

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Morphologie der Fibrösen Dysplasie in der
Magnetresonanztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Damon Kim

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abstrakt.....	III
Abstract.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
2 Fragestellung und Ziel der Arbeit	9
3 Material und Methoden.....	10
3.1 Ethikantrag.....	10
3.2 Retrospektive Datenerhebung.....	10
3.3 Untersuchung der Erkennbarkeit der FD auf MRT-Aufnahmen.....	10
3.4 Auswertung der Morphologie der FD in MRT und CT	11
3.5 Relevante Differenzialdiagnosen.....	13
3.6 Statistische Auswertung.....	13
4 Ergebnisse	16
4.1.1 Allgemeine Knochenveränderungen in CT und MRT	20
4.1.2 Übereinstimmung von CT und MRT bei FD-Charakteristika	26
4.2 MRT-Analyse	26
4.2.1 Strukturanalyse der Läsionen.....	26
4.2.2 Strukturanalyse des Mattglasareals	31
4.3 Differenzialdiagnostik CFD/Meningeom: Statistische Auswertung.....	33
5 Diskussion.....	37
5.1 Detektabilitätsanalyse	37
5.2 MRT-Morphologie der FD.....	37
5.3 MRT-Analyse des Mattglas-Phänomens.....	40
5.4 FD-Patientenkollektiv und -Läsionen.....	41
5.5 Differenzialdiagnostik	43
5.6 Limitationen.....	48
5.7 Perspektive und Ausblick	49
6 Zusammenfassung	50
7 Literaturverzeichnis	51
Anhang.....	60
Eidesstattliche Versicherung	64
Lebenslauf.....	65
Danksagung	67

Abstrakt

Einleitung

Die Fibröse Dysplasie (FD) ist eine der häufigsten benignen tumorähnlichen Knochenläsionen. Bislang besteht nur ein unzureichendes Wissen über das Erscheinungsbild in der Magnetresonanztomographie (MRT). Ziel dieser Arbeit war die deskriptive Erfassung der MRT-Morphologie und die Untersuchung auf spezifische Charakteristika in der MRT zur Abgrenzung von relevanten Differenzialdiagnosen.

Methodik

Retrospektiv wurden 43 FD-, 10 Meningeom- und 2 Morbus Paget-Patienten eingeschlossen. Die Detektabilität der craniofacialen FD (CFD) auf MRT-Aufnahmen wurde gegenüber CT-Aufnahmen randomisiert und geblindet anhand von je 10 CFD-, Meningeom- und unauffälligen Knochenfällen untersucht. In der MRT und CT wurden die Größe der Läsion, die Begrenzung, die Übergangszone und lokale Veränderungen des Knochens untersucht. Im MRT erfolgte eine Evaluation der Binnenstruktur sowie des Signalverhaltens vor und nach Kontrastmittelapplikation (KM). Neben der Gesamtläsion wurden auch die Mattglas-Areale evaluiert.

Ergebnisse

An 43 FD-Patienten wurden 56 Läsionen beurteilt. In der MRT zeigten sich in je über 90 % Knochenverbreiterung und Kortikalisverdünnung und in 41 % zystoide Veränderungen. Bei den untersuchten Parametern zeigten CT und MRT eine geringe bis gute Übereinstimmung in Cohen's Kappa. Die FD stellte sich in T1w muskelisohypointens (91 %) und in T2w vorwiegend hyperintens (79 %) dar. Mattglas-Areale waren in der MRT öfter homogen als die Gesamtläsion (100 % vs. 50 % in T1w und 89 % vs. 41 % in T2w).

Bei der Abgrenzung von CFD gegen Meningeom zeigte im MRT eine Hyperintensität in T2w eine Sensitivität und Spezifität von 78 % bzw. 44 %. Ebenfalls sensitiv waren die einseitige Lokalisation, die Knochenverbreiterung, die Kortikalisverdünnung, das Fehlen einer Umgebungsreaktion und zystoide Veränderungen. Sehr spezifisch waren die fehlende Weichteilkomponente und das Auftreten von zystoiden Veränderungen. Das Mattglas-Phänomen in der CT wies eine Sensitivität und Spezifität von 97 % bzw. 90 % auf.

Die logistische Regressionsanalyse ergab eine signifikant erhöhte Odds Ratio für CFD gegen Meningeom bei einer Knochenverbreiterung und Mattglasphänomen im CT, fehlender Weichteilinfiltration, ossärem KM-Enhancement und niedrigerem Patientenalter. Die Meningeom-Patienten waren signifikant älter als CFD-Patienten.

Schlussfolgerung

Mit der MRT waren CFD-Läsionen im Vergleich zum Referenzstandard CT sicher nachweisbar. Die MRT ließ das histologisch bekannte heterogene Erscheinungsbild der FD-Läsionen erkennen und stellte in guter Übereinstimmung mit der CT lokale Knochen- und Umgebungsveränderungen dar. Die Mattglas-Areale zeigten in der MRT bei homogenerer Darstellung als die Gesamtläsion insgesamt ein unspezifisches Signalverhalten. Unter Berücksichtigung von Klinik, Patientenalter, Lokalisation und den nachweisbaren MRT-morphologischen Charakteristika kann eine FD vom Morbus Paget und vom intraossärem Meningeom abgegrenzt werden.

Abstract

Introduction

Fibrous dysplasia (FD) is one of the most common benign tumor-like conditions of the bone. Little is known about its appearance in magnetic resonance imaging (MRI). The purpose of this study was to describe the morphology of FD in MRI and to examine morphologic characteristics in MRI for differential diagnosis.

Methods

43 FD-, 10 meningioma- and 2 patients with Paget's disease were included retrospectively. Detectability of craniofacial FD (CFD) in MRI compared to CT was evaluated by means of 10 CFD, meningioma and normal bone examinations. In MRI and CT size, margin, transition zone of the lesion and local changes of bone were evaluated. Internal structure and signal change in T1w and T2w before and after contrast medium application were evaluated. Whole lesion and the ground-glass area in particular were analyzed.

Results

43 patients with 56 lesions were included. In MRI both bone broadening and cortical thinning could be seen in >90 %, and cyst-like changes in 41 %. Evaluated parameters in CT and MRI showed slight to good consistency in Cohen's Kappa. FD was isohypointense in T1w (91 %) and hyperintense in T2w (79 %).

Ground-glass areas showed a more homogeneous internal structure compared to the entire lesion (100 % vs. 50 % in T1w, 89 % vs. 41 % in T2w).

In differentiating CFD from meningioma, hyperintensity in T2w was associated with 78 % sensitivity and 44 % specificity. For CFD, unilateral localisation, bone broadening, cortical thinning, absence of soft tissue changes and cyst-like changes were sensitive parameters, absence of soft tissue component and presence of cyst-like changes were specific parameters. In CT, ground-glass phenomenon showed 97 % sensitivity and 90 % specificity.

Logistic regression analysis resulted in a significantly increased odds ratio for CFD vs. meningioma in expansile bony lesion in CT, ground-glass phenomenon in CT, absence of soft tissue changes, osseous MRI contrast enhancement and lower age. Patients with meningioma were significantly older than CFD patients.

Conclusion

MRI is capable of reliably detecting CFD lesions compared to CT. As known from histological studies, MRI showed heterogeneous appearance of FD lesions and was highly consistent with CT for visualizing changes of bone and adjacent tissue. Ground-glass areas showed more homogeneous appearance in MRI but signal change was only unspecific. Taking into account clinical presentation, age, localization and local morphologic characteristics, FD can be diagnosed with a high probability and well differentiated from Paget's disease and intraosseous meningioma.

Abkürzungsverzeichnis

CFD	Craniofaciale Fibröse Dysplasie
CT	Computertomographie
FD	Fibröse Dysplasie
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LJ	Lebensjahre
MAS	McCune-Albright-Syndrom
MFD	Monostotische Fibröse Dysplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NPV	Negativ Prädiktiver Wert
PFD	Polyostotische Fibröse Dysplasie
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
SD	Standardabweichung
SI	Signalintensität
T1w	T1-Gewichtung
T2w	T2-Gewichtung

1 Einleitung

Definition

Die Fibröse Dysplasie (FD) ist eine tumorähnliche benigne Knochenveränderung, die nach der Erstbeschreibung 1937 [1] erstmalig von Lichtenstein 1938 so benannt wurde [2]. Die FD kann als monostotische FD (MFD) einen Knochen oder als polyostotische FD (PFD) mehrere Knochen befallen [3, 4]. Die Trias aus PFD, kutanen Café-au-lait-Flecken und Endokrinopathie wie die Pubertas praecox wird als sogenanntes McCune-Albright-Syndrom (MAS) zusammengefasst. Die klinische Diagnose des MAS kann auch ohne das Vorliegen von Café-au-lait-Flecken gestellt werden [5]. Bei Patienten mit Mazabraud-Syndrom liegen zusammen mit der PFD intramuskuläre Myxome vor [6]. Ob die FD eine neoplastische Entität darstellt, wird von einigen Autoren diskutiert, ist jedoch nicht abschließend geklärt [6-8].

Epidemiologie

Die genaue Inzidenz der FD ist nicht bekannt, da viele Fälle, vor allem der milderen monostotischen Form, asymptomatisch bleiben und oft nur als Zufallsbefund in der Bildgebung auffallen [8, 9]. Die Literaturangaben geben Häufigkeiten von circa 2,5 % aller Knochentumoren und circa 10 % aller benignen Knochenläsionen an [10]. Damit stellt die FD wahrscheinlich den am häufigsten vorkommenden tumorähnlichen Knochenbefund dar [8].

Die Knochenveränderungen beginnen normalerweise im Kindesalter: 90 % aller Läsionen sind im Alter von 15 Jahren bereits nachweisbar, craniofaciale Läsionen sind bereits im Alter von 3,4 Jahren zu 90 % ausgebildet [11]. Entdeckt werden jedoch circa zwei Drittel der asymptomatischen MFD erst im Verlauf der ersten drei Lebensdekaden [6, 8, 12]. Die PFD wird dagegen früh symptomatisch und häufig vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert [8]. In den meisten Fällen kommt es während der Pubertät zum Ende der FD-Wachstumsphase [6]. Eine Reaktivierung von FD-Läsionen kann aber in jedem Lebensalter und vor allem bei hormonellen Umstellungen, wie in der Schwangerschaft, auftreten [8]. Bei MFD und PFD sind beide Geschlechter gleich betroffen [3, 10, 12], beim MAS ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen [9]. Die FD findet sich bei allen ethnischen Gruppen [8].

