der DS	MW: 10,7 m M: 5,5 m	MW: 8,9 m M: 4,5 m	MW: 12,4 m M: 5,5 m	NS
RECIBL				
CR	102 3,5/P (M)	44 3,5/P (M)	58 3,5/P (M)	NS
PR	74 3/P (M)	45 4/P (M)	29 2,5/P (M)	NS
SD	7 0/P (M)	5 0/P (M)	2 0/P (M)	NS
PD	23 0,5/P (M)	11 0/P (M)	12 1/P (M)	NS
NA	17 0/P (M)	10 0/P (M)	7 0/P (M)	NS

	Alle	Gruppe R	Gruppe NR	p-Wert (R vs. NR)
Anzahl KL ZP1	206	105	101	
	8/P (M)	6/P (M)	9,5/P (M)	NS
Anzahl KL ZP2	121	71	50	
	4/P (M)	4/P (M)	4,5/P (M)	NS
Gesamtvolumen ZP1	492,7 ml	246,7 ml	246,0 ml	
Gesamtvolumen ZP2	349,4 ml	109,2 ml	240,2 ml	
Differenz V1-V2/ Patient				S(p=0,0305)
Volumen/ Patient ZP1	MW: 27,4 ml M: 28,4 ml	MW: 27,4 ml M: 29,8 ml	MW: 27,3 ml M: 27,0 ml	NS
Volumen/ Patient ZP2	MW: 19,4 ml M: 12,5 ml	MW: 12,1 ml M: 11,9 ml	MW: 26,7 ml M: 18,8 ml	NS
SI-Ratio ZP1	MW: 6,8 M: 5,9	MW: 6,0 M: 5,6	MW: 7,9 M: 6,1	S(p=0,0473)
SI-Ratio ZP2	MW: 6,8 M: 6,5	MW: 6,3 M: 5,8	MW: 7,7 M: 7,2	S(p=0,0046)
Differenz S1-S2				NS
Symptome ZP1				
Dolor ZP1	74	34	40	NS
Tumor ZP1	29	19	10	NS
Calor ZP1	10	8	2	NS
F. laesa ZP1	17	8	9	NS
Alle ZP1	80	36	44	NS
Symptome ZP2				
Dolor ZP2	17	0	17	S(p=0,0006)
Tumor ZP2	1	0	1	NS
Calor ZP2	0	0	0	NS

	Alle	Gruppe R	Gruppe NR	p-Wert (R vs. NR)
F. laesa ZP2	6	0	6	NS
Alle ZP2	23	0	23	S(p<0,0001)
Differenz:				
Alle ZP1-Alle ZP2	57	36	21	NS
Therapie				
keine	1	1	0	
Stufe I: NSAIDs	11	3	8	
Stufe II: Steroide	0	0	0	
Stufe III: DMARDs	6	4	2	
Stufe IV: Pamidronat	2	2	0	
Stufe V: TNF- α - Inhibitoren	0	0	0	
Therapieänderung				
Erhöhung	2	1	1	
Keine Änderung	9	1	8	
Reduktion	2	2	0	
Absetzen	5	4	1	
Keine Therapie	1	1	0	
Keine Angabe	1	1	0	

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

In unserer Arbeit zeigte sich eine hohe Wertigkeit der GK-MRT in Bezug auf die Diagnosesicherung sowie zum Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen. So konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Durchführung der frühen GK-MRT gefunden werden. Demnach wurde die Diagnose CRMO im Durchschnitt nach 3,2 Monaten bei früher und nach 18,1 Monaten bei verzögerter Durchführung einer GK-MRT gestellt. Die Durchführung einer Biopsie war bei 7 Patienten (35%) hilfreich zur Diagnoseverifizierung. Bei 4 Patienten (20%) hingegen bleibt die Notwendigkeit einer Biopsie retrospektiv betrachtet fraglich, da keine eindeutige Indikation gemäß den Empfehlungen nach Jansson et al. [1] gegeben war.

Nahezu alle klinisch aktiven Läsionen besaßen zu beiden Zeitpunkten (1 als Ausgangsuntersuchung und 2 als Verlaufskontrolle) ein Korrelat in der GK-MRT. Aber nur 37,4 % waren in der Ausgangsuntersuchung und 15,7 % in der Verlaufskontrolle symptomatisch bzw. klinisch erkennbar. Bildgebend traten die häufigsten Knochenläsionen in der unteren Extremität (53,4 %), gefolgt von Stamm (33,6 %) und oberer Extremität (9,9 %), auf. Im Kopfbereich fanden sich mit 3,2 % nur wenige Läsionen. Diese traten ausschließlich im Bereich der Mandibula auf und zeigten eine besonders hohe Tendenz symptomatisch zu werden (zu 71,4 %). Auch Knochenläsionen im Bereich des Stamms zeigten mit 45,3 % eine hohe klinische Manifestationsrate. Ein symmetrisches Auftreten der Knochenläsionen wurde zu 46,6 % beobachtet.

Methodisch konnte durch die Anwendung von kontrastmittelverstärkenden Sequenzen kein zusätzlicher Nutzen gefunden werden. So wurden keine zusätzlichen Knochenläsionen durch die Gabe von Kontrastmittel detektiert.

Im klinischen Verlauf präsentierte sich die CRMO vor allem in lokalen Knochen-schmerzen. Zu Zeitpunkt 1 klagten 18 Patienten über schmerzhafte Lokalisationen, zu Zeitpunkt 2 hingegen nur noch 10 (50 % aller Patienten). 70 % der Patienten hatten zu Zeitpunkt 2 weniger klinisch aktive Läsionen als zu Zeitpunkt 1. Damit verzeichnete sich bezogen auf das gesamte Patientengut ein signifikanter Rückgang an schmerzhaften Läsionen unter der medikamentösen The-

rapie. In der GK-MRT zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Rückgang der Knochenläsionen im Verlauf sowohl in Bezug auf die Anzahl als auch auf die Ausdehnung. So zeigten anhand der Einteilung nach den selbst vorgeschlagenen Responsekriterien (RECIBL) fast die Hälfte der Läsionen (45,7 %) eine vollständige Remission (CR) und ein Drittel eine Größenabnahme (PR). Die übrigen Läsionen waren entweder progredient (PD: 10,3 %), neu aufgetreten (NA: 7,6 %) oder unverändert (SD: 3,1 %). Auch bezüglich der Anzahl an Läsionen pro Patient und des Volumens zeigte sich ein signifikanter Rückgang. Hinsichtlich Signalveränderungen (SI-Ratio) zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Bei Gruppierung in klinische Remission und Non-Remission verzeichnete die Gruppe Remission wie zu erwarten eine signifikant stärkere Volumenabnahme/Patient bei annähernd gleichem Volumen zu Zeitpunkt 1. Zudem zeigte die Gruppe Remission bereits zu Zeitpunkt 1 eine signifikant niedrigere SI-Ratio als die Gruppe Non-Remission. Einschränkend gilt es zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der 1. GK-MRT bereits teilweise eine medikamentöse Therapie erfolgte.

Die Therapiesteuerung erfolgte bei 16 Patienten anhand klinischer Parameter, aber auch aufgrund der Ergebnisse der GK-MRT. Bei 1 Patientin wurde die Therapieentscheidung ausschließlich aufgrund der Klinik getroffen, bei 2 weiteren Patienten ausschließlich aufgrund eines positiven MRT-Befundes bei Beschwerdefreiheit.

4 Diskussion

Diese Arbeit untermauert die Wichtigkeit der Ganzkörper-MRT bezüglich Diagnosestellung, Staging und Verlaufskontrolle der CRMO. Dabei zeigte sich deutlich, dass die radiologischen Befunde einen wesentlichen Einfluss auf die Therapiesteuerung nehmen.

4.1 Patientengut

Das Alter bei Auftreten der ersten Symptome betrug durchschnittlich 10,3 Jahre und entspricht damit dem in der Literatur beschriebenen Alter bei Manifestation der CRMO mit einem Häufigkeitsgipfel um das 10. bis 11. Lebensjahr [10-12, 32]. Das Geschlechterverhältnis Mädchen: Jungen lag bei 4: 1. Damit bestätigte sich das häufigere Auftreten der Erkrankung bei Mädchen. Der Anteil lag jedoch über dem zumeist ermittelten Verhältnis von ca. 2: 1 [7, 8, 11, 13-16].

Bezüglich einer familiären Häufung weist die vorliegende Arbeit eine eingeschränkte Aussagekraft auf, da bei 8 von 20 Patienten aufgrund fehlender Daten retrospektiv keine Auswertung durchgeführt werden konnte. Von den verbliebenen 12 Patienten zeigten 4 eine positive Familienanamnese bezüglich Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises: Bei 2 Patientinnen war die Mutter an einer Psoriasis erkrankt. 2 weitere betroffene Mädchen bildeten ein Geschwisterpaar. Familiäre Häufungen werden in der Literatur beschrieben und sprechen für eine genetische Komponente der Erkrankung [1, 7]. Insgesamt entsprach das hier untersuchte Kollektiv dem in der Literatur angegebenen typischen Patientengut.

4.2 Diagnosestellung

Wie mehrere Studien untermauert auch diese Arbeit die Wichtigkeit einer frühzeitigen Bildgebung mittels der GK-MRT. 40 % der Patienten (8/20) hätten dadurch möglicherweise von einer vorzeitigen Diagnosestellung (\leq 6 Monate) profitieren können. Die Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach

dem 1. Arztkontakt eine GK-MRT durchgeführt wurde, erhielten durchschnittlich nach 3,2 Monaten die Diagnose CRMO. Zudem wurden alle Patienten dieser Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate diagnostiziert. Im Gegensatz dazu erfolgte die Diagnosestellung bei den Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt (> 6 Monate) ihre 1. GK-MRT-Untersuchung hatten, erst nach 18,1 Monaten, d.h. die Diagnosestellung dauerte bei der späten Gruppe durchschnittlich 5,7-mal länger als bei der frühen Gruppe. Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Darüber hinaus erfolgte lediglich bei 20 % (2/10) der Patienten aus der Gruppe mit verzögerter GK-MRT die korrekte Diagnosestellung innerhalb von 6 Monaten. Des Weiteren zeigte sich, dass die Gruppe mit früher GK-MRT mit durchschnittlich 11,4 Jahren bei Erstmanifestation älter war als die Gruppe mit verzögerter GK-MRT (Mittelwert: 9,2 Jahre). Umso wichtiger ist es daher, gerade bei jungen Patienten frühzeitig eine GK-MRT durchzuführen.

Die mittlere Zeitspanne von Manifestation zur Diagnosestellung lag in unserer Arbeit bei 11,3 Monaten (Median: 6 Monate) und variierte deutlich (1-44 Monate). Auch in der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Zeitangaben. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung kann zwischen wenigen Tagen und mehreren Jahren variieren [11]. So lag in einer Studie von Job-Deslandre et al. 2001 die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung bei 19 Monaten [16]. Neueren Studien zufolge konnte die richtige Diagnose deutlich früher gestellt werden. Nach Wintrich et al. lag die durchschnittliche Zeit bei 3,5 Monaten in einem Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2013. 81 % der Patienten wurden innerhalb von einem Jahr diagnostiziert [22]. Bei Guérin-Pfyffer et al. fand sich in einer Studie von 2012 eine noch kürzere Zeitspanne von 2 Monaten (1-18 Monate) [7]. Ebenso erfolgte bei Ariza et al. die Diagnosestellung innerhalb von 2,38 Monaten (Median) in einem Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2015 [32]. Hingegen dazu gibt es jedoch Untersuchungen, die diesen Trend nicht bestätigen. Wipff et al. konnten in der bislang größten Kohorte von 178 Patienten mit CNO/ CRMO keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Zeitpunkts der Diagnosestellung in der Periode vor und nach 2007 nachweisen. Die mittlere

Zeitspanne lag bei 17,3 Monaten. Hier wird deutlich, dass die CRMO weiterhin eine gering erkannte Erkrankung ist [23]. Ein standardisiertes Vorgehen bezüglich Diagnostik und Verlaufskontrolle scheint daher umso dringlicher.

In einer Umfrage der Mitglieder der „Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance“ von 2017 konnten Zhao et al. eine große Varianz bei 121 Ärzten bezüglich des diagnostischen Vorgehens sowie des Monitorings bei CNO nachweisen. 89 % gaben als initialen Schritt die Durchführung eines konventionellen Röntgenbildes an. Anschließend führten 78 % eine lokale MRT durch, 43 % wendeten die Knochenszintigraphie an und lediglich 36 % nutzten die GK-MRT [37]. Bei Etablierung eines standardisierten Diagnose-Algorithmus (einschließlich der GK-MRT) und wachsender Kenntnis ist tendenziell von einem zeitlich abnehmenden Trend bis zur Diagnosefindung auszugehen.

