

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die chirurgische Therapie instabiler und potenziell instabiler Läsionen  
des multiplen Myeloms/Plasmozytoms der Wirbelsäule

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von  
Yanik Sandler  
aus Speyer

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 10. Februar 2026

**Nachnutzungslizenz\*:**

\*Sofern nicht anders gekennzeichnet, wurden alle Abbildungen und Tabellen vom Verfasser selbst erstellt. Inhalte aus wissenschaftlicher Literatur wurden in eigenen Darstellungen zusammengefasst und entsprechend zitiert („eigene Darstellung nach...“). Einzelne unverändert übernommene Abbildungen stehen unter der Lizenz Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 und sind direkt an der jeweiligen Abbildung gekennzeichnet.

*Meiner Familie.*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
1 Einleitung .....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Begriffsdefinition und -abgrenzung: Multiples Myelom/Plasmozytom.....	3
2.2 Epidemiologie .....	3
2.3 Pathogenese.....	5
2.4 Risikofaktoren .....	5
2.5 Klassifikation .....	5
2.6 Prognostische Parameter .....	5
2.7 Symptomatik/Klinik.....	7
2.8 Stadien.....	7
2.9 Diagnostik .....	7
2.10 Therapie.....	10
2.10.1 Erstlinientherapie .....	11
2.10.2 Supportive osteoprotektive Therapie.....	11
2.10.3 Einschätzung der Behandlungswirksamkeit.....	12
2.10.4 Therapie bei Rezidiv oder Refraktärität.....	15
2.10.5 Strahlentherapie .....	16
2.10.6 Operative Therapie des Multiplen Myeloms bzw. Plasmozytoms .....	16
3 Fragestellung .....	20
4 Material und Methoden .....	21
4.1 Patientenkollektiv .....	21
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	21
4.3 Datenerhebung .....	21
4.4 Ethikgenehmigung und Datenschutz .....	23
4.5 Statistische Auswertung .....	23
4.5.1 Software und Statistikprogramm .....	23
4.5.2 Deskriptive Statistik .....	23
4.5.3 Schließende Statistik .....	23
5 Ergebnisse .....	25
5.1 Demografische Daten .....	25
5.2 Klinische und onkologische Daten.....	25
5.3 SINS, Dissemination der Osteolysen und stärkster betroffener Wirbelkörper .....	28
5.3.1 Spinal Instability Neoplastic Score (SINS).....	28
5.3.2 Verteilungsmuster der Osteolysen .....	33
5.3.3 Stärkster betroffener Wirbelkörper .....	35
5.4 Operative Versorgung .....	38

5.4.1	Präoperative Phase .....	38
5.4.2	Operative Therapie .....	42
5.4.3	Postoperative Phase.....	46
5.5	Schließende Statistik.....	53
5.5.1	Schmerzreduktion.....	53
5.5.2	Neurologische Funktion .....	54
5.5.3	Komplikationen .....	55
5.5.4	Überlebenszeit.....	55
6	Diskussion.....	58
6.1	Zusammenfassung des Studienvorhabens und Ziel der Diskussion .....	58
6.2	Vergleich mit früheren Studien und klinischer Erfahrung .....	58
6.2.1	Schmerzlinderung.....	60
6.2.2	Linderung des neurologischen Defizits .....	61
6.2.3	Postoperative Mobilität.....	62
6.3	Komplikationen der chirurgischen Therapie.....	63
6.4	Langzeitprognose und Überleben .....	64
6.5	Einschränkungen der Studie und zukünftige Forschungsrichtungen.....	66
7	Zusammenfassung.....	68
8	Literaturverzeichnis .....	69
9	Anhang .....	75
10	Danksagung .....	79
11	Tabellarischer Lebenslauf .....	80

## Abkürzungsverzeichnis

BKP	Ballonkyphoplastie
BWK	Brustwirbelkörper
CR	komplette Remission
CRAB	Calcemia, Renal Insufficiency, Anemia, Bone Lesions
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
e.V.	eingetragener Verein
ED	Erstdiagnose
Gy	Gray
HWK	Halswirbelkörper
HWS	Halswirbelsäule
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
LDH	Laktatdehydrogenase
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
Max	Maximum
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
Min	Minimum
MIS	Minimal invasive Chirurgie
MM	Multiples Myelom
MR	Minimale Remission
MRT	Magnetresonanztomografie
nCR	nahezu komplettes Ansprechen
NRS	Numerische Ratingskala
OP	Operation
PEEK	Polyetheretherketon
PET	Positronenemissionstomografie
PR	Partielle Remission
R-ISS	Revised International Staging System
RT	Radiotherapie
sCR	stringente komplette Remission
SD	Stabile Erkrankung
SINS	Spinal Instability Neoplastic Score

SLiM..... Sixty, Light chain, MRI  
SMM..... Schwelendes Multiples Myelom  
SP.....Solitäres Plasmozytom  
SPSS.....Statistical Package for the Social Sciences  
SREs..... Skeletal Related Events  
SWK..... Sakralwirbelkörper  
VAS..... Visuelle Analog Skala  
VMP..... Velcade (Bortezomib), Melphalan und Prednisolon  
VP.....Vertebroplastie  
VRPR..... sehr gute partielle Remission  
WHO..... World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht.....	4
Abbildung 2: Multidisziplinäre Konsensusempfehlungen .....	17
Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose (ED) in Jahren (J).....	25
Abbildung 4: Hauptsymptom bei der Vorstellung .....	26
Abbildung 5: Dauer der Schmerzen.....	27
Abbildung 6: Dauer der neurologischen Defizite .....	27
Abbildung 7: Belastungsabhängige Schmerzen.....	29
Abbildung 8: Ausrichtung der Wirbelsäule .....	30
Abbildung 9: Ausmaß des Wirbelkörperkollapses .....	31
Abbildung 10: Posterolaterale Beteiligung der Wirbelsäulenelemente .....	32
Abbildung 11: Verteilung der spinalen Osteolysen.....	34
Abbildung 12: Extraspinale Knochenläsionen .....	35
Abbildung 13: SINS-Werte präoperativ .....	37
Abbildung 14: Indikationen für die erste Operation .....	38
Abbildung 15: Anteil der Schmerzen präoperativ .....	39
Abbildung 16: Präoperatives Schmerzniveau .....	39
Abbildung 17: Anteil präoperative neurologische Defizite .....	40
Abbildung 18: Frankel-Klassifikation präoperativ .....	41
Abbildung 19: Gangunsicherheit (=Gangataxie) vor OP .....	42
Abbildung 20: Chirurgisch versorgte Wirbelsäulenabschnitte .....	42
Abbildung 21: Operatives Verfahren bei der ersten Operation.....	43
Abbildung 22: Dekomprimierte Segmente .....	43
Abbildung 23: Indikation für zweite Operation.....	45
Abbildung 24: Operatives Verfahren bei zweiter Operation .....	45
Abbildung 25: Ergebnis nach der ersten Operation – Parameter: Schmerzen .....	46
Abbildung 26: Ergebnis nach der zweiten Operation – Parameter: Schmerzen .....	47
Abbildung 27: Postoperatives Schmerzniveau.....	48
Abbildung 28: Ergebnis nach der ersten Operation – Parameter: Neurologischer Status .....	49
Abbildung 29: Neurologie postoperativ .....	49
Abbildung 30: Frankel-Klassifikation postoperativ.....	50
Abbildung 31: Postoperativer Grad der Mobilität bei Entlassung .....	51
Abbildung 32: Spezifizierung postoperativer Komplikationen.....	52
Abbildung 33: Spezifizierung chirurgischer Komplikationen .....	52
Abbildung 34: Schmerzlinderung nach operativer Versorgung .....	54
Abbildung 35: Linderung der neurologischen Symptome nach operativer Versorgung .....	55
Abbildung 36: Gesamtüberleben in Monaten nach operativer Versorgung .....	56
Abbildung 37: Überleben nach SINS-Klassifikation .....	57

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Daten zu Inzidenz, Prävalenz, Sterbefälle und Überlebensrate	4
Tabelle 2: Prognose nach dem International Staging System (ISS)	6
Tabelle 3: Prognostische Relevanz genetischer Marker	6
Tabelle 4: International Staging System (ISS) und Revised ISS	7
Tabelle 5: CRAB-Kriterien	8
Tabelle 6: SINS-Werte und Interpretation	9
Tabelle 7: Kriterien zur Therapieeinleitung	10
Tabelle 8: Klassifizierung des Therapieerfolgs	14
Tabelle 9: Lokalisierung der Neoplasie	28
Tabelle 10: Belastungsabhängige Schmerzen	28
Tabelle 11: Beschaffenheit der Knochenläsionen	29
Tabelle 12: Radiologische Wirbelsäulenformation	30
Tabelle 13: Ausmaß des Wirbelkörpereintruchs	31
Tabelle 14: Posterolaterale Involvierung der Wirbelsäulenelemente	32
Tabelle 15: SINS-Wert-Interpretation	33
Tabelle 16: Auswertung des SINS-Werts stärkster betroffener Wirbelkörper	36
Tabelle 17: SINS-Werte präoperativ	37
Tabelle 18: Frankel-Klassifikation	40
Tabelle 19: Spearman-Korrelation: Schmerzlinderung in Bezug auf SINS-Klassifikation	75
Tabelle 20: Spearman-Korrelation: Linderung der neurologischen Symptome	75
Tabelle 21: Ranganalyse der Frankel-Klassifikation	76
Tabelle 22: Wilcoxon-Test der Frankel-Klassifikation	77
Tabelle 23: Kreuztabelle – SINS-Klassifikation und postoperative Komplikationen	77
Tabelle 24: Kreuztabelle – SINS-Klassifikation und postoperative chirurgische Komplikationen	78

## 1 Einleitung

Beim Multiplen Myelom (MM) handelt es sich um eine bösartige hämatonkologische Erkrankung, die sich durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark auszeichnet und zur Gruppe der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome gehört (1-6). Gesprochen wird dann von einem ‚solitären Plasmozytom‘ (SP), einer Sonderform des MM, wenn die Plasmazellvermehrung einzeln auftritt und sie 3 % bis 5 % der plasmazellulären Neoplasien ausmacht (1, 2, 5). In Europa beträgt die Inzidenz des Multiplen Myeloms jährlich 6 pro 100 000 Einwohner (1). Durch Fortschritte in der Therapie, einschließlich der Einführung neuer Medikamente und der autologen Stammzelltransplantation, erhöht sich die mediane Lebenserwartung stetig (2, 5).

Durch Plasmazellproliferationen kommt es oft zu osteolytischen Läsionen, insbesondere im Bereich der Wirbelsäule (3, 4, 7). Diese treten bei bis zu 90 % der Betroffenen auf und führen zu Schmerzen sowie zu einer Wirbelsäuleninstabilität (8, 9). Zusätzlich kommt es bei 8 % bis 10 % zu neurologischen Defiziten aufgrund von Wirbelkörperfrakturen oder epiduralem Tumorwachstum (8, 9) mit der Folge, dass die Wirbelsäulenchirurgie häufig zu den erstdiagnostizierenden Fachdisziplinen bei MM-Patienten gehört (1, 8, 10). Während die primäre Behandlung des MM häufig konservativ erfolgt, wird eine operative Stabilisierung notwendig, wenn eine durch osteolytische Läsionen oder strahleninduzierte Frakturen bedingte Instabilität vorliegt oder ein epidurales Tumorwachstum zur Kompression neuraler Strukturen führt (1, 10). Zusätzlich zur System- und Strahlentherapie ist dabei die operative Therapie von hoher Bedeutung, da sie es ermöglicht, die Mobilität der Patienten zu erhalten und somit den Leidensdruck zu reduzieren (1).

Auch vor diesem klinischen Hintergrund existieren bisher keine einheitlichen Leitlinien für das chirurgische Management spinaler Läsionen bei MM-Patienten. Der Nutzen der operativen Therapie in Bezug auf die Vermeidung sekundärer Instabilitäten und die Verbesserung der Lebensqualität ist bislang noch nicht ausreichend untersucht (4).

Ziel dieser Studie ist es somit, den Stellenwert der chirurgischen Therapie bei MM- und SP-Patienten mit spinalen Läsionen genauer zu analysieren. Im Fokus stehen hierbei die neurologischen und funktionellen Outcomes sowie die postoperative Schmerzlinderung. Grundlage der Untersuchung ist eine retrospektive Analyse von 44 Betroffenen, die zwischen 2010 und 2020 in der neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz operativ behandelt wurden.

Als primärer Endpunkt wurde das neurologische Outcome nach operativer Therapie definiert. Sekundäre Endpunkte umfassen die postoperative Schmerzreduktion, den Mobilitätsgrad

sowie die Rate operationsbedingter Komplikationen. Zudem wird der Einfluss des präoperativen Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) auf die Ergebnisse untersucht.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Begriffsdefinition und -abgrenzung: Multiples Myelom/Plasmozytom

Die Bezeichnung ‚Multiples Myelom‘ entwickelte sich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Eine der frühesten Beschreibungen stammt von J. von Rustizky aus dem Jahr 1873. Otto Kahler beschrieb 16 Jahre später schließlich einen Fall mit klassischen Symptomen und Befunden des MM. Dies führte dazu, dass das MM heutzutage auch als ‚Morbus Kahler‘ bekannt ist (11).

Das MM ist eine bösartige hämatoonkologische Erkrankung, bei der es zu einer monoklonalen Vermehrung von Antikörper-produzierenden Plasmazellen im Knochenmark kommt und die nach den WHO-Kriterien zur Entität der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome gehört. Diese Erkrankung führt zu einer Produktion von monoklonalen Immunglobulinen, die als ‚Paraprotein‘, als M-Gradient oder in Form von monoklonalen Leichtketten im Serum und/oder Urin nachweisbar sind. Durch die Verdrängung des Knochenmarks, durch osteolytische Knochenzerstörung und hohe Immunglobulinkonzentrationen werden die Patienten klinisch auffällig, wodurch ein sekundärer Immundefekt entstehen kann (5, 12).

Während der Begriff ‚Multiples Myelom‘ eine diffuse Infiltration des Knochenmarks beschreibt, steht ‚Plasmozytom‘ für eine solitäre Plasmazellvermehrung; es handelt sich hierbei um eine spezielle Form des MM. Dennoch werden beide Bezeichnungen oft synonym verwendet (2, 5).

### 2.2 Epidemiologie

Das MM stellt weltweit ungefähr 1 % aller Krebsfälle dar und macht 10 % bis 15 % aller Blutkrebsarten aus. Es zählt, neben den Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien, zu den häufigsten Bluterkrankungen (6, 13).

2020 wurden in Deutschland 3010 Frauen und 3700 Männer neu mit MM diagnostiziert (14). Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren für Männer und 74 Jahren für Frauen (14). Vor dem 45. Lebensjahr sind Krankheitsfälle sehr ungewöhnlich und kommen kaum vor (6, 14).

	2020	
	Frauen	Männer
<b>Neuerkrankungen</b>	3.010	3.700
<b>Inzidenzrate (je 100.000 Einwohner)</b>	3,7	5,5
<b>Todesfälle</b>	1.881	2.213
<b>Mortalitätsrate (je 100.000 Einwohner)</b>	1,8	2,9
<b>5-Jahres-Prävalenz</b>	9.900	12.700
<b>10-Jahres-Prävalenz</b>	15.000	18.800
<b>relatives 5-Jahres-Überleben*</b>	58 %	56 %
<b>relatives 10-Jahres-Überleben*</b>	38 %	38 %

\* berechnet nach Periodenmethode für 2019 / 2020

Tabelle 1: Epidemiologische Daten zu Inzidenz, Prävalenz, Sterbefälle und Überlebensrate

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (14). Stand: 2023. Abgerufen: 04.09.2023

Die Prognose basiert auf 5-Jahres-Überlebensraten von 54 % für Frauen und 56 % für Männer; sie ist als eingeschränkt zu bewerten. Eine dauerhafte Heilung ist unwahrscheinlich, jedoch sind unter zielgerichteter Behandlung temporäre Remissionen erreichbar (14).

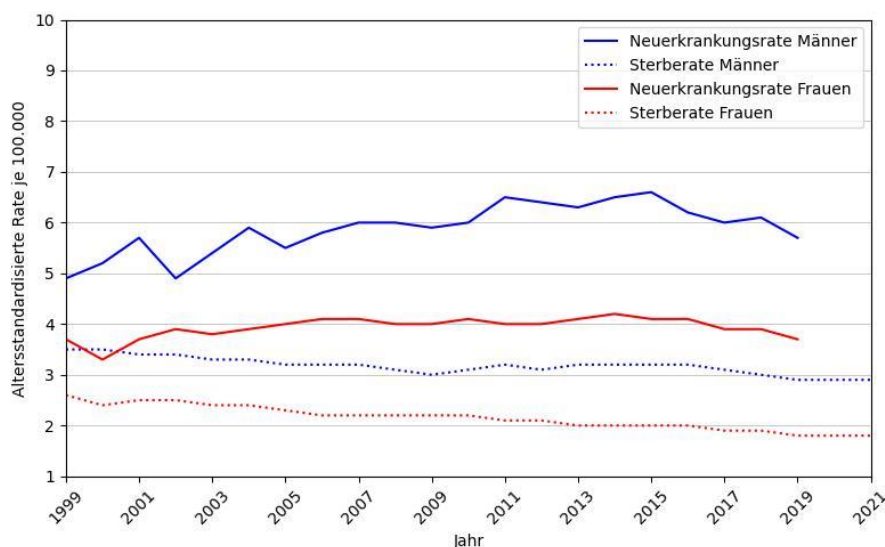


Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999 bis 2020/2021, je 100.000 (alter Europastandard)

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (14). Stand: 2023. Abgerufen: 04.09.2023

## 2.3 Pathogenese

Das MM zeigt sowohl klinische als auch genetische Vielfalt. Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder das Schwelende Multiple Myelom (SMM) gelten dabei als Vorstufen des MM (2, 5, 15, 16). Zytogenetische Untersuchungen zeigen, dass rund 40 % der Betroffenen Trisomien und Translokationen, insbesondere im Immunglobulin-Schwerketten-Lokus auf Chromosom 14q32, aufweisen (5, 15). Zu den häufigsten Translokationen gehören t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14) und t(14;20) (2, 5, 15, 17). Diese genetischen Veränderungen beeinflussen das Erscheinungsbild, den Verlauf, die Therapieansprechrates und die Prognose der Krankheit (5, 15).

## 2.4 Risikofaktoren

Ein Vergleich der afroamerikanischen Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika mit Kaukasiern belegt, dass die Inzidenz bei Ersteren circa doppelt so hoch ist (5, 18). Gleichzeitig besteht die geringste Inzidenz in China (5). Dies kann auf eine genetische Komponente hindeuten (5, 18). Familiäre Fälle werden selten beschrieben, dennoch scheinen Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Risiko mit sich zu führen (5, 18). Neben anderen schädlichen Faktoren wie ionisierende Strahlung, Pestizide, petrochemische Produkte, Übergewicht und chronische Infektionen können sie allesamt als mögliche Risikofaktoren für das MM in Betracht gezogen werden (5, 19, 20). Eine MGUS tritt häufig im zeitlichen Verlauf vor der Entstehung eines MM auf (21). Das Risiko, dass sich eine MGUS zu einem MM oder zu einer anderen lymphoproliferativen Krankheit entwickelt, liegt bei circa 1 % pro Jahr (22).

## 2.5 Klassifikation

Die Klassifizierung des MM erfolgt anhand des Isotyps des monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Leichtkette. Die häufigsten Typen sind IgG- und IgA-Myelome, die etwa 80 % aller Fälle darstellen. Leichtkettenmyelome machen etwa 20 % der Fälle aus; selten sind dagegen IgD-, IgM- oder IgE-Myelome (5, 11).

Je nach Befallsmuster wird unterschieden zwischen diffusem MM, SP und extramedullärer Erkrankung. Bei einer solchen Erkrankung treten monoklonale Plasmazellansammlungen außerhalb des Knochenmarks auf (2, 5, 23-25).

## 2.6 Prognostische Parameter

Beim Krankheitsverlauf sowie der Prognose kann es zu starken Abweichungen kommen. Hauptziel der Behandlung ist es, die Lebensdauer der Betroffenen zu erhöhen sowie gleichzeitig die Lebensqualität so positiv wie möglich zu gestalten. Moderne Therapieansätze haben mittlerweile eine Verbesserung für die Patienten ermöglicht; eine vollständige Heilung kann aber nur in einzelnen und seltenen Fällen erreicht werden. Besteht ein fortgeschrittenes

Stadium nach ISS oder Durie und Salmon sowie ein höheres Lebensalter, gibt es ferner erhöhte Beta-2-Mikroglobulin-Werte, niedrige Werte des Serumalbumins und erhöhte CRP- und LDH-Werte, so spricht dies für eine ungünstige Prognose. Die Lebenserwartung von Patienten kann dabei sehr unterschiedlich ausfallen. So haben einige Betroffene eine recht kurze Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten, während andere mehr als zehn Jahre weiterleben können (2, 5, 26, 27).

Aus der folgenden Tabelle lassen sich prognostische Informationen auf der Basis des International Staging Systems entnehmen. Die aktualisierte Auswertung aus dem Jahr 2015 berücksichtigt dabei auch Patienten, die mit den in den vergangenen 15 Jahren neu genehmigten, zielgerichteten Medikamenten behandelt wurden (5, 26, 27).

### Prognose nach dem International Staging System (ISS)

ISS-Stadium	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	5-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres progressionsfreies Überleben (%)
I	62	82	55
II	44	62	36
III	29	40	24

Tabelle 2: Prognose nach dem International Staging System (ISS)

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.: Leitlinie Multiples Myelom. Stand: Mai 2018. Abgerufen 04.09.2023

Die Bedeutung von genetischen Hochrisiko-Indikatoren für die Krankheitsprognose sind in der folgenden Tabelle dargestellt (5, 17):

### Prognostische Relevanz genetischer Marker

Risikogruppe	Typische chromosomale Veränderungen
Erhöhtes Risiko	del(17p); t(4;14); t(14;16)
Kein Hochrisiko nachweisbar	Übrige zytogenetische Konstellationen

Tabelle 3: Prognostische Relevanz genetischer Marker

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.: Leitlinie Multiples Myelom. Stand: Mai 2018. Abgerufen 04.09.2023

## 2.7 Symptomatik/Klinik

Das MM kann sich sowohl asymptomatisch, oligosymptomatisch als auch subakut bis akut symptomatisch präsentieren. Zu den ersten und häufigsten Symptomen gehören Knochenschmerzen, die durch destruktive Knochenläsionen und pathologische Frakturen verursacht werden (3, 5, 11, 28, 29). Weitere Symptome sind tumorinduzierte Hyperkalzämie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, B-Symptomatik und eine Verschlechterung der Nierenfunktionen durch Bence-Jones-Proteinurie (5, 11, 28, 29).

## 2.8 Stadien

Das MM wird aktuell nach R-ISS (Revised International Staging System) eingeteilt. Die früher eingesetzten und verwendeten Stadieneinteilungen nach ISS sowie nach Durie und Salmon gelten als veraltet (5).

<b>International Staging System (ISS)</b>		
<b>Stadium</b>	<b><math>\beta</math>2-Mikroglobulin</b>	<b>Serum-Albumin</b>
I	<3,5 mg/l	$\geq$ 3,5 g/dl
II	weder Stadium I noch Stadium III	-
III	$\geq$ 5,5 mg/l	-
<b>Revised International Staging System (R-ISS)</b>		
<b>Definitionskriterien</b>		
I	ISS Stadium I, normale LDH, keine Hochrisiko-Zytogenetik	
II	weder Stadium I noch Stadium III	
III	ISS Stadium III und erhöhte LDH oder Hochrisiko-Zytogenetik	

*Tabelle 4: International Staging System (ISS) und Revised ISS*

*Quelle: Eigene Darstellung nach Daten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.: Leitlinie Multiples Myelom. Stand: Oktober 2024. Abgerufen: 09.12.2024*

## 2.9 Diagnostik

Die Diagnose eines MM gilt als gesichert, sobald folgende Kriterien vorliegen: Endorganschäden (CRAB-Kriterien),  $\geq$  10 % Plasmazellen im Knochenmark und Nachweis von monoklonalen Antikörpern oder Bence-Jones-Proteinen im Labor und/oder Urin (2, 5, 30-32).

Kategorie	Parameter	Grenzwert
<b>Hyperkalzämie (C)</b>	Serum-Calcium	>2,75 mmol/l oder >0,25 mmol/l oberhalb der Norm
<b>Niereninsuffizienz (R)</b>	Kreatinin oder GFR	≥2,0 mg/dl oder <40 ml/min
<b>Anämie (A)</b>	Hämoglobin	<10,0 g/dl oder ≥2,0 g/l unterhalb der Norm
<b>Knochenbeteiligung (B)</b>	Bildgebung	≥1 osteolytische Läsion

*Tabelle 5: CRAB-Kriterien*

*Quelle: Eigene Darstellung nach Daten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.: Leitlinie Multiples Myelom. Stand: Mai 2018. Abgerufen: 04.09.2023*

Osteolytische Läsionen werden in den meisten Fällen mit dem Low-Dose-Ganzkörper-CT erkannt (1, 33). Zusätzlich wird ein MRT der ganzen Wirbelsäule empfohlen, damit auch kleinere fokale Läsionen und Weichteilbeteiligungen erkannt werden können (1). Mithilfe des Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) lässt sich die Stabilität der Wirbelsäule festlegen (1, 34).

**SINS-Score**

<b>Bewertungsbereich</b>	<b>Klinischer/Radiologischer Befund</b>	<b>Punkte</b>
<b>Tumorlokalisation</b>	Übergangsregion (O-C2; C7-T2; T11-L1; L5-S1)	3
	Bewegliche Wirbelsäule (C3-6; L2-4)	2
	Semirigide Region (T3-10)	1
	Rigide Region (S2-S5)	0
<b>Schmerzcharakter</b>	Mechanischer, belastungsabhängiger Schmerz	3
	Gelegentlicher Schmerz	1
	Kein Schmerz	0
<b>Knochenläsion</b>	Osteolytisch	2
	Gemischt (Lytisch/Blastisch)	1
	Osteoblastisch	0
<b>Wirbelsäulenausrichtung</b>	Subluxation oder Translation	4
	Deformität (Kyphose/Skoliose)	2
	Normale Ausrichtung	0
<b>Wirbelkörperkollaps</b>	>50 % Höhenverlust	3
	<50 % Höhenverlust	2
	Kein Kollaps, aber >50 % Wirbelkörperinvolvierung	1
	Kein Kollaps	0
<b>Posterolaterale Beteiligung</b>	Bilateral	3
	Unilateral	1
	Keine Beteiligung	0
<b>SINS-Score</b>	<b>Interpretation</b>	
<b>1–6</b>	Stabil	
<b>7–12</b>	Potenziell instabil	
<b>13–18</b>	Instabil	

Tabelle 6: SINS-Werte und Interpretation

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten des Spinal Injury Neoplastic Score (34, 35). Abgerufen: 06.11.2023

## 2.10 Therapie

Die Therapieindikation bei Patienten mit MM basiert auf den SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG. Liegt eine Plasmazellinfiltration von mehr als 10 % im Knochenmark vor bzw. besteht der Nachweis eines SP, wird eine Therapie empfohlen. Aber auch beim Vorliegen eines Endorganschadens gemäß CRAB-Kriterien ist solch eine Therapie empfehlenswert. Damit auch Patienten mit erhöhtem Risiko eines bevorstehenden Endorganschadens eine rechtzeitige Behandlung erhalten, wurden die SLiM-Kriterien entwickelt, die Risikofaktoren identifizieren, um Therapieindikationen für einen Endorganschaden in absehbarer Zeit als wahrscheinlich darzustellen (2, 5, 36) .

	Definition
<b>CRAB-Kriterien</b>	
<b>Hyperkalzämie (C)</b>	Serumcalcium >2,75 mmol/l oder >0,25 mmol/l oberhalb der Norm
<b>Niereninsuffizienz (R)</b>	Kreatinin $\geq$ 2,0 mg/dl oder GFR <40ml/min
<b>Anämie (A)</b>	Hämoglobin <10,0 g/dl oder $\geq$ 2,0 g/dl unterhalb der unteren Norm
<b>Knochenbeteiligung (B)</b>	$\geq$ 1 osteolytische Läsion in der Bildgebung
<b>SLiM – Kriterien</b>	
<b>Knochenmarkinfiltration</b>	>60 % klonale Plasmazellen
<b>Freie Leichtketten</b>	Quotient $\geq$ 100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
<b>MRT-Läsionen</b>	>1 fokale Läsion $\geq$ 5mm

Tabelle 7: Kriterien zur Therapieeinleitung (IMWG, 2014; SLiM-CRAB-Kriterien)

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. :Leitlinie Multiples Myelom. Stand: Oktober 2024. Abgerufen: 16.12.2024

In einer retrospektiven Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem Plasmazellanteil von mehr als 60 % ein 95%iges Risiko hatten, binnen zwei Jahren CRAB-Kriterien zu entwickeln, was durch zwei unabhängige Studien bestätigt wurde (2, 37-39). Kommt es zu Unstimmigkeiten zwischen Histologie und Zytologie, geht der höhere Wert optimal mit serologischen Parametern und dem progressionsfreien Überleben einher und sollte somit präferiert werden (2, 40).