Histopathologie

Histologisch ist die FD charakterisiert als Ersatz von Lamellenknochen durch vermehrte Bildung von unreifem, funktionell minderwertigem, kalkarmem und weichem Geflechtknochen sowie fibrösem Bindegewebe [6, 8]. Mikroskopisch erkennbar sind unreife, nicht-belastungsorientierte, verzweigte dysplastische Trabekel [6, 13]. Diese sind umgeben von einem zellreichen mesenchymalen Stroma aus unreifen, spindelförmigen Zellen, das nur wenig Kollagen produziert [13]. Das Verhältnis von fibrösem Gewebe und Knochen kann stark variieren, die FD-Läsion kann annähernd komplett fibrös umgewandelt sein oder stark ossifiziert mit dysplastischen Knochen trabekeln [6, 13]. Nach der histopathologischen Präparation von betroffenem Gewebe zeigt sich innerhalb der Läsionen vermehrt weiche, spärlich mineralisierte Knochenmatrix als Osteoid, das auch bei gestörter Knochenmineralisation nachweisbar ist. Diese Mineralisierungsstörung kann als lokalisierte Osteomalazie erachtet werden [14-16]. In craniofacialen FD-Herden finden sich vermehrt mineralisierte Knochen trabekel, die manchmal auch lamellär reifen können [6]. Seltener findet sich in der Läsion differenziertes hyalines Knorpelgewebe [13]. Die Läsionsränder sind von umliegendem gesunden Knochen abgegrenzt durch einen dünnen Saum von reaktivem reifen Lamellenknochen [13]. Die Läsion findet sich in der Regel primär intramedullär, greift aber im weiteren Verlauf auf die Kortikalis über [8].

Lokalisation

Die FD kann theoretisch jeden Knochen betreffen, am häufigsten jedoch die Schädelbasis und das proximale Femur [5, 17]. Die FD manifestiert sich in ungefähr 30 % der monostotischen und fast allen polyostotischen Fällen cranial [18]. FD-Herde, die mehrere angrenzende Knochenstrukturen im Kopfbereich betreffen, werden von einigen Autoren als monostotisch erachtet, wenn nur ein Läsionsfokus vorliegt [15, 19, 20]. Schon Fries stellte 1957 fest, dass Knochensuturen das Wachstum bzw. die Expansion von FD-Läsionen nicht einschränken [21]. Bei der monostotischen Form sind am häufigsten craniofaciale Knochenstrukturen als craniofaciale FD (CFD) betroffen, hierbei vorrangig die Maxilla [6]. Sind bei der polyostotischen Form mehrere Knochen betroffen, tendieren die Läsionen, unilateral aufzutreten und sich auf eine Extremität zu konzentrieren [6]. Der überwiegende Teil der FD äußert sich monostotisch in mindestens doppelt so vielen Fällen [8] bis zu einem Verhältnis von monostotisch zu polyostotisch von 8 : 1 bis 10 : 1 [6]. Das MAS kommt in 2 - 3 % aller FD-Fälle vor [8].

Das Mazabraud-Syndrom ist extrem selten und wurde bis 2009 in nur 67 Fällen beschrieben [22].

Symptomatik

Die Symptomatik der FD ist abhängig von der Lokalisation und unspezifisch. Häufig stellen sich die Patienten vor, wenn ihnen eine Schwellung, Deformität oder Asymmetrie der betroffenen Körperregion auffällt [6, 23, 24]. Ist eine untere Extremität betroffen, können Patienten Gangstörungen und Hinken aufweisen [17]. Die Läsionen können mit leichten Schmerzen einhergehen [6]. Durch den Umbau von funktionellem Knochen zu minderwertigem Geflechtknochen mit geringerer Mineralisation kann man in statisch beanspruchtem Knochen Deformierung wie Skoliose [25], Verbiegung der Tibia oder Shepherd's Crook des Femurs [26] sowie pathologische Frakturen, vor allem im proximalen Femur, beobachten [5, 6, 27]. So bekamen im Rahmen einer orthopädischen Studie von Ippolito et al. 47 % der Patienten mit MFD (11 von 23), 40 % mit PFD (4 von 10), 85 % mit MAS (17 von 20) und 70 % aller polyostotischer Fälle (MAS + PFD; 21 von 30) eine medizinische Behandlung [26]. Leet et al. untersuchten 2004 die Frakturrate in einer 35-köpfigen Patientenkohorte und beobachteten einen Höchststand von 0,38 Frakturen/Patient/Jahr im Alter von 6-10 Jahren. Ein zweiter Höhepunkt deutete sich nach 36 Lebensjahren an, weitere eventuelle Höhepunkte in höherem Alter konnten in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren nicht detektiert werden [28]. Am Kopf können eine Symptomatik ähnlich einer Sinusitis und visuelle und akustische Störungen auftreten [9]. Patienten mit MAS leiden häufig unter stärkeren skelettalen Beschwerden, da sie zur Ausbildung größerer Läsionen neigen [13]. Eine Vielzahl der Fälle, vor allem der monostotischen Form, ist jedoch asymptomatisch und wird als zufälliger Nebenbefund in der radiologischen Diagnostik entdeckt [6, 8]. In einer retrospektiven Studie von Lustig et al. von 2001 traten bei 5 von 21 Patienten (24 %) mit CFD zusätzliche aneurysmatische Knochenzysten auf [9]. Aneurysmatische Knochenzysten können sich klinisch wie eine maligne Entität präsentieren [9]. Sie können sich rasch vergrößern und abhängig von der Lokalisation unterschiedliche Symptome oder als Komplikation Frakturen begünstigen. Vor allem im Kopfbereich kann durch den begrenzten Raum eine Expansion der aneurysmatischen Knochenzysten bereits früh zu Beschwerden führen [9] und somit ein Malignom vortäuschen [29].

Ätiologie

Der FD liegt ursächlich vermutlich eine erworbene somatische Mutation des GNAS-Gens auf Chromosom 20 zugrunde. Das GNAS-Gen kodiert die Alpha-Untereinheit eines G-Proteins, das an der intrazellulären Signaltransduktion beteiligt ist, und stimuliert bei Mutation Zellproliferation und Hormon-Sekretion [30, 31]. Je nach Mutationszeitpunkt in der Embryogenese zeigt sich durch den somatischen Mosaizismus ein unterschiedlich stark ausgeprägter Phänotyp und somit ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Befallsmuster unter Umständen mit extraskelettalen Manifestationen wie beim MAS bzw. Mazabraud-Syndrom [32-34].

Maligne Transformation

In seltenen Fällen kann die FD maligne transformieren. Die berichtete Prävalenz von maligner Transformation variiert in der Literatur zwischen 0,4 % und 4 % [16]. Ruggieri et al. zählten 1994 in einem Kollektiv von 1122 FD-Patienten 28 Fälle von sekundären Sarkomen, was einer Prävalenz von 2,5 % entspricht [35]. Hauptsächlich beschrieben in abnehmender Häufigkeit sind das Auftreten von Osteosarkomen, Fibrosarkomen und Chondrosarkomen [33, 35, 36], am häufigsten in craniofacialen Knochenstrukturen und nachfolgend Femur und Tibia. Die Patienten sind typischerweise in der dritten und vierten Lebensdekade, wenn die maligne Entartung entdeckt wird [33]. Die Prognose dieser sekundär auf Basis einer FD entwickelten Sarkome ist schlecht [6, 10], bei den meisten Patienten entstehen pulmonale Metastasen und die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt circa 3,4 Jahre [36]. Die Prognose ist schlechter als bei Patienten mit Sarkom ohne Assoziation mit FD [16]. Ein höheres Entartungsrisiko haben Patienten mit PFD, vor allem bei Vorliegen eines MAS oder eines Mazabraud-Syndroms, und nach Radiotherapie [35].

Therapie

Bislang gibt es keine kausale Therapie zur Behandlung der FD [37]. Zur symptomatischen Schmerztherapie können nicht-steroidale Entzündungshemmer gegeben werden [24]. Weiterhin wird die schmerzlindernde Wirkung unter Bisphosphonatgabe untersucht. Da jedoch bisher noch keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt wurden, gilt keine allgemeine Therapieempfehlung für die Anwendung von Bisphosphonaten [17]. Die operative symptomatische Therapie besteht aus Frakturversorgung, Resektion lytischer FD-Läsionsherde mit Eigen- oder Fremdspongiosaauffüllung und Korrektur funktioneller Fehlstellungen und Asymmetrien

nach ästhetischen Aspekten [17]. Von einer Bestrahlung zur Therapie der FD-Läsionen wird abgeraten, da diese ineffektiv ist und eine sekundäre maligne Entartung provozieren kann [35]. Die Indikation und Form der Therapie wird je nach Risiko der malignen Entartung und Ausmaß der Beschwerden individuell festgelegt [9, 38].

Diagnostik – aktueller Stand der Forschung

Die Diagnose der FD sollte unter Zusammenschau anamnestischer Informationen, klinischer Befunde, bildgebenden Verfahren und eventuell histopathologischer Befunde gestellt werden [39]. Als Goldstandard der FD-Diagnostik gilt die Histo- und Molekularpathologie einer Gewebeprobe. Die GNAS-Mutationsanalyse ist sehr spezifisch und kann die FD von anderen Differenzialdiagnosen abgrenzen [40]. Die dazu notwendige Materialgewinnung ist jedoch invasiv, insbesondere bei komplexeren craniofacialen Läsionen teilweise schwierig und kann Frakturen begünstigen, die schlecht heilen [39]. Da die Läsionen häufig gut vaskularisiert sind, sollte bei Punktionen das Blutungsrisiko beachtet werden [24]. Die Knochenbiopsie sollte daher nur durchgeführt werden, wenn die Diagnose zweifelhaft ist [39]. Eine neue Labormethode, die den Nachweis der GNAS-Mutation in peripheren Blutzellen ermöglicht, könnte die Diagnostik erleichtern [41].

Aus diesem Grund sind nicht-invasive Bildgebungsmethoden ein wichtiger Bestandteil in der Abklärung dieser primär gutartigen Knochenveränderung. Es stehen Methoden, die ionisierende Strahlung verwenden, d. h. konventionelles Röntgen, Computertomographie, Skelettszintigraphie anderen Methoden ohne ionisierende Strahlung, wie der Magnetresonanztomographie, gegenüber:

Konventionelle Röntgendiagnostik

Patienten, die sich mit Knochenbeschwerden vorstellen, erhalten im Rahmen der Ursachenklärung oft eine Röntgenuntersuchung. Trotz des weiten Spektrums des radiographischen Erscheinungsbildes können hiermit häufig ausreichende Charakteristika für die sichere Diagnose der FD erhoben werden [42], so dass keine weitergehende bestätigende Bildgebung notwendig ist [29]. Typische radiographische Charakteristika der FD werden in der Literatur beschrieben:

- Der betroffene Knochen ist verbreitert und zeigt eine verdünnte Kortikalis [2, 19, 21]. Bei älteren Läsionen kann die Kortikalis auch verdicken [8].
- Am Schädel ist die Tabula externa und weniger häufig die Tabula interna verdünnt [21]. Eine glatte kortikale Kontur wird in der Regel beibehalten, auch bei fokaler

Resorption der inneren Kortikalisfläche, dem sogenannten endostalen Scalloping [43].