In der Literatur wird die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung mehrfach beschrieben. Wipff et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Erreichen einer klinischen Remission nachweisen. Die Patienten, die nach 47,9 Monaten nicht in Remission kamen, wurden durchschnittlich nach 22,2 Monaten diagnostiziert. In der Gruppe mit Remission waren es 11,7 Monate [23]. Dieser Unterschied konnte in unserer Arbeit bei kleiner Kohorte nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche prognostische Bedeutung sollte weiter untersucht werden. Catalano-Pons et al. beschreiben die Notwendigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns: In einer Studie von 2008 konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Ansprechen auf NSAIDs nachgewiesen werden [10]. Laut Girschick et al. könnte eine mögliche Ursache für das Fehlen von Multifokalität und Rezidive eine frühzeitige Behandlung mit NSAIDs sein [13]. Des Weiteren ist ein früher Therapiebeginn notwendig, um mögliche Spätfolgen zu vermeiden. Hier spielt vor allem ein spinaler Befall eine wichtige Rolle, da radiologisch nachgewiesene Läsionen oft klinisch asymptomatisch sind, jedoch häufig mit Komplikationen wie Deformitäten der Wirbelkörper, Frakturen und Skoliose verbunden sein können. In diesen Fällen ist ggf. eine Therapie mit Pamidronat zu erwägen. Auch in unserem Patientengut zeigten von 13 Patienten mit Wirbelsäulenbetei-

ligung, d.h. mit radiologisch nachweisbaren Knochenläsionen in der Wirbelsäule, lediglich 9 (69,2 %) symptomatische Läsionen im Bereich der Wirbelsäule.

Wertigkeit der GK-MRT in Bezug auf Differentialdiagnosen

Auch in Bezug auf Differentialdiagnosen nimmt die Bildgebung mittels der GK-MRT einen hohen Stellenwert ein. In unserer Arbeit bestand bei 4 Patienten (20 %) anfänglich der Verdacht auf ein malignes bzw. semimalignes Geschehen (Osteosarkom, Ewing-Sarkom, eosinophiles Granulom, angiomatöser Tumor). Bei 3 von 4 Patienten konnte ein malignes Geschehen durch die Bildgebung mittels der GK-MRT und die Durchführung einer Knochenbiopsie ausgeschlossen werden. Bei 2 Patientinnen (10 %) wurde eine bakterielle Osteomyelitis vermutet, die sich jedoch nur bei 1 Patientin (P10) bestätigte. Bei P10 wurde fälschlicherweise eine Appendizitis diagnostiziert: Aufgrund von Schmerzen in der rechten Leiste erfolgte eine Appendektomie. Nach der Operation klagte die Patientin jedoch über anhaltende Beschwerden. Initial wurde anhand der Biopsie (s. unter 4.3) und Klinik eine bakterielle Osteomyelitis diagnostiziert. Diese ging im Verlauf in eine CRMO über. In der GK-MRT zeigte sich dementsprechend eine typische Läsion im rechten Os ilium und rechten Os sacrum. Eine Appendektomie hätte bei anfänglich richtiger Diagnosestellung vermieden werden können. Bei P18 wurde bei positivem HLA-B27 und ANA-Screening sowie bei positiver Familienanamnese für Psoriasis eine JIA diagnostiziert. Erst nach Durchführung der 1. GK-MRT-Untersuchung, 30 Monate nach Krankheitsbeginn, konnte die richtige Diagnose gestellt werden.

Insgesamt erfolgte die Diagnosestellung in unserem Patientengut bei 14 Patienten entsprechend 70 % in Zusammenschau mit der 1. GK-MRT-Untersuchung. Bei 1 Patientin mit klinischem Verdacht auf eine CRMO konnte die Diagnose ausgeschlossen werden. Diese Patientin wurde nicht in die weitere Auswertung miteinbezogen.

Fehldiagnosen wiederum können zu unnötigen Knochenbiopsien (s. unter 4.3) und Antibiotikagaben führen. Auch in unserer Arbeit bleibt die Antibiotikagabe bei 5 von 9 Patienten (55 %) bei Eindeutigkeit der Diagnose CRMO fraglich.

Laut Silier et al. bestehen in einer jüngeren Umfrage von 105 Patienten mit CNO bezüglich der Diagnosestellung und adäquatem Behandlungsplan weiterhin Unsicherheiten in der Ärzteschaft. So wurde die antibiotische Therapie bei 27 % trotz der richtigen Diagnosestellung weitergegeben [34].

Nicht zuletzt spielt aus Patientensicht die Gewissheit der Diagnose eine wichtige Rolle, um beispielsweise Ängste bei Verdacht auf ein malignes Geschehen zu vermeiden. Generell sind Knochenschmerzen bei Kindern und Jugendlichen häufig. Kalle et al. zufolge haben 20 % aller Jugendlichen Knochenschmerzen \geq 1 Jahr [11]. Umso wichtiger ist es daher, die CRMO als Differentialdiagnose bei Knochenschmerzen mit in Betracht zu ziehen und ggf. die notwendigen diagnostischen Konsequenzen (Bildgebung mittels der GK-MRT) zu treffen. Auch in unserem Patientengut waren Knochenschmerzen das führende Symptom, so litten 90 % der Patienten zu Zeitpunkt 1 und 50 % zu Zeitpunkt 2 unter Knochenschmerzen.

4.3 Biopsie

Bei 14 Patienten (70 %) wurde eine Biopsie durchgeführt. Gemäß den Empfehlungen zur Durchführung einer Knochenbiopsie nach Jansson et al. [1] bestand bei 10 Patienten eine eindeutige Indikation (s. unter 3.1.6). Ausgeschlossen wurden bei diesen Patienten zusammenfassend folgende Differentialdiagnosen: Osteosarkom bzw. andere maligne Prozesse, eosinophiles Granulom, fibröse Dysplasie sowie entzündliche Prozesse. Lediglich bei 1 von 2 Patientinnen mit Verdacht auf BOM zeigte sich bioptisch das Bild einer überwiegend frischen, eitrigen, beginnend fibrosierenden Osteomyelitis mit Erregernachweis (*Streptococcus parasanguinis*).

Bei 4 Patienten (P5, P12, P13, P20), d.h. 20 % aller Patienten, bleibt die Indikation retrospektiv betrachtet fraglich, da sich hier keine eindeutigen Auffälligkeiten entsprechend den in der Einleitung beschriebenen Indikationen für eine Knochenbiopsie fanden. In diesen Fällen erfolgte die Biopsie vor allem zur Diagnoseverifizierung.

Bei Wipff et al. zeigte sich vereinbar mit unseren Ergebnissen, dass bei 25 % der Patienten, auf die der klinische Score nach Jansson et al. anwendbar war, eine Biopsie vermieden hätte werden können [23].

Eine Biopsie sollte nur bei unbedingter Notwendigkeit durchgeführt werden, da es zu Narben und Knochenschäden kommen kann. Girschick et al. liefern zudem Hinweise dafür, dass eine Knochenbiopsie mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko einer Knochenläsion einhergehen könnte. So fand sich bei 24 % der (biopsierten) Patienten ein Rezidiv in einem Knochen, der zuvor biopsiert wurde [13]. Auch bei uns fanden sich bei 3 Patienten Läsionen in den biopsierten Knochen (P2: Os sacrum, P12: rechte Tibia, P15: rechtes Tibia-Plateau: proximaler Defekt mit Randsklerosierung).

Insgesamt zeigten 9 von 14 Patienten (64,3 %), bei denen im Verlauf eine Biopsie durchgeführt wurde, einen zur CRMO passenden Befund. Bei 8 Patienten entsprach der Zeitpunkt der Diagnosestellung dem Zeitpunkt der Durchführung der Biopsie. Bei 7 von 8 Patienten fand sich im Biopsat ein mit CRMO vereinbarer Befund. Damit war die Biopsie in 7 von 14 Fällen (50 %) hilfreich zur Diagnoseverifizierung.

4.4 Verteilung der Läsionen

4.4.1 Radiologische Befunde

Anatomische Einteilung der Knochenläsionen

Wie in der Literatur beschrieben fanden sich auch in unserer Arbeit mit 53,4 % die meisten Läsionen innerhalb der unteren Extremität mit einer häufigen Beteiligung von Tibia und Femur [2, 7, 10, 11, 14, 15, 38]. Des Weiteren zeigte sich bei uns eine häufige Beteiligung der Wirbelsäule mit 12,6 % aller Läsionen. Besonders betroffen war hier das Os sacrum mit 6,3 % aller Läsionen. Vergleichbar damit machten bei von Kalle et al. sakrale Läsionen 7 % aller Läsionen aus. Auch die in der Literatur beschriebene recht häufige Beteiligung des Beckens [7, 10, 15, 38] bestätigte sich in unserer Arbeit. Mit 34 Knochenläsionen traten

15,2 % aller Läsionen im Beckenbereich auf. Vereinbar mit vorherigen Studien fanden sich Läsionen am Schädel lediglich im Bereich der Mandibula und traten mit 3,1 % eher selten auf [2, 10, 11, 14]. Die obere Extremität war in unserer Studie mit insgesamt 22 Läsionen (9,9 %) nicht so häufig betroffen. Insbesondere ist zu erwähnen, dass Knochenläsionen der Klavikula lediglich 1,8 % aller Läsionen ausmachten. Insgesamt zeigten sich 4 Läsionen bei 3 Patientinnen (15 %). Dies steht im Unterschied zu vorherigen Studienergebnisse. Nach Khanna et al. stellt die Klavikula einen einzigartigen Manifestationsort im Vergleich zur hämatogenen Osteomyelitis dar [2]. Bei Girschick et al. wiesen 24 % aller betroffenen Knochen Läsionen im Bereich der Klavikula bei insgesamt 37 % der Patienten mit NBO auf. Interessanterweise zeigte sich bei Wintrich et al. bezogen auf alle Patienten mit CNO in 34 % der Fälle eine Klavikula-Beteiligung. Bei monofokalem Verlauf lag diese hingegen bei 40 % [22]. Wipff et al. konnten sogar einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem anfänglich multifokalem Muster und einer geringeren Klavikula-Beteiligung nachweisen ($p=0,000004$). Patienten mit unifokalem Verlauf zeigten zu 50 % eine Klavikula-Beteiligung, Patienten mit multifokalem Verlauf hingegen nur zu 9 %. Diese Ergebnisse liefern eine Erklärung für die geringe Beteiligung der Klavikula in der vorliegenden Arbeit, da alle Patienten zumindest zu Zeitpunkt 1 ein multifokales Muster aufwiesen. Da der Zeitpunkt der Erstmanifestation nicht explizit untersucht wurde und nur teilweise dem Zeitpunkt der Durchführung der 1. GK-MRT entspricht, ist hierzu keine Aussage zu treffen. Abweichungen zur Literatur finden sich des Weiteren im Bereich der Fußknochen: Bei uns traten an dieser Lokalisation lediglich 10 Läsionen (4,5 %) auf. Im Gegensatz dazu berichten andere Studien von einer hohen Beteiligung der Fußknochen. So zeigten bei Girschick et al. 19 % aller betroffenen Knochen Läsionen im Calcaneus [13]. Bei von Kalle et al. waren 18,1 % aller Knochenläsionen in den Fußknochen, vor allem in den Fußwurzelknochen, lokalisiert [11]. Abweichungen können auch zustande kommen, weil eine Beurteilung der Fußknochen im Kindesalter oft nicht eindeutig möglich ist. Kleine, punktförmige Hyperintensitäten sind physiologisch und werden als Überbleibsel des roten Knochenmarks betrachtet [39]. Eine Differenzierung von physiologischen und pathologischen

Hyperintensitäten bleibt eine große Herausforderung in der radiologischen Befunderhebung der GK-MRT.

Spinale Manifestation

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich mit 65 % aller Patienten ein häufiger Befall der Wirbelsäule. Verschiedenen Studien zufolge liegt die Wirbelsäulenbeteiligung bei ca. 20 bis 30 % [10-12, 23, 25]. Bei uns wurden Knochenläsionen im Os sacrum zur Wirbelsäule gezählt. Teilweise werden diese aber auch dem Becken zugeordnet, was ein Grund für die sehr hohe Wirbelsäulenbeteiligung sein könnte. Bei 10 Patienten (50 %) war ausschließlich das Os sacrum betroffen. Bei 3 Patientinnen (15 %) fanden sich Läsionen in der Brust- und Wirbelsäule, bei 1 Patientin ausschließlich in BWS und LWS.