In zwei retrospektiven Studien wurde festgestellt, dass Patienten mit einer Leichtkettenratio von mehr als 100 binnen zwei Jahren CRAB-Kriterien entwickeln. Das Risiko hierfür lag zwischen 64 % und 72 % (2, 38, 41). Retrospektiv hatten die Patienten, bei denen eine fokale Läsion im MRT zu erkennen war, ein Risiko von 70 %, in einem Zeitraum von zwei Jahren einen Endorganschaden zu erleiden (2, 33, 42). Für den Fall, dass nur eines der SLiM-Kriterien, eine Leichtkettenratio von mehr als 100 oder mehr als eine fokale Läsion im MRT besteht, ergab sich ein 70%iges Risiko eines Endorganschadens in den nächsten Jahren (2). Ziel der SLiM-Kriterien ist es, Hochrisikopatienten mit schwelendem Myelom rechtzeitig zu detektieren, um die Wahrscheinlichkeit ihres Überlebens zu erhöhen, da ein früher Behandlungsbeginn hierzu beiträgt (2, 43).

Zusätzlich zu den SLiM-CRAB-Kriterien kann auch das Vorliegen anderer Symptome einen Therapiebeginn erforderlich machen (2). Symptome wie B-Symptomatik, wiederkehrende Infektionen, Hyperviskositätssyndrom, Tumorschmerzen, Leichtketten-Amyloidose oder paraneoplastische Polyneuropathie können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und durch eine Therapie verbessert werden (2, 5). Da diese Symptome in der Regel mit einer erhöhten Tumoraktivität assoziiert sind, oder, wie bei der Amyloidose, eine eigenständige Entität darstellen, deutet die IMWG auf die SLiM-CRAB-Kriterien hin (2, 36). In Ausnahmesituationen kann jedoch auch aufgrund dieser klinischen Symptomatik eine Therapie eingeleitet werden (2).

### 2.10.1 Erstlinientherapie

Die systemische Therapie zielt darauf ab, die Symptome zu kontrollieren, Komplikationen zu vermeiden und die Lebenszeit zu verlängern (2, 5). Sie erfolgt dabei in verschiedenen Schritten: Induktion, autologe Stammzelltransplantation, Konsolidierung und Erhaltung (2, 5).

- **Induktion:** Kombinationstherapien, die neuartige Wirkstoffe wie Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib einschließen, haben die Reaktionsraten in der Induktionsbehandlung deutlich verbessert (5). Triple-Therapieansätze erzielen vollständige Remissionsraten zwischen 20 % und 40 % (5, 44).
- **Autologe Stammzelltransplantation:** Nach meistens vier bis sechs Behandlungszyklen findet eine Stammzellsammlung statt. Daraufhin erfolgt standardmäßig eine Hochdosistherapie mit Melphalan (2, 5). Vor allem den Hochrisikopatienten können Tandemtransplantationen dabei helfen, das Gesamtüberleben zu verbessern (2, 5, 45, 46).
- **Konsolidierung:** Nach der Hochdosistherapie kann eine Konsolidierungsbehandlung mit Kombinationen von Bortezomib oder Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason erfolgen (5).
- **Erhaltung:** Laut einer Metanalyse führt die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (2, 5, 47). Hochrisikopatienten weichen dabei eher auf Bortezomib aus (2, 5, 48-52).

Sind Patienten nicht transplantationsfähig, so bieten Kombinationstherapien wie Bortezomib, Melphalan und Prednisolon (VMP) oder Daratumumab mit Lenalidomid/Dexamethason eine gute Behandlungsalternative (2, 5).

### 2.10.2 Supportive osteoprotektive Therapie

Liegt eine Knochenbeteiligung vor, so wird eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab empfohlen, da dies Knochenkomplikationen reduziert (2, 5, 53, 54).

- **Bisphosphonate:** Die Anwendung von Zoledronsäure wird dabei bevorzugt, da es die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit verbessert. Die Dauer der Behandlung sollte mindestens zwei Jahre betragen (2, 5, 55, 56). Bisphosphonate können neben der Reduzierung von skelettbezogenen Komplikationen auch Schmerzen verringern (2, 5, 57). Besteht jedoch eine Niereninsuffizienz, sollte die Dosis dementsprechend angepasst oder auf Bisphosphonate komplett verzichtet werden (2, 5, 55, 56).
- **Denosumab:** Bei diesem RANKL-Inhibitor (Receptor Activator of NF-KB Ligand) handelt es sich um eine wirksame Alternative, insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten (2, 5, 55, 56, 58). So haben Studien gezeigt, dass Denosumab die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation im Vergleich zu Zoledronsäure verlängern kann (2, 5, 59). Um Hypokalzämien zu vermeiden, sollten aber beide Therapien mit Calcium und gegebenenfalls mit Vitamin D3 kombiniert werden (2, 5).

### 2.10.3 Einschätzung der Behandlungswirksamkeit

Für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs während der Behandlung ist eine präzise und korrekte Bewertung des Therapieansprechens entscheidend (2). Das Hauptziel vor allem in der Erstlinientherapie ist es, eine tiefe Remission zu erreichen, während die Überwachung der Remission im Verlauf ebenfalls seine Wichtigkeit hat, um eine Therapieanpassung oder -fortsetzung zu ermöglichen (2). Aktualisierte Kriterien der IMWG zur Beurteilung des Therapieansprechens gelten seit 2016 (2, 60).

Bei Patienten, bei denen ein monoklonales Protein in der Serumelektrophorese ( $> 10$  g/l) oder im 24-Stunden-Sammelurin ( $> 200$  mg/Tag) festgestellt wird, sollte der Krankheitsverlauf anhand dieser Parameter beurteilt werden (2). Relevant sind freie Leichtketten im Serum nur, um eine stringente komplette Remission (sCR) zu bestätigen, wenn bereits eine komplette Remission (CR) vorliegt (2).

Damit eine CR jedoch tatsächlich vorliegt, ist sowohl eine negative Immunfixation in Serum und Urin als auch eine Knochenmarksuntersuchung notwendig, die weniger als 5 % Plasmazellen in Bezug auf alle kernhaltigen Zellen aufweist (2). Eine sCR erfordert zudem den Nachweis einer fehlenden klonalen Plasmazellpopulation im Knochenmark und eine Normalisierung der freien Leichtketten-Ratio im Serum. Ist bei Patienten das monoklonale Protein nur im Urin nachweisbar ( $> 200$  mg/Tag), findet die Verlaufskontrolle über den 24-Stunden-Sammelurin statt (2).

Haben Patienten mit hyposekretorischem MM kein messbares monoklonales Protein im Serum oder im Urin, findet die Beurteilung des Krankheitsverlaufs über den freien Leichtkettenrest im Serum statt – vorausgesetzt, die Ratio der freien Leichtketten ist abnormal (je nach Testverfahren) und die dominante Leichtkette hat einen Wert von über 100 mg/l

erreicht (2). Gewährleistet auch der freie Leichtkettenrest keine annehmbare Verlaufsbewertung, soll der Verlauf anhand des Anteils klonaler Plasmazellen im Knochenmark abgeschätzt werden. Stattdessen wären zur Verlaufskontrolle Ganzkörper-MRT oder PET-CTs seriell durchzuführen, um die Wirksamkeit der Therapie beurteilen zu können (2).

Allgemein ist es erforderlich, die entsprechenden Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens zu bestätigen, bevor eine finale Einstufung vorgenommen wird (2). Dazu werden alle notwendigen Untersuchungen, etwa die Bestimmung des monoklonalen Proteins im Serum und im Urin sowie die freien Leichtketten im Serum, repetitiv durchgeführt. Eine Besonderheit ist hierbei die Knochenmarksuntersuchung, bei der eine einmalige Durchführung als ausreichend betrachtet wird (2).

<b>Ansprech- kategorie</b>	<b>IMWG Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens</b>
<b>sCR – stringente komplette Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien der CR erfüllt</li> <li>• Normales Serum-FLC-Verhältnis</li> <li>• Keine klonalen Plasmazellen immunhistochemisch nachweisbar</li> </ul>
<b>CR – komplette Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative Immunfixation in Serum und Urin</li> <li>• Verschwinden aller Weichteilmanifestationen</li> <li>• &lt; 5 % Plasmazellen im Knochenmark</li> </ul>
<b>nCR – nahezu komplette Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunfixation noch positiv</li> <li>• Verschwinden von Weichteilmanifestationen</li> <li>• kein M-Protein in der Elektrophorese bzw. 24 Std.-Sammelurin nachweisbar</li> </ul>
<b>VGPR – sehr gute partielle Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum- und /oder Urin-M-Protein bzw. LK im Urin nachweisbar</li> <li>• <math>\geq 90</math> % Reduktion des Serum-M-Proteins (M-Gradient) plus Urin-M-Protein &lt;100 mg pro 24 Stunden</li> </ul>
<b>PR – partielle Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50</math> % Reduktion Serum-M-Protein</li> <li>• <math>\geq 90</math> % Reduktion Urin-Leichtketten oder &lt; 200 mg/24 h</li> <li>• Falls nicht messbar: <math>\geq 50</math> % Abnahme Differenz involvierte/nicht involvierte FLC</li> <li>• <math>\geq 50</math> % Reduktion vorhandener Weichteilmanifestationen</li> </ul>
<b>MR – minimale Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25–49 % Reduktion Serum-M-Protein</li> <li>• 50–89 % Reduktion Urin-Leichtketten (&gt;200 mg/24 h verbleibend)</li> <li>• <math>\geq 50</math> % Reduktion in der Größe von Weichteil-Manifestationen</li> </ul>
<b>SD – stabile Erkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien für CR/VGPR/PR/MR nicht erfüllt</li> <li>• Keine Progressionszeichen</li> </ul>

*Tabelle 8: Klassifizierung des Therapieerfolgs nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) aus dem Jahr 2016, erweitert um die Kategorie des nahezu kompletten Ansprechens (nCR)*

*Quelle: Eigene Darstellung nach Daten der S3-Leitlinie Multiples Myelom: Stand Februar 2022. Abgerufen: 29.10.2023*

Die nahezu komplette Remission (nCR) kann als weitere Kategorie zu den bereits bestehenden IMWG-konformen Kategorien bezüglich des Therapieansprechens eingeführt werden (2). Dadurch ist eine präzisere Kategorisierung der sehr guten partiellen Remission (VRPR) möglich, bei der zwar kein monoklonales Protein mehr in der Elektrophorese

nachweisbar ist, jedoch noch ein positiver Befund in der Immunfixationselektrophorese vorliegt. Sind alle Kriterien einer kompletten Remission (CR) erfüllt, aber keine aussagekräftige Knochenmarksuntersuchungen vorhanden, dient die nCR auch der Abgrenzung von der VGPR. Zwar sollte die nCR in wissenschaftlichen Analysen berücksichtigt werden, im klinischen Alltag hat sie aber wenig Bedeutung (2).

#### 2.10.4 Therapie bei Rezidiv oder Refraktärität

Die IMWG definiert den Begriff des Rezidivs oder des Fortschreitens der Krankheit beim MM (2). In diesem Rahmen werden drei Formen des Rezidivs unterschieden: der Krankheitsprogress, das Rezidiv aus einer kompletten Remission und das klinische Rezidiv (2). Für die Dokumentation des progressions- und krankheitsfreien Überlebens ist der Krankheitsprogress und das Rezidiv aus einer kompletten Remission von Bedeutung (2); jedoch stehen das klinische Rezidiv und der serologische bzw. biochemische Progress in der täglichen Praxis im Vordergrund. Ein serologischer Progress sollte stets durch eine zweite Untersuchung verifiziert werden (2).

Für die Diagnose eines Krankheitsprogresses ist ein Anstieg von mehr als 25 % bei einem oder mehreren der folgenden Parameter entscheidend: das Serum-M-Protein (mit einem absoluten Anstieg von  $> 0,5$  g/dl), dem Urin-M-Protein (mit einem absoluten Anstieg  $> 200$  mg/24h), die Differenz zwischen beteiligter und unbeteiligter Leichtkette bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein (mit einem Anstieg von  $> 10$  mg/dl), der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (Anstieg des absoluten prozentualen Anteils um  $> 10$  %), eine Entwicklung neuer Osteolysen oder Weichteilraumforderungen bzw. einer Größenprogression bestehender Osteolysen oder Weichteilraumforderungen sowie die Entwicklung einer Hyperkalzämie, die eindeutig vom MM herzuleiten ist (korrigiertes Serumkalzium  $> 2,65$  mmol/l) (2).

Ein Rezidiv aus einer vollständigen Remission wird diagnostiziert, wenn ein Serum- oder Urin-M-Protein nach vorheriger Negativität in der Immunfixation oder Serumelektrophorese wieder auftritt, wenn der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark auf über 5 % ansteigt oder andere Hinweise auf einen Progress vorliegen, etwa neue Osteolysen, Raumforderungen oder eine Hyperkalzämie (2).

Das klinische Rezidiv wird durch den Nachweis eines der bekannten CRAB-Kriterien definiert, das folgende Charakteristika umfasst: das Auftreten neuer osteolytischer Läsionen oder Weichteilraumforderungen bzw. eine Größenprogression bestehender osteolytischer Läsionen oder Weichteilraumforderungen um 50 % (mindestens 1 cm), die Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serumkalzium  $> 2,65$  mmol/l), ein Abfall des Hämoglobin-Werts um  $> 2$  g/dl und ein Anstieg des Serum-Kreatinins um  $> 2$  mg/dl (2).

### 2.10.5 Strahlentherapie

In der Regel sind SP strahlensensibel und werden daher mit Strahlentherapie behandelt (2, 23, 61). Dabei beträgt die Strahlendosis im Normalfall 40 bis 50 Gy, damit ein hohes Maß an lokaler Tumorkontrolle zustande gebracht werden kann (2, 62-64). Unter 40 Gy sollte eine Dosis nicht fallen, da sie eine signifikant niedrigere lokale Tumorkontrolle aufweist (2, 65-67).

Besteht bei einem MM-Patienten ein multipler Befall, so findet die Strahlentherapie symptomorientiert und zusätzlich zur systemischen Therapie statt (2). Dadurch sollen die Schmerzen gelindert, Knochenkomplikationen vorgebeugt und die Mobilität spinaler Kompression verbessert werden (2). Klinische Studien konnten dabei zeigen, dass eine Bestrahlung in der Schmerzlinderung mit 1x8 Gy den gleichen Effekt erbringt als eine längere Bestrahlungsserie mit 10x3 Gy (2, 68).

Die Strahlentherapie hat neben der Schmerzlinderung jedoch noch weitere Vorteile. So vermag diese die Knochendichte in den behandelten Läsionen erhöhen und das Risiko von Frakturen minimieren (2, 69). Sie kann darüber hinaus parallel zu einer systemischen (Erhaltungs-)Behandlung durchgeführt werden. Dies sollte dabei aber in enger Absprache mit dem behandelnden Onkologen stattfinden, damit eine optimale Behandlungsstrategie gewährleistet ist (2).

### 2.10.6 Operative Therapie des Multiplen Myeloms bzw. Plasmozytoms

Bereits bei der Erstuntersuchung bestehen häufig sogenannte ‚Skeletal Related Events‘ (SREs) (2). Dies sind Veränderungen wie pathologische Frakturen und eine spinale epidurale Kompression, die auf ossären Befall zurückzuführen und Grund für die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung der Knochenschäden sind (2). Ferner werden Komplikationen aufgrund der resultierenden Hyperkalzämie umfasst. Während bei 26 % der Patienten pathologische Knochenbrüche, bei 22 % Wirbelkörperkompressionen, bei 23 % Osteoporose und lediglich bei 21 % normale Knochenbefunde zu sehen sind, werden bei 66 % osteolytische Läsionen gefunden (2, 11). Im weiteren Krankheitsverlauf erhöht sich dies auf 80 %, während ca. 43 % der Patienten pathologische Frakturen erleiden (2, 70).

Wie sich die Therapie zusammensetzt, sollte durch ein interdisziplinäres Team aus Onkologen, Radioonkologen und Wirbelsäulenchirurgen entschieden werden (1). Ist ein Eingriff bei einem MM-Patienten in Betracht zu ziehen, müssen spezifische Faktoren, z. B. die potenziell rasche neurologische Verschlechterung, das Krankheitsstadium und die Lebenserwartung, der allgemeine Gesundheitszustand, Position und Anzahl der Läsionen sowie persönliche Präferenzen und Erwartungen des Patienten berücksichtigt werden (1).

Wichtigstes Ziel einer solchen chirurgischen Intervention ist es, die Lebensqualität zu verbessern bzw. zu erhalten, indem unabhängige Mobilität durch Schmerzlinderung, Erhalt

der neurologischen Funktionen und Stabilisierung der Wirbelsäule ermöglicht wird (1). Oft besteht hierbei die Schwierigkeit darin, einen richtigen Zeitpunkt für eine Operation im Vergleich zur Initiierung einer systemischen Therapie zu erkennen. Bestehen akute neurologische Defizite oder unkontrollierbare Schmerzen, ist oftmals eine Operation notwendig. Gibt es nur milde neurologische Defizite mit oder ohne belastungsabhängige Schmerzen, sollte die Entscheidung zur Operation sorgfältig abgewogen werden, um die systemische Therapie nicht zu verzögern (1, 71).

Abbildung 2 zeigt ein von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie vorgeschlagenes interdisziplinäres Diagnose- und Therapieschema für MM-Patienten mit pathologischen Frakturen, das im Rahmen eines Consensus-Statements erarbeitet wurde (1):

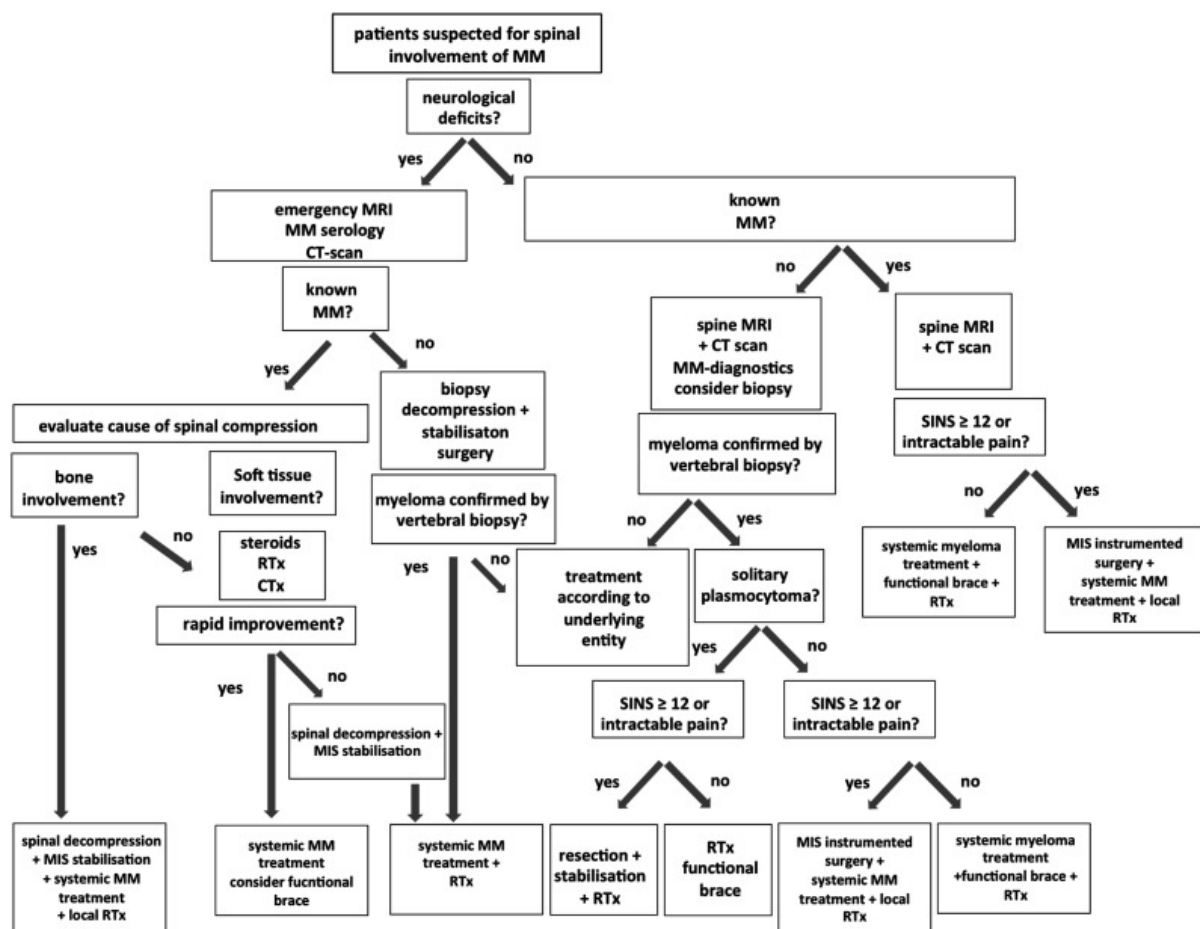


Abbildung 2: Multidisziplinäre Konsensusempfehlungen zur Behandlung von Patienten mit MM und Beteiligung der Wirbelsäule

Quelle: Wirbelsäulensektion der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (1), Lizenz: CC BY-NC-ND 4.0. Abgerufen: 24.08.2024

#### *2.10.6.1 Kyphoplastie/Vertebroplastie*

Die International Myeloma Working Group (IMWG) empfiehlt für Patienten mit Multiplem Myelom – sobald diese signifikante Schmerzen aufgrund von Frakturen erleiden – den Einsatz von minimalinvasiven Zementaugmentationsstechniken innerhalb von vier bis acht Wochen, sofern keine neurologischen Defizite durch eine epidurale Kompression oder andere medizinische Gegenanzeigen bestehen (1, 72). Wichtig ist dabei auch, die Frakturkonfiguration in der präoperativen bildgebenden Diagnostik nicht außer Acht zu lassen, damit Kontraindikationen für eine Zementaugmentation ausgeschlossen werden können. Dazu gehören die Plattwirbelbildung sowie eine ausgeprägte Hinterkantenbeteiligung (73). Grundsätzlich ist es wichtig, während der operativen Prozedur eine Biopsie zur histopathologischen Sicherung der Diagnose zu entnehmen (1, 2). 2011 konnte durch eine prospektive randomisierte Studie der Nutzen der Ballonkyphoplastie (BKP) im Sinne einer signifikant besseren Schmerzreduktion für einen Monat nach der Therapie im Vergleich zur nicht-operativen Behandlung von metastatischen Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper verdeutlicht werden (1, 74). Dem ist zu entnehmen, dass die BKP und andere Techniken der Zementaugmentation eine rasche und anhaltende Schmerzlinderung ermöglichen und zur Wiederherstellung der Wirbelkörperhöhe und somit des sagittalen Profils der Wirbelsäule in einem bestimmten Maß beitragen (1, 75).

#### *2.10.6.2 Dorsale Stabilisierung*

Besteht eine höhergradige Wirbelsäuleninstabilität ( $SINS > 12$ ), so ist auch ohne vorherrschendes neurologisches Defizit durch eine epidurale Kompression die dorsale Stabilisierung mittels Schrauben-Stab-System indiziert (1, 76). Nicht nur durch die effektive Verringerung axialer Belastungsschmerzen, sondern auch durch die langfristige Vermeidung neurologischer Defizite hat sich diese Methode als vorteilhaft gezeigt, da sie die Lebensqualität positiv beeinflusst (1, 71, 76). Da diese Patientengruppe im Allgemeinen eher an einer erhöhten peri- und postoperativen Komplikationsrate leidet, wird eine minimal-invasive Technik für das Einbringen des Schrauben-Stab-Systems bevorzugt. Dadurch können Schäden an Weichteilen, intraoperativer Blutverlust und die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus verringert werden, was sich wiederum positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt (1, 77). In Abhängigkeit von der Frakturmorphologie werden aber auch offene chirurgische Verfahren notwendig. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn die Fraktur zu einer Deformität des entsprechenden Wirbelsäulenabschnitts mit Kompression des Rückenmarks oder der Cauda equina führt. Ebenfalls ist dies beim Bestehen einer epiduralen Kompression durch intraspinales Tumorwachstum der Fall (78). Hierbei ist eine zusätzliche Dekompression des Spinalkanals notwendig. Allerdings werden auch dann mini-offene chirurgische Zugänge gegenüber vollständig offenen Operationen bevorzugt (1).

In Hinsicht auf das verwendete Implantatmaterial sollte die Verwendung von Carbon/PEEK-Pedikelschrauben erwogen werden, um Artefakte in der postoperativen MRT- und CT-Bildgebung im Vergleich zu Titanschrauben zu minimieren, da dies sowohl für die Strahlentherapieplanung als auch für die Nachsorgeuntersuchungen wesentlich ist (1, 79). Da im Normalfall eine osteopore Knochenstruktur beim MM vorliegt, kann eine Zementaugmentation der Pedikelschrauben notwendig sein (1).

#### *2.10.6.3 Ventrale Stabilisierung*

Bei den meisten mono- oder oligosegmentalen Läsionen des MM an der Halswirbelsäule wird eine vordere Stabilisierung bevorzugt. Hierbei wird der von der Osteolyse betroffene Wirbelkörper entfernt und durch ein kombiniertes Cage-System ersetzt, das durch eine vordere Platte ergänzt wird. Alternativ, jedoch nur in seltenen Fällen, stellt eine Kyphoplastie eines lytischen Halswirbels über einen vorderen Zugang eine mögliche alternative Behandlungsmethode dar (1).

Bei der thorakolumbalen Wirbelsäule wird ein ventraler Wirbelkörperersatz mit additiver dorsaler Stabilisierung nur in seltenen und besonderen Fällen sehr instabiler Situationen notwendig. Wahrscheinlich ist hierbei die Durchführung einer Zementaugmentation der dorsalen Instrumentierung und eine anschließende postoperative Radiatio mit dem Ziel der Frakturkonsolidierung (1).

### 3 Fragestellung

Bisher existieren nur wenige Studien, die das klinische Outcome chirurgischer Therapien beim Multiplen Myelom systematisch untersucht haben. Der Schwerpunkt liegt hierbei häufig auf Zementaugmentationstechniken wie der Kyphoplastie, die vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf Schmerzreduktion und Mobilitätswiederherstellung gezeigt haben (74, 80-83). Für komplexere instrumentierte Stabilisierungseingriffe, die bei höhergradigen Instabilitäten indiziert sind, basiert die Evidenzlage hingegen auf kleineren Kohortenanalysen (82, 83).

Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Studie systematisch den Stellenwert der chirurgischen Therapie bei Patienten mit spinalen Läsionen eines Multiplen Myeloms. Im Fokus stehen dabei der Einfluss instrumentierter Stabilisierungseingriffe auf postoperative Schmerzreduktion, die Verbesserung neurologischer Defizite sowie die Wiederherstellung der Mobilität. Grundlage der Untersuchung bildet eine retrospektive Analyse der Daten von 44 Patienten, die zwischen 2010 und 2020 in der neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz chirurgisch behandelt wurden.

#### **Primäre Outcomeparameter:**

1. Neurologische Funktion: Verbesserung neurologischer Defizite, gemessen anhand der prä- und postoperativen Frankel-Klassifikation.
2. Postoperative Schmerzreduktion: Dokumentation der Veränderungen der Schmerzintensität als Indikator für die Verbesserung der Lebensqualität.
3. Postoperative Mobilität: Wiederherstellung oder Erhalt der Mobilität, dokumentiert durch den prä- und postoperativen Mobilitätsstatus.
4. Wirbelsäulenstabilität: Analyse des Zusammenhangs zwischen dem präoperativen SINS-Wert (Spinal Instability Neoplastic Score) und den chirurgischen Ergebnissen (z. B. Stabilität, funktionelle Verbesserung).

#### **Sekundäre Outcomeparameter:**

1. Perioperative und postoperative Komplikationen: Untersuchung von Häufigkeit, Art und Management chirurgischer und medizinischer Komplikationen.
2. Überlebenszeit: Kaplan-Meier-Analyse zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach operativer Versorgung sowie ihre Abhängigkeit von präoperativen SINS-Werten.
3. Einfluss präoperativer Faktoren: Analyse des Zusammenhangs von ASA-Status, Tumorstadium (R-ISS) und CRAB-Kriterien mit postoperativem Outcome und Komplikationsrisiko.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 44 volljährigen Patienten untersucht, die an einem Multiplen Myelom (MM) bzw. Plasmozytom (SP) der Wirbelsäule erkrankt waren und im Zeitraum von 2010 bis 2020 in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mainz operativ versorgt wurden.