- Darüber hinaus können sekundäre Deformitäten oder Frakturen detektiert werden [2].
- Ältere asymptomatische solitäre Läsionen sind oft gut umschrieben, typischerweise mit einem sklerotischen Randsaum [6].
- Der Grad der Transparenz der FD-Läsionen ist abhängig von der zugrundeliegenden histologischen Beschaffenheit des vorliegenden Gewebes [13]. Ein hoher Anteil fibrösen Gewebes lässt die Läsion eher durchsichtig erscheinen, Geflechtknochen stellt sich milchig/matt dar [43]. Der hohe Anteil an Geflechtknochen innerhalb der Läsion erzeugt das für die FD typische Mattglas-Phänomen [42]. Vorwiegend strahlendichte Knochen finden sich craniofacial, da diese stärker mineralisieren können [6].
- Bei jungen Patienten präsentiert sich die FD-Läsion in der Regel streifig und inhomogen, wird im Verlauf lytischer, entwickelt das Mattglas-Phänomen und wird im Alter am Läsionsrand eher sklerotisch [33].

Fries formulierte 1957 anhand von Beobachtungen an 39 FD-Patienten 3 Typen der FD nach radiographischer Erscheinungsform [21]:

Der **pagetoide Typ (1)** zeigt röntgenologische Ähnlichkeiten zum M. Paget: Der von der Läsion betroffene Knochenbereich ist erweitert und hat Anteile unterschiedlicher Dichte und Röntgentransparenz. Die Knochenexpansion richtet sich meist nach außen mit einer Verdünnung, Erosion, bis zur Auflösung der Tabula externa [21].

Beim **sklerotischen Typ (2)** zeigen die Läsionen eine homogene Dichteanhebung und die Expansion bezieht sich meist auf die Tabula externa, wobei auch die Tabula interna im gleichen Maß betroffen sein kann [21].

Die Läsionen des **zystischen Typs (3)** treten in der Regel vereinzelt auf, sind in ihrer Form rund oder oval und scharf begrenzt mit einem dünnen dichten Saum. Es können beide Tabulae externa et interna betroffen sein [21].

Verschiedene Formen aller drei Typen können auch innerhalb einer Läsion oder bei einem Patienten gleichzeitig auftreten [21].

Schwierig wird die radiographische Diagnose durch Überlagerung in anatomisch komplexen Regionen wie dem Gesichtsschädel [24]. Auch deshalb hatten einfache Radiographien und die radiographisch definierten FD-Typen wenig bis keine Relevanz

mit dem fast universellen Zugang zu modernen bildgebenden Verfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) [9].

Computertomographie

Bisher gilt die CT-Untersuchung als Methode der Wahl zur Diagnose einer FD [44], da sie sich gut für die überlagerungsfreie Darstellung und Detektion vor allem kortikaler Veränderungen eignet [45, 46]. Sie kann so auch hilfreich sein bei der Differenzierung der FD von anderen Osteodystrophien im Bereich der Schädelbasis, wie Otosklerose, Osteogenesis imperfecta, M. Paget, Osteopetrosis und aneurysmatischen Knochenzysten [13, 47]. Die zugrundeliegende Histopathologie der betreffenden FD-Läsionen bestimmt auch das Erscheinungsbild in der computertomographischen Untersuchung [42]. Bei jungen Patienten erscheinen die Läsionen im CT homogen, in älteren eher inhomogen durch zystoide Veränderungen [5]. Zusätzlich zu den o. a. radiographischen Charakteristika ist mit der CT durch Darstellung des Geflechtknochens als sog. Mattglas-Phänomen eine zuverlässige Einordnung und Diagnose der FD möglich [44].

Szintigraphie

Die Skelettszintigraphie nach Applikation von ^{99}Tc -Methylen-Diphosphonat stellt den Knochenstoffwechsel dar und kann je nach Stadium unterschiedliche Befunde zeigen:

- Im aktiven lytischen Stadium ist eine erhöhte Aktivität typisch [48],
- im inaktiven Stadium, das häufig bei erwachsenen Betroffenen vorliegt, finden sich kaum Radionuklideinlagerungen [8],
- bei Vorliegen einer PFD kann die Szintigraphie zur Lokalisierung multipler Herde eingesetzt werden, die Methode ist aber nicht spezifisch und aus diesem Grunde für die Diagnose der FD nicht hilfreich [16].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Auch die MRT weist methodentechnisch einen besonders hohen Weichteilkontrast auf und kann deshalb schon Knochenmarkveränderungen als frühe Veränderung im Rahmen der FD nachweisen [49] und diese hinsichtlich Form, Größe und Läsionszusammensetzung beurteilen lassen [13]. Darüber hinaus wird die MRT eingesetzt, um Veränderungen im Knochenmark oder umgebenden Weichteilgewebe [45], wie z.B. Nervenkompressionen im Kopfbereich zu evaluieren [9, 44, 49].

Im Gegensatz zu radiographischen Verfahren wie Röntgen oder Computertomographie ist die FD in der MRT bislang nur ungenau charakterisiert., da die bildmorphologischen

Charakteristika der FD im MRT bisher nur in einzelnen Studien an kleinen Patientenkollektiven untersucht und beschrieben worden sind [48, 50-55].

Die Anzahl an klinisch durchgeführten MRT-Untersuchungen hat in den letzten Jahren zugenommen [56, 57]. Daher ist es notwendig, FD-Läsionen, die als Zufallsbefund bildgebend erfasst werden, auch in der MRT sicher einordnen zu können, um aufwändige Zusatzuntersuchungen und eine Beunruhigung der Patienten zu vermeiden [58]. Auch eine unnötige Verzögerung einer notwendigen Therapie durch eine falsche Erstdiagnose sollte vermieden werden [59].

2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Um die FD als häufigste benigne Knochenläsion auch in der MRT sicher einordnen zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit MRT-Aufnahmen mit FD-Diagnose hinsichtlich bildgebender Charakteristika evaluiert. Neben einer deskriptiven Erfassung der Veränderungen sollte herausgefunden werden, inwieweit MRT-spezifische bildgebende Charakteristika, ähnlich dem Mattglas-Phänomen in der Radiographie, für die FD abgeleitet werden können.

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

1. Mittels MRT vermag ein Radiologe FD-Läsionen zu detektieren und zu diagnostizieren.
2. Die unterschiedlichen Strukturbestandteile der FD können mittels MRT dargestellt werden.
3. Das Mattglas-Phänomen der FD-Läsion zeigt in der MRT eindeutig zuzuordnende Veränderungen.
4. Die FD zeigt genügend spezifische morphologische Merkmale im CT und MRT zur Abgrenzung von relevanten Differenzialdiagnosen.

3 Material und Methoden

3.1 Ethikantrag

Die Studie wurde von der Ethikkommission an der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Vorgangsnummer EA1/205/14).

3.2 Retrospektive Datenerhebung

Am 23.06.2014 wurde eine Volltextsuche in sämtlichen radiologischen Befunden im RIS-PAC-System der Radiologie Charité – Universitätsmedizin Berlin nach der Wortreihe „fibröse dysplasie“ durchgeführt. Aus dieser so akquirierten Liste von Untersuchungen wurden zunächst die zugehörigen Patienten ermittelt, bei denen einmal der Verdacht auf FD geäußert wurde. Lagen keine MRT-Bilder der betroffenen Körperregion im RIS-PACS vor oder waren diese anderweitig nicht zugänglich, wurden die Patienten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein negativer Pathologiebefund, eine negative GNAS-Mutationsanalyse oder eine wahrscheinlichere Alternativdiagnose. In Zweifelsfällen wurden die Bild- und Anamnesedaten durch zwei Radiologen (Dr. med. Thomas Elgeti und Dr. med. Alexandra Preuß) an einer stationären Workstation mit dem Programm Centricity RIS-i 4.2 Plus von General Electric Company begutachtet und die Untersuchungen anhand von in der Literatur beschriebenen charakteristischen Röntgen-oder CT-Kriterien ein- oder ausgeschlossen [8, 19, 21, 60].

3.3 Untersuchung der Erkennbarkeit der FD auf MRT-Aufnahmen

Die Nachweisbarkeit der CFD auf MRT–Aufnahmen wurde gegenüber CT-Aufnahmen anhand von Standard-Kopf-Untersuchungen untersucht. Dafür wurden die Bilddaten durch zwei Radiologen mit 4 bzw. 13 Jahren radiologischer Erfahrung randomisiert und geblindet gegenüber klinischen Angaben evaluiert. Es wurde das Vorhandensein einer CFD gegenüber unauffälligem Knochen und pathologischem Knochen ohne Vorliegen einer FD dokumentiert. Dafür wurden neben den Fällen mit FD auch Fälle mit unauffälligem Knochenbefund sowie die Differenzialdiagnosen Meningeom [9, 44, 61-64] und M. Paget [64, 65] in die Auswertung miteinbezogen.

3.4 Auswertung der Morphologie der FD in MRT und CT

Die Indikation für die Untersuchung der FD-Läsionen wurde evaluiert und in drei Kategorien eingeteilt.

- Die FD-Diagnose wurde als Zufallsbefund bezeichnet, wenn die Untersuchung bei einer gänzlich von der FD verschiedenen Indikation durchgeführt worden war.
- Eine Untersuchung war gezielt, wenn der Verdacht auf FD bestand oder nach weiteren Herden bei PFD gesucht wurde.
- Desweiteren konnte eine Untersuchung aufgrund der Symptomatik, die mit einer FD-Läsion assoziiert war, wie spürbare Schwellungen, symptomatische Raumforderung, Kopfschmerzen oder FD-assoziierte Frakturen, indiziert sein.

Die Kriterien, anhand derer die FD-Fälle hinsichtlich bildmorphologischer Charakteristika evaluiert werden sollten, wurden anhand der Kriterien der in der Literatur berichteten gesicherten FD-Fälle abgeleitet [8, 19, 21, 60]. Sie wurden in verschiedene Ausprägungsgrade eingeteilt, um die Läsionen möglichst präzise zu charakterisieren. Bei Patienten mit polyostotischer Ausprägung wurde jede Läsion separat betrachtet.

Neben Geschlecht und Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden folgende **Lokalisationskriterien** erfasst:

- der betroffene Knochen
- die Art des betroffenen Knochens nach anatomischer Einteilung: flacher Knochen, Röhrenknochen, unregelmäßiger Knochen, kurzer Knochen
- bei Röhrenknochen der betroffene Teil: Epiphyse, Metaphyse, Diaphyse, Epi- und Metaphyse, Meta- und Diaphyse, Epi-, Meta- und Diaphyse
- die Befall-Symmetrie: symmetrisch, asymmetrisch (links/rechts).