Im Gegensatz zu Hospach et al. traten die meisten spinalen Läsionen bei uns nicht in der Brustwirbelsäule sondern zu 50 % im Os sacrum auf. Die Brustwirbelsäule war mit 35,7 % am zweithäufigsten betroffen. In der Lendenwirbelsäule fanden sich lediglich 4 Läsionen (14,3 %). Bei Hospach et al. zeigten sich 60 % der Läsionen thorakal, 19 % sakral, 13 % cervikal und 8 % lumbal [12].

Manifestationen im Iliosakralgelenk und Becken

Bei 6 Patienten (30 %) war zu mindestens einem Zeitpunkt ein Iliosakralgelenk befallen. Bei 2 Patienten trat eine beidseitige Beteiligung auf, bei 3 Patienten war das rechte ISG, bei 1 das linke betroffen. Bei den anderen 6 Patienten, die eine Beteiligung des Os sacrum zeigten, traten die Läsionen unabhängig vom Iliosakralgelenk auf. Auch bei von Kalle et al. grenzten 50 % der sakralen Läsionen ans Iliosakralgelenk an [11]. Des Weiteren trat bei 1 Patienten (P17) eine Symphysitis auf. Insgesamt zeigten 14 Patienten (70 %) Läsionen in mindestens einem Beckenknochen (Os pubis, Os ischiadicum, Os ilium). Khanna et al. weisen auf ein erhöhtes Risiko für Spondylarthropathien, eine unilaterale Sakroiliitis sowie eine Enthesitis bei einer Krankheitsgeschichte mit CRMO und HLA-B27 negativem Befund hin [2, 13]. Bei uns hingegen zeigten 2 von 4 Pati-

enten mit positivem HLA-B27-Befund eine Beteiligung des Iliosakralgelenks (P11: linkes ISG, P16: beide ISG betroffen).

Es wurde vorgeschlagen, dass das Auftreten von Arthritiden bei CRMO bei Krankheitsbeginn unterbewertet sein könnte. So fand sich bei Girschick et al. nach 5 Jahren bei 80 % der Patienten eine Arthritis [13]. Bei Beck et al. waren es 38 % bei Krankheitsbeginn [38].

Geographische Lokalisation der Knochenläsionen

Geographische Läsionen fanden sich wie in der Literatur beschrieben vor allem in der Metaphyse. Die Beteiligung der Metaphyse wird mit bis zu 85 % angegeben [2, 10, 14, 15]. Bei uns war die Metaphyse zu 47,1 % betroffen. Beinahe so häufig wie in der Metaphyse traten Läsionen in der Epiphyse (40,3 %) auf. Diese Ergebnisse entsprechen wie das geringe Auftreten in Apo- und Diaphyse der bisherigen Literatur [2, 11, 14, 15].

Khanna et al. beschreiben einen Zusammenhang mit der offenen Wachstumsfuge, die zur Manifestation in der Metaphyse wie bei hämatogener Osteomyelitis prädisponiert [2]. In Übereinstimmung mit dieser Vermutung zeigten sich bei Beck et al. vor allem in der Metaphyse nahe der Wachstumsfuge Knochenläsionen [38]. Das charakteristische Auftreten der Knochenläsionen angrenzend an die Wachstumsfuge wird auch bei von Kalle et al. (87 % der Läsionen) und Fritz et al. (89 % der Läsionen) beschrieben [11, 14]. Dementsprechend zeigten sich auch bei uns mehrere Knochenläsionen, die in Bezug zur Wachstumsfuge (angrenzend oder übergehend) auftraten. Die ausführliche Bearbeitung dieser Fragestellung war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Multifokalität

Da Multifokalität ein Einschlusskriterium der vorliegenden Arbeit war, zeigten alle Patienten radiologisch aktive multifokale Läsionen zu Zeitpunkt 1. Dennoch kann es sinnvoll sein, unifokale Läsionen miteinzubeziehen, da sich im Krankheitsverlauf häufig herausstellt, dass weitere Knochenläsionen auftreten, was auch die Einteilung von Jansson et al. unterstützt, nach welcher die CRMO eine

Unterform der CNO ist, die ihrerseits die chronische Form der NBO ist [1, 13]. Auch bei Catalano-Pons et al. zeigte sich, dass die Anzahl der Patienten mit unifokalen Läsionen im Krankheitsverlauf von 37,5 % auf 10 % abnahm [10]. Vergleichbar mit diesem Ergebnis ging bei Wipff et al. innerhalb von durchschnittlich 47,9 Monaten die Anzahl an Patienten mit unifokaler Manifestation von 30 % auf 7 % zurück [23]. Möglicherweise wird durch die alleinige Anwendung einer lokalen MRT ein multifokales Auftreten unterbewertet [11].

Symmetrie

Das in der Literatur beschriebene charakteristischerweise symmetrische Auftreten der Knochenläsionen bei CRMO bestätigte sich in unserer Arbeit. So traten 46,6 % der Knochenläsionen symmetrisch auf. Insgesamt zeigten 65 % der Patienten mindestens 1 symmetrische Läsion. Bei von Kalle et al. lag die Häufigkeit mit 75 % (Durchschnittsalter: 11 Jahre) höher [11]. Bei Fritz et al. zeigte sich ein noch häufigeres Auftreten von Symmetrie bei 85 % der Patienten (Durchschnittsalter: 13 Jahre). Arnoldi et al. konnten einen Zusammenhang zwischen abnehmender Symmetrie und zunehmendem Alter nachweisen (15,1 Jahre vs. 21,6 Jahre; $p=0,03$). Insgesamt zeigten sich bei 40 % aller Patienten mit CNO symmetrische Läsionen (Durchschnittsalter: 19 Jahre) [15]. Während das symmetrische Auftreten radiologisch aktiver Läsionen charakteristisch ist, fehlt es nach Khanna et al. an klinischer und zeitlicher Symmetrie [2].

Weichteilbeteiligung und Periostreaktion

Die aktuelle Literatur weist auf eine häufige Weichteilbeteiligung und Periostreaktion bei CRMO hin. So zeigten bei von Kalle et al. ca. 32 % der Knochenläsionen bei 53 Kindern und Jugendlichen mit CRMO eine periostale Begleitreaktion [11]. Bei Arnoldi et al. fließt die extramedulläre Beteiligung (Periostreaktion und/ oder benachbartes Weichteilödem) als Kriterium in einen vorgeschlagenen radiologischen Index für nicht-bakterielle Osteitis (RINBO) mit ein. Der RINBO dient einer standardisierten Auswertung der Knochenläsionen bei NBO. Weitere Kriterien sind Anzahl und Durchmesser der radiologisch aktiven Läsionen sowie eine Wirbelsäulen-Beteiligung [15]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte keine

ausführliche Auswertung bezüglich einer Weichteilbeteiligung. Weichteilveränderungen fanden sich unter anderem im Bereich der unteren Extremität, des Beckens, der Klavikula, des Sternums und der Wirbelsäule.

4.4.2 Klinisch manifeste Knochenläsionen

Zahlenmäßig fanden sich die meisten klinisch manifesten Läsionen mit 47,5 % in der unteren Extremität, vor allem im proximalen Femur (10 %) und in der distalen Tibia (13,8 %). 42,5 % der Läsionen fanden sich im Stamm. Hier traten vorwiegend Läsionen in der Wirbelsäule (23,8 %) sowie im Becken (12,5 %) auf. 6,3 % der Läsionen waren in der Mandibula und lediglich 3,8 % in der oberen Extremität lokalisiert.

Damit neigten vor allem Knochenläsionen der Mandibula dazu, symptomatisch zu werden (zu 71,4 %). Des Weiteren anfällig waren Wirbelsäule (zu 67,9 % symptomatisch), Sternum (zu 66,7 % symptomatisch) und Fußknochen (zu 60 % symptomatisch). Die Knochenläsionen der oberen Extremität zeigten sich weniger anfällig für klinische Beschwerden (zu 13,6 % symptomatisch; s. Tabelle 4).

Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend der aktuellen Literatur mit einem gehäuften Auftreten von klinisch manifesten Läsionen in der unteren Extremität, der Brustwirbelsäule, im Becken und im Bereich des Brustkorbs [15, 23, 38].

Ferner gaben bei uns 83,3 % (5/6) aller Patienten mit radiologisch nachweisbaren Läsionen im Bereich der Iliosakralgelenke klinische Beschwerden an. Vereinbar damit verzeichneten Fritz et al. eine hohe Manifestationsrate von sakralen Läsionen angrenzend an das Iliosakralgelenk [14].

Von 13 Patienten mit Wirbelsäulenbeteiligung zeigten 4 (30,8 %) zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung akute Symptome. Damit vergleichbar wiesen bei Hospach et al. 30 % der Patienten mit Wirbelsäulenbeteiligung keine Symptome auf [12]. Bei Arnoldi et al. zeigten von 7 Patienten mit radiologisch aktiven Läsionen in der Wirbelsäule 4 klinisch aktive Läsionen. Des Weiteren wiesen 8 von 40 Patienten (20 %) eine Höhenminderung von Wirbelkörpern auf, 6 sogar eine Vertebra plana. Von Letzteren zeigte keiner akute klinische Symptome [15].

Auch bei uns hatte lediglich 1 von 2 Patientinnen mit deformierten Wirbelkörpern (Vertebra plana, Keilwirbel) klinische Beschwerden. 2 von 3 Patientinnen mit Wirbelkörper-Frakturen klagten über Symptome. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei von Kalle et al., welche darauf hinweisen, dass bei ausschließlicher Anwendung einer lokalen MRT klinisch stumme Läsionen übersehen werden könnten [11].

4.5 Extraossäre Manifestationen

4 Patienten (20 %) waren an einer Neurodermitis erkrankt. Laut S2k-Leitlinie beträgt die kumulative Inzidenz je nach Alter und Region zwischen 11 und 21 % in Nordeuropa. In Deutschland werden Punktprävalenzen von 10-15 % beschrieben [40]. Damit zeigte sich kein vermehrtes Auftreten von Neurodermitis gegenüber der Gesamtbevölkerung im untersuchten Patientengut. Andere Hautmanifestationen, insbesondere wie sie bei der CRMO typischerweise auftreten (PPP, Ps, Akne, Pyoderma gangraenosum, neutrophile Dermatose/Sweet-Syndrom), wurden nicht beobachtet.

An extraossären Manifestationen fanden sich bei 15 % der Patienten pulmonale Rundherde. Bei P12 erfolgte aufgrund eines pulmonalen Rundherdes eine Biopsie. In Zusammenschau mit den charakteristischen Befunden in der GK-MRT hätte ggf. auf diese verzichtet werden können. Hier zeigt sich der hohe Stellenwert, welchen die GK-MRT im Erkennen extraossärer Manifestationen einnimmt.

Des Weiteren wurde bei 55 % der Patienten nebenbefundlich anhand der GK-MRT eine chronische Rhinosinusitis diagnostiziert. Laut der S2k-Leitlinie wird eine europäische Jahresprävalenz von 10,9 % angegeben [41]. Die Daten sind jedoch sehr uneinheitlich. Das häufige Auftreten einer CRS in dieser Studie spricht möglicherweise für eine unterdiagnostizierte Erkrankung. Ein Zusammenhang zwischen CRMO und CRS wurde bislang nicht beschrieben.

4.6 Anwendung von Kontrastmittelverstärkten Sequenzen

In der vorliegenden Arbeit konnten durch Sequenzen mit Kontrastmittelaufnahme bei 18 Patienten keine zusätzlichen Knochenläsionen detektiert werden. Dieses Ergebnis spricht gegen den standardisierten Einsatz von Kontrastmittel. Auch bei Fritz et al. zeigte sich, dass alle Läsionen, die mit Kontrastmittel dargestellt wurden, ebenfalls in der STIR nachgewiesen werden konnten, d.h. dass die STIR hochsensitiv für das Erkennen von Knochenläsionen ist. Fritz et al. schlagen daher vor, dass eine Anwendung von Kontrastmittel in der Verlaufskontrolle nicht notwendig ist, jedoch initial eine Rolle spielt, um andere Organe beurteilen und extraossäre Manifestationen sowie inflammatorische Arthropathien erkennen zu können [14]. Nach Jansson et al. scheint Kontrastmittel bei Verdacht auf CNO nicht notwendig [1].