### 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

#### **Einschlusskriterien:**

- Volljährigkeit ( $\geq 18$  Jahre)
- Diagnose eines Multiplen Myeloms oder Plasmozytoms der Wirbelsäule, basierend auf den ICD-10-Codes C90.0, C90.2 und C90.3
- Operative Versorgung der Wirbelsäulenläsionen im genannten Zeitraum
- Histopathologisch bestätigtes MM

#### **Ausschlusskriterien:**

- Patienten unter 18 Jahren
- Fehlende histopathologische Bestätigung der Diagnose
- Patienten, bei denen keine operative Versorgung der Wirbelsäulenläsionen durchgeführt wurde
- Unzureichende Dokumentation der notwendigen klinischen und radiologischen Daten

### 4.3 Datenerhebung

Die relevanten Daten stammen aus der elektronischen Patientenakte, Operationsberichten, Anamnesebögen, Arztbriefen sowie radiologischen und histologischen Befunden. Folgende Daten wurden retrospektiv erfasst:

- **Allgemeine Daten zur Patientenkohorte:**
  - Alter
  - Geschlecht
  - Vitalstatus und ggf. Sterbedatum
  - Letztes Follow-up
  - Datum der Erstdiagnose (ED) des Tumors
  - Tumorstadium nach R-ISS sowie Durie und Salmon mit den jeweiligen klinischen Parametern
  - Tumorentität (Multiples Myelom vs. Solitäres Plasmozytom) und histopathologische Befunde
  - Extraskelettale Manifestationen mit Spezifizierung

- Karnofsky-Status
- Raucherstatus
- Korsettversorgung
- **Daten zur adjuvanten Therapie: Radio- und Systemtherapie:**
  - Spezifizierung der Systemtherapie
  - Applikation von Bisphosphonaten
  - Autologe Stammzelltransplantation und Datum
  - Symptomatik vor und nach der Radiotherapie
  - Zeitraum, verabreichte Einzel- und Gesamtstrahlendosis, Zielvolumen, Fraktionen, RT-Technik, bestrahlter Wirbelsäulenabschnitt, RT-assoziiertes stationäres Krankenhausaufenthalt, Frankel-Klassifikation vor und nach RT sowie vorzeitiges Abbrechen der RT-Therapie
- **Daten zum operativen Eingriff:**
  - Perioperative System- und Strahlentherapie
  - Perioperative Symptomatik
  - Prä- und postoperative Schmerzen (0 = keine Schmerzen, 1 = leichte bis mäßige Schmerzen, 2 = starke Schmerzen) sowie Ansprechrate (0 = nein, 1 = partiell, 2 = komplett, 3 = schlechter)
  - Prä- und postoperativer neurologischer Status (Frankel-Klassifikation) sowie Ansprechrate (0 = nein, 1 = partiell, 2 = komplett, 3 = schlechter)
  - Prä- und postoperativer Mobilitätsstatus (Gangataxie vorhanden) sowie postoperativer Grad der Mobilität bei Entlassung (1 = ohne Hilfsmittel, 2 = mit Hilfsmittel)
  - Frankel-Klassifikation
  - Indikation der OP
  - OP-Zeitpunkt
  - OP-assoziiertes Krankenhausaufenthalt
  - Dauer des operativen Eingriffs
  - Operativer Blutverlust
  - Behandelte Wirbelkörper und Wirbelsäulenabschnitt
  - Allgemeine postoperative Komplikationen sowie Spezifizierung der postoperativen Komplikationen
  - Operationsmethode
  - Gründe einer Revisionsoperation
  - Zeitliche Differenz zwischen dem operativen Eingriff und Einleitung der perioperativen Systemtherapie

- **Stabilitätsauswertung via SINS-Score:**
  - Stärkster betroffener Wirbelkörper
  - SINS-Wert präoperativ

Anhand der zur Verfügung stehenden Daten wurden für alle Patienten folgende prä- und/oder postoperativen Scores berechnet: Karnofsky-Score, Frankel-Score, R-ISS, Durie und Salmon-Score sowie SINS-Score. Für die Beurteilung und Befundung der instabilen bzw. potenziell instabilen Läsionen der Wirbelkörper wurden folgende bildgebende Verfahren verwendet: CT/MRT der Wirbelsäule, Ganzkörper-CT und konventionelles Röntgen der Patienten.

#### 4.4 Ethikgenehmigung und Datenschutz

Um die Rechte und die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, wurde die Durchführung der retrospektiven Kohortenanalyse sowohl unter Berücksichtigung und Einhaltung ethischer Grundsätze als auch nach den geltenden Richtlinien des zuständigen Ethikkomitees durchgeführt. Die dabei entstandenen Daten wurden zum Schutz der Privatsphäre der betroffenen Patienten unter strenger Beachtung der Datenschutzrichtlinien vertraulich und anonymisiert behandelt. Die Ethikgenehmigung wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erteilt (Antragsnummer: 2020-15477-retrospektiv).

#### 4.5 Statistische Auswertung

##### 4.5.1 Software und Statistikprogramm

Die vorliegende Studie analysierte Daten einer Studienpopulation, die mittels Microsoft Office Excel 2019 tabellarisch erfasst und anschließend durch das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 27 statistisch ausgewertet wurden.

##### 4.5.2 Deskriptive Statistik

Um krankheitsspezifische Informationen darzustellen, wurden deskriptive statistische Methoden angewandt, die den Median, den Mittelwert, die Standardabweichung und das 95 %-Konfidenzintervall für die untersuchten Variablen ermittelten und grafisch veranschaulichten.

##### 4.5.3 Schließende Statistik

Damit die Zusammenhänge zwischen den klinischen Variablen und gemessenen Outcomes geprüft werden konnten, kamen für die statistische Analyse unterschiedliche Testverfahren zum Einsatz. So wurde der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen ordinalskalierten Variablen wie der SINS-Klassifikation und der Schmerzlinderung sowie der Linderung neurologischer Symptome angewendet. Aufgrund der nicht-normalverteilten Daten bietet sich dieser nicht-parametrische Test an, um die Stärke und

Richtung der Korrelation zu bestimmen und anhand des berechneten p-Werts die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu prüfen.

Für gepaarte Stichproben wurde hingegen der Wilcoxon-Test herangezogen, um die Veränderungen in der Frankel-Klassifikation zwischen prä- und postoperativen Zeitpunkten zu erfassen. Dabei vergleicht dieser nicht-parametrische Test die Rangwerte zweier abhängiger Stichproben und überprüft, ob ein signifikanter Unterschied in den Rängen besteht. Dieser Test war in diesem Kontext besonders geeignet dank der ordinalskalierten Daten der Frankel-Klassifikation und der fehlenden Normalverteilung.

Ein weiterer Test war der Chi-Quadrat-Test, der zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den SINS-Klassifikationen und dem Auftreten postoperativer Komplikationen sowie chirurgischer Komplikationen auf Unabhängigkeit eingesetzt wurde. Dadurch kann geprüft werden, ob eine statistisch signifikante Assoziation zwischen zwei kategorialen Variablen herrscht. Zusätzlich wurde der ‚Exakte Test‘ nach Fisher-Freeman-Halton herangezogen, da die erwarteten Häufigkeiten in einigen Zellen der Kreuztabellen unter 5 lagen und eine genauere Schätzung bei kleinen Stichproben und ungleich verteilten Zellhäufigkeiten sichergestellt werden sollte (84).

Zur Analyse der Überlebenszeit der Patienten nach der Operation wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt. Hierbei wird die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelt und eine visuelle Darstellung der Überlebensverläufe anhand der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, die in Bezug auf die unterschiedlichen Kategorien der SINS-Klassifikationen zu erstellen waren. Dazu wurden auch Log-Rank-Tests (Mantel-Cox, Breslow und Tarone-Ware) angewendet, damit signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen den verschiedenen SINS-Kategorien kontrolliert werden konnten. Dabei werden die Überlebenskurven der Gruppen verglichen, während, je nach Testmethode, unterschiedliche Gewichtungen der frühen oder späteren Ereignisse berücksichtigt wurden.

Für die gesamte Analyse wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Demografische Daten

Zwischen 2010 und 2020 wurden für diese Studie Patienten mit einem MM bzw. SP an der Universitätsmedizin Mainz chirurgisch behandelt. Dabei handelte es sich um 31 Männer (70,5 %) und 13 Frauen (29,5 %), was gleichzeitig die bekannte männliche Dominanz der Erkrankungen widerspiegelt (2). Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose lag bei 66,7 Jahren, was die typische Altersverteilung von MM und SP als Erkrankungen des höheren Lebensalters bestätigt (85).

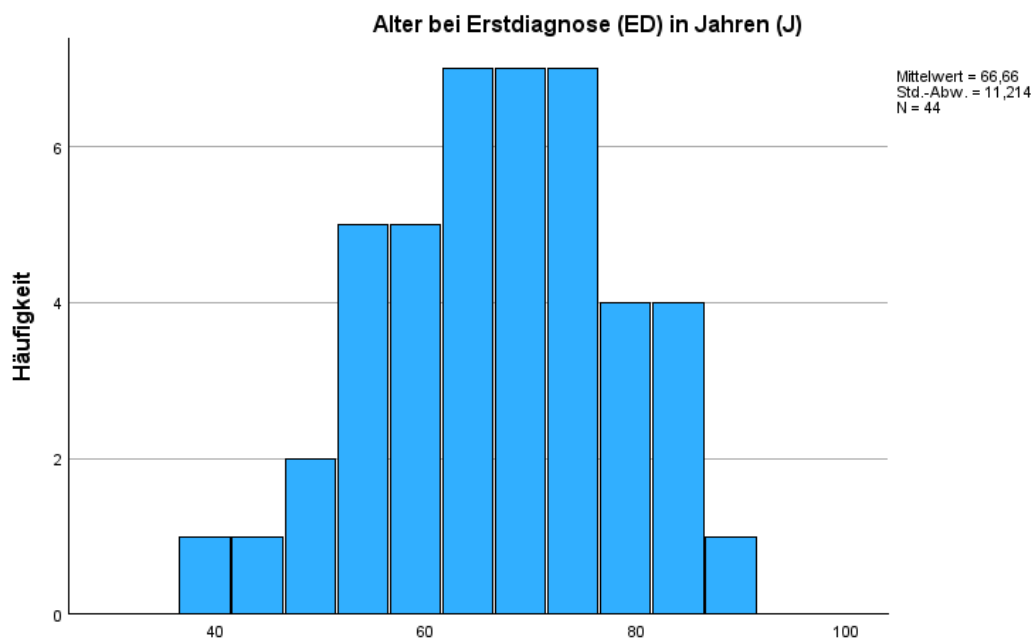


Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose (ED) in Jahren (J)

Dabei variiert der Karnofsky-Index außerordentlich; dies ist ein Maß, das für die körperliche Leistungsfähigkeit bei malignen Tumorerkrankungen verwendet wird. So hatten 27 Patienten (61,4 %) einen Index von  $\leq 70$  %, ein Hinweis auf eine erhebliche Einschränkung, während 9 Patienten (20,5 %) einen Index von  $\geq 80$  % aufzeigten, was auf eine bessere körperliche Verfassung schließen lässt. Bei insgesamt 8 Patienten (18,2 %) lagen keine Angaben vor.

37 Patienten (84,1 %) der Studienteilnehmer hatten ein MM, während 7 Patienten (15,9 %) an einem SP erkrankt waren. Diese Verteilung spiegelt die höhere Prävalenz des MM in der untersuchten Population wider.

### 5.2 Klinische und onkologische Daten

Die folgenden Ergebnisse beleuchten die klinischen und onkologischen Charakteristika der 44 untersuchten Patienten mit MM oder SP. Sie bieten Einblicke in die Symptomatik, die Diagnosestellung und präoperativen Zustände.

Bei der Erstvorstellung der Patienten wurden als Hauptsymptomatik Schmerzen (56,8 %), neurologische Symptome (22,7 %) und eine Kombination aus beidem (20,5 %) angegeben. Während bei 15 Patienten (34,1 %) die Erkrankung bereits bekannt war, führte das genannte Hauptsymptom bei 29 Patienten (65,9 %) zur Diagnosestellung.

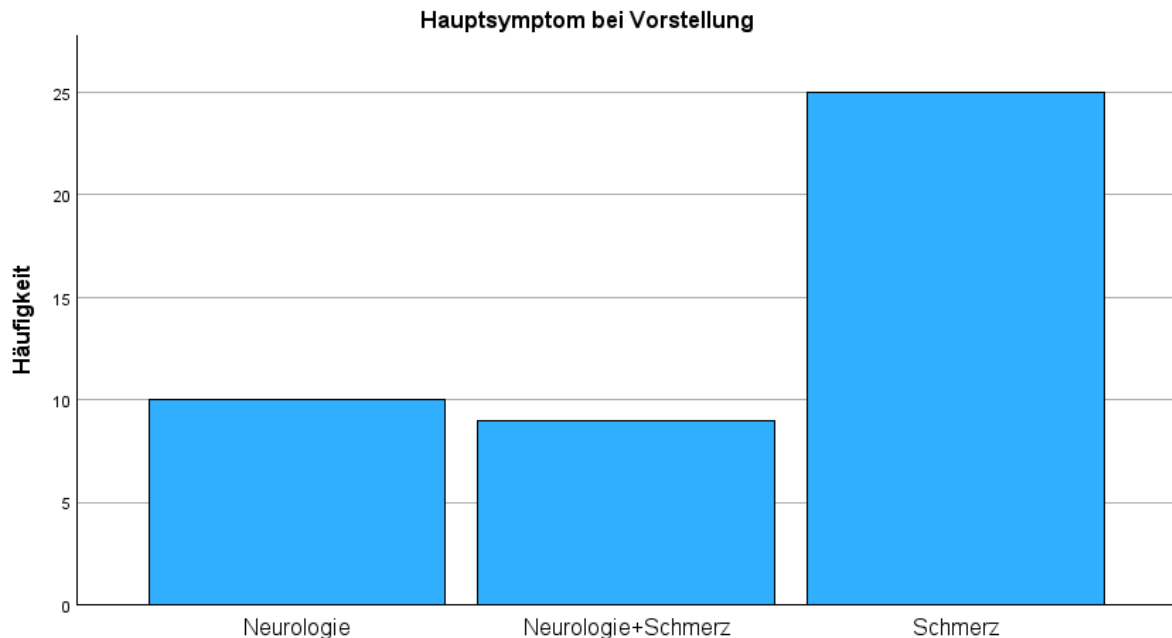


Abbildung 4: Hauptsymptom bei der Vorstellung

Das Tumorstadium gemäß R-ISS zeigte folgende Verteilung: 18 Patienten (48,6 %) im zweiten Stadium und 3 Patienten (8,1 %) in Stadium 3. Bei 16 Patienten (43,2 %) fehlten Angaben. Alle MM-Patienten (100 %) erfüllten bei Diagnosestellung mindestens ein CRAB-Kriterium (2). Hyperkalzämie war bei 27 % der Patienten dokumentiert, eine renale Beteiligung (Kreatinin > 2 mg/dl) bei 2,7 %, und sechs Patienten (16,2 %) wiesen eine Anämie (Hb < 10 g/dl) auf. Osteolysen waren bei allen Patienten vorhanden (100 %).

Die präoperative ASA-Klassifikation zeigte Status 2 bei 18 Patienten (40,9 %), Status 3 bei 22 Patienten (50 %) und Status 4 bei einem Patienten (2,3 %). Bei drei Patienten (6,8 %) fehlten Angaben.

Die Dauer der Schmerzen variierte: Bei 33 Patienten (75,0 %) bestanden die Schmerzen länger als sieben Tage, während ein Patient (2,3 %) über akute Schmerzen seit 1–2 Tagen berichtete.

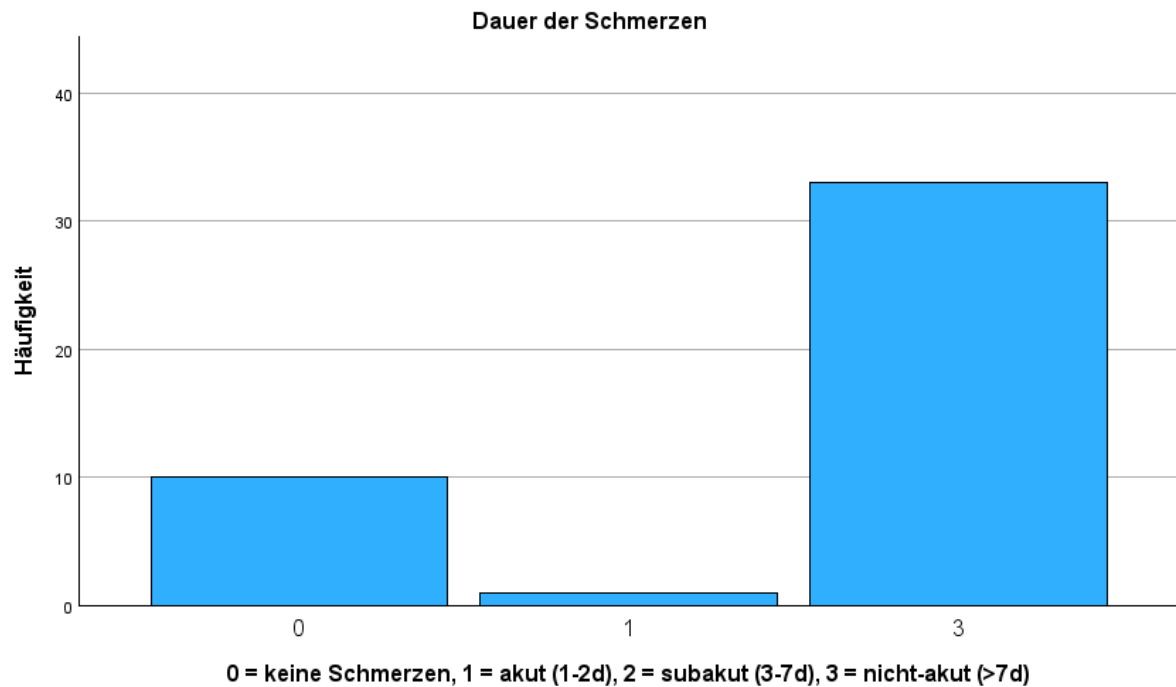


Abbildung 5: Dauer der Schmerzen

In der Kohorte hatten 25 Patienten (56,8 %) keine neurologischen Symptome, während 9 (20,5 %) akute oder subakute Symptome zeigten. Weitere 9 Patienten (20,5 %) hatten diese Symptome länger als sieben Tage. Bei einem Patienten fehlten Angaben.

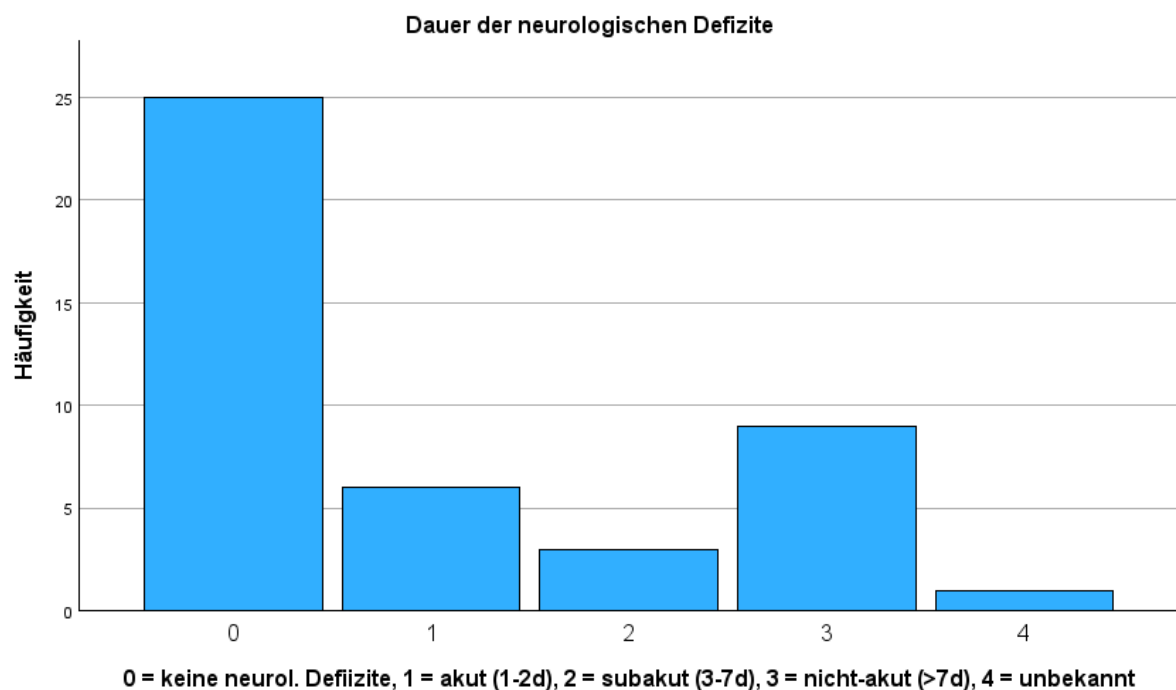


Abbildung 6: Dauer der neurologischen Defizite

Die genannten Ergebnisse veranschaulichen die Vielfalt der klinischen und onkologischen Merkmale bei Patienten mit MM bzw. SP. Dabei war das am häufigsten genannte Symptom Schmerzen, gefolgt von neurologischen Symptomen. Die CRAB-Kriterien, vor allem die

universelle Knochenbeteiligung, waren entscheidend für die Diagnosestellung. Die Komplexität der Patientenpopulation konnte anhand der ASA-Klassifikation verdeutlicht werden, da diese eine heterogene Verteilung widerspiegelten.

### 5.3 SINS, Dissemination der Osteolysen und stärkster betroffener Wirbelkörper

#### 5.3.1 Spinal Instability Neoplastic Score (SINS)

##### 5.3.1.1 Lokalisierung der Neoplasie

Entsprechend der in Tabelle 9 aufgeführten Werte erfolgt die Punkteverteilung in dieser Kategorie abhängig von der Lokalisierung der Neoplasie entlang der Wirbelsäule.

Bewertungsbereich	Klinischer/Radiologischer Befund	Punkte
<b>Tumorlokalisation</b>	Übergangsregion (O-C2; C7-T2; T11-L1; L5-S1)	3
	Bewegliche Wirbelsäule (C3-6; L2-4)	2
	Semirigide Region (T3-10)	1
	Rigide Region (S2-S5)	0

Tabelle 9: Lokalisierung der Neoplasie (34)

Die häufigste Lokalisierung der Neoplasie befand sich im halbrigiden thorakalen Wirbelsäulenabschnitt. Von den insgesamt 44 Patienten wiesen 23 (52,3 %) Läsionen in diesem Bereich auf. Im Gegensatz dazu wurden bei lediglich 6 Patienten (13,6 %) Läsionen im Bereich der beweglichen Wirbelsäule (C3-C6; L2-L4) festgestellt. Bei 15 Patienten (24,1 %) befanden sich die Läsionen in den Übergangsbereichen der Wirbelsäule (O-C2; C7-T2; T11-L1; L5-S1).

##### 5.3.1.2 Belastungsabhängige Schmerzen

Diese Komponente bewertet das Vorhandensein mechanischer Schmerzen, die mit Neoplasie in Verbindung stehen (34). Haben Patienten Schmerzen ohne mechanische Eigenschaften angegeben, so erhalten sie die Punktzahl 1. Geben Patienten Schmerzen bei Bewegungen in aufrechter Position oder bei Belastung der Wirbelsäule, also mechanische Schmerzen, an, die durch Liegen nachlassen, wird ihnen eine höhere Punktzahl von 3 zugeordnet. (34).

Bewertungsbereich	Klinischer/Radiologischer Befund	Punkte
<b>Schmerzcharakter</b>	Mechanischer, belastungsabhängiger Schmerz	3
	Gelegentlicher Schmerz	1
	Kein Schmerz	0

Tabelle 10: Belastungsabhängige Schmerzen (34)

Von den insgesamt 44 untersuchten Patienten hatten 10 (22,7 %) eine schmerzfreie Läsion. Bei 4 Patienten (9,1 %) traten gelegentliche, nicht-mechanische Schmerzen auf, während bei 30 (68,2 %) belastungsabhängige Schmerzen nachgewiesen wurden.

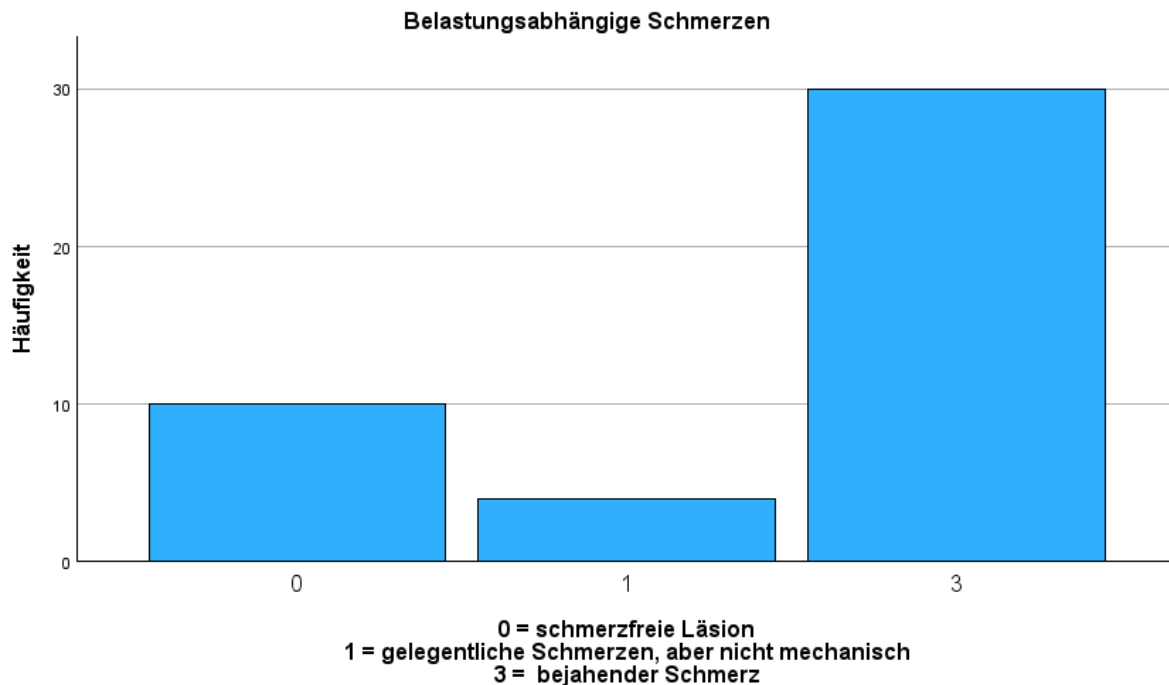


Abbildung 7: Belastungsabhängige Schmerzen

### 5.3.1.3 Beschaffenheit der Knochenläsion

Dieser Faktor beurteilt, wie die Qualität der Knochenläsionen die Stabilität der Wirbelsäule beeinflusst. (34). Entsprechend der radiologischen Knochenqualität erfolgt die Verteilung der Punktwerte in Tabelle 11.

Bewertungsbereich	Klinischer/Radiologischer Befund	Punkte
<b>Knochenläsion</b>	Osteolytisch	2
	Gemischt (Lytisch/Blastisch)	1
	Osteoblastisch	0

Tabelle 11: Beschaffenheit der Knochenläsionen (34)

Bei allen untersuchten Patienten (100 %) waren erwartungsgemäß lytische Knochenläsionen zu erkennen. Anhand der Bildgebung mittels Computertomografie (CT) konnte die genaue Detektion und die Charakterisierung der Läsionen bestimmt werden.

Wie zu erwarten, wurden bei den untersuchten Patienten keine osteoblastischen oder gemischt lytisch-blastischen Läsionen identifiziert. Daraus ist abzuleiten, dass die

Patientenpopulation mit einem MM bzw. SP überwiegend lytische Veränderungen im Wirbelkörper aufweist (33, 53, 86).

#### 5.3.1.4 Wirbelsäulenprofil

Weisen die Patienten neu auftretende Deformitäten in der sagittalen oder koronaren Ebene auf, so wird die Beurteilung idealerweise durch serielle Röntgenaufnahmen oder durch den Vergleich von liegenden und stehenden Röntgenbildern vollzogen. Jedoch sind schmerzbedingt oder aufgrund neurologischer Defizite stehende Aufnahmen in vielen Fällen nicht möglich, da die Patienten nicht in den Stand mobilisierbar sind. Die Bewertung erfolgt entsprechend der in Tabelle 12 aufgeführten Kriterien.

Bewertungsbereich	Klinischer/Radiologischer Befund	Punkte
Wirbelsäulenausrichtung	Subluxation oder Translation	4
	Deformität (Kyphose/Skoliose)	2
	Normale Ausrichtung	0

Tabelle 12: Radiologische Wirbelsäulenformation (34)

36 Patienten (81,8 %) wiesen eine normale Ausrichtung auf. Hingegen zeigten 6 Patienten (13,6 %) eine De-novo-Deformität, die sich in Form einer Kyphose oder Skoliose manifestierte. Des Weiteren wurde bei 2 Patienten (4,5 %) eine Subluxation oder Translation der Wirbelsäule festgestellt.