Als Goldstandard wurden anhand der vorliegenden CT-Aufnahmen folgende Kriterien untersucht:

- die Größe der Läsion in der maximalen Ausdehnung in mm,
- die Binnenstruktur der Läsion auf das Vorliegen von Mattglas-Phänomen,
- die Begrenzung: glatt, unregelmäßig
- die Übergangszone der Läsion: schmal, breit,
- die ossäre Formveränderung: normal, einseitig/beidseitig verbreitert, destruiert,

- die Kortikalisveränderung: normal, verdickt, verdünnt,
- Vorliegen von zystoiden Veränderungen,
- das Verhalten in Bezug auf umgebendes Weichteilgewebe: Verdrängung, Infiltration.

Daraufhin wurden in den MRT-Aufnahmen folgende Kriterien evaluiert:

- Die Größe der Läsion in der maximalen Ausdehnung in mm,
- die ossäre Formveränderung: normal, einseitig/beidseitig verbreitert, destruiert,
- die Kortikalisveränderung: normal, verdickt, verdünnt,
- die Begrenzung: glatt, unregelmäßig,
- die Übergangszone: schmal, breit,
- das Vorliegen von zystoiden Veränderungen,
- das Verhalten in Bezug auf umgebendes Weichteilgewebe: Verdrängung, Infiltration.
- die Binnenstruktur der Läsion auf Homogenität und bei Heterogenität deren Qualität: fleckig, konfluierend oder punktförmig,
- die Signalintensitäten (SI) in T1- und T2-gewichteten Untersuchungsbildern (T1w, T2w), relativ zum Skelettmuskel,
- das Signalverhalten nach intravenöser (i. v.) Kontrastmittelgabe in T1w,
- das Signalmuster bei Fettsättigung: vollständige Sättigung, keine Sättigung, partiell.

Das im CT identifizierte Mattglas wurde anschließend im MRT aufgesucht und auf folgende Charakteristika untersucht:

- die Binnenstruktur der Mattglasregion in T1w und T2w,
- die Signalintensität der Mattglasregion in T1w und T2w,
- das Enhancement-Muster der Mattglasregion nach Kontrastmittelgabe in T1w.

Die MRT-Binnenstruktur der Läsion wurde als führend homogen bezeichnet, wenn eine Signalintensität mindestens 75 % einer Läsion ausfüllte, heterogen dagegen war eine Läsion, wenn diese mehrere Signalintensitäten aufwies, von denen keine mehr als 75 % aufwies. Weiter differenziert wurde das Muster nach der klaren Abgrenzbarkeit der Bereiche unterschiedlicher Signalintensität. Bei unklarer Begrenzung lag ein konfluierendes Muster, bei klarer Begrenzung ein fleckiges Muster vor. Zystoide Veränderungen wurden als separates Kriterium gewertet und sollten, falls diese vorlagen, bei der Beurteilung der Läsionsbinnenstruktur nicht berücksichtigt werden, da sonst stets ein fleckiges Muster vorgetäuscht werden kann. Da verdrängendes

Verhalten häufig bei expansivem Wachstum zu beobachten ist, wurde dieses Kriterium eingeschränkt auf vitale Strukturen wie große Gefäße oder Nervenstrukturen wie den N. opticus und allgemein den Orbitatrichter.

Die Übergangszone ist die Grenze zwischen der Läsion und gesundem Knochen und gilt als zuverlässiger Indikator bei der Unterscheidung von malignen und benignen Knochenerkrankungen. Sie wird als schmal bezeichnet, wenn sie mit einem Stift nachgezeichnet werden kann [66].

3.5 Relevante Differenzialdiagnosen

Nach Erhebung der Häufigkeiten der Lokalisation von FD für das untersuchte Kollektiv wurde für die häufigste Lokalisation ein Kollektiv typischer Differenzialdiagnosen [60] weitergehend untersucht. Dafür wurden histologisch gesicherte Differenzialdiagnosen nach den unter 3.4 aufgeführten Bildgebungskriterien evaluiert, um Sensitivität und Spezifität der in der MRT erhobenen Veränderungen für die FD zu berechnen.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte über IBM SPSS Version 22 mit einer Netzwerklizenz der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Es wurden Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der erhobenen Parameter berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

Zur Abklärung der Detektabilität wurden zwei Radiologen randomisiert und gegenüber der vorliegenden Pathologie geblindet 10 normale Untersuchungen des Neurokraniums, 10 Fälle mit intraossärem Meningeom und 10 Fälle mit CFD jeweils im CT und MRT präsentiert. Aus den Ergebnissen wurden Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädiktiver Wert (PPV), Negativ Prädiktiver Wert (NPV), Accuracy für die Diagnose CFD ermittelt.

Die Patientenkollektive wurden bezüglich des Patientenalters mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht und die Mittelwerte mittels Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede untersucht, da eine Normalverteilung nicht gegeben war.

Nach Überprüfung einer möglichen Normalverteilung der Läsionsgröße in CT und MRT mittels Shapiro-Wilk-Test wurde bei Vorliegen einer Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Darüber hinaus wurden eine Übereinstimmung mittels Korrelation nach Pearson und Spearman untersucht und die Unterschiede der Messwerte in einem Bland-Altman-Diagramm [67] visualisiert.

Die unterschiedlichen Strukturbestandteile wurden in der MRT als Signalintensität in T1w und T2w sowie Ausmaß an Heterogenität und Kontrastmittelanreicherung und Vorhandensein von zystoiden Veränderungen beschrieben. Qualitative Merkmale wurden in ihrer Häufigkeit prozentual und in absoluten Zahlen dargestellt.

Übereinstimmung von CT und MRT

Um die Übereinstimmung von CT und MRT zu überprüfen wurde Cohen's Kappa zu folgenden erhobenen Parametern berechnet:

- Kortikalisverdünnung
- Knochenverbreiterung
- Weichteilveränderung
- Übergangszone
- Begrenzung
- Zysten

Differenzialdiagnostik CFD/Meningeom

Kreuztabellen wurden erstellt zur Beurteilung einzelner Parameter mittels Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Accuracy, ob diese zur Differenzierung von CFD gegen Meningeom geeignet sind. Dazu wurde als Goldstandard die FD-Diagnose beruhend auf histopathologischen Befunden und CT-Befunden definiert. Folgende Merkmalsausprägungen wurden untersucht:

- Kortikalisverdünnung
- Knochenverbreiterung
- Glatte Begrenzung
- Schmale Übergangszone
- Vorliegen von Zysten
- Asymmetrischer Befall
- Hypointensität der Knochenläsion in T1w
- Hyperintensität der Knochenläsion in T2w
- Homogene Binnenstruktur in T1w und T2w
- Vorliegen einer Weichteilkomponente
- Vorliegen einer umgebenden Weichteilveränderung

Mittels univariater logistischer Regressionsanalyse wurden zu folgenden Merkmalsausprägungen Odds Ratio und p-Wert gegen die Differenzialdiagnose Meningeom bestimmt:

- Patientenalter
- Vorliegen von Hyper- / Iso- / Hypointensität innerhalb der Knochenläsion in T1w und T2w
- Vorliegen von Hyper- / Iso- / Hypointensität innerhalb des Mattglasareals in T1w und T2w
- Vorliegen einer Weichteilkomponente
- Vorliegen von Veränderungen im umliegenden Weichteilgewebe
- Vorliegen von Zysten
- Einseitige Lokalisation und Asymmetrie der Läsion
- Knochenverbreiterung in CT und MRT
- Kortikalisverdünnung in CT und MRT

Signifikante Einflussgrößen der univariaten logistischen Regression wurden zusätzlich in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell untersucht.

Die Normalverteilung des Alters der CFD-Gruppe und der Meningeom-Vergleichsgruppe wurden mittels Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen und ein t-Test zum Vergleich der Mittelwerte durchgeführt. Anschließend wurden ROC-Analysen durchgeführt und mit dem Youden-Index ein Schwellenwert mit Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Accuracy bestimmt. Zur Accuracy wurde das 95 %-Konfidenzintervall berechnet.

4 Ergebnisse

Die Volltextsuche im RIS-PAC-System der Radiologie Charité – Universitätsmedizin Berlin am 25.06.2014 in sämtlichen radiologischen Befunden nach der Wortreihe „fibröse dysplasie“ ergab 969 Untersuchungen, die insgesamt 441 Patienten zugeordnet werden konnten.