4.7 Beurteilung des Therapieansprechens anhand der Verlaufskontrolle

Das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie (s. unter 3.1.17) wurde anhand klinischer und radiologischer Parameter in einem Zeitraum von durchschnittlich 13 Monaten beurteilt. Dabei betrug die mittlere Erkrankungsdauer zu Zeitpunkt 1 knapp 15 Monate (Median: 8 Monate) und zu Zeitpunkt 2 28 Monate (Median: 23 Monate). 50 % der Patienten erhielten zu Zeitpunkt 1 bereits eine medikamentöse Therapie. In der vorliegenden Arbeit erfolgte keine Differenzierung des Therapieansprechens auf unterschiedliche Therapien.

4.7.1 Charakterisierung des klinischen Verlaufs

Wie in der Literatur beschrieben, zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit ein lokaler Knochenschmerz als führendes Symptom [10, 12, 38]. Ferner fanden sich vergleichbar Beck et al. Lokalisationen mit lokaler Schwellung, Überwärmung und Funktionseinschränkung [38]. Zu Zeitpunkt 1 klagten 4 Patienten (20 %) über Allgemeinsymptome (Fieber, Abgeschlagenheit, Infekt), 18 Patienten (90 %) zeigten mindestens eine symptomatische Läsion. Im Median traten pro Patient 3 klinisch aktive Läsionen (Mittelwert: 4) auf. Vergleichbar mit die-

sen Ergebnissen wiesen bei Arnoldi et al. 75 % der Patienten mit CNO klinisch aktive Läsionen (CAL) auf, durchschnittlich 2,1/ Patient [15]. Bei Beck et al. präsentierten sich 74 % der Patienten mit einem lokalen Schmerz. Zu Beginn der Erkrankung traten 2,1 klinische Foki pro Patient auf, insgesamt 79 bei 37 Patienten mit CNO [38]. In unserer Arbeit nahm die Anzahl an klinisch aktiven Läsionen (patientenbezogen) in einem Zeitraum von durchschnittlich 13 Monaten unter der spezifischen medikamentösen Therapie signifikant ab (s. Tabelle 5). Es zeigte sich ein absoluter Rückgang von 80 auf 23 Läsionen entsprechend 71,3 %. Zu Zeitpunkt 2 traten pro Patient noch 0,5 Läsionen im Median (Mittelwert: 1,2) auf. Lediglich 1 Patient (P16) verzeichnete eine Zunahme von 2 auf 3 klinisch aktive Läsionen. Fieber oder Abgeschlagenheit waren nicht mehr zu beobachten. Somit zeigte sich ein tendenziell gutes klinisches Outcome. Ein gutes Therapieansprechen, insbesondere auf NSAIDs, wird in der Literatur mehrfach beschrieben [1, 22, 38]. Auch bei Beck et al. zeigten sich nach 12 Monaten unter der Therapie mit vorwiegend NSAIDs lediglich 19 klinische Foki bei 37 Patienten, pro Patient 0,5, was einer signifikanten Abnahme entspricht. 32 % der Patienten waren nach 3 Monaten unter der alleinigen Therapie mit Naproxen beschwerdefrei. Nach 6 Monaten waren es 43 % und nach 12 Monaten 51 %. Insgesamt kamen 62 % der Patienten in eine klinische Remission [38]. Die Studie von Beck et al. lässt sich jedoch nicht direkt mit unserer Arbeit vergleichen, da ein jeweils anderer Zeitraum in Bezug auf den Krankheitsverlauf beobachtet wurde und die medikamentöse Therapie bei uns nicht einheitlich war. Zusätzlich betrachten Beck et al. im Gegensatz zu uns das gesamte Spektrum an CNO und nicht nur multifokale Verläufe.

Trotz einem signifikanten Rückgang von 71,3 % bezogen auf die Anzahl an klinisch aktiven Läsionen muss das gute klinische Ansprechen in unserer Studie relativiert werden, da 50 % der Patienten trotz medikamentöser Therapie über anhaltende Beschwerden klagten.

4.7.2 Charakterisierung des radiologischen Verlaufs anhand der GK-MRT

Es erfolgte eine ausführliche 2-zeitige Charakterisierung der Knochenläsionen anhand der GK-MRT. Als Parameter berücksichtigt wurden Anzahl, Volumen, Signalintensität sowie RECIBL.

Anzahl

Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Rückgang der radiologisch erfassten Knochenläsionen von 206 auf 121 (s. Tabelle 5). Pro Patient konnten zu Zeitpunkt 1 im Median 8 Läsionen (Mittelwert: 10,3) nachgewiesen werden, zu Zeitpunkt 2 waren es noch 4 (Mittelwert: 6,1).

In der Literatur variiert die Anzahl an radiologisch nachweisbaren Läsionen bei CRMO stark. Laut Khanna et al. kann die Anzahl zu jedem Zeitpunkt von 1-18 Läsionen betragen [2]. Bei uns zeigte 1 Patientin (P11) zu Zeitpunkt 1 sogar 40 Knochenläsionen. Bei Fritz et al. konnten mittels der GK-MRT vergleichbar mit unseren Ergebnissen 8 Läsionen/ Patient nachgewiesen werden. Der Beobachtungszeitraum lag dabei im Gegensatz zu uns bei ca. 1 Monat nach Krankheitsbeginn [14]. Ähnliche Ergebnisse liefern von Kalle et al.: Hier zeigten sich bei Krankheitsbeginn vor einer medikamentösen Behandlung im Median 8 (Mittelwert: 9,7) radiologische Läsionen pro Patient. Laut von Kalle et al. gibt es Hinweise, dass die Anzahl an radiologischen Läsionen durch die Anwendung einer gezielten lokalen MRT (statt einer GK-MRT) in früheren Untersuchungen unterbewertet wurde [11]. Die verglichen mit der Literatur recht hohe Anzahl von 8 Läsionen pro Patient fast 15 Monate (Median: 8 Monate) nach Krankheitsbeginn und teilweise unter medikamentöser Therapie (zu 50 %) stützt diese Vermutung und liefert damit einen weiteren Grund, die GK-MRT sowohl zur Diagnose-Etablierung als auch im Follow-up einzusetzen. Arnoldi et al. konnten einen inversen Zusammenhang zwischen Anzahl an Knochenläsionen und Alter nachweisen: Je jünger die Patienten waren, desto mehr Läsionen traten auf. Daher erscheint die Durchführung der GK-MRT insbesondere bei jüngeren Patienten indiziert [15].

Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise, dass mit zunehmender Krankheitsdauer unter Therapie eine Abnahme an Knochenläsionen zu verzeichnen ist. Diese Aussage ist jedoch eingeschränkt zu betrachten, da der Krankheitsverlauf nach Ablauf von 28 Monaten nicht weiter berücksichtigt wurde. Des Weiteren kann der Einfluss der medikamentösen Therapie nicht abschließend bewertet werden, da einerseits keine Differenzierung bezüglich verschiedener Substanzklassen erfolgte und zum anderen Placebo-kontrollierte Studien ethisch nicht vertretbar sind. Die Frage nach dem natürlichen Krankheitsverlauf muss daher offen bleiben. Zu berücksichtigen bleibt zudem, dass bislang keine einheitliche Definition für eine Remission existiert. Jansson et al. fordern mindestens einen 75%igen Rückgang in der VAS, der Entzündungswerte sowie der Zahl, Ausdehnung und Intensität der Knochenläsionen im MRT-Befund [1]. Bezogen auf die Anzahl an radiologisch erfassten Knochenläsionen mit einem Rückgang von 41,3 % bleibt eine Remission in unserem Kollektiv somit fraglich. Um eine genauere Aussage bezüglich des quantitativen Verlaufs der Knochenläsionen treffen zu können, erfolgte zusätzlich die Bestimmung der Knochenläsionen nach RECIBL sowie des Volumens.

Die bisherige Literatur zeigt, dass der radiologische Verlauf bei CRMO nur schwer vorhersagbar ist. Im Krankheitsverlauf kann es sowohl zu einer Zu- als auch zu einer Abnahme der Knochenläsionen kommen. Während bei Beck et al. die Anzahl an Knochenläsionen bei CNO innerhalb von 12 Monaten unter der Therapie mit NSAIDs signifikant abnahm (von 5 auf 2,5 Läsionen/ Patient), verzeichnen andere Studien eine Zunahme der Knochenläsionen im Krankheitsverlauf [10, 23, 38, 42]. So zeigten sich bei Catalano-Pons et al. bei Krankheitsbeginn 2 Knochenläsionen im Median. Nach 3,5 Jahren lag die Anzahl bei 3,5 Läsionen [10]. Gründe der Differenzen können vielfältige Ursachen haben: Neben Alter, Krankheitsdauer, spezifischer Therapie und Einschlusskriterien (CNO vs. CRMO) spielt die Art der Bildgebung eine Rolle. Wie bei von Kalle et al. erwähnt wurde, können durch eine unterschiedliche Bildgebung (insbesondere lokale vs. GK-MRT) verschiedene Ergebnisse erzielt werden. Auch hier zeigt sich die Notwendigkeit eines einheitlichen Vorgehens, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

RECIBL

Anhand von RECIBL zeigte sich in unserer Arbeit eindeutig eine radiologische Remission: 78,9 % der Läsionen zeigten entweder eine partielle oder eine komplette Remission (CR: 45,7 %; PR: 33,2 %). Pro Patient traten im Median 3,5 Läsionen mit CR (Mittelwert: 5,1) und 3 mit PR (Mittelwert 3,7) auf. Da diese Charakterisierung neu ist, sind die Ergebnisse nicht direkt mit der Literatur vergleichbar. Jedoch scheint eine detaillierte Charakterisierung des radiologischen Verlaufs anhand von RECIBL möglich und sinnvoll: Während wir durch die alleinige Bestimmung der Anzahl an Knochenläsionen lediglich Auskunft darüber erhielten, dass zu Zeitpunkt 2 41,3 % weniger Läsionen als zu Zeitpunkt 1 vorhanden waren, gewannen wir durch die Bestimmung der Läsionen anhand von RECIBL die zusätzliche Information, dass 78,9 % aller Knochenläsionen zu Zeitpunkt 2 eine geringere Ausdehnung als zu Zeitpunkt 1 zeigten. Dadurch wird deutlich, dass eine alleinige Betrachtung der Anzahl an Knochenläsionen zu einer Unterbewertung einer radiologischen Remission führen kann, da sie eine partielle Remission nicht berücksichtigt. Dennoch bleibt zu berücksichtigen, dass selbst bei einer partiellen Remission noch ein deutlicher Restbefund vorliegen kann.

Volumen

Bezüglich des Volumens gibt es bislang keine Studien. Die hier erstmals genutzte Volumetrie ermöglicht einen rein quantitativen Ansatz zur Responseeinschätzung. Das Volumen der berechneten Läsionen nahm innerhalb von durchschnittlich 13,1 Monaten um 29,1 % von 492,7 ml auf 349,4 ml signifikant ab. Da lediglich Knochenläsionen, die zu beiden Zeitpunkten vorhanden waren, ausgewertet wurden, bezieht sich der Volumenverlauf auf Läsionen mit PR, PD und SD. Zusammengefasst lässt sich der radiologische Verlauf damit wie folgt beschreiben: Insgesamt traten zu Zeitpunkt 2 41,3 % weniger Läsionen als zu Zeitpunkt 1 auf. Bei den verbleibenden 58,7 % nahm das Volumen um 29,1 % ab. Es ist davon auszugehen, dass das Volumen den radiologischen Verlauf am genauesten beschreibt und damit als geeigneter quantitativer Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens dienen könnte. Da in der vorliegenden

Arbeit jedoch nur das Volumen von Knochenläsionen mit PR, PD und SD bestimmt wurde, lässt sich keine endgültige Aussage über das Verhalten des Volumens aller Läsionen (inklusive CR und NA) treffen.

Eine sehr detaillierte Charakterisierung der Knochenläsionen ist auch durch den von Arnoldi et al. vorgeschlagenen RINBO möglich (s. unter 4.4.1) [15].

Signalintensität

Alle Läsionen wiesen eine erhöhte Signalintensität in den TIRM Sequenzen im Vergleich zum benachbarten Muskelgewebe auf und waren damit radiologisch aktiv. Die SI-Ratio betrug im Mittel 6,8 zu beiden Zeitpunkten und zeigte damit keine Veränderung der radiologischen Aktivität. Allerdings zeigte sich in der Gruppe mit klinischer Remission sowohl zu Zeitpunkt 1 als auch zu Zeitpunkt 2 eine signifikant niedrige SI-Ratio als bei der Gruppe, die nicht in eine klinische Remission kam (s. unter 4.8). Ob die Signalintensität als prognostischer Parameter miteinbezogen werden kann, lässt sich nur durch eine weitere Überprüfung anhand größerer Patientenkollektive ausreichend beurteilen.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigten sich auch bei von Kalle et al. vorwiegend hyperintense Läsionen (510 von 513 bei 53 Patienten mit CNO) im Vergleich zu normalem Knochenmark. 49 % der Läsionen zeigten eine höhere Signalintensität als normales Knochenmark und eine geringere Signalintensität als Flüssigkeit. Die SI-Ratios lagen bei 1,3-3,5 im Vergleich zu Knochenmark und bei 0,3-0,7 im Vergleich zu Flüssigkeit. 51,3 % der Läsionen wiesen inhomogene Anteile (1,7-5,2 bzw. 0,8-1,3) auf [11]. Auch bei uns zeigte sich eine starke Streuung: Die SI-Ratios variierten deutlich von 2,2-25,5 zu Zeitpunkt 1 und von 2,8-20,5 zu Zeitpunkt 2.