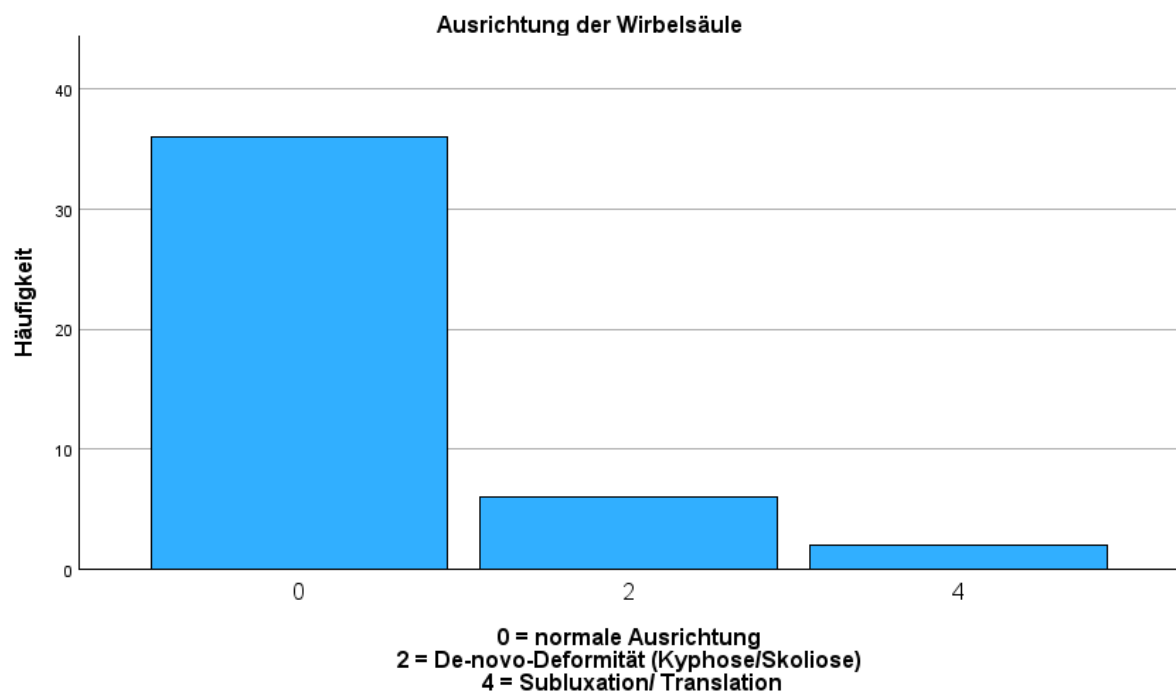


Abbildung 8: Ausrichtung der Wirbelsäule

### 5.3.1.5 Ausmaß der pathologischen Frakturen

Bewertungsbereich	Klinischer/Radiologischer Befund	Punkte
Wirbelkörperkollaps	>50 % Höhenverlust	3
	<50 % Höhenverlust	2
	Kein Kollaps, aber >50 % Wirbelkörperinvolvierung	1
	Kein Kollaps	0

Tabelle 13: Ausmaß des Wirbelkörperbruchs (34)

In 13 Fällen (29,5 %) zeigte sich kein Einbruch der vertebrealen Rahmenstruktur und eine Involvierung von < 50 % des betroffenen Wirbelkörpers. Bei 5 Patienten (11,4 %) fand sich eine Wirbelkörperbeteiligung von mehr als 50 %, jedoch kam es nicht zu einem Wirbelkörperbruch. 13 Patienten (29,5 %) wiesen einen Wirbelkörperbruch von weniger als 50 % auf. Weitere 13 (29,5 %) zeigten einen Wirbelkörperkollaps von mehr als 50 %.

Zusammenfassend präsentieren die Ergebnisse eine breite Palette von Wirbelkörperbrüchen mit unterschiedlichen Schweregraden und Beteiligungen.

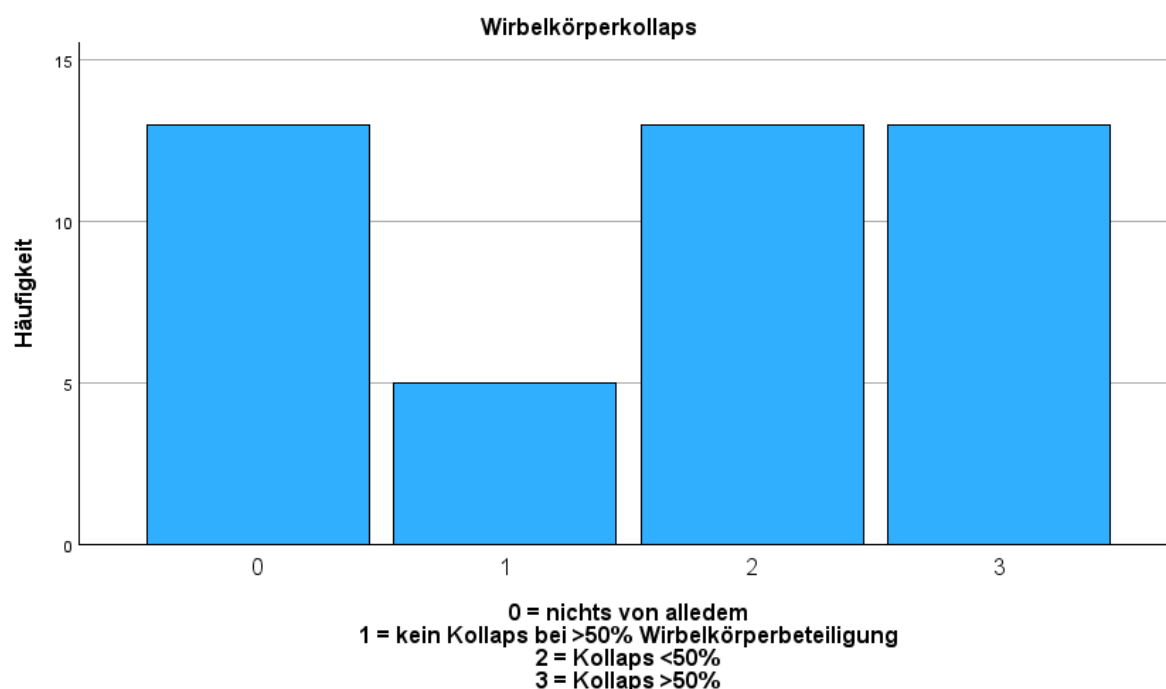


Abbildung 9: Ausmaß des Wirbelkörperkollapses

### 5.3.1.6 Beteiligung der posterolateralen Wirbelsäulenelemente

Sind die hinteren Elemente der Wirbelsäule bei den Betroffenen nicht vom Tumor betroffen, so erhalten diese eine Bewertung von 0. Besteht hingegen eine einseitige Beteiligung der hinteren Elemente, erhalten sie eine 1. Bei Patienten mit einer bilateralen Beteiligung der

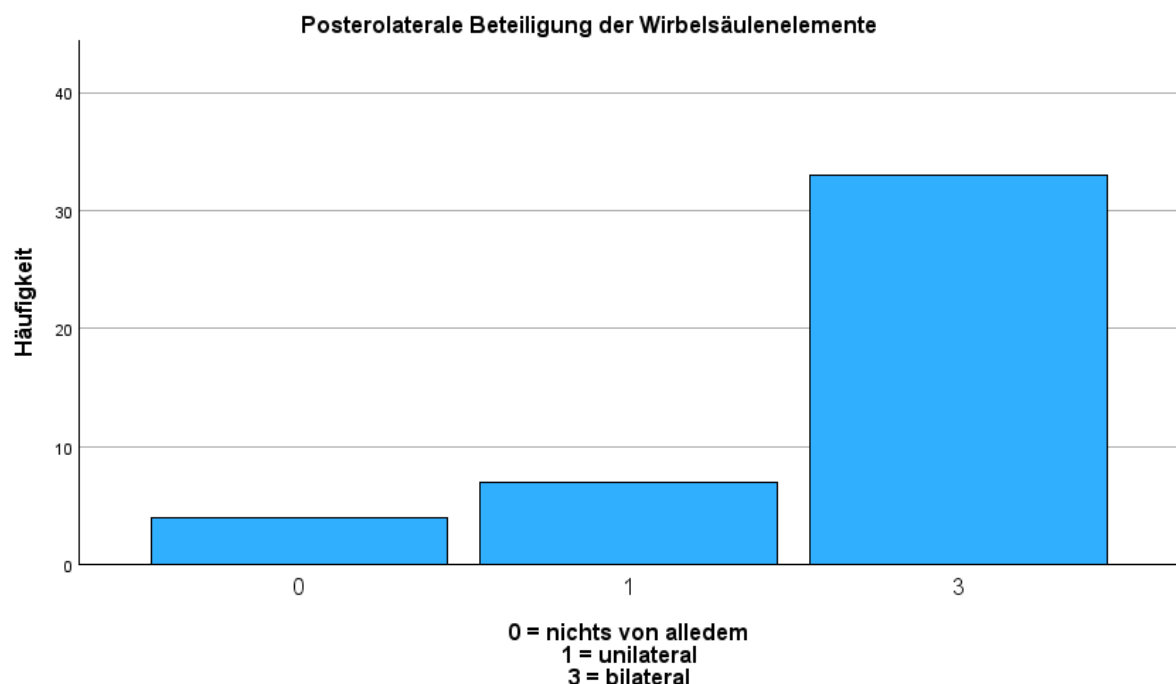
Pedikel, der Facettengelenke und/oder der Rippen-Wirbelgelenke wird eine höhere Bewertung von 3 vorgenommen (34).

Bewertungsbereich	Klinischer/Radiologischer Befund	Punkte
<b>Posterolaterale Beteiligung</b>	Bilateral	3
	Unilateral	1
	Keine Beteiligung	0

*Tabelle 14: Posterolaterale Involvierung der Wirbelsäulenelemente (34)*

4 Patienten (9,1 %) wiesen keinerlei posterolaterale Beteiligungen der genannten Strukturen auf. Des Weiteren zeigte sich bei 7 Patienten (15,9 %) eine einseitige Beteiligung der posterolateralen Strukturen. Die restlichen 33 Patienten (75,0 %) wiesen hingegen eine beidseitige Beteiligung der Pedikel, Facettengelenke und/oder Rippen-Wirbelgelenke auf.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass die posterolaterale Beteiligung von Patienten mit MM bzw. SP variabel und asymmetrisch sein kann, wobei die bilaterale Involvierung häufiger beobachtet wird.



*Abbildung 10: Posterolaterale Beteiligung der Wirbelsäulenelemente*

Die SINS-Berechnung wird durch die Addition der Punkte aus den sechs einzelnen Komponenten vollzogen (34). Dabei ist die niedrigste mögliche Zahl 0 und die höchste 18. Liegt die Punktzahl zwischen 0 und 6, ist dies ein Hinweis für eine ‚Stabilität‘. Befindet sich die Punktzahl zwischen 7 und 12, weist dies auf eine ‚unbestimmte (potenziell bevorstehende) Instabilität‘ hin. Eine Punktzahl zwischen 13 und 18 hingegen deutet auf eine ‚Instabilität‘ (34).

<b>SINS-Score</b>	<b>Interpretation</b>
<b>1–6</b>	Stabil
<b>7–12</b>	Potenziell instabil
<b>13–18</b>	Instabil

*Tabelle 15: SINS-Wert-Interpretation (34)*

Unter den 44 untersuchten Patienten zeigte sich bei der Bewertung mit dem SINS-Score folgende Verteilung hinsichtlich der Stabilität ihrer Wirbelkörper:

- 6 Patienten (13,6 %) wurden als stabil bewertet
- 24 Patienten (54,5 %) wurden als potenziell instabil eingestuft
- 14 Patienten (31,8 %) wurden als instabil eingestuft

Diese Daten zeigen eine deutliche Tendenz zur potenziellen Instabilität der untersuchten Patientengruppe.

### 5.3.2 Verteilungsmuster der Osteolysen

Die Analyse der Osteolysen in der Wirbelsäule ergab, dass die 44 untersuchten Patienten insgesamt 259 osteolytische Läsionen aufwiesen. Die Verteilung dieser Läsionen in den verschiedenen Abschnitten der Wirbelsäule war wie folgt: In der Halswirbelsäule wurden 42 Läsionen registriert, was einem Anteil von 16,2 % entspricht. Die meisten Osteolysen traten in der Brustwirbelsäule mit insgesamt 135 Läsionen und einem Anteil von 52,1 % auf. In der Lendenwirbelsäule wurden 49 Läsionen identifiziert (18,2 %). Der sakrale Bereich wies die geringste Anzahl osteolytischer Läsionen mit insgesamt 33 Läsionen und einem Anteil von 12,7 % auf.

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Wirbelkörper zeigte sich, dass der Brustwirbelkörper BWK8 mit 17 Osteolysen den höchsten Anteil aufwies, nämlich 6,5 % aller festgestellten Läsionen. Im Gegensatz dazu wies der erste Halswirbelkörper, der Atlas, mit lediglich vier Läsionen den geringsten Anteil von 1,5 % aller Osteolysen auf.

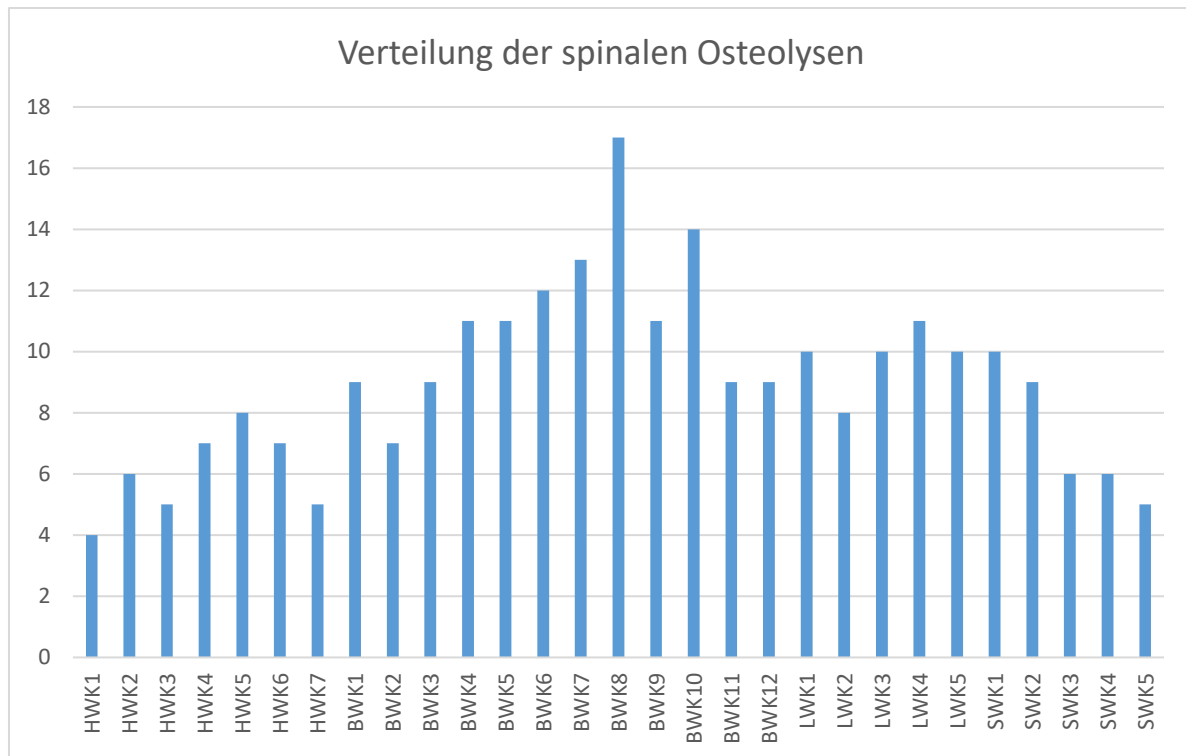


Abbildung 11: Verteilung der spinalen Osteolysen

Bezüglich der Verteilung extraspinaler Osteolysen zeigte sich, dass das Becken und die Rippen die häufigsten Lokalisationen für osteolytische Läsionen waren, wobei dies auf jeweils 13 Patienten (29,5 %) zutraf. Osteolysen im Kranium wurden bei 12 Patienten (27,3 %) beobachtet, gefolgt von 6 Patienten (13,6 %) mit Läsionen im Sternum. In den langen Röhrenknochen wurden osteolytische Veränderungen bei 5 Patienten (11,4 %) festgestellt. Darüber hinaus war jeweils ein Patient (2,3 %) von osteolytischen Läsionen in der Clavicula bzw. der Scapula betroffen. Die Ergebnisse verdeutlichen die vielfältige Verteilung der extraspinalen osteolytischen Knochenläsionen bei den untersuchten Patienten.

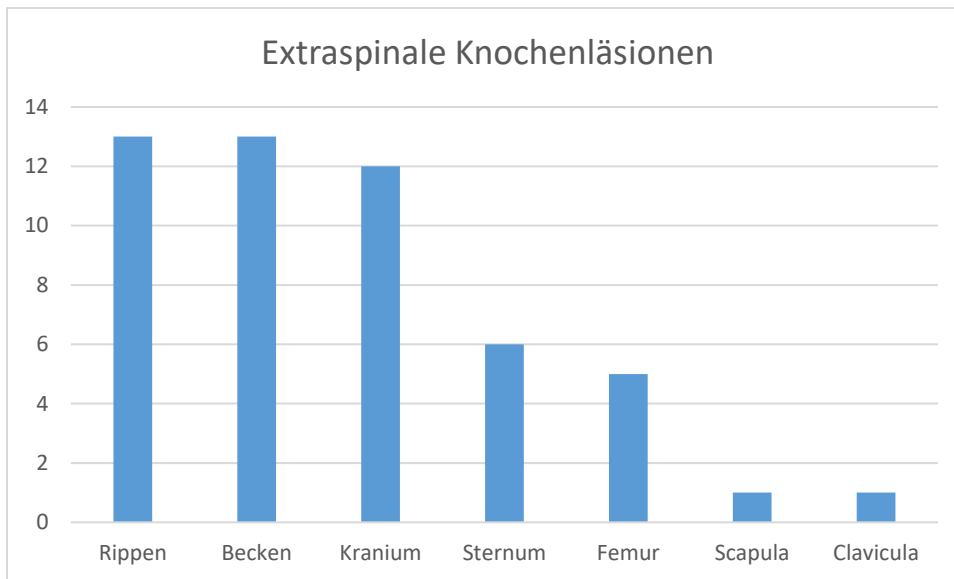


Abbildung 12: Extraspinale Knochenläsionen

### 5.3.3 Stärkster betroffener Wirbelkörper

63,6 % der am stärksten betroffenen Wirbelkörper waren in der Brustwirbelsäule (BWS) lokalisiert. Nach der Brustwirbelsäule folgen in absteigender Reihenfolge die Halswirbelsäule (HWS), die Lendenwirbelsäule (LWS) und der sakrale Bereich hinsichtlich der Häufigkeit der Beteiligung.

*Stärkster betroffener Wirbelkörper für SINS-Auswertung*

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
BWK10	1	2,3	2,3	2,3
BWK11	3	6,8	6,8	9,1
BWK12	1	2,3	2,3	11,4
BWK2	2	4,5	4,5	15,9
BWK3	2	4,5	4,5	20,5
BWK4	2	4,5	4,5	25,0
BWK5	3	6,8	6,8	31,8
BWK6	5	11,4	11,4	43,2
BWK7	5	11,4	11,4	54,5
BWK8	3	6,8	6,8	61,4
BWK9	1	2,3	2,3	63,6
HWK2	1	2,3	2,3	65,9
HWK5	2	4,5	4,5	70,5
HWK6	2	4,5	4,5	75,0
LWK1	3	6,8	6,8	81,8
LWK2	1	2,3	2,3	84,1
LWK3	1	2,3	2,3	86,4
LWK4	1	2,3	2,3	88,6
LWK5	3	6,8	6,8	95,5
SWK1	2	4,5	4,5	100,0
Gesamt	44	100,0	100,0	

Tabelle 16: Auswertung des SINS-Werts stärkster betroffener Wirbelkörper

*SINS vor OP*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
SINS-Wert	10	4	9,1	9,1	9,1
	11	4	9,1	9,1	18,2
	12	4	9,1	9,1	27,3
	13	4	9,1	9,1	36,4
	14	6	13,6	13,6	50,0
	15	3	6,8	6,8	56,8
	16	1	2,3	2,3	59,1
	4	2	4,5	4,5	63,6
	5	1	2,3	2,3	65,9
	6	3	6,8	6,8	72,7
	7	3	6,8	6,8	79,5
	8	5	11,4	11,4	90,9
	9	4	9,1	9,1	100,0
	Gesamt	44	100,0	100,0	

Tabelle 17: SINS-Werte präoperativ

Bezüglich des SINS-Scores variieren die Werte in der Kohorte zwischen 4 und 16, wobei ein Score von 14 mit sechs Fällen am häufigsten vertreten war. Dies deutet darauf hin, dass ein erheblicher Anteil der Patienten eine moderate bis hohe Instabilität oder ein Risiko dafür aufwies.

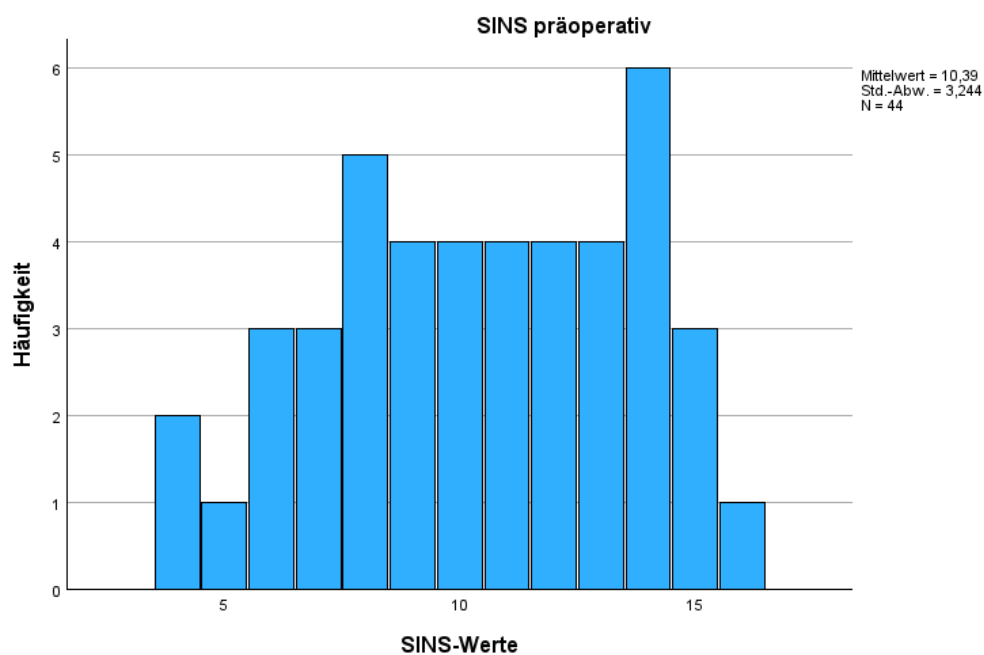


Abbildung 13: SINS-Werte präoperativ

Dem ist zu entnehmen, dass es sich beim neoplastischen Instabilitäts-Score der Wirbelsäule um ein umfangreiches und inhaltlich validiertes Klassifikationssystem handelt, das Medizinern hilft zu erkennen, wann Betroffene mit neoplastischen Wirbelsäulenerkrankungen von einer chirurgischen Beratung profitieren können (34). Zudem hilft es Chirurgen bei der Einschätzung wesentlicher Aspekte der Wirbelsäuleninstabilität, die durch diese Neoplasien entsteht und auch zu einem prognostischen Instrument für chirurgische Entscheidungen von Bedeutung werden kann. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn es in Verbindung mit anderen Schlüsselfaktoren – etwa neurologischen Symptomen, dem Schweregrad der Erkrankung, der Prognose, dem onkologischen Subtyp und der Strahlenempfindlichkeit des Tumors – betrachtet wird (34).

## 5.4 Operative Versorgung

### 5.4.1 Präoperative Phase

Bei 24 Patienten (54,5 %) war die Hauptindikation für die Operationen der axiale belastungsabhängige Schmerz. Bei 11 (25,0 %) hingegen standen neurologische Defizite im Vordergrund, während bei 8 Patienten (18,2 %) ein kombiniertes Beschwerdebild aus Schmerzen und einem neurologischen Defizit vorhanden war. Bei nur einem Patienten (2,3 %) fand die Operation primär aufgrund der Instabilität des betroffenen Wirbelkörpers statt.

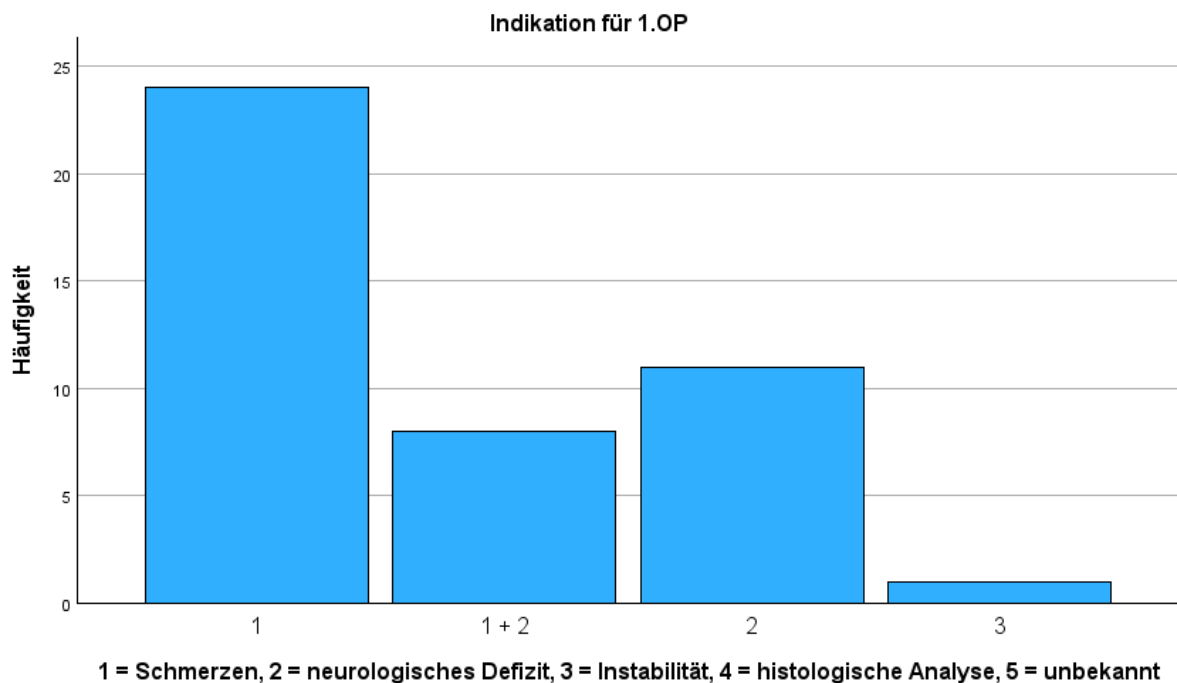


Abbildung 14: Indikationen für die erste Operation

### 5.4.1.1 Präoperatives Schmerzniveau

Bevor der chirurgische Eingriff stattfand, waren bei 34 Patienten (77,3 %) immobilisierende Schmerzen vorhanden, die sich in verschiedenen Regionen in Form von Nacken-, thorakalen Rückenschmerzen sowie Lumboischalgien und sakralen Schmerzen manifestierten.

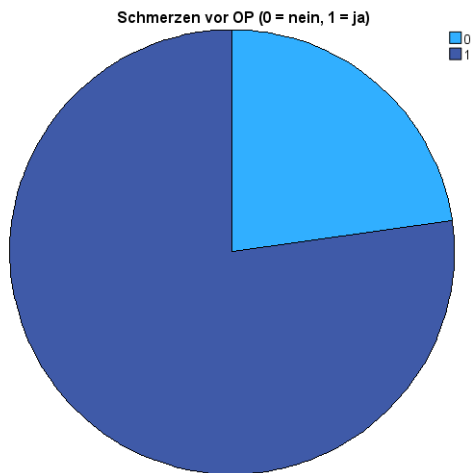


Abbildung 15: Anteil der Schmerzen präoperativ

Anhand der vorhandenen Daten wurde das präoperative Schmerzniveau in drei Kategorien unterteilt: keine Schmerzen, leichte bis mäßige Schmerzen und starke Schmerzen, da keine spezifische Visuelle Analog-Skala (VAS) oder Numerische Ratingskala (NRS) dokumentiert wurde. Insgesamt hatten 10 Patienten (22,7 %) keine Schmerzen, während 24 Patienten (54,5 %) über starke Schmerzen klagten. Für weitere 10 Patienten (22,7 %) lagen keine Angaben zum Schmerzniveau vor.