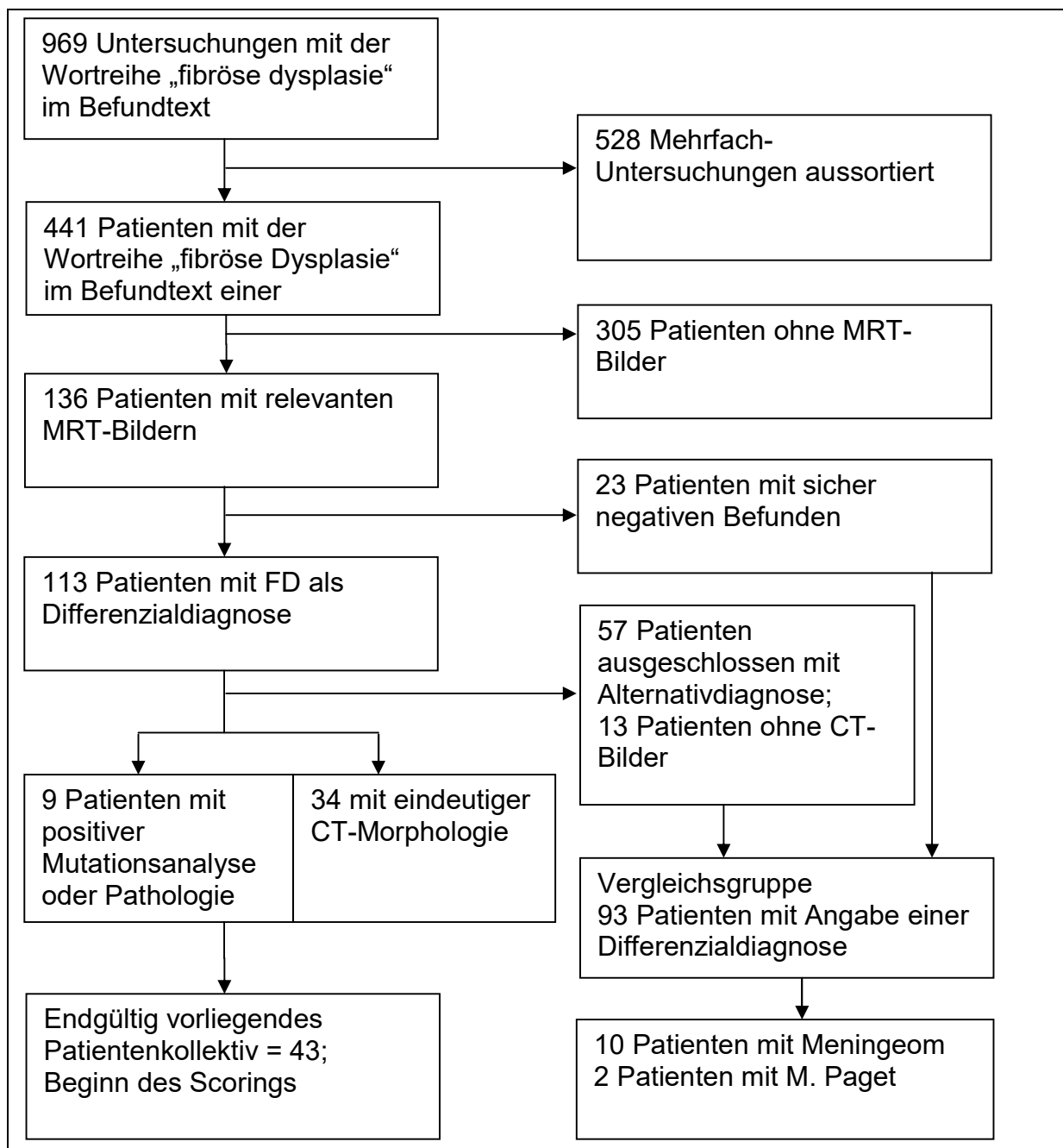


Abbildung 1: Flow-Chart zur Datenerhebung im RIS-PACS

Aus 969 Untersuchungen mit der Wortreihe „Fibröse Dysplasie“ konnten 43 sichere FD-Fälle extrahiert werden. „Sicher negative Befunde“: Ausschluss einer GNAS-Mutation, histologisch keine FD oder wahrscheinlichere Alternativdiagnose.

Im Folgenden wurden 305 Patienten ohne MRT-Bilder der Körperregion, in der die FD-Läsion vermutet wurde, aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Von den verbliebenen 136 Patienten mussten daraufhin 93 Patienten ausgeschlossen werden (n = 57 aufgrund einer wahrscheinlicheren Alternativdiagnose, n = 13 aufgrund fehlender CT-Bilddaten, n = 3 aufgrund negativer GNAS-Mutationsanalyse, n = 20 bei histologisch anderen Pathologie). Das endgültige Patientenkollektiv umfasste somit 43 Patienten (s. Abbildung 1): n = 34 mit eindeutigen CT-morphologischen Charakteristika einer FD, n = 6 mit positiver GNAS-Mutationsanalyse und n = 3 mit positiver Histopathologie.

In der Gruppe der extrakraniellen Lokalisationen konnte aufgrund sehr variablen Verteilung und sowie insgesamt lokalisationsbezogenen geringen Fallzahl keine sinnvolle Evaluation von Differenzialdiagnosen durchgeführt werden. Als relevante Differenzialdiagnosen craniofacialer Lokalisation wurden aufgrund der hohen Prävalenz und der hohen Verwechselbarkeit laut Literatur das intraossäre Meningeom [44, 61-64] und M. Paget [64, 65] identifiziert. Zur weiteren Auswertung konnten nach Volltextrecherche im RIS-PACS-System 10 Fälle mit der Diagnose intraossäres Meningeom und 2 Fälle mit der Diagnose M. Paget eingeschlossen werden.

Untersuchungsindikation bei FD-Untersuchungen

11 Läsionen (20 %) bei 8 Patienten (19 %) wurden detektiert, weil aufgrund einer lokalen Beschwerdesymptomatik die Untersuchung der betroffenen Körperregion veranlasst wurde: 6 Läsionen bei 5 Patienten wurden durch eine sicht- und tastbare Schwellung auffällig, 2 Patienten wurden bei einer pathologischen Fraktur untersucht, eine Sinusitis wurde auf eine Sinusverlegung durch einen FD-Herd zurückgeführt und in 2 Fällen wurde eine Visusminderung abgeklärt. Bei 20 Läsionen (36 %) bei 12 Patienten (28 %) wurde der Fall mit bekannter FD an die Klinik überwiesen oder es wurde nach weiteren Manifestationen bei PFD gesucht, sodass gezielte Untersuchungen durchgeführt wurden. 25 von 56 Läsionen (45 %) bei 23 (53 %) Patienten wurden als Zufallsbefund bei der Untersuchung für eine andere Indikation entdeckt.

Anhang 1 gibt eine Übersicht über alle FD-Patienten und FD-Läsionen mit einhergehenden lokalen Knochenveränderungen. Die MRT-Morphologie der FD-Läsionen ist in Anhang 2 aufgeführt.

Patientendemographie

Das untersuchte FD-Patientenkollektiv umfasste 43 Patienten und war zu knapp zwei Dritteln weiblich (28/43). Diese Geschlechtsverteilung findet sich annähernd auch in der Subgruppe CFD wieder. Bei 38 Patienten (89 %) lag die monostotische Form der FD, bei den übrigen 5 (12 %) die polyostotische Form vor.

Die Patienten mit PFD waren signifikant jünger als der Durchschnitt der ausgewerteten MFD-Fälle ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). Die zehn untersuchten Meningeom-Patienten waren mit einem Altersunterschied von + 18,4 Lebensjahren (LJ) signifikant älter als die 32 CFD-Patienten ($p = 0,012$; t-Test für unabhängige Stichproben). Weiterhin waren auch die zwei untersuchten M. Paget-Patienten wesentlich älter als der Durchschnitt der CFD-Patienten (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientenalter der untersuchten Subgruppen

Patientendaten	FD (n = 43)	PFD (n = 5)	MFD (n = 38)	CFD (n = 32)	Meningeom (n = 10)	M. Paget (n = 2)
Alter Range in LJ	6 - 80	6 - 17	9 - 80	6 - 80	37 - 74	76 - 82
Alter MW in LJ (SD in LJ)	39,8 (19,8)	14,0 (4,6)	43,1 (18,5)	41,5 (20,7)	59,9 (13,2)	79,0 (4,2)
Geschlecht w : m	28 : 15	4 : 1	24 : 14	21 : 11	8 : 2	0 : 2

Alter und Geschlecht der Patienten in den verschiedenen Subgruppen der FD sowie der Patienten in den Kollektiven der Differenzialdiagnosen Meningeom und M. Paget.

Von den 43 FD-Patienten waren 10 Patienten (23 %) jünger als 20 LJ und 16 Patienten (37 %) jünger als 30 LJ. Abbildung 2 stellt die Verteilung der FD-Patienten pro Lebensdekade als Säulendiagramm dar.

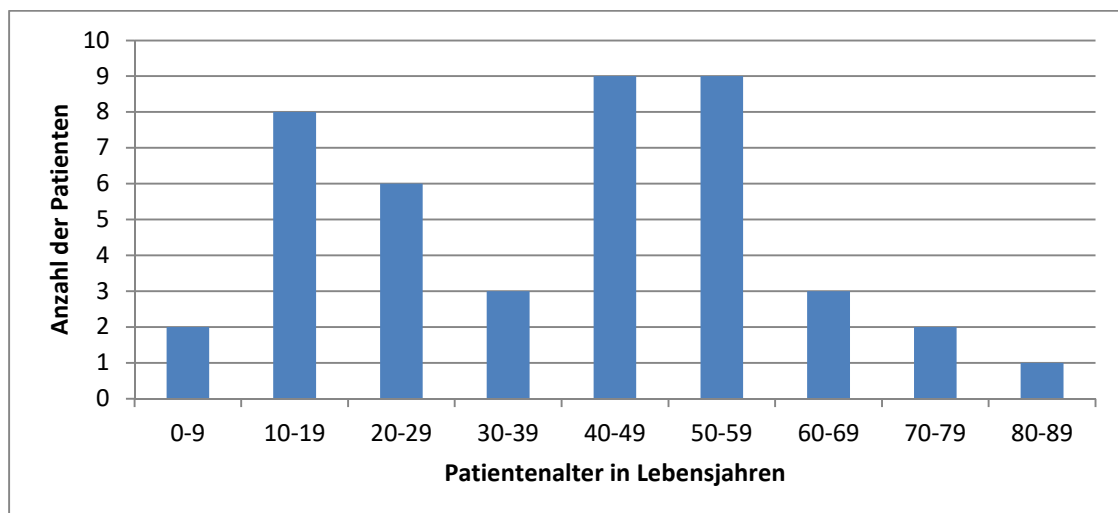


Abbildung 2: Anzahl der Personen pro Lebensdekaden.

Es ist das Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt der MRT angegeben.

Läsionslokalisation

Insgesamt wurden bei 43 Patienten 56 FD-Läsionen festgestellt. Diese waren ausnahmslos ossär lokalisiert und wiesen keine Weichteilkomponente auf.

Die Läsionen der fünf Patienten mit PFD präsentierten sich allesamt unilateral. Einzelheiten zu Patientenalter und Lokalisation der PFD-Läsionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Horizontale Lokalisation der polyostotischen Fälle

PatNr	Alter in Jahren	n	Lokalisation der Läsionen	Seite
25	6	3	Cranial: sphenoidal, frontal, occipital/temporal	L
32	14	8	Cranial: sphenoidal, occipital, parietal Extracranial: Humerus, Radius, Ulna, Femur, Os coxae	L
40	16	2	Extracranial: Vertebra cervicalis, Tibia	R
31	17	2	Extracranial: Os coxae, Femur	R
33	17	3	Extracranial: Os coxae, 2x Femur	L

n = Anzahl der Läsionen, Läsionslokalisation. R= rechts, L= links.

14 FD-Läsionen (25 %) konnten an Röhrenknochen nachgewiesen werden, davon zwei am Humerus, eine an der Ulna, zwei am Radius, eine an der Clavicula, sechs am Femur und zwei an der Tibia. Von den 14 FD-Läsionen an den Röhrenknochen betraf eine Läsion nur die Metaphyse, zwei nur die Diaphyse, eine umfasste Epi- und Metaphyse, neun Läsionen Meta- und Diaphyse und eine den kompletten Röhrenknochen in der gesamten Länge.

Die verbliebenen sechs FD-Läsionen (11 %) waren an unregelmäßigen Knochen, davon zwei an Wirbelkörpern und vier Läsionen am Becken lokalisiert.