4.7.3 Korrelation zwischen klinisch und radiologisch aktiven Läsionen im Verlauf

Zu Zeitpunkt 1 zeigten 96,3 % der klinisch aktiven Läsionen ein Korrelat in der GK-MRT, zu Zeitpunkt 2 waren es noch 82,6 %. Vergleichbar damit konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass beinahe alle klinisch aktiven Läsionen ein radiologisches Korrelat in der GK-MRT aufweisen, nicht jedoch umgekehrt. Bei von Kalle et al. zeigten sogar alle symptomatischen Läsionen ein Korrelat in der MRT [11]. Umgekehrt konnten bei uns zu Zeitpunkt 1 nur 37,4 % und zu Zeitpunkt 2 15,7 % aller Knochenläsionen anhand der körperlichen Untersuchung detektiert werden. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen waren bei Fritz et al. lediglich 33 % der radiologisch detektierten Läsionen symptomatisch [14]. Bei Arnoldi et al. konnten bei 75 % der Kohorte mehr Knochenläsionen mittels der GK-MRT als durch die klinische Untersuchung entdeckt werden [15]. In unserer Arbeit hatten 9 von 10 Patienten, die zu Zeitpunkt 2 keine klinisch aktiven Läsionen mehr aufwiesen, noch radiologisch aktive Knochenläsionen. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass anhand der Bildgebung mittels der GK-MRT im Vergleich zur alleinigen klinischen Beurteilung eine deutlich zuverlässigere Einschätzung der Krankheitsaktivität der CRMO möglich ist. Insbesondere klinisch stumme, aber unter Umständen im Verlauf komplizierte Läsionen können anhand der GK-MRT vorzeitig detektiert werden.

Seltener tritt der Fall ein, dass die klinische Symptomatik kein radiologisches Korrelat aufweist. So zeigte in unserer Studie 1 Patientin (P7) trotz kompletter Remission in der MRT zu Zeitpunkt 2 persistierende Schmerzen. Auch bei Arnoldi et al. gab es 3 von 40 Patienten, die CAL, nicht jedoch RAL (radiologisch aktive Läsionen) aufwiesen. Hier könnte z.B. ein Schmerzverstärkungssyndrom ursächlich sein [15].

Die Anzahl an radiologisch aktiven Läsionen, die klinisch detektiert werden konnten, nahm bei uns im Verlauf von 37,4 % auf 15,7 % ab. Passend dazu wird in der Literatur beschrieben, dass eine Verbesserung der MRT-Befunde im Vergleich zu einer klinischen Remission teils mit einer erheblichen Verzögerung auftreten kann [1].

4.7.4 Laborchemische Befunde im Verlauf

Die Anzahl an Patienten, die erhöhte Entzündungswerte zeigten, nahm im Verlauf ab. Aufgrund fehlender Daten ist jedoch nur eine eingeschränkte Aussage möglich. Das CRP war zu Zeitpunkt 1 bei 57,9 % der Patienten leicht erhöht, zu Zeitpunkt 2 bei 23,1 %. Eine erhöhte BSG zeigten zu Zeitpunkt 1 38,9 %, zu Zeitpunkt 2 lediglich 1 Patient (7,1 %). Die Anzahl an Patienten mit erhöhten Entzündungswerten liegt etwas niedriger als in der Literatur beschrieben, was sich dadurch erklärt, dass Zeitpunkt 1 nicht dem Krankheitsbeginn entspricht und 10 von 20 Patienten bereits eine medikamentöse Therapie erhielten. Bei Catalano-Pons et al. fand sich bei Krankheitsbeginn eine Erhöhung der Entzündungswerte in 68 % der Fälle (Durchschnittswerte: BSG: 26 mm/h; CRP: 0,5 mg/dl) [10]. Neuere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungswerten und der Anzahl an aktiven Läsionen (klinisch und radiologisch) nachweisen. So konnten Arnoldi et al. zeigen, dass Patienten mit klinisch aktiven Läsionen signifikant häufiger eine pathologische BSG aufwiesen ($p < 0,03$) [15]. Wipff et al. stellten dar, dass ein anfänglich multifokales Muster mit einer signifikant höheren CRP-Konzentration ($p = 0,0002$) einhergeht [23]. Beck et al. konnten des Weiteren einen signifikanten Zusammenhang zwischen der initialen Anzahl an Knochenläsionen und der Höhe der BSG nachweisen ($p < 0,0009$) [38].

In unserer Studie zeigte sich bei 4 von 17 Patienten ein positiver HLA-B27-Befund entsprechend 23,5 %. 3 von 4 Patienten mit positivem HLA-B27-Befund wiesen eine Gelenkbeteiligung (Iliosakral- und Hüftgelenk) auf. Bei Girschick et al. zeigten sich ähnlich unseren Ergebnissen bei 21 % der Patienten mit NBO positive HLA-B27 Befunde, was mit der Allgemeinbevölkerung (9 %) differiert ($p = 0,043$) [13]. Unsere Ergebnisse müssen bei kleiner Kohorte und fehlenden Angaben jedoch kritisch betrachtet werden. Das Gleiche gilt für antinukleären Antikörper: 3 von 15 Patienten (20 %) zeigten positive Befunde. Eine Erhöhung gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe bleibt fraglich (bis zu 10 % positive Befunde). Verschiedenen anderen Studien zufolge konnte bei Patienten mit CNO kein Unterschied in Bezug auf die Prävalenz von ANA und HLA-B27 zur gesunden Vergleichsgruppe nachgewiesen werden [25, 38].

4.7.5 Short-term vs. Long-term-outcome

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein deutlich geringeres klinisches Ansprechen auf NSAIDs als in Literatur mit ca. 80 % beschrieben [1]. Insgesamt erhielten 11 Patienten (55 %) eine ausschließliche Therapie mit NSAIDs (zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2). Lediglich 3 davon (15 %) wiesen zu Zeitpunkt 2 keine symptomatischen Läsionen mehr auf, die anderen 8 hatten anhaltende Beschwerden. Eine mögliche Erklärung begründet sich darin, dass vor allem das anfängliche Ansprechen auf NSAIDs sehr hoch ist und im Verlauf abnimmt. In unserer Arbeit wurde ein Therapiezeitraum von durchschnittlich 14,9 bis 28 Monate (Median: 8 bis 23,5 Monate) nach Krankheitsbeginn beobachtet, was das schlechtere Ansprechen teilweise erklären könnte. Zudem ist ein besseres Ansprechen bei unifokaler CNO und/ oder bei nicht-rezidivierender NBO als bei CRMO anzunehmen. Folgende Studien untermauern diese 2 Vermutungen: Bei Schnabel et al. zeigte sich zu Beginn ein gutes Ansprechen auf NSAIDs mit einer klinischen Remission aller Patienten nach 3 Monaten (23 % komplette klinische Remission, 77 % partielle klinische Remission). Nach 2,4 Jahren zeigte sich jedoch bei 50 % der Patienten ein Rückfall (definiert als Auftreten neuer klinischer Symptome und neuer Läsionen in der MRT). Im Langzeitverlauf blieben nach 5 Jahren lediglich 40 % rezidivfrei. Auch unter der Therapie mit Kortison zeigte sich bei knapp 50 % der Patienten nach 1 Jahr ein Rückfall. Günstige Verläufe konnten Schnabel et al. unter der Therapie mit Bisphosphonaten und TNF-alpha-Blockern beobachten [43]. Die 2. Vermutung wird von Girschick et al. gestützt: So konnte ein signifikanter Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen CRMO und unifokalem, nicht rezidivierendem Verlauf nachgewiesen werden. Des Weiteren lag die mittlere Behandlungsdauer bei nicht-rezidivierendem Verlauf bei 6 Monaten, bei rezidivierendem Verlauf waren es 25 Monate. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs lag bei 3 Monaten. Nur bei 6 von 12 Patienten mit rezidivierendem Verlauf konnte eine Langzeit Remission mit NSAIDs allein erreicht werden. In der Gruppe mit nicht-rezidivierendem Verlauf hingegen zeigte sich ein gutes Ansprechen auf Naproxen, nur 1 Patient (von 18) erhielt zusätzlich Steroide [13].

Neben einer Therapie mit NSAIDs liefern mehrere Studien vielversprechende Ergebnisse unter der Therapie mit Bisphosphonaten. Sowohl das klinische als auch das radiologische Ansprechen scheint unter einer intravenösen, zyklischen Therapie mit Pamidronat sehr hoch zu sein. So zeigten bei Miettonen et al. alle 9 Patienten bereits nach dem 1. Zyklus von 3 Tagen einen ausgeprägten Rückgang der Schmerzen entsprechend der VAS von 10/10 auf 0-3/10. Die mittlere Zeitspanne bis zum Erreichen einer über 90%igen Remission in der MRT lag bei 6 Monaten (2-12 Monaten). Vergleichbare Ergebnisse sind bei Schnabel et al., Hofmann et al., Roderick et al., Ferrara et al. und Hospach et al. zu finden. Bei Auftreten eines Rückfalls scheint die wiederholte Gabe von Pamidronat erneut wirksam zu sein. Sowohl bei Hofmann et al. als auch bei Miettonen et al. sprachen alle Patienten mit Rezidiv auf eine weitere Behandlung an. Die Angaben bezüglich des Auftretens eines Rezidivs oder Komplikationen variieren in der Literatur deutlich und sind zudem abhängig vom Beobachtungszeitraum [12, 29, 30, 42-44].

In unserer Arbeit erhielten 2 Patientinnen (P14, P19) eine Therapie mit Bisphosphonaten. Beide befanden sich in der Gruppe, die nach 28 Monaten in eine klinische Remission kam. Sowohl P14 (6 CR, 8 PR, 4 NA, 1 PD) als auch P19 (4 CR, 1 PR) wiesen zu Zeitpunkt 2 noch Hyperintensitäten in der GK-MRT auf.

Anhand obiger Ergebnisse wird deutlich, dass Short-term-follow-ups ein Risiko beinhalten, den Krankheitsverlauf bei CRMO prognostisch zu gut einzuschätzen. Voit et al. führten sowohl eine klinische als auch eine radiologische Untersuchung mittels der GK-MRT bei 17 Patienten, die mindestens 10 Jahre zuvor eine CRMO diagnostiziert bekamen, durch. Lediglich 5 Patienten fanden sich in radiologischer und klinischer Remission. 4 Patienten mit klinischer Remission zeigten anhaltend radiologisch aktive Läsionen. Bei 8 Patienten war die Erkrankung noch klinisch manifest [31]. Ähnliche Ergebnisse finden sich in Langzeitstudien von Job-Deslandre et al., Catalano-Pons et al., Ariza et al. und Wipff et al. [10, 16, 23, 32]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass selbst bei klinischer Remission Langzeit-Kontrollen bis zum Erreichen einer radiologischen Remission bzw. einem Steady-State sinnvoll sein können [31]. In der Umfrage von

Zhao et al. 2017 zeigte sich ein weitgehend einheitliches Vorgehen bezüglich der 1st-line-Therapie bei 121 Ärzten: 95 % gaben initial NSAIDs. Das Vorgehen in Hinblick auf die 2nd-line-Therapie war weniger übereinstimmend: 67 % verabreichten MTX, 65 % TNF-alpha-Blocker und 46 % Bisphosphonate, vor allem bei spinalen Läsionen [37]. Auch Wipff et al. zufolge zeigte sich eine große Uneinheitlichkeit bezüglich der 2nd-line-Therapie bei CRMO. Eine Standardisierung unter Einschluss der GK-MRT erscheint notwendig [23].