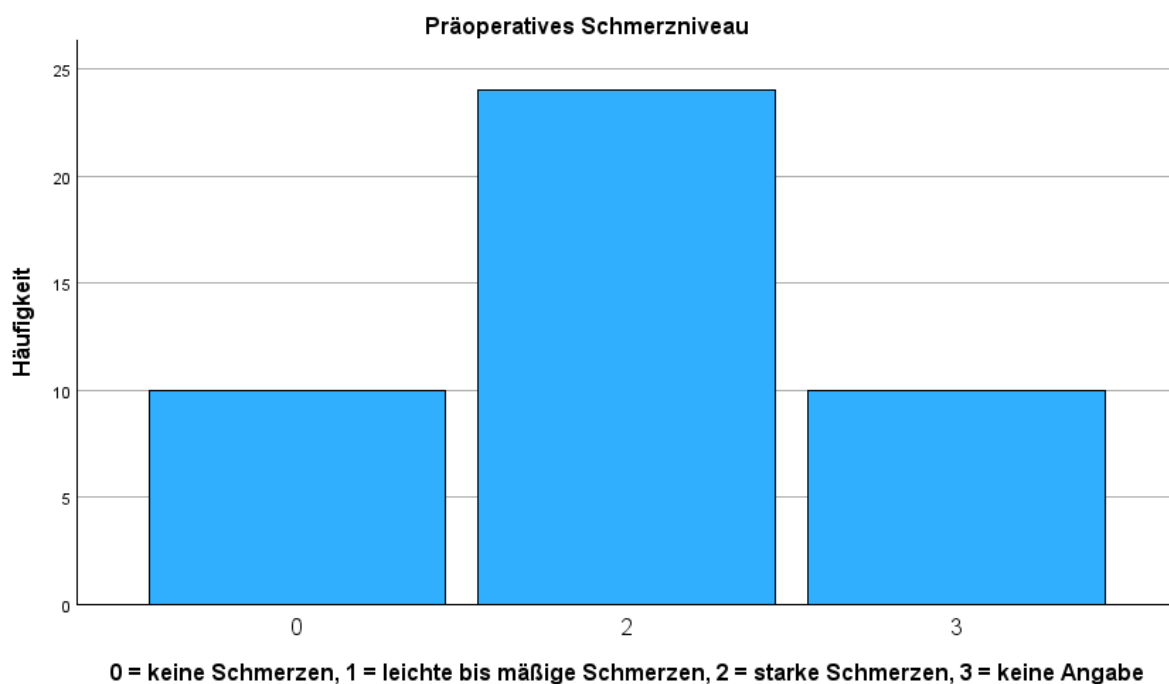


Abbildung 16: Präoperatives Schmerzniveau

#### 5.4.1.2 Präoperativer neurologischer Status

Von den 44 operierten Patienten wiesen 19 (43,2 %) präoperativ neurologische Defizite auf, wohingegen 25 Patienten (56,8 %) neurologisch intakt waren. Unter den Patienten mit neurologischen Defiziten hatten 7 (36,8 %) sowohl motorische als auch sensorische Ausfälle. Zusätzlich zeigten 4 Patienten (21,1 %) neben motorischen und sensorischen Ausfällen auch vegetative Defizite wie Blasen- und/oder Mastdarmstörungen.

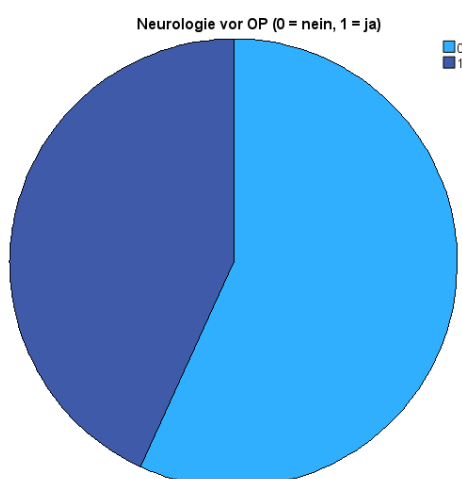


Abbildung 17: Anteil präoperative neurologische Defizite

Sowohl prä- als auch postoperativ wurde die Frankel-Klassifikation zur Beurteilung des Grades neurologischer Defizite herangezogen (87). Dieser Score klassifiziert die Schwere der Rückenmarksverletzung in fünf Grade von A bis E, wie Tabelle 18 zu entnehmen ist (87):

Grad	Motorik	Sensibilität	Klinische Einordnung
A	Keine motorische Funktion	Keine Sensibilität	Vollständiger Ausfall unterhalb der Läsion
B	Keine motorische Funktion	Sensibilität teilweise erhalten	Sensibilität vorhanden bei vollständig motorischer Lähmung
C	Motorik erhalten, jedoch funktionell eingeschränkt	Sensibilität meist vorhanden	Bewegung möglich, jedoch ohne praktischen Nutzen
D	Funktionelle Motorik vorhanden	Sensibilität erhalten	Mobilität der unteren Extremität möglich, oft gehfähig mit/ohne Hilfe
E	Normale Motorik	Normale Sensibilität	Keine neurologischen Defizite

Tabelle 18: Frankel-Klassifikation

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten der Ars Neurochirurgica (88). Abgerufen: 11.09.2023

Anhand des Frankel-Scores ist zu erkennen, dass die präoperative Beurteilung eine heterogene Verteilung der Rückenmarksverletzungsgrade aufwies. Kein Patient wies präoperativ den schwersten Grad A auf, während ein Patient (2,3 %) Grad B, 12 Patienten (27,3 %) Grad C, 6 Patienten (13,6 %) Grad D und 25 Patienten (54,5 %) Grad E zeigten. Die 19 Patienten mit dem präoperativen neurologischen Defizit waren hauptsächlich in den Kategorien B bis D zu finden.

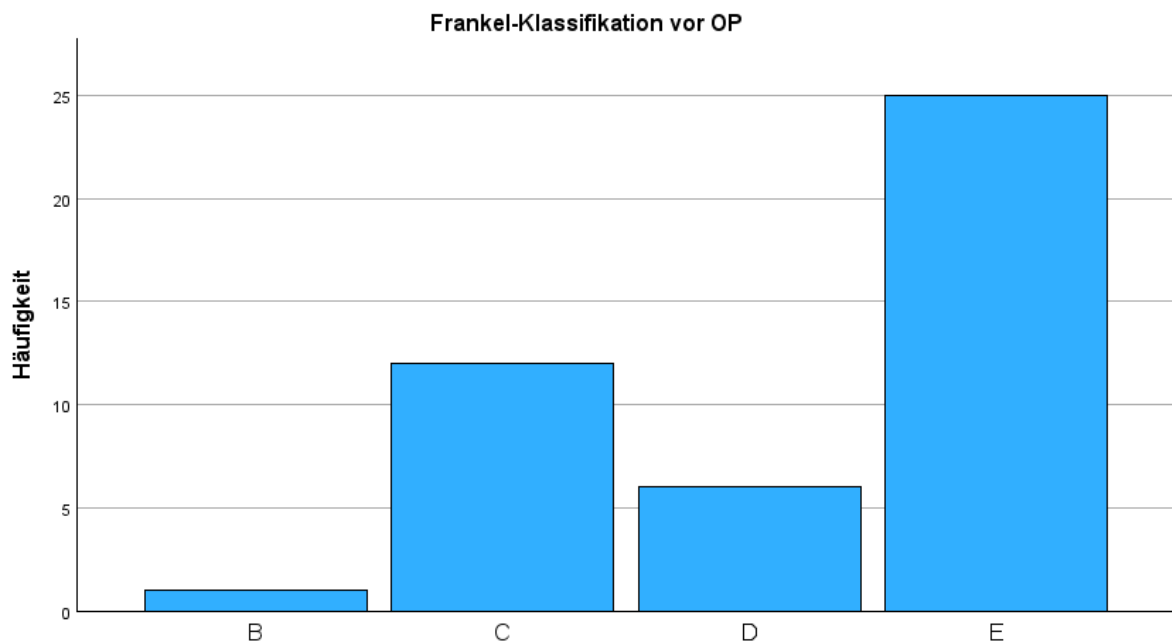


Abbildung 18: Frankel-Klassifikation präoperativ

#### 5.4.1.3 Präoperative Mobilität

Die präoperative Mobilität der Patienten wurde anhand ihrer Gangsicherheit beurteilt. Von den erfassten Patienten waren 31 (70,5 %) ohne Hilfsmittel stand- und gangsicher. 13 Patienten (29,5 %) zeigten eine Gangataxie, hiervon waren 2 Patienten (4,5 %) auf Gehhilfen angewiesen.

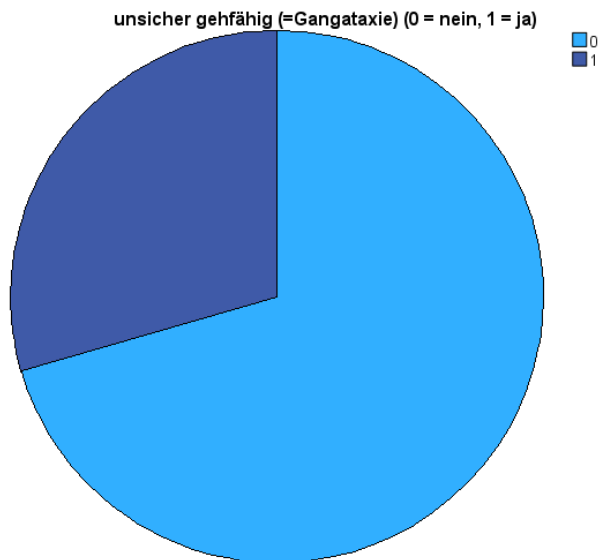


Abbildung 19: Gangunsicherheit (=Gangataxie) vor OP

#### 5.4.2 Operative Therapie

Entsprechend der Verteilung der Läsionen war die Brustwirbelsäule der häufigste Operationsort; hier wurden 28 Patienten (63,3 %) operiert. An der Lendenwirbelsäule wurden 9 Patienten (20,5 %) behandelt, an der Halswirbelsäule 5 (11,4 %) und an der sakralen Wirbelsäule 2 Patienten (4,5 %). Bei allen Patienten wurde eine Biopsie entnommen, um eine genaue Diagnose zu stellen oder diese zu bestätigen.

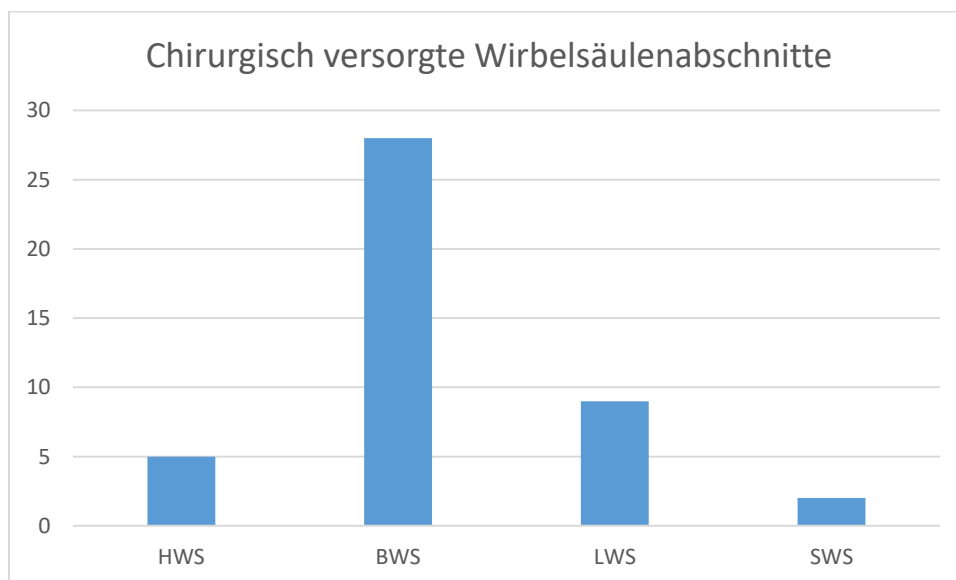


Abbildung 20: Chirurgisch versorgte Wirbelsäulenabschnitte

Die chirurgische Therapie umfasste bei 25 Patienten (56,8 %) in der ersten Operation eine dorsale Stabilisierung als häufigste Methode. An zweiter Stelle stand die alleinige Dekompression, die bei 11 Patienten (25,0 %) angewendet wurde.

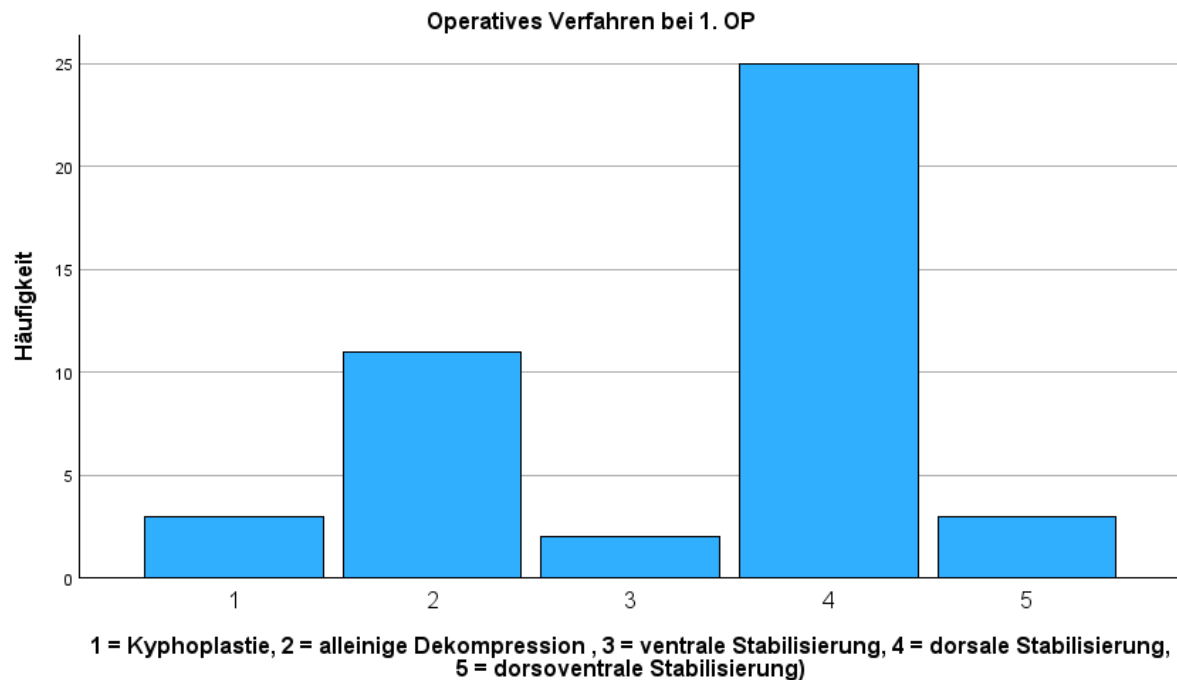


Abbildung 21: Operatives Verfahren bei der ersten Operation

Insgesamt wurden 70 Segmente von 44 Patienten dekomprimiert, wobei auch hier die Brustwirbelsäule den größten Anteil mit 67,1 % ausmachte, gefolgt von der Lendenwirbelsäule mit 15,7 %. Die Halswirbelsäule und das Sakrum hatten Anteile von 11,4 % bzw. 5,7 % an den dekomprimierten Segmenten. Innerhalb dieser Segmente war BWK6 das häufigste dekomprimierte Segment (15,7 %), gefolgt von BWK5 (14,3 %) und BWK7 (11,4 %).

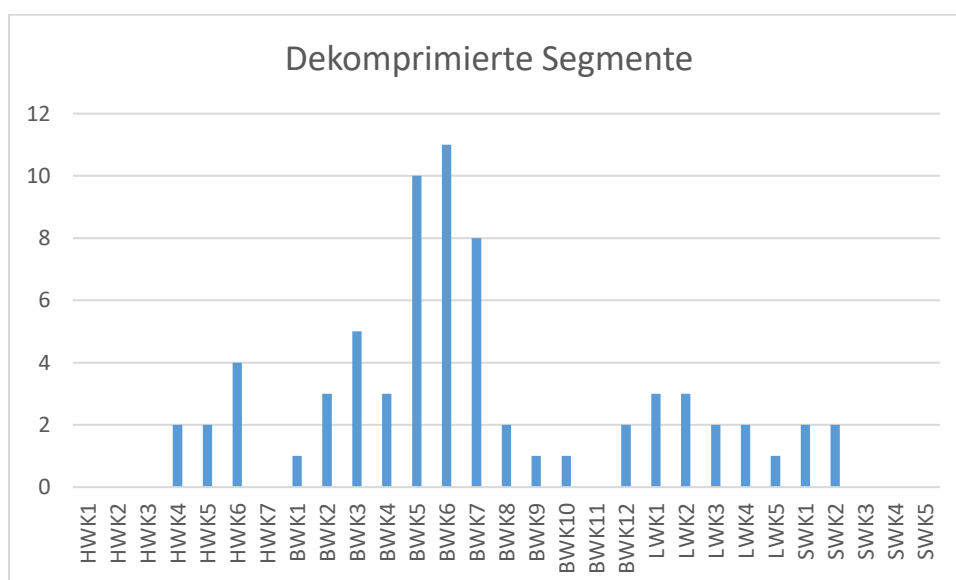


Abbildung 22: Dekomprimierte Segmente

Je nach betroffenem Abschnitt der Wirbelsäule wurde eine entsprechende chirurgische Methode gewählt. So wurden im Bereich der Halswirbelsäule (HWS) 5 Patienten (11,4 %) chirurgisch behandelt; bei 3 Patienten (6,8 %) fand eine dorsale Stabilisierung statt, bei einem

Patienten (2,3 %) eine ventrale Stabilisierung und ein weiterer Patient (2,3 %) erhielt eine dorsoventrale Stabilisierung inklusive Korpektomie.

Im Bereich der Brustwirbelsäule (BWS) fand ein größerer Wechsel angewandter chirurgischer Techniken statt. Von 27 Patienten mit reiner BWS-Beteiligung wurden 12 (27,3 %) mit einer dorsalen Instrumentierung behandelt und 8 (18,2 %) ausschließlich dekomprimiert. 4 Patienten (9,1 %) erhielten eine dorsoventrale Stabilisierung und ein weiterer Patient (2,3 %) eine Korpektomie, nachdem eine dorsale Stabilisierung bereits in einem anderen Krankenhaus erfolgt war. 2 Patienten (4,5 %) erhielten eine Kyphoplastie.

Im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) wurden 7 Patienten (15,9 %) chirurgisch versorgt. 3 Patienten (6,8 %) erhielten eine dorsoventrale Stabilisierung, 2 (4,5 %) eine reine Dekompression und jeweils ein Patient (2,3 %) eine dorsale Stabilisierung und eine Kyphoplastie.

Am thorakolumbalen Übergang wurden 3 Patienten (6,8 %) behandelt, wobei 2 Patienten (4,5 %) eine dorsale Stabilisierung erhielten und ein Patient (2,3 %) ausschließlich dekomprimiert wurde. Am lumbosakralen Übergang wurden 2 Patienten (4,5 %) mittels einer dorsalen Stabilisierung versorgt.

Die durchschnittliche Operationsdauer der ersten Operation betrug 191 min (min. 44 min bis max. 349 min). Der Blutverlust lag im Durchschnitt bei 1345 ml (min. 300 ml bis max. 4500 ml). Der stationäre operationsassoziierte Krankenhausaufenthalt betrug durchschnittlich 14 Tage (min. 4 Tage bis max. 43 Tage).

Die Ergebnisse der chirurgischen Versorgung von Wirbelkörperläsionen zeigten eine Gesamtzahl von 8 Patienten (18,2 %), die einer zweiten Operation unterzogen wurden. Die Gründe dafür waren vielfältig. Bei 5 Patienten (11,4 %) war ein zweiter Eingriff von Anfang an als Teil einer zweizeitigen Operationsstrategie vorgesehen. 2 weitere Patienten (4,5 %) entwickelten nach einiger Zeit ein neu aufgetretenes Schmerzereignis auf einer anderen Wirbelsäulenhöhe, das eine erneute Operation erforderlich machte. Ein zusätzlicher Patient (2,3 %) zeigte ein akutes neurologisches Defizit auf einer anderen Läsionshöhe.

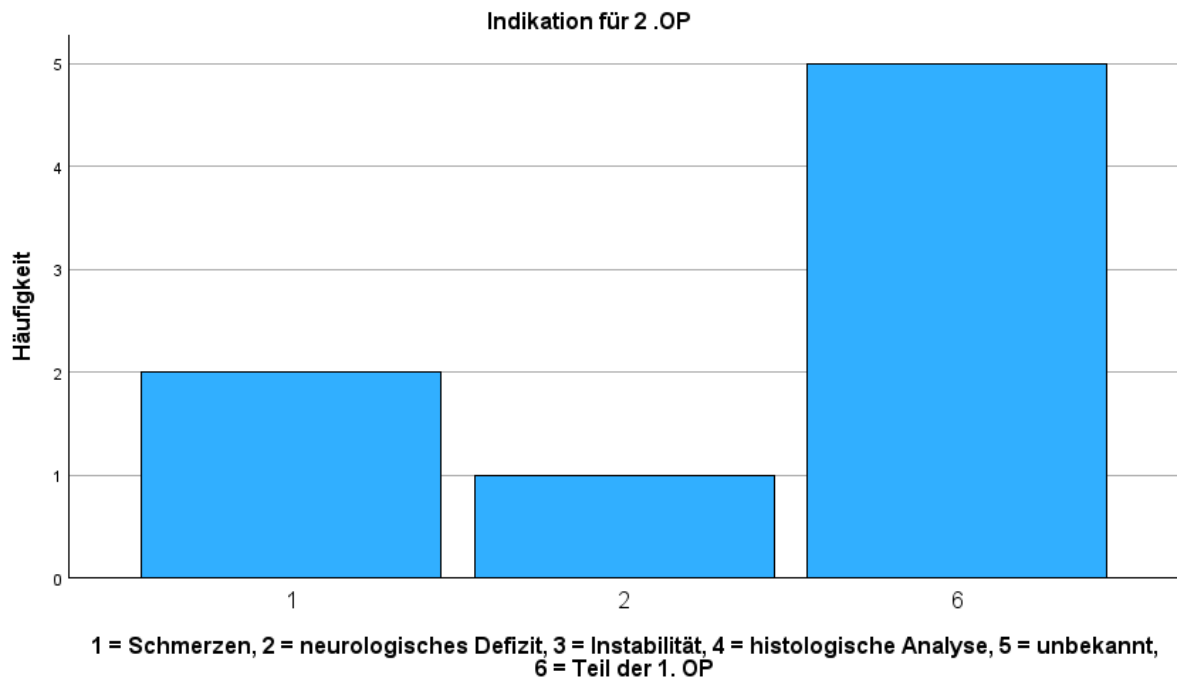


Abbildung 23: Indikation für zweite Operation

Die operativen Methoden für die zweite Operation variierten je nach Patient und Indikation. Bei 5 (11,4 %) wurde im Rahmen der zweizeitigen Operation eine Korpektomie durchgeführt. 2 weitere Patienten (4,5 %) erhielten eine dorsale Stabilisierung. Ein Patient (2,3 %) wurde ausschließlich durch eine Dekompression behandelt.

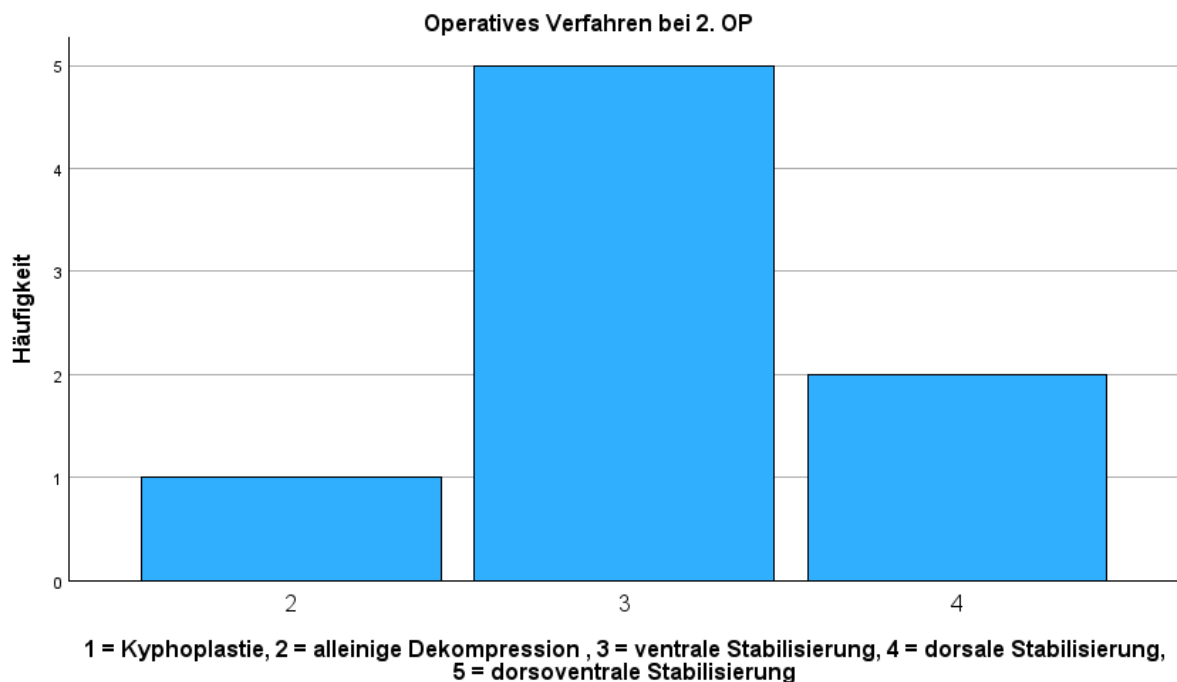


Abbildung 24: Operatives Verfahren bei zweiter Operation

Die durchschnittliche Operationsdauer der zweiten Operation betrug 210 min (min. 74 min bis max. 316 min).

Bei einem Patienten (2,3 %) war eine dritte Operation notwendig, da er ein akutes Schmerzereignis an einer anderen Höhe der Wirbelsäule entwickelte. Zur Behandlung dieser neuen Läsion wurde eine Dekompression durchgeführt, was zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzsymptomatik führte.

### 5.4.3 Postoperative Phase

#### 5.4.3.1 Postoperatives Schmerzniveau

Bei der Analyse des Outcomeparameters ‚Schmerzen‘ zeigte sich nach erster operativer Intervention eine deutliche Verbesserung der Beschwerden bei der Mehrheit der Patienten. Von den 34 ausgewerteten Fällen berichteten 32 Patienten (94,1 %) über eine signifikante Verbesserung nach der Operation. In 2 Fällen (5,9 %) wurde keine Veränderung der Schmerzen dokumentiert. Verschlechterungen der Beschwerden traten bei keinem der Patienten auf.

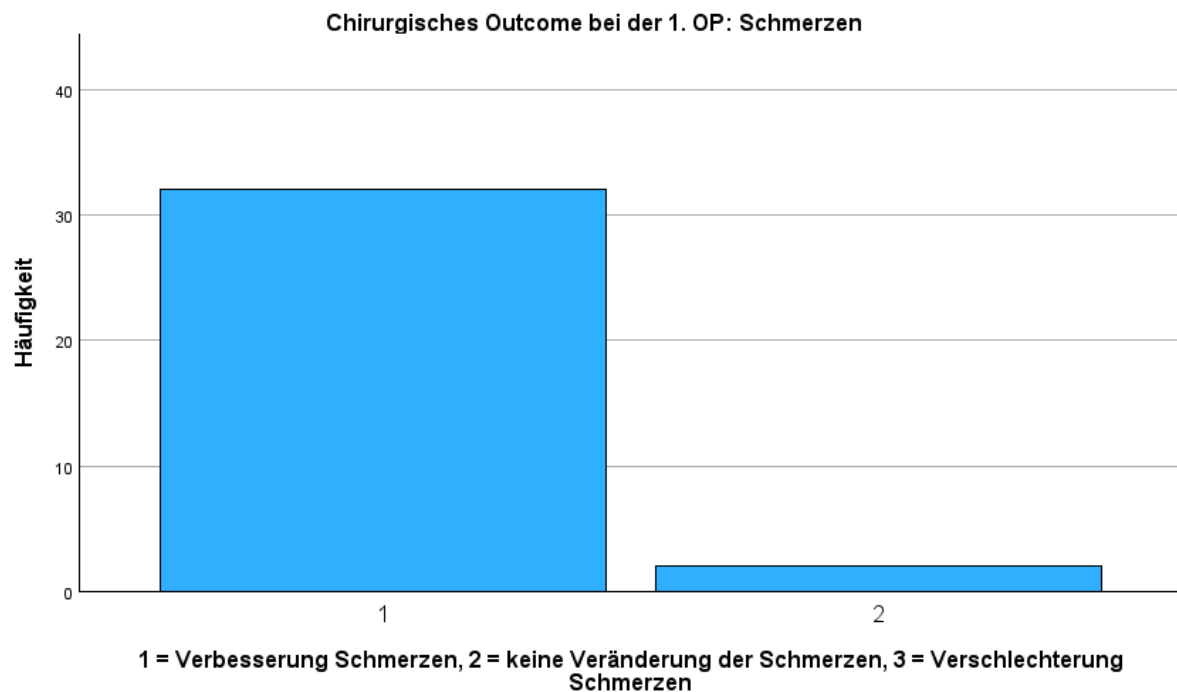


Abbildung 25: Ergebnis nach der ersten Operation – Parameter: Schmerzen

Bei der Auswertung des Parameters ‚Schmerzen‘ nach der zweiten Operation zeigte sich bei den 5 untersuchten Patienten eine deutliche Tendenz zur Schmerzlinderung; 4 Patienten (9,1 %) berichteten von einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Bei einem Patienten (2,3 %) blieb der Zustand unverändert. Eine Verschlechterung wurde nicht dokumentiert.