36 Läsionen wurden bei 32 Patienten an flachen Gesichts- und Schädelknochen (64 %) detektiert. Es befanden sich 13 an der Kalotte, 22 an der Schädelbasis, 3 an der Maxilla und eine an der Mandibula. 89 % (32/36) der CFD-Läsionen war einseitig und asymmetrisch lokalisiert, in den übrigen 11 % (4/36) lag eine symmetrische Verteilung vor. Von den 36 CFD-Läsionen waren in 18 Fällen knöcherne Wandstrukturen von paranasalen Sinus betroffen, die bei Vorliegen entsprechender Untersuchungen sowohl im MRT als auch im CT detektiert werden konnten (s. Anhang 21). Das Os sphenoidale war in 42 % (15/36) der CFD-Fälle betroffen.

Im Meningeom-Kollektiv fand sich die Läsion in 4 Fällen an der Kalotte und in den übrigen 6 Fällen an der Schädelbasis. Die Läsionen waren in allen Fällen extraaxial lokalisiert. In beiden M. Paget-Fällen beschränkte sich die Läsion auf Knochenstrukturen ohne nachweisbare Weichteilkomponente. Es lag stets ein symmetrischer Befall der Knochenstrukturen vor mit Überschreitung von Suturen. Beide Fälle betrafen flache Knochen der Kalotte – in einem Fall die gesamte Kalotte und im anderen die Ossa frontale, parietalia, occipitale, temporalia.

Detektabilitätsanalyse

FD vs. Gesund

Beide Untersucher detektierten die FD-Läsionen mit einer Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Accuracy von jeweils 100 % sowohl im CT als auch im MRT.

FD vs. Meningeom

Bei der geblindeten Untersuchung von FD- und Meningeom-Fällen wurde die FD von beiden Untersuchern im CT und im MRT mit einer Sensitivität von 90 % detektiert. Die Spezifität betrug beim ersten Untersucher sowohl in CT als auch im MRT 82 %, beim zweiten Untersucher war die Spezifität im CT mit 100 % höher als im MRT mit 90 %. Der PPV betrug in der CT 82 % bzw. 100 % und in der MRT 82 % bzw. 90 %, der NPV war 90 % und 91 % in der CT und 90 % in der MRT bei beiden Untersuchern. Die Accuracy war beim ersten Untersucher in beiden Modalitäten 86 %, beim zweiten Untersucher in der CT mit 95 % höher als in der MRT mit 90 %.

4.1.1 Allgemeine Knochenveränderungen in CT und MRT

Läsionsgröße

Von den FD-Läsionen lagen zu 56 Fällen MRT- und 39 Fällen CT-Aufnahmen vor. Die FD stellte sich in allen Fällen als reine ossäre Läsion dar. Auch beim M. Paget fanden sich nur ossäre Veränderungen. Dagegen bestand das Meningeom in 9 Fällen aus einer ossären und einer extraossären Weichteilkomponente, in einem Fall destruierte das Meningeom den angrenzenden Knochen mit konsekutiver homogener Lyse des Areals und Ausfüllung mit Weichteilgewebe und war somit ohne beurteilbare Knochenkomponente.

Die FD-Läsionen waren im CT im größten Durchmesser durchschnittlich 62 mm (SD 49 mm) groß und im MRT 72 mm (SD 49 mm) groß. Die gemessene MRT-Größe

der 39 Läsionen, zu denen CT-Aufnahmen vorlagen, betrug durchschnittlich 62 mm (SD 49 mm). Die CFD-Läsionen waren in 33 vorliegenden CT-Aufnahmen 52 mm (SD 24 mm). In 36 MRT-Aufnahmen betrug die Läsionsgröße durchschnittlich 56 mm (SD 27 mm). Abbildung 3 zeigt beispielhaft eine 100 mm große CFD-Läsion.

Im MRT wurde eine durchschnittliche Größe der ossären Komponente der 9 Meningeom-Läsionen von 48 mm (SD 21 mm) gemessen. Die Weichteilkomponente war durchschnittlich 35 mm (SD 20 mm) groß. Die im CT durchschnittlich gemessene Größe der Knochenveränderung der 9 Meningeome betrug 52 mm (SD 24 mm).

Die im CT und MRT occipital an gleicher Lokalisation gemessene Größe der M. Paget-Läsionen betrug 10 mm und 13 mm mit einem Durchschnitt von 12 mm (SD 2 mm).

Ein signifikanter Unterschied zwischen CFD- und Meningeom-Läsionen in CT und MRT konnte nicht gefunden werden ($p = 0,509$ bzw. $p = 0,233$; t-Test für unabhängige Stichproben).

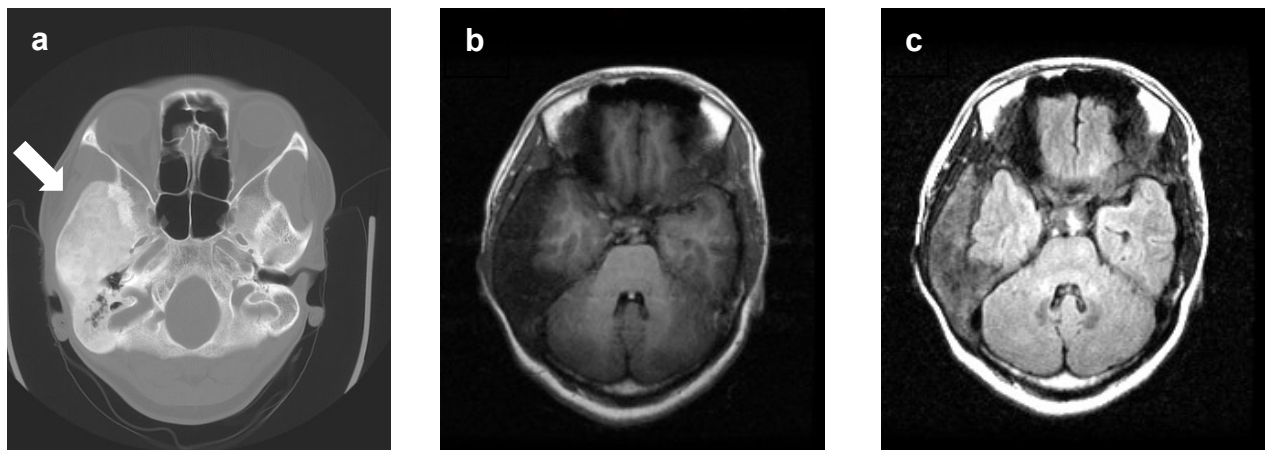


Abbildung 3: Eine maximal 100 mm messende CFD-Läsion rechts in der Schädelbasis

a: Paraxiale Schichtung im Knochenfenster der CT Die betroffene Knochen ist verbreitert und die Kortikalis unregelmäßig aufgebraucht. Mattglas-Phänomens in großen Teilen der Läsion,
 b: Im MRT in T1w mit ähnlicher Schichtführung hypointense Darstellung gegenüber Muskulatur, in T2w FLAIR (c) heterogen hyperintense Darstellung der Veränderung / Läsion.

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Größendifferenz und der Zeitdifferenz zwischen CT- und MRT-Untersuchung bei FD nach Pearson (Korrelationskoeffizient = 0,029, $p = 0,861$) und Spearman (Korrelationskoeffizient = 0,159, $p = 0,333$). Eine signifikante Korrelation ergab sich zwischen den Größenmessungen in MRT und CT mit $p = 0,01$ mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,99 nach Pearson und 0,96 nach Spearman (s. Abbildung 4). In einem Bland-Altman-Diagramm ist die Differenz der Messungen in

CT und MRT über dem Mittelwert der Messwerte dargestellt (s. Abbildung 5). Es bestand eine hohe Übereinstimmung zwischen CT- und MRT-Messdaten mit einer mittleren positiven Abweichung von 1 mm (SD 8 mm) im MRT.

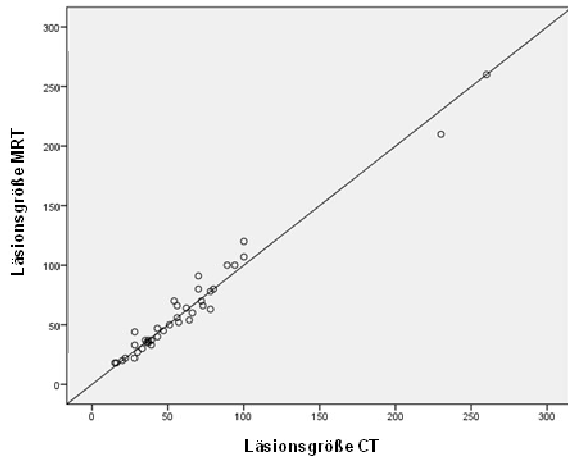


Abbildung 4: Lesionsgröße MRT vs. CT.

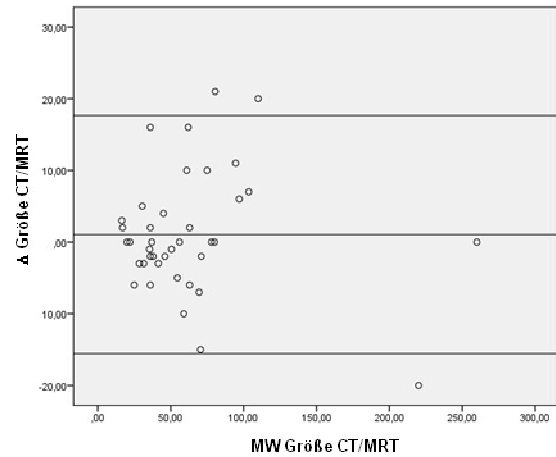


Abbildung 5: Vergleich der Größenmessung in CT und MRT nach Bland-Altman.

Δ Größe CT/MRT: Differenz der gemessenen Lesionsgröße in CT und MRT

MW Größe CT/MRT: Mittelwert der gemessenen Lesionsgröße in CT und MRT

Untersuchung auf Mattglas-Phänomen

Beurteilbare Mattglasareale fanden sich in 95 % der FD-Läsionen (37/39), 97 % der CFD-Läsionen (32/33), 10 % der Meningeom-Läsionen (1/10) und in beiden M. Paget-Läsionen. In 2 FD-Fällen, die mittels positiver GNAS-Mutationsanalyse diagnostiziert wurden, lagen keine CT-Aufnahmen vor und das Mattglas-Phänomen konnte aus diesem Grunde nicht beurteilt werden.