4.7.6 Komplikationen

Deformitäten und Frakturen zeigten sich in unserer Arbeit bei 45 % der Patienten (9/20) fast ausschließlich im Bereich der Wirbelsäule. So wurde bei 35 % der Patienten (7/20) eine Skoliose und/ oder Kyphose diagnostiziert. 20 % der Patienten (4/20) wiesen 1 oder mehrere Frakturen auf. Neben Deformitäten und Frakturen der Wirbelsäule fand sich bei P19 eine Deformität des Temporomandibulargelenks sowie bei P2 1 Fraktur im Os pubis. In der Literatur variiert die Komplikationsrate deutlich und wird von gering bis sehr häufig angegeben. Wipff et al. gaben eine Komplikationsrate bis zu 50 % an [33]. Schultz et al. zufolge lag die Komplikationsrate hingegen bei 7 % [45]. Bei Catalano-Pons et al., in deren Studie 20 % der Patienten unter Folgeschäden litten, konnte gezeigt werden, dass nicht nur körperliche Beeinträchtigungen wie Wachstumsstörungen, vertebrale Kompressionsfrakturen und Hyperostose auftreten können, sondern auch psychische Einschränkungen keine Seltenheit sind. So kam es bei einer von 40 Patienten zu einer Depression. 2 weitere Patienten hatten aufgrund der Erkrankung keinen Schulabschluss gemacht [10].

Mit einer Häufigkeit von 35 % differierte das Auftreten einer Skoliose/ Kyphose bei uns deutlich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Das Deutsche Skoliose Netzwerk gibt eine Häufigkeit von 3-5 % an [46]. Weltweit wird die Prävalenz einer Skoliose mit einem Cobbwinkel $> 20^\circ$ auf 0,5 %, mit einem Winkel $> 10^\circ$ auf 1,1 % geschätzt [47]. Dies könnte ein Hinweis auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CRMO und Skoliose sein. Aufgrund der häufigen Wirbelsäulenbeteiligung bei CRMO sind damit

verbundene Deformitäten der Wirbelkörper mit und/ oder ohne Kyphoskoliose nach Hospach et al. keine Seltenheit: Bei 52 % der Patienten mit Wirbelsäulenbeteiligung kam es zu vertebrealen Deformitäten, bei 25,9 % trat eine Skoliose oder Kyphose auf. In 6 von 7 Fällen war eine Korsettbehandlung erforderlich [12]. Vergleichbar damit kam es bei uns bei 6 von 13 Patienten (46,2 %) mit Wirbelsäulenbeteiligung zu Komplikationen. So zeigten sich bei 3 Patienten Wirbelkörperfrakturen (23,1 %), bei 2 Patientinnen (15,4 %) deutlich deformierte Wirbelkörper sowie bei 5 Patienten eine Skoliose/ Kyphose (38,5 %). 2 von 5 Patienten erhielten eine Korsettbehandlung. Vergleichbar mit unseren Ergebnissen werden vertebrale Frakturen in der Literatur als häufige Komplikation beschrieben [8, 23, 25, 38]. Auch das Auftreten einer Hyperostose der Mandibula, welche zu einer Funktionseinschränkung des Kauapparates führen kann, wird in der Literatur wiederholt beschrieben [11, 13]. Besonders in Hinblick auf die medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten ist das frühe Erkennen von Wirbelkörperdeformitäten unerlässlich. Hospach et al. konnten nach einem durchschnittlichen Intervall von 13 Monaten eine Verbesserung der Höhe bei 3 Wirbelkörpern (von 2 Patienten) nachweisen. Zudem können Bisphosphonate die mechanische Stabilität fördern und Wirbelkörperbrüche sowie neurologische und orthopädische Folgeschäden ggf. verhindern [12].

4.7.7 Therapie und Therapiesteuerung

11 Patienten wurden entsprechend Stufe I der chronisch nichtbakteriellen Osteitis nach Jansson et al. [1] behandelt, 6 Patienten nach Stufe III und 2 Patientinnen nach Stufe IV. P10 erhielt aufgrund weitgehender klinischer und radiologischer Remission keine Therapie.

Bei 18 Patienten wurde die Bildgebung mittels der GK-MRT in die Therapiesteuerung (zu Zeitpunkt 2) miteinbezogen. Bei 2 Patienten erfolgte die Therapiemodifizierung sogar ausschließlich aufgrund des positiven MRT-Befundes bei klinischer Beschwerdefreiheit und negativen Entzündungsparametern. Bei P1 erfolgte eine Erhöhung von Naproxen auf Naproxen in Kombination mit Sul-

fasalazin, bei P17 wurde die bisherige Behandlung mit Naproxen und Sulfasalazin beibehalten.

Bei 16 Patienten erfolgte die Therapiesteuerung sowohl anhand der Symptomatik als auch anhand des MRT-Befundes. Die Entzündungswerte wurden – so weit vorhanden – miteinbezogen. Bei P20 wurde die Therapie bei Zunahme der radiologisch aktiven Läsionen und anhaltenden Beschwerden erhöht. Bei 2 Patientinnen konnte die Therapie aufgrund von rückläufigen Knochenläsionen und Beschwerdefreiheit reduziert werden. Bei 5 Patientinnen erfolgte ein Absetzen der Therapie bei rückläufigem MRT-Befund und klinischer Remission bei 4 von 5 Patientinnen. 7 Patienten erhielten keine Therapieänderung bei anhaltenden Schmerzen und positivem MRT-Befund. Lediglich bei P7 erfolgte die Therapiesteuerung ausschließlich anhand der Klinik: Bei anhaltenden Schmerzen wurde die Therapie mit Naproxen und Sulfasalazin trotz vollständiger Remission im MRT-Befund beibehalten.

Zu P19 konnte aufgrund von fehlenden Angaben keine Aussage zur Therapiesteuerung getroffen werden.

Anhand obiger Ergebnisse wird deutlich, dass die Bildgebung anhand der GK-MRT im Follow-up und in Bezug auf die optimale Therapiesteuerung einen wertvollen Beitrag leistet, da selbst bei klinischer Remission noch eine deutliche Krankheitsaktivität der CRMO vorliegen kann, was sich in einem positiven MRT-Befund widerspiegelt.

4.8 Prognoseabschätzung anhand radiologischer und klinischer Parameter

Um eine Aussage treffen zu können, ob eine klinische Remission auch mit einem radiologisch besseren Outcome einhergeht, erfolgte die Einteilung in 2 Gruppen (Remission vs. Non-Remission). Tatsächlich zeigte die klinisch bessere Gruppe eine signifikant höhere Volumenabnahme/ Patient als die Gruppe, die nicht in Remission kam. In Bezug auf die Signalintensität zeigte sich bei der klinisch besseren Gruppe zu beiden Zeitpunkten eine signifikant geringere SI-

Ratio. Dieses Ergebnis liefert einen Hinweis darauf, dass eine geringere SI-Ratio mit einer geringeren Aktivität der radiologischen Knochenläsionen einhergehen und zudem prognostisch günstiger sein könnte. Sowohl die niedrige Signalintensität als auch die stärkere Volumenabnahme bei der Gruppe Remission sprechen für eine positive Korrelation zwischen radiologischem Verlauf und klinischem Outcome, welcher in früheren Studien nicht nachgewiesen werden konnte [7, 14]. Durch diesen gleichsinnigen Zusammenhang ist der GK-MRT sowohl zur Beurteilung der Krankheitsaktivität als auch zur Vorhersagbarkeit des klinischen Verlaufs ein sehr hoher Stellenwert zuzuschreiben. Abhängig vom radiologischen Befund kann dadurch eine optimale Therapiesteuerung erfolgen. Vereinbar damit zeigte sich bei uns, dass in der Gruppe Remission die medikamentöse Therapie bei 6 Patienten (60 %) abgesetzt oder reduziert wurde und bei 1 Patientin zu beiden Zeitpunkten keine medikamentöse Therapie erfolgte. In der Gruppe Non-Remission hingegen wurde lediglich bei 1 Patientin (10 %) die Therapie beendet. Bei keinem Patienten erfolgte eine Therapiereduktion. Bei 8 Patienten wurde die bisherige Therapie beibehalten, bei 1 Patientin erfolgte eine Erhöhung der Therapie. Arnoldi et al. beschrieben als erste einen direkten Zusammenhang zwischen klinischem Erscheinungsbild und GK-MRT-Befund in einer größeren Kohorte von 40 Patienten mit NBO. Hier zeigte sich, dass der RINBO bei Patienten mit CAL signifikant höher lag ($p=0,01$) und damit als vorhersagbares Instrument für die Anwesenheit von CAL herangezogen werden kann [15]. Neben einer Berücksichtigung von maximaler Größe, Anzahl an Läsionen, extramedullärer und spinaler Beteiligung könnten das Volumen sowie die Signalintensität ggf. als weitere Parameter zur Vorhersagbarkeit von klinisch aktiven Läsionen hinzugezogen werden, um eine bessere Prognoseabschätzung liefern zu können.

Bezüglich der Anzahl an radiologisch aktiven Läsionen und anhand der Charakterisierung nach RECIBL zeigte sich in unserer Arbeit zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die Anzahl an klinisch aktiven Läsionen unterschied sich zu Zeitpunkt 1 zwischen den Gruppen nicht. Gruppe Remission zeigte im Median 3 (Mittelwert: 3,6) symptomatische Lokalisationen pro Patient und Gruppe Non-Remission 3,5 (Mittelwert: 4,4). Zu Zeit-

punkt 2 zeigte die Gruppe, die nicht in eine klinische Remission kam, im Median 2 (Mittelwert: 2,3) klinisch aktive Läsionen. Bezüglich der Anzahl an schmerzhaften Lokalisationen und radiologisch nachweisbaren Knochenläsionen verzeichneten beide Gruppen einen signifikanten Rückgang. Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass in beiden Gruppen unter der medikamentösen Therapie eine klinische sowie radiologische Verbesserung zu beobachten war.

Als prognostisch günstig wird in der Literatur auch eine bei Krankheitsbeginn geringe Anzahl an radiologisch aktiven Läsionen beschrieben. Catalano-Pons et al. konnten ein signifikant besseres Therapieansprechen auf NSAIDs bei einer geringeren Anzahl an radiologisch aktiven Läsionen bei Krankheitsbeginn nachweisen. Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen anfänglicher Anzahl an Lokalisationen und Krankheitsdauer nachgewiesen werden [10]. Eine anfänglich geringe Anzahl an Läsionen bedeutet demnach eine bessere Prognose. Vergleichbar damit zeigten bei Beck et. al alle Patienten mit einer initial höheren Anzahl an klinischen ($p < 0,0098$) und radiologischen ($p < 0,000004$) Läsionen höhere Werte im CHAQ-Score (Childhood Health Assessment Questionnaire) und damit eine stärkere Beeinträchtigung im Alltag [38]. Auch Wipff et al. konnten nachweisen, dass die Prognose bei unifokalem Muster (klinisch und radiologisch) besser ist als bei multifokalem [23]. Da in unserer Arbeit die Durchführung der 1. GK-MRT teilweise nicht dem Zeitpunkt der Manifestation entspricht und nur multifokale Patienten eingeschlossen waren, war diese Fragestellung nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

Im Weiteren stellt sich die Frage nach zusätzlichen Faktoren, die mit einer günstigeren Prognose vergesellschaftet sein könnten. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Fragestellung nur am Rande untersucht. Dennoch gibt es Hinweise für Unterschiede zwischen den Gruppen Remission und Non-Remission. So waren in der klinisch schlechteren Gruppe 3 von 10 Patienten männlich. In der klinisch besseren Gruppe befand sich hingegen nur 1 Junge. Bei Wipff et al. zeigte sich in einer umfassenden Studie von 178 Patienten (Geschlechterverhältnis: 2:1) die Tendenz, dass mehr männliche Patienten nicht in Remission (Definition anhand von Klinik, Bildgebung und laborchemischen Be-

funden) kamen (38 % versus 24 %; $p=0,06$). Bei Arnoldi et al. hingegen gab es keine Korrelation zwischen RINBO Score und Geschlecht [15]. Darüber hinaus lieferten Wipff et al. den Nachweis, dass eine fehlende Remission mit einer verlängerten Zeitspanne von Manifestation bis zur Diagnosestellung einhergeht (22,2 vs. 11,7 Monate; $p=0,003$) [23]. In unserem kleinen Patientengut wurde dieser Unterschied nicht nachgewiesen. Auch bezüglich der Erkrankungsdauer zu Zeitpunkt 2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Tendenziell zeigte die Gruppe mit klinischer Remission mit durchschnittlich 30,4 Monaten jedoch einen längeren Krankheitsverlauf als die Gruppe Non-Remission mit durchschnittlich 25,6 Monaten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass der natürliche Krankheitsverlauf bei zunehmender Erkrankungsdauer mit einer Abnahme an klinischen und radiologischen Läsionen vergesellschaftet sein könnte. Verschiedene Studien sprechen jedoch gegen diesen Trend und zeigen auf, dass der Langzeitverlauf klinisch wie radiologisch aktuell unterbewertet wird [16, 23, 31]. Das Alter betreffend zeigte sich bei uns kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Im Gegensatz dazu konnten Catalano-Pons et al. als prädiktiven Faktor für einen verlängerten Verlauf ein junges Alter feststellen [10]. Arnoldi et al. konnten eine negative Korrelation zwischen RINBO und Alter nachweisen ($p=0,02$) und damit ein junges Alter ebenfalls als Risikofaktor identifizieren [15]. Jansson et al. zufolge könnte eine Assoziation mit der palmoplantaren Pustulose auf einen schweren Verlauf hindeuten [18]. Bei uns trat in keiner Gruppe eine palmoplantare Pustulose auf, jedoch befanden sich 3 von 4 Patienten mit pathologischen Frakturen in der Gruppe, die nicht in eine klinische Remission kam. Bezüglich der Entzündungswerte zeigten zu Zeitpunkt 2 in Gruppe Remission 6 Patienten einen negativen Befund und 1 Patientin (14,3 %) einen positiven mit einem CRP von 0,51 mg/dl. In Gruppe Non-Remission hingegen zeigten 2 von 6 Patienten (33,3 %) positive Werte mit einem CRP von 1,82 mg/dl und 0,75 mg/dl. 1 Patient hatte zusätzlich eine mit 22 mm/h erhöhte BSG. Zu den anderen Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben keine Aussage getroffen werden.