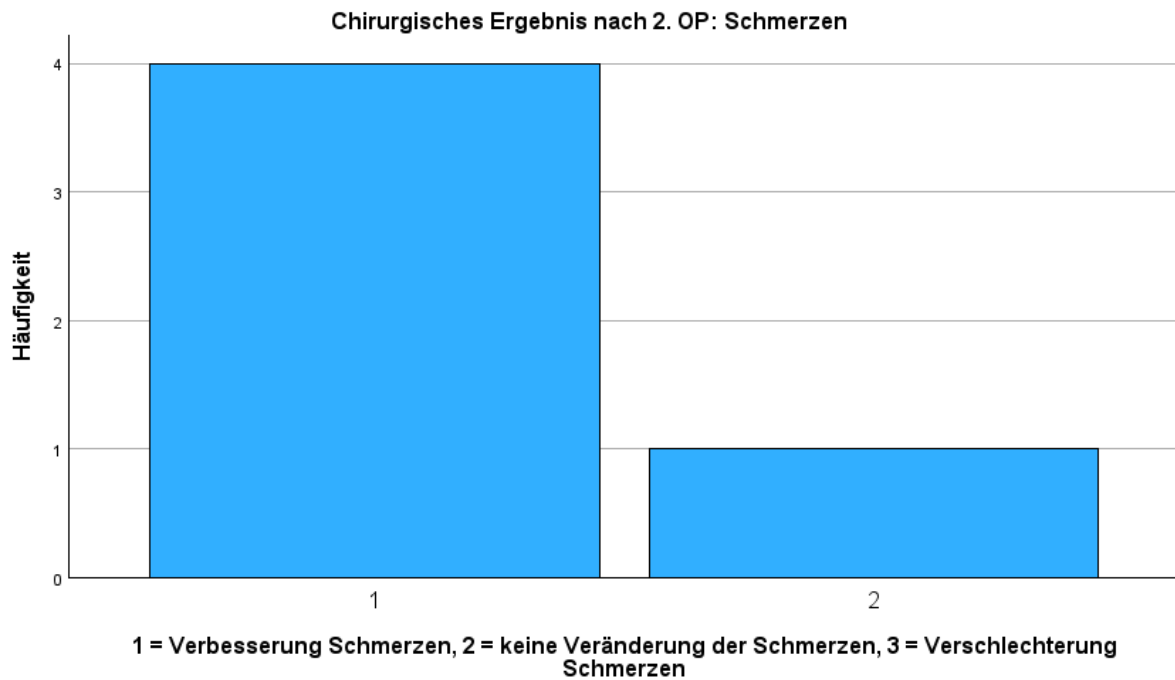


Abbildung 26: Ergebnis nach der zweiten Operation – Parameter: Schmerzen

Anhand der vorliegenden subjektiven Beschreibung im Anamnesebogen wurde durch die Patienten der Grad des postoperativen Schmerzniveaus und der eingenommenen Analgetikaklasse – entsprechend der präoperativen Phase – in drei Kategorien unterteilt: keine, leichte bis mäßige Schmerzen und starke Schmerzen. Insgesamt waren 23 Patienten (52,3 %) zum Zeitpunkt der Entlassung bis auf lokale Wundschmerzen schmerzfrei. 20 Patienten (45,5 %) berichteten über leichte bis mäßige Schmerzen, und nur bei einem Patienten (2,3 %) bestanden weiterhin starke Schmerzen.

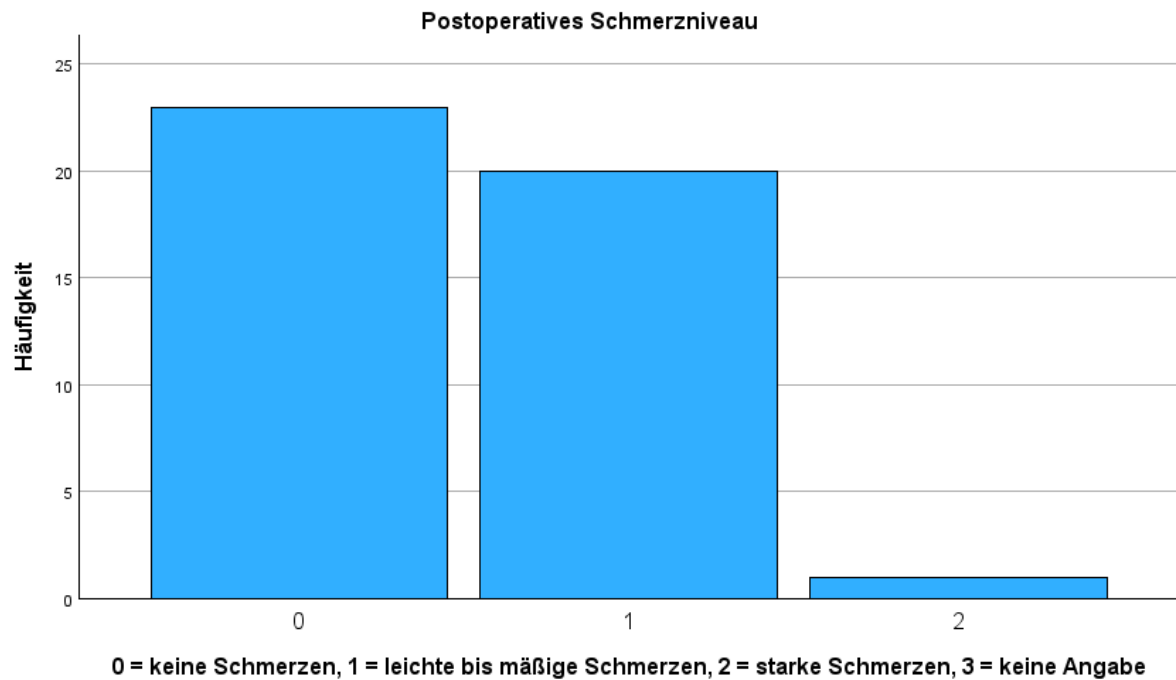


Abbildung 27: Postoperatives Schmerzniveau

#### 5.4.3.2 Postoperativer neurologischer Status

Die Auswertung des chirurgischen Outcomeparameters ‚Neurologischer Status‘ zeigt nach der ersten Operation, dass bei der Mehrheit der Patienten eine deutliche Verbesserung der neurologischen Funktion erreicht wurde. Von den 19 untersuchten Fällen wiesen 17 Patienten (89,5 %) eine Verbesserung neurologischer Defizite auf, was den Erfolg der operativen Therapie bei der Stabilisierung und Wiederherstellung neurologischer Funktionen unterstreicht. In 2 Fällen (10,5 %) blieb der neurologische Zustand unverändert, und es wurde keine Verschlechterung dokumentiert.

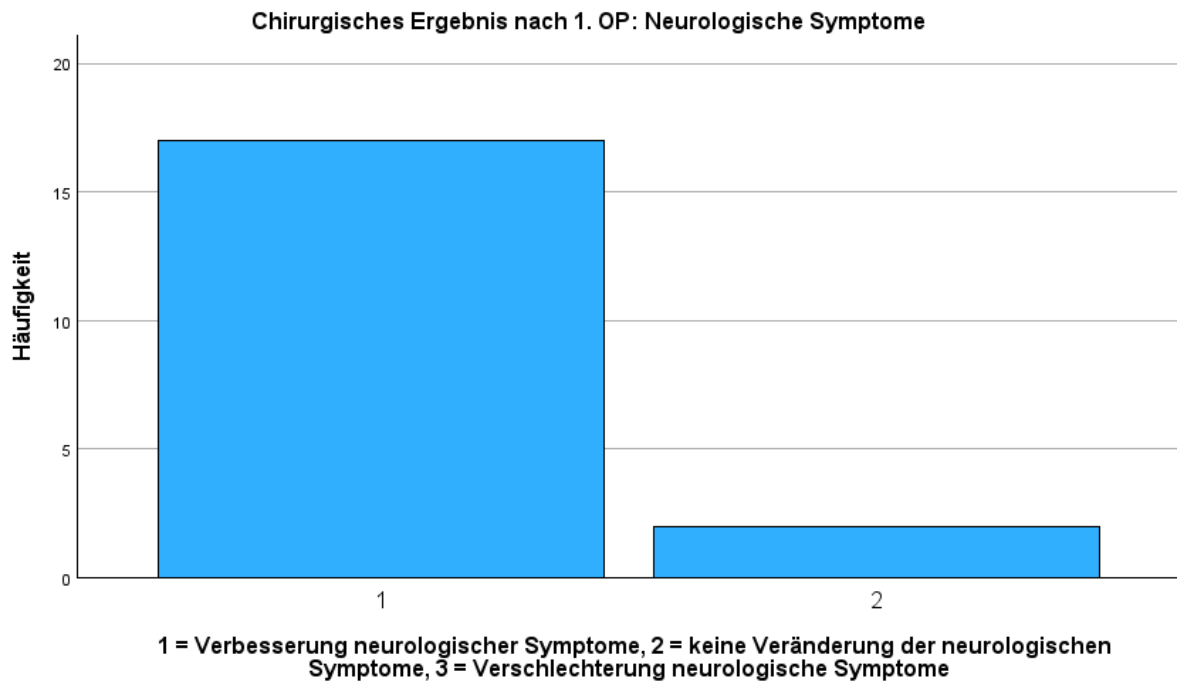


Abbildung 28: Ergebnis nach der ersten Operation – Parameter: Neurologischer Status

Nach der zweiten Operation berichteten alle 3 Patienten (6,8 %) von einer Verbesserung der neurologischen Funktion. Eine Verschlechterung der neurologischen Symptome wurde nicht vermerkt.

Der postoperative neurologische Status der Patienten zeigt unterschiedliche Verläufe. Nach der postoperativen Versorgung wiesen 28 Patienten (63,6 %) keinerlei neurologische Defizite auf. Bei 16 Patienten (36,4 %) bestanden jedoch weiterhin neurologische Einschränkungen.

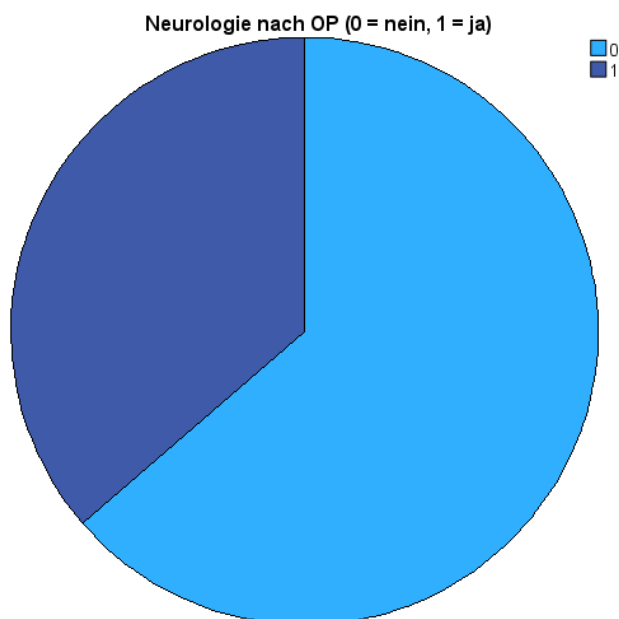


Abbildung 29: Neurologie postoperativ

Basierend auf der Frankel-Klassifikation erreichten 5 Patienten (11,4 %) postoperativ Grad C, 11 Patienten (25,0 %) wurden als Grad D eingestuft und die Mehrheit von 28 Patienten (63,6 %) entsprach Grad E.

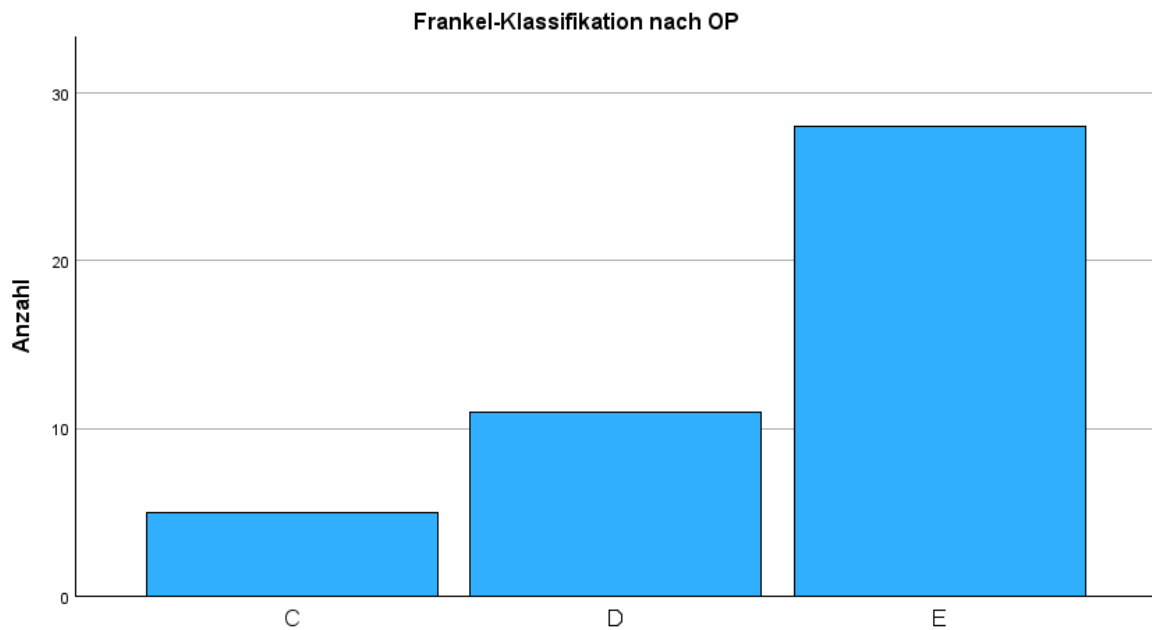


Abbildung 30: Frankel-Klassifikation postoperativ

#### 5.4.3.3 Postoperative Mobilität

Der postoperative Grad der Mobilität bei der Entlassung zeigt ein gemischtes Bild in Bezug auf die Notwendigkeit von Gehhilfen. Insgesamt waren 18 Patienten (40,9 %) sicher gehfähig und benötigten keine Unterstützung durch Hilfsmittel wie Rollatoren oder Rollstühle. Allerdings blieben 26 Patienten (59,1 %) bei der Entlassung auf solche Hilfsmittel angewiesen, um ihre Mobilität im Alltag sicherzustellen.

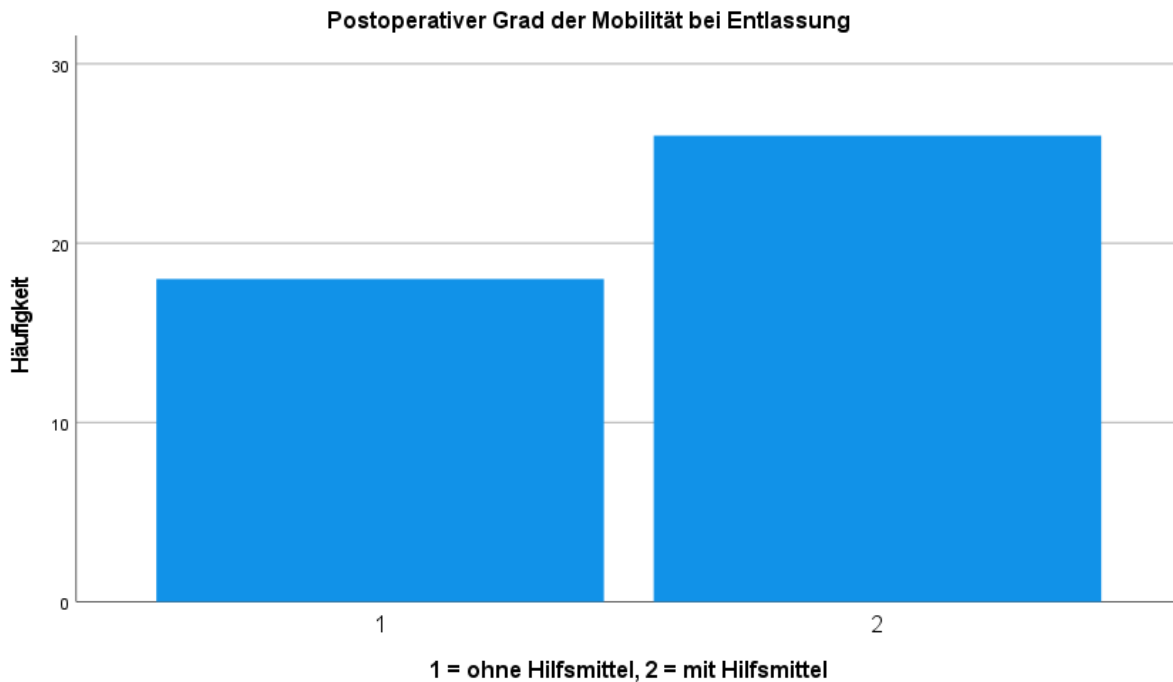


Abbildung 31: Postoperativer Grad der Mobilität bei Entlassung

#### 5.4.3.4 Postoperatives Komplikationsprofil

Eine detaillierte Analyse der allgemeinen postoperativen Komplikationen zeigt, dass es bei 18 der insgesamt 44 behandelten Patienten (40,9 %) zu postoperativen Komplikationen kam. Internistische Komplikationen traten bei insgesamt 9 Patienten (20,5 %) auf. Im Einzelnen handelte es sich um punktionswürdige Pleuraergüsse bei 5 Patienten (11,4 %), kardiopulmonale Dekompensationen bei 3 (6,8 %) und Lungenarterienembolie bei einem Patienten (2,3 %). Zudem wurden Infektionen, u. a. Pneumonien und Harnwegsinfektionen bei 5 Patienten (11,4 %) sowie Anämien bei 3 Patienten (6,8 %) festgestellt.

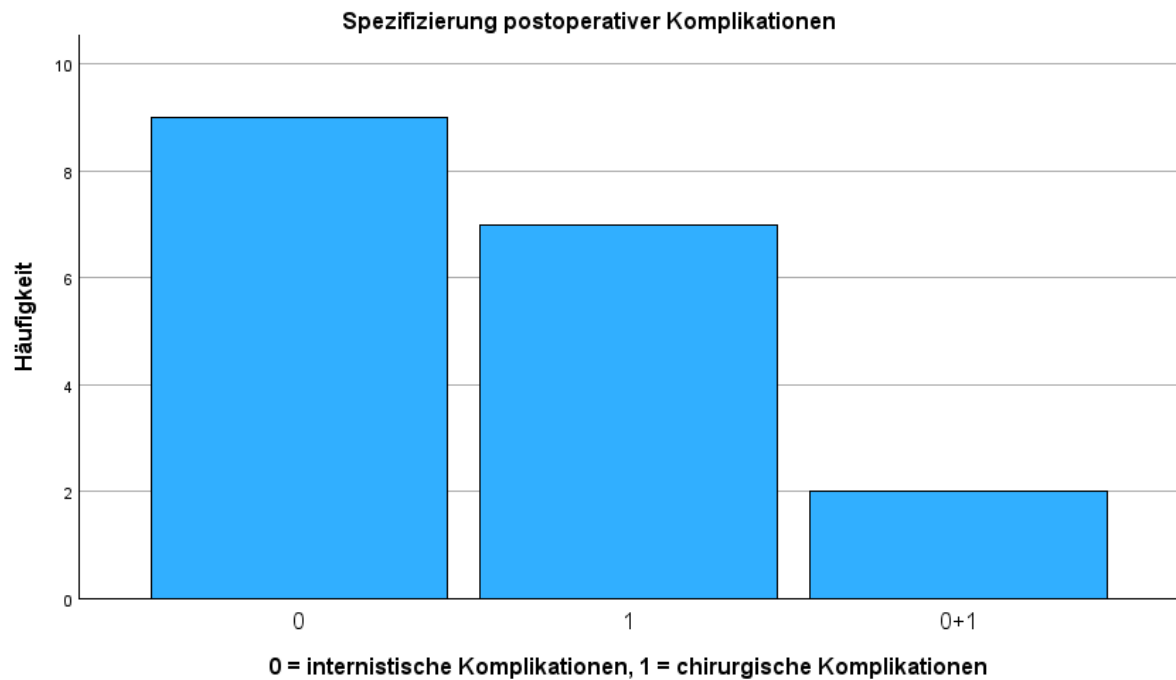


Abbildung 32: Spezifizierung postoperativer Komplikationen

Chirurgisch assoziierte Komplikationen traten bei 7 Patienten (15,9 %) auf, darunter Wundheilungsstörungen in drei Fällen (6,8 %), Schraubenfehlagen in weiteren drei Fällen (6,8 %), Schraubenlockerungen und Implantatsinterungen in jeweils zwei Fällen (4,5 %), eine Nachblutung (2,3 %) und eine Zementembolie (2,3 %).

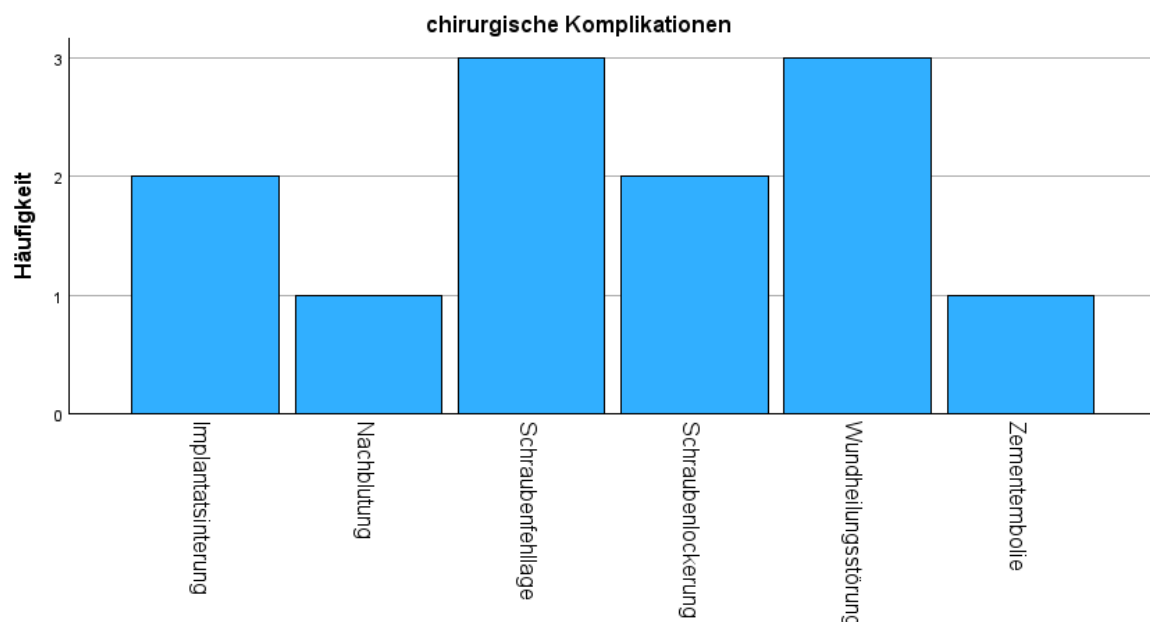


Abbildung 33: Spezifizierung chirurgischer Komplikationen

Von den oben genannten chirurgischen Komplikationen wurde jeder dieser Fälle – bis auf die Zementembolie – revidiert.

Alles in allem lassen die deskriptiven Ergebnisse darauf schließen, dass die chirurgische Versorgung der Wirbelkörperläsionen bei den betroffenen Patienten mit MM bzw. SP ein wichtiger Bestandteil zur Linderung der Schmerzen und zur Behandlung neurologischer Defizite und einer Wiederherstellung der Wirbelsäulenstabilität ist. Je nach Läsionslokalisierung und den spezifischen Bedürfnissen der Betroffenen wurde individuell eine Operationsstrategie ausgewählt.

## 5.5 Schließende Statistik

Im Folgenden wird das postoperative Outcome der Patienten mit Blick auf Schmerzreduktion, neurologische Funktionen, Komplikationen und Überlebenszeit analysiert. Um die Wirksamkeit der chirurgischen Interventionen beurteilen zu können, werden die Ergebnisse sowohl deskriptiv als auch mittels statistischer Tests dargestellt.

### 5.5.1 Schmerzreduktion

Bevor die Operationen stattfanden, war der Schmerzgrad bei 77,3 % der Patienten unterschiedlich. 50,0 % von ihnen berichteten nach der Intervention von einer deutlichen Schmerzreduktion. Bei 22,7 % konnte gar eine vollständige Schmerzlinderung erreicht werden. Somit war eine Verbesserung der präoperativen Schmerzen bei 94,1 % der Betroffenen möglich. Statistische Analysen zeigen eine signifikante positive Korrelation zwischen der SINS-Klassifikation und der Schmerzlinderung (Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient  $r = 0,429$ ,  $p = 0,011$ ,  $n = 34$ ). Anhand dieser Ergebnisse ist zu erkennen, dass niedrige Werte der SINS-Klassifikation in Verbindung mit einer stärkeren Schmerzreduktion stehen (siehe Tabelle 19 im Anhang). Jedoch gab es auch einen Patienten mit einem stabilen SINS-Score, der in der Analyse unterrepräsentiert war. Da es sich aber hier um eine geringe Fallzahl in dieser Kategorie handelt, wurde dieser in der statistischen Auswertung als vernachlässigbar betrachtet.

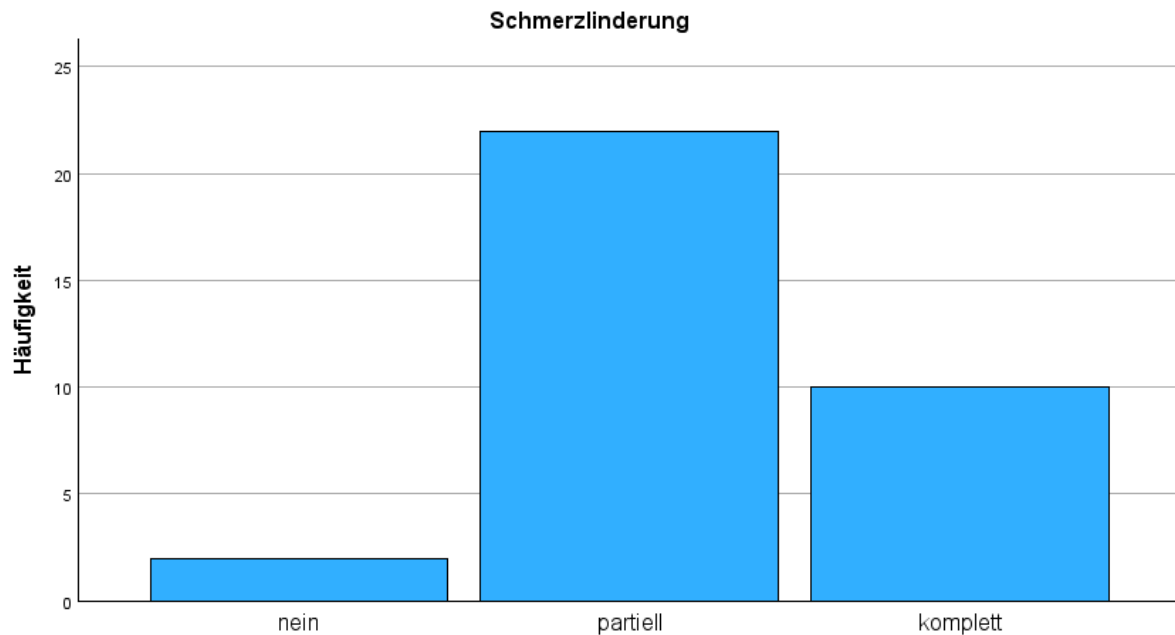


Abbildung 34: Schmerzlinderung nach operativer Versorgung

### 5.5.2 Neurologische Funktion

Von den 19 Patienten mit präoperativen neurologischen Defiziten erreichten 3 (6,8 %) eine vollständige und 14 Patienten (31,8 %) eine partielle Verbesserung. Bei 2 Patienten (4,5 %) blieb die Symptomatik unverändert. Die Wilcoxon-Analyse der Frankel-Klassifikation ergab, dass 63,2 % der Patienten eine Verbesserung der neurologischen Funktion erlebten, während 36,8 % keine Veränderung zeigten. Der Wilcoxon-Test ergab einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten ( $Z = -3,464$ ,  $p < 0,001$ ), was darauf hindeutet, dass die beobachteten Verbesserungen nicht zufällig sind. Allerdings zeigte die Korrelation zwischen der Linderung neurologischer Defizite und der SINS-Klassifikation keinen signifikanten Zusammenhang ( $r = 0,150$ ,  $p = 0,540$ ) (siehe die Tabellen 20, 21 und 22 im Anhang).