Knochenveränderungen in CT und MRT

Der betroffene Knochen stellte sich bei der FD sowohl in CT als auch in MRT bis auf 2 Fälle im CT bzw. 3 Fälle im MRT verbreitert dar. Vor allem die beidseitige Verbreiterung war vorherrschend. Die 2 Ausnahmen im CT wurden mit der MRT übereinstimmend als normal bewertet. Die betroffenen craniofacialen Knochen waren in allen Fällen verbreitert, davon in 81 % beidseitig. Auch in beiden M. Paget-Fällen war der Knochen beidseitig verbreitert, wobei die Tabula externa stärker aufgetrieben war als die Tabula interna. Im Meningeom-Kollektiv dagegen war eine lytische Knochendestruktion vorherrschend (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Formveränderungen des betroffenen Knochens im CT

CT	FD (n = 39)	CFD (n = 33)	Meningeom (n = 10)	M. Paget (n = 2)
eins breit	6 (15 %)	6 (18 %)	1 (10 %)	0 (0 %)
bds breit	31 (80 %)	27 (82 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
normal	2 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
destruiert	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (90 %)	0 (0 %)
MRT	FD (n = 56)	CFD (n = 36)	Meningeom (n = 10)	M. Paget (n = 2)
eins breit	8 (14 %)	7 (19 %)	2 (20 %)	0 (0 %)
bds breit	45 (80 %)	29 (81 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
normal	3 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
destruiert	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (80 %)	0 (0 %)

eins breit = einseitig verbreitert; bds breit = beidseitig verbreitert.

In 3 CFD-Fällen (3/36) war die Kortikalis aufgrund mangelnder Bildqualität im MRT nicht beurteilbar und zu 3 weiteren CFD-Fällen (3/36) fehlten CT-Aufnahmen. 4 MR-Tomogramme ließen aufgrund der Schichtdicke und Schichtführung eine Evaluation der Kortikalis nicht zu. In allen Kollektiven in beiden Modalitäten war eine Kortikalisverdünnung vorherrschend (s. Tabelle 4).

Die Kortikalis an einer FD-Läsion an einer betroffenen Clavicula sowie an einer betroffenen Schädelkalotte erschien im MRT verdünnt, aber auch mit verdickten Anteilen, beide erschienen im CT jedoch ausschließlich verdünnt.

Ein betroffenes Felsenbein erschien im CT mit verdickten und verdünnten Kortikalisanteilen. Dieser Fall war im MRT aufgrund der Bildqualität nicht beurteilbar.

In einem CFD-Fall erschienen die Tabulae calvariae im MRT als bandförmige Signalauslöschung verdickt. Im CT war an der Stelle des ursprünglichen kompakten Knochens dieser ersetzt durch ein Mattglasareal mit höhergradiger Sklerosierung.

Tabelle 4: Kortikalisveränderungen an der Läsion

CT	FD (n = 39)	CFD (n = 33)	Meningeom (n = 10)	M. Paget (n = 2)
normal	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
verdickt	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (10 %)	0 (0 %)
verdünnt	37 (95 %)	31 (94 %)	9 (90 %)	2 (100%)
verdickt/verdünnt	1 (3 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
nicht beurteilbar		3/36		
MRT	FD (n = 53)	CFD (n = 33)	Meningeom (n = 6)	M. Paget (n = 2)
normal	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
verdickt	2 (4 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
verdünnt	48 (91 %)	31 (94 %)	6 (100 %)	2 (100 %)
verdickt/verdünnt	2 (4 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
nicht beurteilbar	3/56	3/36	4/10	

Die Läsionsbegrenzung erschien bei allen Entitäten in beiden Modalitäten mehrheitlich unregelmäßig, wobei der Anteil der Läsionen mit unregelmäßiger Begrenzung in MRT bei FD und CFD deutlich geringer war (s. Tabelle 5)

Im M. Paget-Fall des betroffenen gesamten Schädels ließ sich im CT keine Begrenzung und keine Übergangszone beurteilen, da kein unbetreffener Knochen angrenzte, die andere M. Paget-Läsion war unregelmäßig begrenzt und mit schmaler Übergangszone. Weiterhin konnten Übergangszone und Begrenzung bei einem Meningeom-Patienten bei fehlender ossärer Läsionskomponente nicht beurteilt werden. Die Übergangszone war in allen übrigen untersuchten Fällen von FD, Meningeom und M. Paget im CT und im MRT schmal.

Tabelle 5: Begrenzung der Läsion in CT und MRT.

CT	FD (n = 39)	CFD (n = 33)	Meningeom (n = 9)	M. Paget (n = 1)
glatt	10 (26 %)	8 (24 %)	1 (11 %)	0 (0 %)
unregelmäßig	29 (74 %)	25 (76 %)	8 (89 %)	1 (100 %)
MRT	FD (n = 56)	CFD (n = 36)	Meningeom (n = 9)	M. Paget (n = 1)
glatt	28 (50 %)	15 (42 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
unregelmäßig	28 (50 %)	21 (58 %)	9 (100 %)	1 (100 %)

Abbildung 6 zeigt den M. Paget-Fall des betroffenen gesamten Schädels.

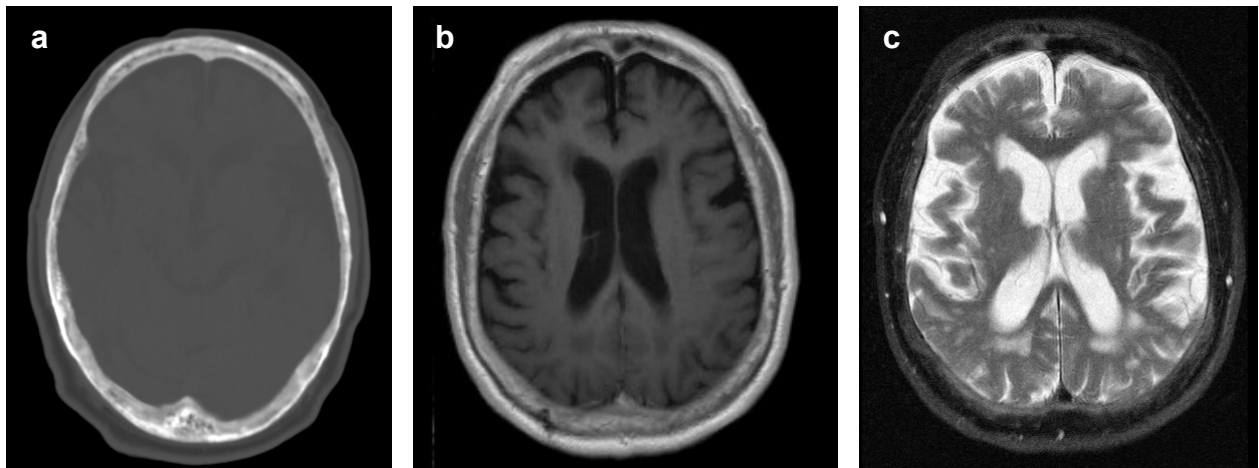


Abbildung 6: M. Paget der Schädelkalotte.

Die gesamte Zirkumferenz betreffender M. Paget im CT im Knochenfenster (a) mit unregelmäßiger kortikaler und trabekulärer Sklerose mit Darstellung in T1w (b) und T2w mit Fettsättigung (c).

Zystoide Veränderungen wurden in 90 % der in der CT und in 41 % der in der MRT untersuchten FD-Läsionen detektiert, bei Betrachtung der Fälle mit vorliegenden CT-Aufnahmen wurden in der MRT nur in 44 % zystoide Veränderungen (17/39).

In den Meningeom-Läsionen waren in beiden Modalitäten keine zystoiden Veränderungen dargestellt, beim M. Paget dagegen fanden sich solche in der CT in beiden Fällen und in der MRT nur in einem Fall (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Zystoide Veränderungen in der MRT in T2w und in der CT.

Zystoide Veränderungen	FD	CFD	Meningeom	M. Paget
CT	90 % (25/39)	64 % (21/33)	0 % (0/10)	100 % (2/2)
MRT	41 % (23/56)	44 % (16/36)	0 % (0/10)	50 % (1/2)

Tabelle 7 zeigt die im MRT detektierten Veränderungen des umliegenden Weichteilgewebes. Expansives Wachstum mit Verdrängung von umgebenden Weichteilen zeigten nur die craniofacial lokalisierten FD-Läsionen in 31 % (11/36). Die untersuchten M. Paget-Läsionen waren ohne Auswirkungen auf die Weichteilumgebung, während bis auf einen Fall alle untersuchten Meningeome Auswirkungen hatten: In 8 Fällen infiltrierte das Meningeom Knochenstrukturen und durch diese hindurch angrenzendes Weichteilgewebe, in einem anderen zeigte es lediglich expansiven Charakter. Im letzten Fall war pathologisch ein rein intraossäres Meningeom gesichert worden.

Tabelle 7: Veränderungen des die Läsion umgebenden Weichteilgewebes

Umgebungsreaktion im MRT	CFD (n = 36)	Meningeom (n = 10)	M. Paget (n = 2)
expansiv	11 (31 %)	1(10 %)	0 (0 %)
infiltrativ	0 (0 %)	8 (80 %)	0 (0 %)
keine	25 (69 %)	1 (10 %)	2 (100 %)

4.1.2 Übereinstimmung von CT und MRT bei FD-Charakteristika

In der Untersuchung mittels Cohen's Kappa ergab sich in den erhobenen Ausprägungen von Knochenveränderungen bei FD insgesamt eine leichte bis gute Übereinstimmung von CT und MRT nach Altman, wie in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Analyse der Übereinstimmung von CT und MRT mittels Cohen's Kappa.

Untersuchter Parameter	n	Agreement	Kappa	Stärke der Übereinstimmung nach Altman
Kortikalisverdünnung	36	34/36 – 94 %	0,50	Moderat
Knochenverbreiterung	39	39/39 – 100 %	1,00	Gut
Schmale Übergangszone	39	39/39 – 100 %	-	
Glatte Begrenzung	39	28/39 – 72 %	0,36	Leicht
Zystoide Veränderungen	39	31/39 – 79 %	0,60	Moderat

Es ließ sich weiterhin feststellen, dass die CT die Weichteilkomponente der Meningeome und etwaige Weichteilveränderungen nicht in dem Detailgrad und der Auflösung wie die MRT darstellen konnte.

4.2 MRT-Analyse

4.2.1 Strukturanalyse der Läsionen

FD und CFD

Die Analyse der Binnenstruktur der FD-Läsionen und CFD-Läsionen ist im Folgenden zusammengefasst:

Zu FD-Läsionen an einer Clavicula und einem Femur lagen keine beurteilbaren nativen MRT-Aufnahmen in T1w vor.