Wipff et al. gelang des Weiteren eine Stadieneinteilung in 3 Gruppen, die der Prognoseabschätzung dienen („severe“, „intermediate“, „mild“ form). Neben uni-

fokalem Befall, selten erhöhten Entzündungswerten und weiblichem Geschlecht zeigte sich in der Gruppe mit der milden Verlaufsform häufig eine Klavikulabeteiligung. In unserer Studie wurden nur Patienten mit multifokalem Muster bewertet, d.h. ein Patientenkollektiv, das nach obiger Einteilung einen moderaten oder schweren Verlauf aufweist. Dazu passt das seltene Auftreten von Knochenläsionen in der Klavikula (1,8 % aller Läsionen) nur bei Mädchen. 3 Läsionen traten bei 2 Patientinnen mit klinischer Remission auf und nur 1 Läsion bei 1 Patientin ohne klinische Remission.

Zusammenfassend zeichnete sich die Gruppe mit klinischer Remission und damit prognostisch günstigerem Verlauf durch folgende Kriterien aus: Im Ganzkörper-MRT zeigte sich ein stärkerer Rückgang des Volumens (S) sowie eine geringere SI-Ratio zu beiden Zeitpunkten (S). Prozentual befanden sich mehr Mädchen in dieser Gruppe sowie mehr Patientinnen mit Klavikulabeteiligung. Die Entzündungswerte waren weniger häufig erhöht. Der Krankheitsverlauf war tendenziell länger (NS). Unsere Ergebnisse bezüglich der prognostischen Merkmale in den unterschiedlichen Gruppen sind damit weitgehend mit den Ergebnissen von Wipff et al. vereinbar. Dabei konnte in unserer Arbeit erstmals eine geringere SI-Ratio sowie eine stärkere Volumenabnahme als prognostisch günstiger Faktor identifiziert werden.

Der nachgewiesene positive Zusammenhang zwischen radiologischen und klinischen Parametern unterstützt die Etablierung eines radiologischen Index wie des RINBOs, da dadurch eine genauere Einteilung der Krankheitsaktivität sowie eine prognostische Einschätzung anhand radiologischer Kriterien möglich werden, was ferner eine Verbesserung für therapeutische Entscheidungen bedeuten kann.

4.9 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass die Bildgebung mittels der GK-MRT eine wertvolle Methode in Bezug auf Diagnosesicherung, Einschätzung der Krankheitsaktivität und Therapiemonitoring bei CRMO darstellt. Während charakteristische Muster mit multifokalem und symmetrischem Befall die Diagnosestellung erleichtern, steht in der Verlaufskontrolle die Einschätzung der Krankheitsaktivität im Vordergrund, welche durch spezifische radiologische Parameter deutlich zuverlässiger beurteilt werden kann als durch die klinische Untersuchung allein. Zur Responseeinschätzung eignet sich neben der Bestimmung der Anzahl an Knochenläsionen die von uns erstmals genutzte Volumetrie als rein quantitativer Ansatz. Zudem kann eine Therapieevaluation mittels der von uns vorgeschlagenen Response Evaluation Criteria in Bone Lesions (RECIBL) erfolgen. Des Weiteren liefern unsere Untersuchungen Hinweise für einen gleichsinnigen Zusammenhang zwischen radiologischen und klinischen Parametern. So zeigte sich, dass eine klinische Remission mit einer geringeren SI-Ratio sowie mit einer stärkeren Volumenabnahme einherging. Diese mögliche prognostische Bedeutung sollte weiter untersucht werden.

5 Limitationen

Es wurde lediglich ein Zeitraum von durchschnittlich 14,9 bis 28 Monaten nach Krankheitsbeginn beobachtet. Zu Zeitpunkt 1 erfolgte bei 10 Patienten bereits eine medikamentöse Therapie. Insbesondere der Krankheitsbeginn und Langzeitverlauf sind damit nicht abschließend beurteilbar. Des Weiteren erfolgte kein Vergleich zwischen unterschiedlichen medikamentösen Therapien.

Eine alleinige Auswertung der Knochenläsionen anhand der koronaren T2-gewichteten TIRM-Sequenzen in der sekundären Befundung sowie eine willkürliche Festlegung einer minimalen Grundfläche von 10 mm² für eine Knochenläsion könnte zu einer Unterbewertung der Anzahl an Läsionen, vor allem im Bereich der Fußknochen, geführt haben. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung des Volumens und der Signalintensität nur anhand von Läsionen mit PR, PD und SD. Aufgrund von fehlenden Daten war eine retrospektive Auswertung teilweise nur eingeschränkt möglich (Familienanamnese, laborchemische Befunde, Therapie).

Bei kleiner Fallzahl sind die Ergebnisse kritisch zu betrachten und Studien anhand von größeren Kohorten sind zwingend erforderlich.

6 Zusammenfassung

Einleitung/ Zielsetzung

Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) ist eine seltene nicht-infektiöse rheumatische Erkrankung des Knochens im Kindes- und Jugendalter. Klinisch manifestiert sich die CRMO typischerweise in einem lokalen Knochenschmerz, welcher bei Kindern und Jugendlichen häufig auftritt. Die Diagnosestellung kann daher eine große Herausforderung sein. In der Bildgebung mittels der Ganzkörper-MRT können charakteristische Muster mit symmetrischem und multifokalem Auftreten von Knochenläsionen, die für die CRMO typisch sind, detektiert werden. Bezüglich Diagnosestellung und adäquatem Behandlungsplan bestehen jedoch weiterhin Unsicherheiten. Ein Vorgehen unter Einschluss der GK-MRT ist bisher noch nicht standardisiert. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Wertigkeit der GK-MRT in Bezug auf Diagnosestellung, Staging und Verlaufskontrolle bei CRMO zu prüfen. Um eine optimale Therapiesteuerung zu ermöglichen, erfolgte eine retrospektive Beurteilung des Therapieansprechens anhand spezifischer radiologischer Parameter. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen klinischem und radiologischem Outcome untersucht.

Methodik

Bei 20 Patienten (Durchschnittsalter: 10,3 Jahre) mit gesicherter Diagnose CRMO wurde zu 2 Zeitpunkten (Ausgangsbefund: durchschnittlich 14,9 Monate nach Krankheitsbeginn; Verlaufskontrolle: durchschnittlich 28 Monate nach Krankheitsbeginn) eine Bildgebung mittels der GK-MRT am 1,5 Tesla Magnetom Avanto unter Verwendung der Ganzkörper-Spulen nach dem Tübinger-Standardprotokoll (T2-gewichtete TIRM Sequenzen in koronarer Schichtführung, bei den meisten Patienten ergänzt durch koronare T1-gewichtete TSE Sequenzen nach Gabe von Kontrastmittel) durchgeführt. Dabei wurden die Knochenläsionen exakt lokalisiert. Anhand selbst vorgeschlagener standardisierter radiologischer Responsekriterien (RECIBL) sowie Anzahl, Volumen und SI-Ratio er-

folgte eine detaillierte Charakterisierung des Verhaltens der Knochenläsionen vor und unter der medikamentösen Therapie. Darüber hinaus wurden zu beiden Zeitpunkten klinische Parameter in die Betrachtung einbezogen. Es erfolgte eine Gruppierung in klinische Remission vs. Non-Remission sowie eine Testung auf radiologische Unterschiede zwischen den Gruppen. Zudem erfolgte eine Gruppierung in frühe vs. verzögerte GK-MRT, um den Einfluss einer frühzeitigen GK-MRT auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung zu prüfen.

Ergebnisse

In unserer Arbeit zeigte sich eine hohe Wertigkeit der GK-MRT in Bezug auf die Diagnosesicherung sowie zum Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen. So konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und der frühen Durchführung einer GK-MRT gefunden werden. Demnach wurde die Diagnose CRMO im Durchschnitt nach 3,2 Monaten bei früher und nach 18,1 Monaten bei verzögerter primärer GK-MRT gestellt. Die Durchführung einer Biopsie war bei 7 Patienten (35 %) hilfreich zur Diagnoseverifizierung. Bei 4 Patienten (20 %) hingegen bleibt die Notwendigkeit einer Biopsie retrospektiv betrachtet fraglich, da keine eindeutige Indikation gemäß den Empfehlungen nach Jansson et al. [1] gegeben war.

Klinisch präsentierte sich die CRMO vor allem in lokalen Knochenschmerzen. Dabei waren die Patienten meist in gutem Allgemeinzustand und zeigten keine oder nur leicht erhöhte Entzündungswerte. Nahezu alle klinisch aktiven Läsionen besaßen zu beiden Zeitpunkten ein Korrelat in der GK-MRT. Aber nur 37,4 % waren in der Ausgangsuntersuchung und 15,7 % in der Verlaufskontrolle symptomatisch bzw. klinisch erkennbar. Bildgebend traten die häufigsten Knochenläsionen in der unteren Extremität (53,4 %), gefolgt von Stamm (33,6 %) und oberer Extremität (9,9 %), auf. Im Kopfbereich fanden sich nur wenige Läsionen (3,2 %), ausschließlich in der Mandibula. Ein symmetrisches Auftreten wurde zu 46,6 % beobachtet. Durch die Gabe von Kontrastmittel konnten keine zusätzlichen Knochenläsionen detektiert werden.

In der Verlaufskontrolle zeigte sich in unserer Arbeit sowohl anhand von klinischen als auch von radiologischen Parametern ein gutes Therapieansprechen. Hierbei fand sich ein signifikanter Rückgang an klinisch aktiven Lokalisationen von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 2 (71,3 %). Dennoch hatten 50 % der Patienten nach durchschnittlich 28 Monaten weiterhin lokale Beschwerden. In der GK-MRT zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Rückgang der Läsionen sowohl in Bezug auf die Anzahl als auch auf die Ausdehnung. So nahm die Anzahl an radiologisch aktiven Knochenläsionen um 41,3 % ab.

Die Einteilung nach RECIBL hingegen ergab eine partielle (PR) oder komplette Remission (CR) von insgesamt 78,9 %. Das Volumen der sich nur partiell in Remission befindlichen Herde nahm unter Therapie um 29,1 % ab. Die bereits in früheren Studien durchgeführte Erfassung der Signalintensität ergab bei der Untersuchung zwischen Ausgangs- und Verlaufsbefund keinen Unterschied.

Bei Gruppierung in klinische Remission und Non-Remission verzeichnete die Gruppe Remission wie zu erwarten eine signifikant stärkere Volumenabnahme bei annähernd gleichem Volumen zu Zeitpunkt 1. Zudem zeigte die Gruppe Remission bereits zu Zeitpunkt 1 eine signifikant niedrigere SI-Ratio als die Gruppe Non-Remission. Einschränkend gilt es zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der 1. GK-MRT bereits teilweise eine medikamentöse Therapie erfolgte.

Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass die Bildgebung mittels der GK-MRT eine wertvolle Methode hinsichtlich Diagnosesicherung, Einschätzung der Krankheitsaktivität und Therapiemonitoring bei CRMO darstellt. Während charakteristische Muster die Diagnosestellung erleichtern, steht in der Verlaufskontrolle die Einschätzung der Krankheitsaktivität im Vordergrund. Diese kann durch spezifische radiologische Parameter deutlich zuverlässiger beurteilt werden als durch die klinische Untersuchung allein. Insbesondere klinisch stumme, aber unter Umständen komplikative Knochenläsionen können durch die GK-MRT detektiert werden. Zur Responseeinschätzung eignet sich neben der Bestimmung der Anzahl an Knochenläsionen die von uns erstmals genutzte Vo-

lumetrie als rein quantitativer Ansatz. Zudem kann eine Therapieevaluation anhand von RECIBL sinnvoll sein, da diese auch eine partielle Remission berücksichtigt. Durch die Anwendung von Kontrastmittelverstärkenden Sequenzen konnte bei uns kein zusätzlicher Nutzen gefunden werden. Dieses Ergebnis spricht gegen den standardisierten Einsatz von Kontrastmittel.

Ferner liefern unsere Untersuchungen Hinweise für einen gleichsinnigen Zusammenhang zwischen radiologischem und klinischem Outcome. So zeigte sich, dass eine klinische Remission mit einer geringeren SI-Ratio sowie mit einer stärkeren Volumenabnahme einherging. Diese mögliche prognostische Bedeutung sollte weiter untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Jansson A F, Borte M, Hospach A, Kallinich T, Oommen P T, Trauzeddel R, Weißbarth-Riedel E, Windschall D, Girschick H J, and Grote V, *Diagnostik und Therapie der nichtbakteriellen Osteitis*. Monatsschr Kinderheilk, 2014. **162**(6): 539-545.
2. Khanna G, Sato T S, and Ferguson P, *Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Radiographics, 2009. **29**(4): 1159-77.
3. Tlougan B E, Podjasek J O, O'Haver J, Cordova K B, Nguyen X H, Tee R, Pinckard-Hansen K C, and Hansen R C, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature*. Pediatr Dermatol, 2009. **26**(5): 497-505.
4. Schäfer J F and Kramer U, *Ganzkörper-MRT bei Kindern und Jugendlichen*. Rofo, 2011. **183**: 24-36.
5. Giedion A, Holthusen W, Masel L F, and Vischer D, *[Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis]*. Ann Radiol (Paris), 1972. **15**(3): 329-42.
6. Probst F P, Bjorksten B, and Gustavson K H, *Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Ann Radiol (Paris), 1978. **21**(2-3): 115-25.
7. Guerin-Pfyffer S, Guillaume-Czitrom S, Tammam S, and Kone-Paut I, *Evaluation of chronic recurrent multifocal osteitis in children by whole-body magnetic resonance imaging*. Joint Bone Spine, 2012. **79**(6): 616-20.
8. Jansson A F and Grote V, *Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study*. Acta Paediatr, 2011. **100**(8): 1150-7.
9. Grote V, Silier C C, Voit A M, and Jansson A F, *Bacterial Osteomyelitis or Nonbacterial Osteitis in Children: A Study Involving the German Surveillance Unit for Rare Diseases in Childhood*. Pediatr Infect Dis J, 2017. **36**(5): 451-456.
10. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, Duquesne A, Cimaz R, and Job-Deslandre C, *Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(9): 1397-9.
11. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, and Stuber T, *Typical Patterns of Bone Involvement in Whole-Body MRI of Patients with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO)*. Rofo, 2013. **185**(07): 655-661.

12. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, Maier J, and Dannecker G E, *Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate*. Eur J Pediatr, 2010. **169**(9): 1105-11.
13. Girschick H J, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, Papadopoulos T, Muller-Hermelink H K, and Lipsky P E, *Chronic non-bacterial osteomyelitis in children*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): 279-85.
14. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen C D, Carrino J A, and Horger M S, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data*. Radiology, 2009. **252**(3): 842-51.
15. Arnoldi A P, Schlett C L, Douis H, Geyer L L, Voit A M, Bleisteiner F, Jansson A F, and Weckbach S, *Whole-body MRI in patients with Non-bacterial Osteitis: Radiological findings and correlation with clinical data*. Eur Radiol, 2017. **27**(6): 2391-2399.
16. Job-Deslandre C, Krebs S, and Kahan A, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases*. Joint Bone Spine, 2001. **68**(3): 245-51.
17. Twilt M and Laxer R M, *Clinical care of children with sterile bone inflammation*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(5): 424-31.
18. Jansson A, Golla A, Plewig G, Meindl A, and Belohradsky B H, *Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis und andere nicht bakterielle Osteitiden*. Dtsch Arztebl, 2004. **Jg. 101** (Heft 9): 584-589.
19. Beretta-Piccoli B C, Sauvain M J, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuch H, and Bianchetti M G, *Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature*. Eur J Pediatr, 2000. **159**(8): 594-601.
20. Girschick H J, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, and Morbach H, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated?* Nat Clin Pract Rheumatol, 2007. **3**(12): 733-8.
21. Schnabel A, Range U, Hahn G, Siepmann T, Berner R, and Hedrich C M, *Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children*. Rheumatol Int, 2016. **36**(12): 1737-1745.
22. Wintrich S and Horneff G, *Characteristics and outcomes of chronic non-bacterial osteitis in children*. Eur J Rheumatol, 2015. **2**(4): 139-142.
23. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, Faye A, Bader-Meunier B, Brochard K, Despert V, Jean S, Grall-Lerosey M, Marot Y, Nouar D, Pagnier A, Quartier P, and Job-Deslandre C, *A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis*. Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(4): 1128-37.
24. Iyer R S, Thapa M M, and Chew F S, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(Suppl 6): 87-91.

25. Jansson A, Renner E D, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, and Belohradsky B H, *Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(1): 154-60.
26. Neubauer H, Evangelista L, Morbach H, Girschick H, Prelog M, Köstler H, Hahn D, and Beer M, *Diffusion-weighted MRI of bone marrow oedema, soft tissue oedema and synovitis in paediatric patients: feasibility and initial experience*. Pediatr Rheumatol Online J, 2012. **10**(1): 20 doi: 10.1186/1546-0096-10-20.
27. Neubauer H, Platzer I, Mueller V R, Meyer T, Liese J, Koestler H, Hahn D, and Beer M, *Diffusion-weighted MRI of abscess formations in children and young adults*. World J Pediatr, 2012. **8**(3): 229-34.
28. Neubauer H, Li M, Muller V R, Pabst T, and Beer M, *Diagnostic Value of Diffusion-Weighted MRI for Tumor Characterization, Differentiation and Monitoring in Pediatric Patients with Neuroblastic Tumors*. Rofo, 2017. **189**(7): 640-650.
29. Miettunen P M, Wei X, Kaura D, Reslan W A, Aguirre A N, and Kellner J D, *Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)*. Pediatr Rheumatol Online J 2009. **7**: 2 doi: 10.1186/1546-0096-7-2.
30. Hofmann C, Wurm M, Schwarz T, Neubauer H, Beer M, Girschick H, and Morbach H, *A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(4): 604-9.
31. Voit A M, Arnoldi A P, Douis H, Bleisteiner F, Jansson M K, Reiser M F, Weckbach S, and Jansson A F, *Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity*. J Rheumatol, 2015. **42**(8): 1455-62.
32. Ariza Jimenez A B, Nunez Cuadros E, Galindo Zavala R, Nunez Caro L, Diaz-Cordobes Rego G, and Urda Cardona A, *Recurrent multifocal osteomyelitis in children: Experience in a tertiary care center*. Reumatol Clin, 2018. **14**(6): 334-338.
33. Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, and Job-Deslandre C, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(6): 555-60.
34. Silier C C G, Greschik J, Gesell S, Grote V, and Jansson A F, *Chronic non-bacterial osteitis from the patient perspective: a health services research through data collected from patient conferences*. BMJ Open, 2017. **7**(12): e017599 doi: 10.1136/bmjopen-2017-017599.
35. Schick F, *Grundlagen der Magnetresonanztherapie*. Radiologe, 2007. **47** (Suppl 1): 7-26.

36. Schäfer J F, Berthold D, Hahn G, von Kalle T, Moritz J, Schröder C, Stegmann J, Steinborn M, Weidemann J, Wunsch R, and Mentzel H-J, *S1-Leitlinie Ganzkörpermagnetresonanztomografie im Kindes- und Jugendalter*. GPR, AWMF-Leitlinien-Registernummer: 064-018, 2018 (Zugriff 29.09.2019).
37. Zhao Y, Dedeoglu F, Ferguson P J, Lapidus S K, Laxer R M, Bradford M C, and Li S C, *Physicians' Perspectives on the Diagnosis and Treatment of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis*. *Int J Rheumatol*, 2017. **2017**: 7694942 doi: 10.1155/2017/7694942.
38. Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S, Hofmann U, Raab P, and Girschick H, *Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment*. *Arthritis Res Ther*, 2010. **12**(2): 1-11.
39. Shabshin N, Schweitzer M E, Morrison W B, Carrino J A, Keller M S, and Grissom L E, *High-signal T2 changes of the bone marrow of the foot and ankle in children: red marrow or traumatic changes?* *Pediatr Radiol*, 2006. **36**(7): 670-6.
40. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, and Worm M, *S2k-Guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Update*. DDG, AWMF-Leitlinien-Registernummer: 013-027, 2015 (Zugriff 29.09.2019).
41. Stuck B A, Popert U, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M, and Vogl T J, *S2k-Leitlinie Rhinosinusitis*. DEGAM, DGHNO-KHC, AWMF-Leitlinien-Registernummer: 017-049 und 053-012, 2017 (Zugriff 29.09.2019).
42. Ferrara N, Marques J G, Ramos F, Lopes G, Fonseca J E, and Neves M C, *[Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: case series of four patients treated with biphosphonates]*. *Acta Reumatol Port*, 2014. **39**(1): 38-45.
43. Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, and Hedrich C M, *Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis*. *J Rheumatol*, 2017. **44**(7): 1058-1065.
44. Roderick M, Shah R, Finn A, and Ramanan A V, *Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging*. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. **53**(11): 1973-6.
45. Schultz C, Holterhus P M, Seidel A, Jonas S, Barthel M, Kruse K, and Bucsky P, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children*. *Pediatr Infect Dis J*, 1999. **18**(11): 1008-13.
46. <https://deutsches-skoliose-netzwerk.de/skoliose-informationen>. (Zugriff 29.09.2019).
47. <https://de.wikipedia.org/wiki/Skoliose>. (Zugriff 29.09.2019).

8 Anhang: Lokalisierung der Knochenläsionen

8.1 Anatomische Einteilung

Obere Extremität (OE)

- Skapula: SKA
- Humerus: HUM
- Radius: RAD
- Klavikula: KLA

Untere Extremität (UE)

- Femur: FEM
- Tibia: TIB
- Fibula: FIB
- Talus: TAL
- Kalkaneus: KAL
- Metatarsalknochen: MET
- Phalangen: PHA

Stamm (STA)

- Sternum: STE
- Rippen: RIP
- Brustwirbelsäule: BWK
- Lendenwirbelsäule: LWK
- Os sacrum: SAC
- Os pubis: PUB
- Os ischiadicum: ISC
- Os ilium: ILI

Kopf (KOP)

- Mandibula: MAN

8.2 Lokalisation innerhalb der (Röhren-) Knochen

- d: distal
- p: proximal
- m: mittig (bei paarigen Röhrenknochen wird das m nach der anatomischen Lokalisation genannt)
- Co: Corpus mandibulae
- Ca: Caput mandibulae

8.3 Geographische Lokalisation

- E: epiphysär
- M: metaphysär
- D: diaphysär
- A: apophysär: A1 und A2

8.4 Zuordnung rechts/ links

- rechts: r
- links: l
- mittig: m (bei SAC, PUB und MAN wird das m vor der anatomischen Läsion genannt)

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen/ Abteilung für pädiatrische Radiologie unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. J. Schäfer durchgeführt.

Die Konzeption erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. J. Schäfer und Frau Dr. med. M. Moll (Kinderrheumatologin, zu Beginn der Dissertation am UKT tätig).

Die retrospektive Datenerhebung, sämtliche Messungen und Berechnungen der radiologischen Parameter sowie die anschließende statistische Auswertung wurden eigenständig von mir nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. J. Schäfer durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

.....

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Schäfer bedanken, da er mir in allen Phasen der Dissertation wertvolle Hilfestellungen und konstruktive Antworten auf meine Fragen geben konnte, die das Gelingen meiner Doktorarbeit ermöglichten.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Dr. med. M. Moll, die mich vor allem zu Beginn meiner Dissertation engagiert in die Thematik eingearbeitet hat und den klinischen Teil dieser Arbeit begleitete.

Ganz besonderen Dank möchte ich auch meiner Familie, meinem Partner, meinen Freunden und Kollegen aussprechen, da sie mich entweder fachlich oder emotional in schwierigen Phasen geduldig unterstützt haben.