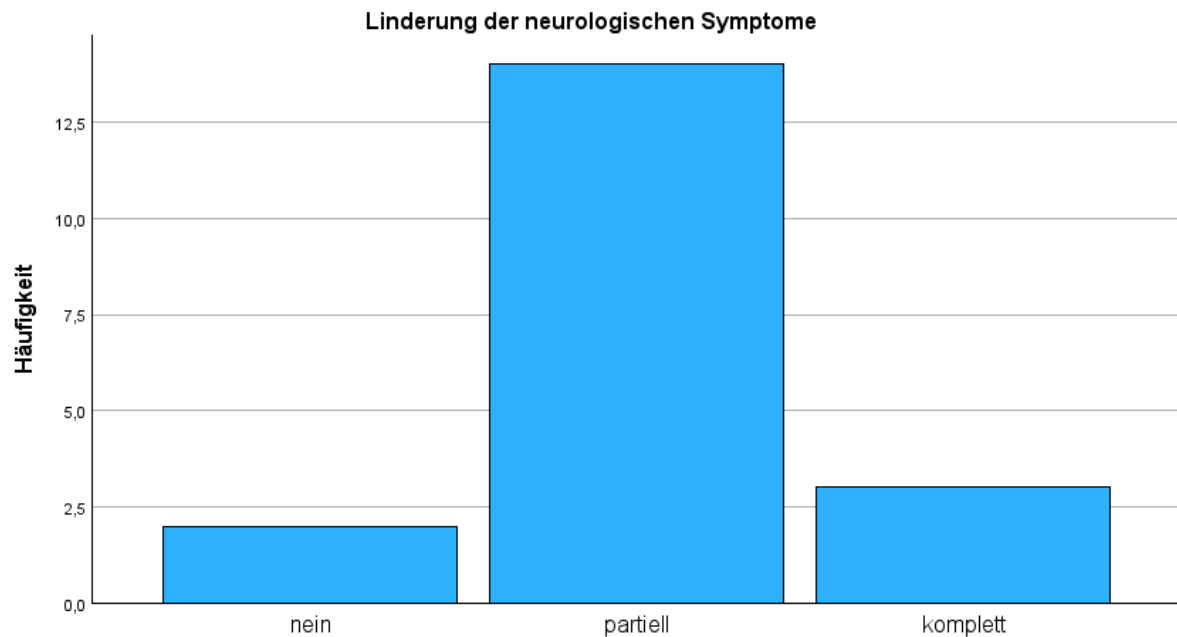


Abbildung 35: Linderung der neurologischen Symptome nach operativer Versorgung

### 5.5.3 Komplikationen

Die SINS-Klassifikation erwies sich als prädiktiver Faktor für postoperative Komplikationen. Hatten Patienten instabile Wirbelsäulensegmente, so bestand bei diesen 71,4 % ein signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen, während es bei Patienten mit potenziell instabilen Wirbelsäulensegmenten nur bei 20,8 % lag und bei Patienten mit stabilen Wirbelsäulensegmenten bei 50,0 %. Die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der SINS-Klassifikation und dem Auftreten von Komplikationen (Pearson-Chi-Quadrat-Wert  $\chi^2 = 9,601$ ,  $p = 0,008$ ). Ähnliche Signifikanzen wurden mit dem Likelihood-Quotienten ( $p = 0,007$ ) und dem Exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton ( $p = 0,009$ ) festgestellt (siehe Abbildung 23 im Anhang).

Auch bei chirurgischen Komplikationen konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Handelt es sich um instabile Patienten, wurde eine höhere Rate an chirurgischen Komplikationen (42,9 %) festgestellt. Bei potenziell instabilen Patienten traten diese nur bei 8,3 % auf. Stabil klassifizierte Patienten hingegen hatten eine Rate von 16,7 %. Auch hier bestätigten die Chi-Quadrat-Tests die Signifikanz ( $p = 0,038$ ) (siehe Tabelle 24 im Anhang).

### 5.5.4 Überlebenszeit

Von den Patienten, die während ihres Follow-ups und bei ihrem letzten Besuch gesehen wurden, erreichten 5 Patienten (11,4 %) eine komplette Remission ihrer Grunderkrankung. Bei 26 Patienten (59,1 %) konnte eine stabile Situation festgestellt werden. Eine progressive Verschlechterung der Erkrankung wurde bei 9 Patienten (20,5 %) beobachtet. Der Status von 4 Patienten (9,1 %) blieb bis zum Zeitpunkt der letzten Bewertung unbekannt.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte durchschnittliche Überlebenszeiten von 67,1 Monaten (instabil), 84,9 Monaten (potenziell instabil) und 28,0 Monaten (stabil). Insgesamt betrug die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten 80,7 Monate mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 63,3 bis 98,1 Monaten. Die Log-Rank-Tests (Mantel-Cox, Breslow und Tarone-Ware) zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ).

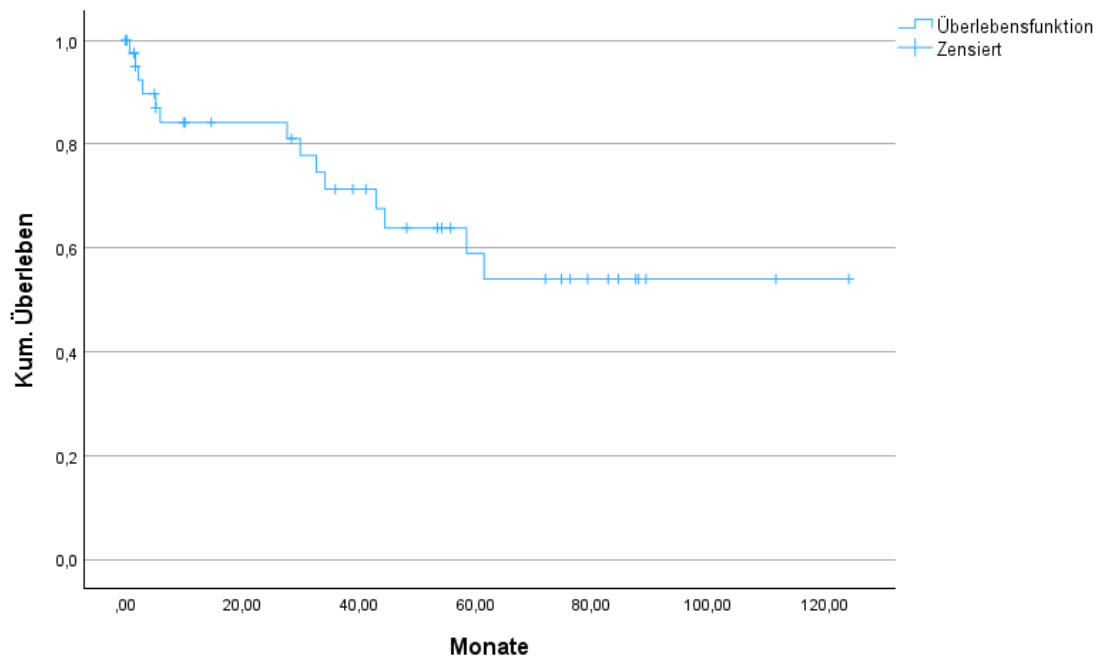


Abbildung 36: Gesamtüberleben in Monaten nach operativer Versorgung

Dennoch wiesen potenziell instabile Patienten die längste Überlebenszeit auf, gefolgt von instabilen und stabilen Patienten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die SINS-Klassifikation keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hat, obwohl Unterschiede in den Mittelwerten beobachtet wurden.

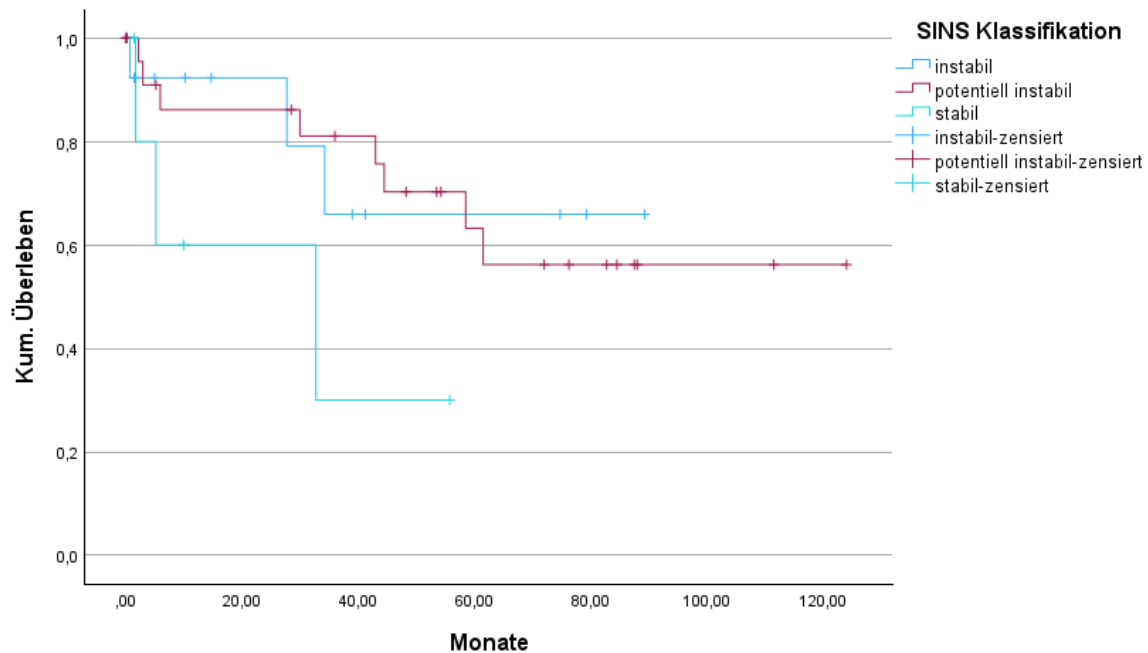


Abbildung 37: Überleben nach SINS-Klassifikation

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte durchschnittliche Überlebenszeiten von 67,1 Monaten (instabil), 84,9 Monaten (potenziell instabil) und 28,0 Monaten (stabil). Trotz dieser Unterschiede ergaben statistische Tests keine signifikante Korrelation zwischen der SINS-Klassifikation und der Überlebenszeit ( $p > 0,05$ ).

### Zusammenfassung

Die zusammengefassten Ergebnisse verdeutlichen, dass die chirurgische Therapie nicht nur zur Schmerzreduktion beitragen kann, sondern auch zur Verbesserung neurologischer Funktionen. Auch wenn die SINS-Klassifikation sich als prädiktiver Faktor für postoperative Komplikationen bewahrheitet hat, ist dies nicht der Fall für die Überlebenszeit. Die Daten heben eine präzise präoperative Stabilitätsbewertung zur Optimierung des Outcomes hervor.

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung des Studienvorhabens und Ziel der Diskussion

Das Multiple Myelom weist eine jährliche Inzidenz von 6 bis 8 pro 100 000 Einwohner auf, wodurch es zu den häufigsten hämatologischen Malignitäten in Deutschland zählt (1, 2, 13, 89). Aufgrund moderner Therapieansätze hat sich die mediane Lebenserwartung über die Jahre erhöht (13).

Auch wenn es Fortschritte in der Behandlung des MM bzw. SP gibt, bestehen nach wie vor Herausforderungen im Management der Wirbelsäulenläsionen (4). Eine eindeutige Eingruppierung der Patienten in eine radioonkologische oder chirurgische Therapie gestaltet sich angesichts der Heterogenität der Erkrankung in vielen Fällen herausfordernd (4). Noch gibt es keine klaren Leitlinien für ein optimales chirurgisches Management von MM- bzw. SP-Patienten der Wirbelsäule sowie zum Nutzen einer operativen Therapie hinsichtlich des Auftretens sekundärer Wirbelsäuleninstabilitäten (4).

Die vorliegende Studie untersucht die chirurgische Therapie instabiler und potenziell instabiler Läsionen des MM bzw. SP der Wirbelsäule und ihre Auswirkungen auf Schmerzlinderung, Funktionsverbesserung, Komplikationen, postoperative Phase und das Überleben. In dieser Diskussion werden die Ergebnisse der Studie im Kontext früherer Studien bewertet, die Wirksamkeit und die Sicherheit der chirurgischen Therapie analysiert, die postoperative Phase und das Überleben untersucht, das Patientenmanagement diskutiert, ferner Einschränkungen der Studie identifiziert und zukünftige Forschungsrichtungen aufgezeigt sowie Schlussfolgerungen für die klinische Praxis gezogen.

### 6.2 Vergleich mit früheren Studien und klinischer Erfahrung

Bereits durchgeführte Studien weisen ein breites Spektrum an chirurgischen Interventionen zur Behandlung von Wirbelsäulenläsionen bei Patienten mit MM auf. Je nach Tumorgroße, -ausbreitung und -lage reichen die Interventionen von minimal-invasiven Eingriffen – etwa der Vertebroplastie und der Kyphoplastie – bis hin zu umfangreichen chirurgischen Eingriffen wie der Dekompression und Stabilisierung mithilfe von Instrumentierung (1, 8). Auch bei einer so großen Auswahl an möglichen anwendbaren Techniken ist sich die Literatur weiterhin uneinig bezüglich einer Behandlungsempfehlung. Dies liegt an der Heterogenität der Patientenpopulation sowie der Variabilität der Läsionen.

Hauptziel der chirurgischen Behandlung skelettaler Läsionen in Verbindung mit dem MM ist die Erhaltung und Wiederherstellung der Funktionalität und Belastungsfähigkeit der betroffenen Knochenbereiche, die Minimierung des Leidens durch Schmerzen und damit die Verbesserung der Mobilität und Lebensqualität der Patienten (8). Auch wenn das MM oftmals

von unheilbarer Natur ist, so ist der Krankheitsverlauf oft von langer Dauer. Daher ist eine stabile und langanhaltende Rekonstruktion der Skelettstruktur zur vollständigen Genesung von erhöhter Wichtigkeit (2, 8).

Besteht bei MM-Patienten der Verdacht auf eine Wirbelsäulenbeteiligung, ist eine umgehende und umfassende Diagnostik ausschlaggebend. Akute neurologische Defizite benötigen eine rasche Bildgebung durch ein Notfall-MRT und/oder CT sowie eine Serologie für das MM (1, 8). Durch die Bildgebung kann die Ursache für Wirbelkörperkompressionen erkannt werden und es ist feststellbar, ob eine Knochen- oder Weichteilbeteiligung besteht (1). Anhand der Ergebnisse lässt sich ein individueller Behandlungsplan entwickeln, der von Dekompression und minimal-invasiver Stabilisierung bis hin zu systemischer Chemotherapie und lokaler Radiotherapie reichen kann (1).

Je nach Ausmaß der Tumordinfiltration, der Stabilität der Wirbelsäule und dem Vorhandensein neurologischer Symptome gibt es unterschiedliche chirurgische Behandlungen von Wirbelkörperfrakturen bei MM. Besteht eine ausgeprägte Tumordinfiltration in den Spinalkanal und eine inkomplette Ausfallsymptomatik, kann eine umgehende operative Dekompression oder eine bereits initiierte Strahlentherapie bei über 70 % der Myelompatienten zu einer neurologischen Befundverbesserung führen (1, 8, 76). Ist jedoch eine ausgedehnte Wirbelkörperdestruktion zu erkennen, wird oftmals eine dorsoventrale Stabilisierung notwendig sein. Dies findet oft durch eine zweizeitige Operation nach dorsaler Instrumentierung und ventralem Wirbelkörperersatz statt (8). Diese Studie verdeutlicht, dass die dorsale Stabilisierung mit Dekompression und Probeentnahme die am häufigsten durchgeführte chirurgische Methode bei der Erstoperation war, gefolgt von der Dekompression mit Biopsie. Dies betont die in der Literatur beschriebenen Ansätze, in denen die dorsale Stabilisierung als wirksame Methode zur Behandlung von Wirbelsäulenläsionen anerkannt ist (1, 8, 76). Zurückzuführen ist diese auf ihre Vorteile bezüglich der sofortigen Schmerzlinderung und die Wiederherstellung der Wirbelsäulenstabilität (1).

Die Verteilung der dekomprimierten Segmente – mit Schwerpunkt auf die Brustwirbelsäule, gefolgt von der Lendenwirbelsäule – stimmt mit den Erkenntnissen von Dürr et al. überein, die ebenfalls von einer höheren Inzidenz von Eingriffen in die Brust- und Lendenwirbelsäule im Vergleich zu anderen Wirbelsäulenabschnitten berichten (76).

Bestehen einfache Wirbelkörperdestruktionen, insbesondere in der Brust- und Lendenwirbelsäule, ist eine minimal-invasive Behandlung durch Ballonkyphoplastien (BKP) möglich (1, 2, 8, 13). Dieses Verfahren hat sich als sichere und wirksame Methode zur Behandlung erwiesen (13). Dadurch kann die Wiederaufrichtung und Stabilisierung des Wirbelkörpers gewährleistet werden (8). Die Behandlung zeigt im Vergleich zur Vertebroplastie (VP) eine äquivalente Schmerzkontrolle, dennoch ist sie wirksamer bei der Wiederherstellung

der Wirbelhöhe und der Korrektur von kyphotischen Deformitäten (13). Zusätzlich zeigt die BKP eine vergleichbare Inzidenz von benachbarten Wirbelbrüchen (13). Zwar folgen auf die BKP im Vergleich zur VP weniger Zementextrusionen, jedoch kommt es nicht zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der klinisch relevanten Komplikationsrate, die in beiden Gruppen äußerst niedrig ist (13). Bestehen keine medizinischen Kontraindikationen, wird den Betroffenen mit signifikanten, durch Wirbelkörperkompressionsfrakturen verursachten Schmerzen eine frühe BKP innerhalb von vier bis acht Wochen empfohlen (1, 13). Hier ist es wichtig darzulegen, dass lediglich ein Patient in unserer Kohorte mittels Ballonkyphoplastie an der Brustwirbelsäule operativ versorgt wurde, was im Vergleich zu anderen Operationstechniken eine unterrepräsentative Rolle spielt.

Die durchschnittliche Operationsdauer von 191 Minuten bei der ersten und 210 Minuten bei der zweiten Operation war ein wenig länger als in der Studie von Quidet et al. (4). Dies deckt sich mit der aktuellen Literatur, die die breite Spanne in der Operationsdauer aufgrund der Komplexität der Eingriffe und den individuellen Patientenmerkmalen betont (4).

Auch der stationäre operationsassoziierte Krankenhausaufenthalt dauerte mit durchschnittlich 14 Tagen länger als in der Studie von Quidet et al. (4). Grund hierfür könnten die Notwendigkeit einer intensiveren postoperativen Überwachung oder zusätzliche Pflegebedürfnisse von Patienten sein. Aber auch soziokulturelle gesundheitspolitische Unterschiede sollten nicht außer Acht gelassen werden.

### 6.2.1 Schmerzlinderung

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die operative Therapie bei 94,1 % der Patienten mit präoperativen Schmerzen zu einer zumindest teilweisen Linderung führte. 50,0 % von ihnen erfuhren eine deutliche, jedoch unvollständige Schmerzreduktion, während 22,7 % nach der Operation schmerzfrei waren. Dürr et al. berichteten, dass von 27 Patienten, die aufgrund eines SP oder MM operativ behandelt wurden, 26 eine Schmerzlinderung erfuhren (76).

Diese Ergebnisse bestätigen die Effektivität der chirurgischen Intervention zugunsten der Schmerzlinderung – ein wichtiger Aspekt für das Wohlbefinden und die verbesserte Lebensqualität der Patienten. Dies spiegelt sich auch in anderen Arbeiten wider, die gleichermaßen von diesem positiven Effekt berichten. Es gibt dabei Studien, die von einer starken Schmerzlinderung nach einer Operation sprechen, andere wiederum geben nur einige moderate bis unvollständige Verbesserungen an (4, 90, 91).

Oftmals ist eine chirurgische Stabilisierung bei mechanischen Schmerzen durch Wirbelsäulenläsionen wirksamer im Vergleich zu einer langfristigen Analgetikatherapie; sie kann sowohl die Schmerzreduktion als auch die funktionelle Verbesserung fördern (92). Studien zeigen, dass Patienten, die sowohl chirurgisch als auch mit Strahlentherapie

behandelt wurden, eine längere symptomfreie Zeit und eine geringere Rückfallrate hatten als jene, die nur bestrahlt wurden, was eine stärkere interdisziplinäre Einbindung der Wirbelsäulenchirurgie nahelegt (92).

Eine aufschlussreiche Beobachtung ist der signifikante Zusammenhang zwischen dem präoperativen Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) und der Schmerzlinderung ( $r = 0,429$ ,  $p = 0,011$ ). Patienten, die niedrige SINS-Werte aufwiesen, zeigten eine stärkere Schmerzlinderung, was darauf hindeutet, dass eine frühzeitige Intervention bei weniger ausgeprägter Instabilität zu besseren Ergebnissen führt. Ein wichtiges Ziel bleibt aber weiterhin – unabhängig von der erwarteten Schmerzreduktion – die Stabilisierung der Wirbelsäule, damit die biomechanische Integrität und die langfristige Funktionalität gewährleistet sind.

### 6.2.2 Linderung des neurologischen Defizits

Von 19 Patienten mit präoperativen neurologischen Defiziten zeigten 89,5 % eine Besserung nach der Operation, wobei 15,8 % eine vollständige Wiederherstellung und 73,7 % eine teilweise Verbesserung der neurologischen Funktionen erreichten. Dies verdeutlicht den Stellenwert chirurgischer Interventionen bei der Behandlung von neurologischen Kompressionen durch Wirbelsäulenläsionen. Werden die Ergebnisse mit Blick auf die neurologischen Funktionen betrachtet, gibt es zwischen den bisherigen Studien starke Unterschiede. So berichten einige von dramatischen Verbesserungen, während die Resultate anderer eher bescheiden waren (1, 4, 71, 74, 81, 90, 91, 93-97).

Die Analyse der Frankel-Klassifikation vor und nach der Operation zeigte signifikante Verbesserungen. Vor der Operation waren 27,3 % der Patienten in Grad C, 13,6 % in Grad D und 56,8 % in Grad E eingestuft. Nach der Operation stieg der Anteil der Patienten in Grad E auf 63,6 %, während kein Patient mehr in Grad B verblieb. Diese Verlagerung zeigt eine deutliche Verbesserung der Rückenmarksfunktionen und betont die Effektivität der chirurgischen Therapie bei der Reduktion neurologischer Defizite. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Quidet et al. überein. Auch diese Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der operative Eingriff nicht zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes führte (4).

Jedoch zeigt die SINS-Klassifikation keine signifikante Korrelation mit der neurologischen Besserung ( $r = 0,150$ ,  $p = 0,540$ ). Dies kann darauf hinweisen, dass Faktoren wie Dauer und Schwere der neurologischen Kompression oder auch der Zeitpunkt der Intervention einen größeren Einfluss auf das neurologische Outcome haben könnten, als bisher angenommen wurde.

### 6.2.3 Postoperative Mobilität

Neben der Schmerzlinderung und der Verbesserung der neurologischen Funktion ist auch die postoperative Mobilisierung ein entscheidender Indikator für den Erfolg der chirurgischen Therapie. Die postoperative Mobilität zeigt ein gemischtes Bild in Bezug auf die Notwendigkeit von Gehhilfen. Insgesamt waren 18 Patienten (40,9 %) sicher gehfähig und benötigten keine Unterstützung durch Hilfsmittel wie Rollatoren oder Rollstühle. Allerdings blieben 26 Patienten (59,1 %) bei der Entlassung auf solche Hilfsmittel angewiesen, um ihre Mobilität im Alltag sicherzustellen. Denaro et al. berichteten, dass 14 von 22 zuvor nicht gehfähigen Patienten nach der Operation ihrer Mobilität wiedererlangten. Insgesamt konnten 77 % postoperativ wieder gehen (94). Da in dieser Studie jedoch ausschließlich die postoperative Mobilität erfasst wurde, fehlt ein direkter Vergleich zur präoperativen Funktionalität.

Diese Ergebnisse veranschaulichen den möglichen positiven Effekt einer operativen Stabilisierung der Wirbelsäule, da diese in den meisten Fällen zumindest zu einer partiellen Wiederherstellung oder Erhaltung der Mobilität beiträgt. Anfangs ist oftmals aufgrund von Schmerzen oder einer vorübergehenden Einschränkung eine zeitweise Verschlechterung der Mobilität zu erwarten und dies kann zur erzwungenen Nutzung von Hilfsmitteln führen. Nichtsdestotrotz zeigt die langfristige Mobilitätserhaltung den Stellenwert der chirurgischen Therapie in Kombination mit einer gezielten Rehabilitation und Physiotherapie.

Die Diskussion über den chirurgischen Erfolg bei der Behandlung von Wirbelkörperfrakturen in Zusammenhang mit MM oder SP muss jedoch über die unmittelbaren Ergebnisse hinausgehen und auch die langfristigen Auswirkungen berücksichtigen. Die vorgeschlagenen Kriterien zur Bewertung des Erfolgs einer Operation, die die Schmerzlinderung, die Gehfähigkeit, die Wirbelsäulenstabilität und die Morbidität umfassen, bieten einen ganzheitlichen Ansatz zur Bewertung des Behandlungsergebnisses. Es muss betont werden, dass der Erfolg der chirurgischen Interventionen aber auch auf andere Faktoren angewiesen ist. Diese sind das Krankheitsstadium, die Art und das Ausmaß der Wirbelsäulenbeteiligung, die vorangegangene Chemotherapie und/oder Strahlentherapie und die allgemeine Gesundheit des Betroffenen. Daher ist es dringend notwendig, eine multidisziplinäre Entscheidungsfindung mit Rücksicht auf die individuellen Bedürfnisse und Risiken der jeweiligen Patienten durchzuführen.

Im Großen und Ganzen sprechen die vorliegenden Daten für die chirurgische Therapie von Wirbelkörperfrakturen bei MM bzw. SP. Findet eine umfassende Bewertung des Behandlungserfolges und eine individualisierte Behandlungsstrategie statt, ist eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und des Funktionserhalts bei den Patienten möglich. Nichtsdestotrotz muss weitere Forschung betrieben werden, damit das Verständnis für die

optimalen Behandlungsmethoden und die entsprechenden langfristigen Auswirkungen vertieft werden kann.

### 6.3 Komplikationen der chirurgischen Therapie

Häufig können medizinische oder chirurgische Komplikationen auftreten; diese sind aber in den wenigsten Fällen schwerwiegend oder sogar lebensbedrohlich (4, 71, 91, 94, 98). Von den 44 behandelten Patienten entwickelten 18 (40,9 %) postoperative Komplikationen, während 26 Patienten (59,1 %) komplikationsfrei blieben. Bei der Analyse der Komplikationen wurde zwischen internistischen und chirurgischen unterschieden. Internistische Komplikationen traten bei 9 Patienten (20,5 %) sowohl auf der Normal- als auch auf der Intensivstation auf. Zu den häufigsten internistischen Komplikationen zählten Pleuraergüsse, kardiopulmonale Dekompensation, Lungenarterienembolien sowie Infektionen wie Pneumonien und Harnwegsinfektionen.

Es besteht insbesondere in den ersten vier Monaten ein erhöhtes Infektionsrisiko. Dies wird verursacht durch das bereits fortgeschrittene Alter, durch die krankheitsbedingte Immunschwäche, durch vorhandene Begleiterkrankungen sowie Toxizitäts-assoziierte Therapien. Dadurch kommt es nicht nur zu einer signifikanten Herausforderung, es stellt auch die häufigste Todesursache bei den Betroffenen dar (2, 98-100). Das Risiko einer bakteriellen, viralen und fungalen Infektion ist somit erhöht, weshalb eine aggressive antimikrobielle Prophylaxe und eine sorgfältige Überwachung essenziell sind.

Demgegenüber wurden chirurgische Komplikationen bei lediglich 7 Patienten (15,9 %) festgestellt. Dabei handelte es sich u. a. um Wundheilungsstörungen (6,8 %), Schraubenfehlagen (6,8 %), Schraubenlockerungen (4,5 %), Implantatsinterungen (4,5 %) sowie eine Nachblutung (2,3 %).

Die statistische Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stabilität der Wirbelsäule gemäß der SINS-Klassifikation und dem Auftreten postoperativer chirurgischer Komplikationen ( $p = 0,035$ ). Lag bei den Patienten eine instabile Läsion vor, bestand ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen im Vergleich zu Patienten mit einer potenziell instabilen oder stabilen Läsion. Von den Patienten in der Gruppe ‚instabil‘ entwickelten 42,9 % chirurgische Komplikationen, während in der Gruppe ‚potenziell instabil‘ nur 8,3 % betroffen waren. In der Gruppe ‚stabil‘ traten bei 16,7 % chirurgische Komplikationen auf.

Zusätzlich wurde bei 41 Patienten der Zusammenhang zwischen dem ASA-Status und postoperativen Komplikationen untersucht. Bei den dokumentierten ASA-Werten hatten 18 Patienten ASA-2 (38,9 % mit Komplikationen), 22 ASA-3 (40,9 %) und ein Patient ASA-4 (100 %). Zwar war ein Trend zu höheren Komplikationsraten in Zusammenhang mit steigendem ASA-Status zu erkennen, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant. Da eine

zu geringe Stichprobengröße vorliegt – insbesondere bei ASA-4 – sowie eine niedrige Zellfrequenz, ist die Aussagekraft zu gering, was weitere Untersuchungen in größeren Studien erforderlich macht.

Laut Quidet et al. sind Patienten mit einem niedrigen ISS-1-Myelom, was vergleichbar mit niedrigeren ASA-Werten ist, im Normalfall gesundheitlich stabiler und erleiden seltener chirurgische Komplikationen. Auch eine langsame Progression der Wirbelsäulenbeteiligung bei weniger aggressiven Verlaufsformen scheint zu langfristig besseren operativen Ergebnissen zu führen in Hinblick auf Stabilität, Schmerzlinderung und neurologische Funktionen. Somit scheint dies ein prognostischer Faktor für eine höhere Erfolgsquote zu sein (4).

Weitere Herausforderungen mit Komplikation stellt das erhöhte Risiko eines außerordentlichen Blutverlusts während des operativen Eingriffs dar (8, 101). In dieser Studie ist die Variabilität des Blutverlusts – mit einem Durchschnitt von 1345 ml bei 19 Patienten und einer Spanne von 300 bis 4500 ml – deutlich zu erkennen. Diese Zahlen verdeutlichen die technischen Schwierigkeiten und das potenzielle Risiko für die Patienten.

Die hohe Variabilität kann durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden. Mögliche Faktoren sind dabei der spezifische Frakturtyp, die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper, die chirurgische Technik und die individuelle Patientenphysiologie. Auch in der Literatur wird die Variabilität des Blutverlusts bei Wirbelsäuleneingriffen, insbesondere bei Patienten mit MM, immer wieder deutlich (102, 103). Auch die dadurch erhöhte Wahrscheinlichkeit für Transfusionen bringt Risiken und Nebenwirkungen mit sich, etwa transfusionsassoziierte akute Lungenschäden, Volumenüberladung und Infektionsrisiken (102). Vor dem Hintergrund einer wachsenden Anzahl von Wirbelsäulenoperationen und längerer Operationsdauer bei komplexen Eingriffen ist ein erhöhter Blutverlust kein seltener Anblick (102). Ein Grund hierfür ist auch, dass Wirbelkörperläsionen des Multiplen Myeloms oft stark durchblutet sind (104). Um das Risiko von erhöhtem Blutverlust und den Bedarf an Blutprodukten zu minimieren, stehen verschiedene perioperative Strategien zur Verfügung. Eine Möglichkeit ist es, den Hämoglobinwert vor der Operation zu optimieren, damit auf Bluttransfusionen eher verzichtet werden kann. Auch intraoperativ wäre zu versuchen, dem entgegenzuwirken. Antifibrinolytika wie Tranexamsäure, aber auch intraoperative Blutspartechniken wie die kontrollierte Hypotension oder der Einsatz von Cell-Saver-Systemen können den Blutverlust reduzieren (102).

#### 6.4 Langzeitprognose und Überleben

Die Untersuchung der Langzeitprognose und der Überlebensrate nach der chirurgischen Therapie von Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit MM bzw. SP ist ein wichtiges Thema im

Bereich der Onkologie und der Wirbelsäulenchirurgie. Dennoch gibt es in der aktuellen Literatur nicht ausreichend Daten zur Korrelation der Therapie von Knochenläsionen und dem Gesamtüberleben bei Patienten mit MM, auch wenn Knochenläsionen als häufige Komplikation gelten (11, 105). Oft liegt der Fokus bei aktuellen Studien eher auf den kurzfristigen Ergebnissen. Dadurch ist jedoch die umfassende Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit chirurgischer Interventionen eingeschränkt (4). Langzeitstudien wären hier jedoch von großer und entscheidender Bedeutung, um die dauerhafte Nachhaltigkeit der Behandlungsergebnisse zu evaluieren und somit auch die langfristige Patientenversorgung ausschlaggebend zu optimieren.

Von den Patienten, die während ihres Follow-ups und bei ihrem letzten Besuch untersucht wurden, erreichten 5 (11,4 %) eine komplette Remission ihrer Grunderkrankung. Bei 26 Patienten (59,1 %) konnte eine stabile Situation festgestellt werden, während bei 9 (20,5 %) eine progressive Verschlechterung der Erkrankung beobachtet wurde. Der Status von 4 Patienten (9,1 %) blieb bis zum Zeitpunkt der letzten Bewertung unbekannt. Die chirurgische Intervention erwies sich als effektive Methode zur Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere hinsichtlich der Schmerzreduktion und der Behandlung neurologischer Symptome.

Die Kaplan-Meier-Analyse illustriert das Gesamtüberleben des untersuchten Kollektivs nach operativer Versorgung. Das Überleben wurde in Monaten gemessen und bis zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten Follow-ups aktualisiert, um eine möglichst präzise Darstellung der Überlebensdynamik zu gewährleisten. Von den 44 Patienten wurden insgesamt 14 Todesfälle dokumentiert. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach der Operation betrug 80,7 Monate (95 %-Konfidenzintervall: 63,3 bis 98,1 Monate). Dies spiegelt auch die von Zadnik et al. berichtete mediane Überlebenszeit wider, die nach einer operativen Versorgung 79,6 Monate betrug (71).

Weiterhin hat eine Studie dargelegt, dass MM-Patienten mit Frakturen ein signifikant höheres Sterberisiko im Vergleich zu Patienten ohne Frakturen aufzeigen. Dies verdeutlicht die Unverzichtbarkeit einer frühzeitigen Prävention und einer gezielten Behandlung von Knochenläsionen bei MM-Patienten (106).

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unterschiedliche durchschnittliche Überlebenszeiten für instabile (67,1 Monate), potenziell instabile (84,9 Monate) und stabile Patienten (28,0 Monate, Median 32,8 Monate). Doch diese Unterschiede führten bei den statistischen Tests zu keiner signifikanten Korrelation zwischen der SINS-Klassifikation und der Überlebenszeit ( $p > 0,05$ ).

Somit hat die Kaplan-Meier-Analyse verdeutlicht, dass Patienten mit potenziell instabiler Wirbelsäule durchschnittlich die längste Überlebenszeit aufwiesen, gefolgt von Patienten mit

instabiler Wirbelsäule. Die kürzeste Überlebenszeit gab es somit bei stabilen Patienten. Nichtsdestotrotz konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Damit die Ergebnisse bewertbar sind, müssen erweiterte Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden.

## 6.5 Einschränkungen der Studie und zukünftige Forschungsrichtungen

Insbesondere im Bereich der chirurgischen Therapie von Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit MM oder SP ist die kontinuierliche Verbesserung der medizinischen Forschung und der Behandlungsmethoden von großer Wichtigkeit. Werden die genannten Einschränkungen in aktuellen Studien betrachtet, lassen sich daraus wichtige Schlüsse ziehen in Bezug auf potenzielle Verbesserungen und zukünftige Forschungsrichtungen.

Aufgrund der oftmals geringen Stichprobengröße in zahlreichen Studien in diesem speziellen Kontext lassen sich die Forschungsergebnisse eher weniger verallgemeinern. Dies minimiert somit die statistische Aussagekraft und die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf eine breitere Patientenpopulation. Bezüglich der hier durchgeführten Studie ist zu beachten, dass sie monozentrisch und retrospektiv durchgeführt wurde. So bestand ein Selektionsbias, wodurch nur Patienten einbezogen wurden, die sich einer Operation unterzogen hatten und deren Allgemeinzustand für diese Behandlung als geeignet gesehen wurde. Durch eine größere, multizentrische Studie könnte diese Einschränkung überwunden werden, was zu repräsentativeren Daten führen dürfte, die ihrerseits eine solide Grundlage für zuverlässige Schlussfolgerungen bilden sollten.

Weiter ist der Mangel an Langzeitdaten eine nennenswerte Einschränkung. Oftmals konzentrieren sich die Studien nur auf kurzfristige Ergebnisse, wodurch das Verständnis der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der chirurgischen Intervention fehlt. Diese Studien sind jedoch notwendig, um die Nachhaltigkeit der Behandlungsergebnisse zu bewerten und die Patientenversorgung langfristig zu optimieren.

Auch die Heterogenität der Behandlungsprotokolle behindert den Vergleich und die Bewertung unterschiedlicher chirurgischer Ansätze. Die Variabilität kann die Wahl der optimalen Behandlungsstrategie erschweren und Unsicherheiten hervorrufen. Durch die Standardisierung der Behandlungsprotokolle könnte die Vergleichbarkeit erhöht und die Entwicklung evidenzbasierter Richtlinien bestärkt werden.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Untersuchung besteht darin, dass keine standardisierten Messverfahren zur systematischen Erfassung der Schmerzintensität herangezogen wurden. Dies erschwert eine detaillierte Analyse der Schmerzverläufe vor und nach der operativen Behandlung sowie eine fundierte Bewertung der Schmerzreduktion als zentraler Faktor für die Verbesserung der Lebensqualität.

Die genannten Faktoren zeigen, dass mehrere Ansätze in der zukünftigen Forschung notwendig sind: Zum einen kann die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) mit ausreichend großen Stichproben die Evidenzbasis stärken und fundierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit chirurgischer Interventionen generieren. Zum anderen sollten Lebensqualitätsmessungen in zukünftige Studien einbezogen werden. Durch die Anwendung standardisierter Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität könnte ein umfangreiches Verständnis des Therapieerfolges entstehen und die Patientenzentriertheit der Forschung gefördert werden.

## 7 Zusammenfassung

Das MM ist eine bösartige Erkrankung der Plasmazellen, die häufig mit knochenzerstörenden Prozessen einhergeht und die Schmerzen, pathologische Frakturen und neurologische Defizite verursachen kann (13, 72, 89). Dabei spielt die chirurgische Therapie eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Behandlung instabiler oder potenziell instabiler Wirbelkörperfrakturen wie auch bei drohender oder bestehender neuraler Kompression.

Durch die vorliegende Arbeit konnte die Bedeutung der chirurgischen Therapie bei MM-assoziierten Wirbelsäulenläsionen verdeutlicht werden, da sie bei der Mehrheit der behandelten Fälle zu einer signifikanten Schmerzlinderung und Verbesserung neurologischer Defizite führte. Ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen SINS-Wert und der postoperativen Schmerzreduktion verdeutlicht die Bedeutung einer präzisen Einschätzung der spinalen Instabilität bei der Therapieplanung. Zwar kann es bei der chirurgischen Stabilisierung zu Beginn zu Einschränkungen durch postoperative Schmerzen kommen, auf lange Sicht führt dies aber oftmals zu einer Wiederherstellung oder Erhaltung der Mobilität.

Bei ca. 16 % der Fälle kam es zu postoperativen Komplikationen; selten waren diese jedoch schwerwiegend und konnten auch in allen Fällen erfolgreich behandelt werden. Dadurch wird die Effektivität eines multidisziplinären peri- und postoperativen Managements verdeutlicht, wodurch auch die rechtzeitige Fortsetzung der Systemtherapie ermöglicht wurde.

Auch wenn die Ergebnisse der Studie aussichtsreich erscheinen, sind Limitationen zu erkennen. Dies ist der Fall bei der Stichprobengröße, der monozentrischen, retrospektiven Datenerhebung und beim Fehlen standardisierter Instrumente zur Messung von Lebensqualität und Schmerzintensität. Zusätzlich schränkt die kurze Nachbeobachtungszeit die Bewertung langfristiger Therapieeffekte ein.

Zusammenfassend betont diese Arbeit die essenzielle Rolle der chirurgischen Therapie bei MM-assoziierten Wirbelsäulenläsionen. Die Resultate zeigen, wie die klinische Entscheidungsfindung und die Versorgung der Patientengruppe verbessert werden können. Jedoch sind weiterhin Studien mit größeren Kollektiven, längeren Follow-up-Perioden und standardisierten patientenorientierten Messmethoden notwendig, um die Langzeitwirkung chirurgischer Interventionen umfassender evaluieren zu können.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Osterhoff G, Kreinest M, Kuhnt T, Pohlenz C, Muller-Broich J, Rollig C, et al. Management of Pathological Thoracolumbar Vertebral Fractures in Patients With Multiple Myeloma: Multidisciplinary Recommendations. *Global Spine J.* 2023;13(1\_suppl):85S-93S.
2. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom Leitlinienprogramm Onkologie2022 [Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples\\_Myelom/LL\\_Multiples\\_Myelom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf)].
3. Zijlstra H, Wolterbeek N, Ponds NHM, Koene HR, Terpstra WE, Delawi D, et al. The incidence of vertebral compression fractures and spinal instability in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Orthop.* 2023;38:62-7.
4. Quidet M, Zairi F, Boyle E, Facon T, Vieillard MH, Machuron F, et al. Evaluation of the Relevance of Surgery in Patients with Multiple Myeloma Harboring Symptomatic Spinal Involvement: A Retrospective Case Series. *World Neurosurg.* 2018;114:e356-e65.
5. Bernhard Wörmann CD, Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Eberhard Gunsilius, Martin Kortüm, Nicolaus Kröger, Heinz Ludwig, Lars-Olof Mügge, Ralph Naumann, Ron Pritzkeleit, Christoph Röllig, Christof Scheid, Christian Taverna, Katja Weisel, Florian Weißinger. Multiples Myelom Onkopedia2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#ID0EWE>].
6. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-6.
7. Zarghooni K, Hopf S, Eysel P. [Management of osseous complications in multiple myeloma]. *Internist (Berl).* 2019;60(1):42-8.
8. Kehrer M, Koob S, Kehrer A, Wirtz DC, Schmolders J. Multiple Myeloma - Current Standards in Surgical Treatment. *Z Orthop Unfall.* 2019;157(2):164-72.
9. Zhang Y, Zheng H, Wang F, Zhang L, Zhang Y, Liu X, et al. Percutaneous vertebroplasty combined with chemotherapy in the treatment of multiple myeloma patients with vertebral compression fractures. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(18):2242-4.
10. Dürr HR, Kühne JH, Hagena FW, Moser T, Refior HJ. Surgical treatment for myeloma of the bone. A retrospective analysis of 22 cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997;116(8):463-9.
11. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.
12. Akao K, Ishida Y, Kamada S, Sekine S, Ohseto K. Two cases of low back pain of unknown etiology diagnosed as multiple myeloma. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023;11:2050313X231187682.
13. Eseonu KC, Panchmatia JR, Streetly MJ, Grauer JN, Fakouri B. The role of Vertebral Augmentation Procedures in the management of vertebral compression fractures secondary to multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 2022.
14. Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten - Multiples Myelom 2022 [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples\\_myelom\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html)].
15. Mikulasova A, Wardell CP, Murison A, Boyle EM, Jackson GH, Smetana J, et al. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica.* 2017;102(9):1617-25.
16. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica.* 2014;99(6):984-96.

17. Bergsagel PL, Chesi M. V. Molecular classification and risk stratification of myeloma. *Hematol Oncol.* 2013;31 Suppl 1(0 1):38-41.
18. Mitchell JS, Li N, Weinhold N, Forsti A, Ali M, van Duin M, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma. *Nat Commun.* 2016;7:12050.
19. Landgren O, Linet MS, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Goldin LR. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3095-8.
20. Kleinstern G, Larson DR, Allmer C, Norman AD, Muntiferling G, Sinnwell J, et al. Body mass index associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) progression in Olmsted County, Minnesota. *Blood Cancer J.* 2022;12(4):67.
21. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412-7.
22. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011;48(1):4-12.
23. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood.* 2000;96(6):2037-44.
24. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:373-6.
25. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica.* 2012;97(11):1761-7.
26. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
27. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
28. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM.* 2007;100(10):635-40.
29. Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(3):392-400.
30. Visram A, Cook J, Warsame R. Smoldering multiple myeloma: evolving diagnostic criteria and treatment strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):673-81.
31. Dupuis MM, Tuchman SA. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther.* 2016;9:7583-90.
32. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(4):278-88.
33. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* 2017;7(8):e599.
34. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(22):E1221-9.
35. SINS Klassifizierung (Spinal Instability Neoplastic Score) 2022 [Available from: <https://www.ars-neurochirurgica.com/scores-und-klassifikationen/sins-klassifizierung-spinal-instability-neoplastic-score>].
36. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
37. Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, Cohen A, Vogl DT, Stadtmauer EA, et al. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia.* 2015;29(3):751-3.

38. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia*. 2013;27(4):947-53.
39. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;365(5):474-5.
40. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2001;68(4):269-75.
41. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941-6.
42. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(12):2402-3.
43. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Lopez Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438-47.
44. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. *Blood*. 2017;130(13):1507-13.
45. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):589-97.
46. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-e68.
47. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-89.
48. Gay F, Jackson G, Rosinol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1389-97.
49. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2):383-90.
50. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, Bertsch U, Hielscher T, van der Holt B, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012;119(4):940-8.
51. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*. 2014;99(1):148-54.
52. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2946-55.
53. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
54. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013;121(17):3325-8.
55. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res*. 2013;19(21):6030-8.

56. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9757):1989-99.
57. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD003188.
58. Hageman K, Patel KC, Mace K, Cooper MR. The role of denosumab for prevention of skeletal-related complications in multiple myeloma. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):1069-74.
59. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-81.
60. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e46.
61. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Blade J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):10.
62. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(6):405-13.
63. Barzenje DA, Kolstad A, Ghanima W, Holte H. Long-term outcome of patients with solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: A population-based, single-center study with median follow-up of 13.7 years. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):217-23.
64. Goyal G, Bartley AC, Funni S, Inselman J, Shah ND, Marshall AL, et al. Treatment approaches and outcomes in plasmacytomas: analysis using a national dataset. *Leukemia*. 2018;32(6):1414-20.
65. Bolek TW, Marcus RB, Jr., Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(2):329-33.
66. Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, Demiral AN, Pehlivan M, Orhan O, et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. *Am J Hematol*. 2008;83(9):702-7.
67. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(5):1063-7.
68. Rudzianskiene M, Inciura A, Gerbutavicius R, Rudzianskas V, Macas A, Simoliuniene R, et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma : A prospective randomised study. *Strahlenther Onkol*. 2017;193(9):742-9.
69. Lang K, Konig L, Bruckner T, Forster R, Sprave T, Schlampp I, et al. Stability of Spinal Bone Lesions in Patients With Multiple Myeloma After Radiotherapy-A Retrospective Analysis of 130 Cases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):e99-e107.
70. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110(8):1860-7.
71. Zadnik PL, Goodwin CR, Karami KJ, Mehta AI, Amin AG, Groves ML, et al. Outcomes following surgical intervention for impending and gross instability caused by multiple myeloma in the spinal column. *J Neurosurg Spine*. 2015;22(3):301-9.
72. Kyriakou C, Molloy S, Vrionis F, Alberico R, Bastian L, Zonder JA, et al. The role of cement augmentation with percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in multiple myeloma: a consensus statement from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Blood Cancer J*. 2019;9(3):27.
73. Rollinghoff M, Zarghooni K, Schluter-Brust K, Sobottke R, Schlegel U, Eysel P, et al. Indications and contraindications for vertebroplasty and kyphoplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(6):765-74.
74. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful

- vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):225-35.
75. Long Y, Yi W, Yang D. Advances in Vertebral Augmentation Systems for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *Pain Res Manag.* 2020;2020:3947368.
76. Durr HR, Wegener B, Krodel A, Muller PE, Jansson V, Refior HJ. Multiple myeloma: surgery of the spine: retrospective analysis of 27 patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(3):320-4; discussion 5-6.
77. Kim DY, Lee SH, Chung SK, Lee HY. Comparison of multifidus muscle atrophy and trunk extension muscle strength: percutaneous versus open pedicle screw fixation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(1):123-9.
78. Meyer M, Farah K, Aurelie T, Graillon T, Dufour H, Fuentes S. Management of Spinal Metastasis by Minimally Invasive Surgical Techniques: Surgical Principles and Indications-A Literature Review. *J Clin Med.* 2023;12(16).
79. Osterhoff G, Huber FA, Graf LC, Erdlen F, Pape HC, Sprengel K, et al. Comparison of metal artifact reduction techniques in magnetic resonance imaging of carbon-reinforced PEEK and titanium spinal implants. *Acta Radiol.* 2022;63(8):1062-70.
80. Mendoza TR, Koyyalagunta D, Burton AW, Thomas SK, Phan MH, Giralt SA, et al. Changes in pain and other symptoms in patients with painful multiple myeloma-related vertebral fracture treated with kyphoplasty or vertebroplasty. *J Pain.* 2012;13(6):564-70.
81. Kasperk C, Haas A, Hillengass J, Weiss C, Neben K, Goldschmidt H, et al. Kyphoplasty in patients with multiple myeloma a retrospective comparative pilot study. *J Surg Oncol.* 2012;105(7):679-86.
82. Guzik G. Oncological and functional results of the surgical treatment of vertebral metastases in patients with multiple myeloma". *BMC Surg.* 2017;17(1):92.
83. Reinas R, Kitumba D, Pereira L, Alves OL. Minimally invasive surgery for spinal fractures due to multiple myeloma. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2021;12(2):117-22.
84. Churakova A. Statistische Tests für Kontingenztabellen [updated 14.08.2019. Available from: <https://wikis.fu-berlin.de/pages/viewpage.action?pageId=712409813#StatistischeTestsf%C3%BCrKontingenztabellen-ExakterFisher-Test>.
85. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676-81.
86. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol.* 2013;162(1):50-61.
87. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia. 1969;7(3):179-92.
88. Frankel Klassifikation 2023 [Available from: <https://www.ars-neurochirurgica.com/scores-und-klassifikationen/frankel-klassifikation>.
89. Tosi P. Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma: spotlight on spinal involvement. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:104546.
90. Chataigner H, Onimus M, Polette A. [Surgical treatment of myeloma localized in the spine]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1998;84(4):311-8.
91. Qian J, Jing J, Tian D, Yang H. Partial tumor resection combined with chemotherapy for multiple myeloma spinal cord compression. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3661-7.
92. Galasko CS. Multiple myeloma. Surgical stabilisation often provides good pain relief. *BMJ.* 1997;315(7101):186.
93. Flouzat-Lachaniette CH, Allain J, Roudot-Thoraval F, Poignard A. Treatment of spinal epidural compression due to hematological malignancies: a single institution's retrospective experience. *Eur Spine J.* 2013;22(3):548-55.
94. Denaro V, Denaro L, Albo E, Papapietro N, Piccioli A, Di Martino A. Surgical management of spinal fractures and neurological involvement in patients with myeloma. *Injury.* 2016;47 Suppl 4:S49-S53.

95. Jonsson B, Sjostrom L, Jonsson H, Jr., Karlstrom G. Surgery for multiple myeloma of the spine. A retrospective analysis of 12 patients. *Acta Orthop Scand*. 1992;63(2):192-4.
96. Amelot A, Moles A, Cristini J, Salaud C, Touzeau C, Hamel O, et al. Predictors of survival in patients with surgical spine multiple myeloma metastases. *Surg Oncol*. 2016;25(3):178-83.
97. Okacha N, Chrif E, Brahim E, Ali A, Abderrahman E, Gazzaz M, et al. Extraosseous epidural multiple myeloma presenting with thoracic spine compression. *Joint Bone Spine*. 2008;75(1):70-2.
98. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1211-25.
99. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9219-26.
100. Hsu P, Lin TW, Gau JP, Yu YB, Hsiao LT, Tzeng CH, et al. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2305.
101. Eleraky M, Papanastassiou I, Setzer M, Baaj AA, Tran ND, Vrionis FD. Balloon kyphoplasty in the treatment of metastatic tumors of the upper thoracic spine. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(3):372-6.
102. Qureshi R, Puvanesarajah V, Jain A, Hassanzadeh H. Perioperative Management of Blood Loss in Spine Surgery. *Clin Spine Surg*. 2017;30(9):383-8.
103. Coppola A, Tufano A, Di Capua M, Franchini M. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):929-45.
104. Scharschmidt TJ, Lindsey JD, Becker PS, Conrad EU. Multiple myeloma: diagnosis and orthopaedic implications. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(7):410-9.
105. Zeifang F, Zahlten-Hinguranage A, Goldschmidt H, Cremer F, Bernd L, Sabo D. Long-term survival after surgical intervention for bone disease in multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2005;16(2):222-7.
106. Thorsteinsdottir S, Gislason G, Aspelund T, Sverrisdottir I, Landgren O, Turesson I, et al. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. *Haematologica*. 2020;105(4):1067-73.

## 9 Anhang

### Korrelationen

Spearman-Rho	SINS Klassifikation	Korrelationskoeffizient	Schmerz- linderung
			,429 <sup>**</sup>
		Sig. (2-seitig)	,011
		N	34

\*: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 19: Spearman-Korrelation: Schmerzlinderung in Bezug auf SINS-Klassifikation

### Korrelationen

Spearman-Rho	SINS Klassifikation	Korrelationskoeffizient	Linderung der neurologischen Symptome
			,150
		Sig. (2-seitig)	,540
		N	19

Tabelle 20: Spearman-Korrelation: Linderung der neurologischen Symptome in Bezug auf SINS-Klassifikation

## Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Frankel-Klassifikation (Neuro) nach OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5) - Frankel-Klassifikation (Neuro) vor OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5)	Negative Ränge	0 <sup>a</sup>	,00	,00
	Positive Ränge	12 <sup>b</sup>	6,50	78,00
	Bindungen	7 <sup>c</sup>		
	Gesamt	19		

<sup>a</sup> Frankel-Klassifikation (Neuro) nach OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5) < Frankel-Klassifikation (Neuro) vor OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5)

<sup>b</sup> Frankel-Klassifikation (Neuro) nach OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5) > Frankel-Klassifikation (Neuro) vor OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5)

<sup>c</sup> Frankel-Klassifikation (Neuro) nach OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5) = Frankel-Klassifikation (Neuro) vor OP (A=1,B=2,C=3,D=4,E=5)

Tabelle 21: Ranganalyse der Frankel-Klassifikation

Teststatistiken<sup>a</sup>

	Frankel- Klassifikation (Neuro) nach OP (A=1,B=2,C=3, D=4,E=5) - Frankel- Klassifikation (Neuro) vor OP (A=1,B=2,C=3, D=4,E=5)
Z	-3,464 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	<,001

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

<sup>b</sup> Basiert auf negativen Rängen.

Tabelle 22: Wilcoxon-Test der Frankel-Klassifikation

## SINS-Klassifikation \*Allgem. postOP Komplikationen (0=nein, 1=ja) Kreuztabelle

		Allgem. postOP Komplikationen (0=nein, 1=ja)		Gesamt	
		0	1		
SINS-Klassifikation	instabil	Anzahl	4	10	14
		% von SINS-Klassifikation	28,6%	71,4%	100,0%
	potentiell instabil	Anzahl	19	5	24
		% von SINS-Klassifikation	79,2%	20,8%	100,0%
	stabil	Anzahl	3	3	6
		% von SINS-Klassifikation	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	26	18	44	
	% von SINS-Klassifikation	59,1%	40,9%	100,0%	

Tabelle 23: Kreuztabelle – SINS-Klassifikation und postoperative Komplikationen

*SINS-Klassifikation \* Chirurgische Komplikationen (0=nein, 1=ja) Kreuztabelle*

		Chirurgische Komplikationen (0=nein, 1=ja)		Gesamt	
		0	1		
SINS-Klassifikation	instabil	Anzahl	8	6	14
		% von SINS-Klassifikation	57,1%	42,9%	100,0%
	potentiell instabil	Anzahl	22	2	24
		% von SINS-Klassifikation	91,7%	8,3%	100,0%
	stabil	Anzahl	5	1	6
		% von SINS-Klassifikation	83,3%	16,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	35	9	44
		% von SINS-Klassifikation	79,5%	20,5%	100,0%

*Tabelle 24: Kreuztabelle – SINS-Klassifikation und postoperative chirurgische Komplikationen*

## **10 Danksagung**

## **11 Tabellarischer Lebenslauf**