Die FD und die Subgruppe CFD stellten sich in T1w und T2w überwiegend heterogen strukturiert dar und waren in T1w hauptsächlich hypointens und in T2w hyperintens. Bei Heterogenität der FD- und CFD-Läsion dominierte ein konfluierendes Muster. In Tabelle

9 und Tabelle 10 ist die Binnenstruktur der FD-Läsionen und der CFD-Läsionen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 9: Binnenstruktur der FD-Läsionen in T1w und T2w.

	führend homogen	heterogen		Total
		konfluierend	fleckig	
T1w	27 (50 %)	27 (50 %)		54 (100 %)
		20 (37 %)	7 (13 %)	
T2w	23 (41 %)	33 (59 %)		56 (100 %)
		23 (41 %)	10 (18 %)	

Tabelle 10: Binnenstruktur der CFD-Läsionen in T1w und T2w.

	führend homogen	heterogen		Total
		konfluierend	fleckig	
T1w	16 (44 %)	20 (56 %)		36 (100 %)
		16 (44 %)	4 (11 %)	
T2w	14 (39 %)	22 (61 %)		36 (100 %)
		18 (50 %)	4 (11 %)	

Bei genauerer Betrachtung ließen sich teils kombinierte Signalintensitäten feststellen, die in Tabelle 11 und Tabelle 12 zusammen aufgeführt sind. Auffallend ist die hohe Prävalenz von Kombinationen hypointenser und isointenser Signalintensität in T1w.

Tabelle 11: Signalverhalten der FD-Läsionen

Signalintensität	T1w			T2w		
	hyper	iso	hypo	hyper	iso	hypo
=	2 (4 %)	8 (15 %)	17 (32 %)	34 (61 %)	2 (4 %)	2 (4 %)
> hyper	-	4 (7 %)	3 (6 %)	-	4 (7 %)	3 (5 %)
> iso	2 (4 %)	-	9 (17 %)	8 (14 %)	-	1 (2 %)
> hypo	1 (2 %)	8 (15 %)	-	2 (4 %)	-	-
Summe	5 (9 %)	20 (37 %)	29 (54 %)	44 (79 %)	6 (11 %)	6 (11 %)
	54 (100 %)			56 (100 %)		

Die Spalten geben die Hauptsignalintensität an, die Zeilen eventuelle Mischintensität.
 =: homogene Signalintensität, hyper: hyperintens, iso: isointens, hypo: hypointens.

Tabelle 12: Signalverhalten der CFD-Läsionen

Signalintensität	T1w			T2w		
	hyper	iso	hypo	hyper	iso	hypo
=	1 (3 %)	2 (6 %)	11 (31 %)	20 (56 %)	2 (6 %)	2 (6 %)
> hyper	-	2 (6 %)	2 (6 %)	-	1 (3 %)	2 (6 %)
> iso	2 (6 %)	-	8 (22 %)	6 (17 %)	-	1 (3 %)
> hypo	1 (3 %)	7 (19 %)	-	2 (6 %)		-
Summe	4 (11 %)	11 (31 %)	21 (58 %)	28 (78 %)	3 (8 %)	5 (14 %)
	36 (100 %)			36 (100 %)		

Die Spalten geben die Hauptsignalintensität an, die Zeilen eventuelle Mischintensität.
=: homogene Signalintensität, hyper: hyperintens, iso: isointens, hypo: hypointens.

FD und CFD mit Differentialdiagnosen

Die Tabelle 13 fasst die Binnenstruktur aller analysierten Knochenveränderungen in T1w und T2w, d. h. der FD- und CFD-Läsionen sowie der Differentialdiagnosen Meningeom und M. Paget, zusammen.

Sowohl die Knochen- als auch die Weichteilkomponente der Meningeom-Läsionen stellten sich in der MRT in T1w und T2w mehrheitlich führend homogen dar (s. Tabelle 13). Ossäre Komponenten zweier heterogen strukturierter Läsionen waren in T1w fleckig bzw. konfluierend und in T2w in 3 Fällen konfluierend. Die Signalintensität der Knochenkomponente der Meningeom-Läsionen war in T1w in 4 Fällen überwiegend isointens und in 5 Fällen überwiegend hypointens, und in T2w in 4 Fällen hypointens, und in 5 Fällen überwiegend hyperintens.

Die Weichteilkomponente war in T1w in 9 Fällen führend homogen und nur in einem Fall konfluierend und in T2w in 6 Fällen führend homogen und in 4 Fällen konfluierend. Die Signalintensität der Weichteilkomponente der Meningeom-Läsionen war in T1w in allen 10 Fällen überwiegend isointens, und in T2w in allen 10 Fällen überwiegend hyperintens (s. Tabelle 14).

In T1w präsentierten sich beide M. Paget-Läsionen heterogen fleckig mit überwiegend hyperintensiven Anteilen und weniger isointensen Anteilen. In T2w waren beide Läsionen heterogen, konfluierend bzw. fleckig. Die Signalintensität beider Läsionen in T2w war insgesamt hyperintens im Vergleich zum Skelettmuskel.

Tabelle 13: Binnenstruktur von FD, CFD, Meningeom, M. Paget

Binnenstruktur		FD (n = 54 in T1w) (n = 56 in T2w)	CFD (n = 36)	Meningeom		M. Paget (n = 2)
				Knochen (n = 9)	WT (n = 10)	
T1w	homogen	27 (50 %)	16 (44 %)	7 (78 %)	9 (90 %)	0 (0 %)
	heterogen	27 (50 %)	20 (56 %)	2 (22 %)	1 (10 %)	2 (100 %)
T2w	homogen	23 (41 %)	14 (39 %)	6 (67 %)	6 (60 %)	0 (0 %)
	heterogen	33 (59 %)	22 (61 %)	3 (33 %)	4 (40 %)	2 (100 %)

Für die Meningeome sind Knochenläsion und Weichteilanteil getrennt evaluiert worden.
homogen = führend homogen.

In Tabelle 14 ist der Anteil der jeweils dominierenden Signalintensität innerhalb der verschiedenen Läsionen aufgeführt.

Tabelle 14: Dominierende Signalintensität der Läsion bei FD, CFD, Meningeom und M. Paget

Signalintensität		FD (n = 54 in T1w) (n = 56 in T2w)	CFD (n = 36)	Meningeom		M. Paget (n = 2)
				Knochen (n = 9)	WT (n = 10)	
T1w	hyper	5 (9 %)	4 (11 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
	iso	20 (37 %)	11 (31 %)	4 (44 %)	10 (100 %)	0 (0 %)
	hypo	29 (54 %)	21 (58 %)	5 (56 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
T2w	hyper	44 (79 %)	28 (78 %)	5 (56 %)	10 (100 %)	2 (100 %)
	iso	6 (11 %)	3 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	hypo	6 (11 %)	5 (14 %)	4 (44 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Für die Meningeome sind Knochenläsion und Weichteilanteil getrennt evaluiert worden.
hyper: hyperintens, iso: isointens, hypo: hypointens.

Signalverhalten nach i. v. Kontrastmittel-Applikation

Untersuchungsbilder nach Kontrastmittel-Applikation lagen bei 48 FD-Fällen vor, die bis auf 2 Läsionen ein Enhancement nach Kontrastmittel-Applikation zeigten (96 %) (s. Tabelle 15). Das Enhancement im Bereich der Läsion war in 8 % (4/48) führend homogen und in den übrigen Fällen heterogen, wobei ein konfluierendes Muster mit 52 % (25/48) überwog, während 10 % (5/48) ein fleckiges und 25 % (12/48) ein randständig konfluierendes Muster zeigten. Die CFD-Läsionen zeigten ein nahezu übereinstimmendes Signalverhalten nach Kontrastmittel-Applikation mit einem positiven Enhancement in 97 % (33/44), das in 9 % (3/34) führend homogen, 53 % (18/36) konfluierend, 15 % fleckig (5/34) und 19 % (7/36) randständig konfluierend war.

Nach Kontrastmittel-Applikation war das Enhancement in der ossären Komponente der Meningeome nur in 5 von 9 Fällen positiv, davon in 3 Fällen homogen und in 2 Fällen heterogen konfluierend. In der Weichteilkomponente ließ sich in allen Meningeom-

Läsionen ein Enhancement nachweisen, das in 7 Fällen homogen und in 3 Fällen heterogen konfluierend war.

Von den zwei M. Paget-Patienten lagen nur zu einem Fall MRT-Aufnahmen nach Kontrastmittel-Applikation vor, das homogenes Enhancement zeigte. In der Tabelle 15 ist das Verhalten nach i. v. Kontrastmittelapplikation zusammengefasst.

Tabelle 15: Signalverhalten der Läsionen nach Kontrastmittel-Applikation (KM).

KM MRT	FD (n = 48)	CFD (n = 34)	Meningeom		M. Paget (n = 1)
			Knochen (n = 9)	WT (n = 10)	
homogen	4 (8 %)	3 (9 %)	3 (33 %)	7 (70 %)	1 (100 %)
heterogen	43 (88 %)	30 (88 %)	2 (22 %)	3 (30 %)	0 (0 %)
kein	2 (4 %)	1 (3 %)	4 (44 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Für die Meningeome sind Knochenläsion und Weichteilanteil getrennt evaluiert worden.

Abbildung 7 zeigt ein untersuchtes Meningeom mit extraossärer Weichteilkomponente und ossärer Destruktion.

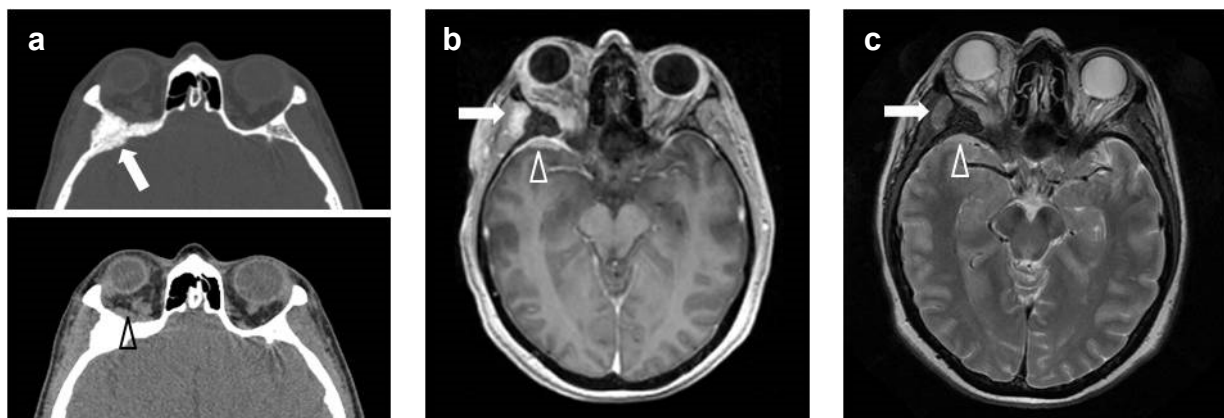


Abbildung 7: Rechts sphenoidal lokalisiertes Meningeom.

Darstellung im CT (a): Knochenfenster oben mit Knochenanteil (Pfeil) und Weichteilfenster unten, mit leerem Pfeil markierte Weichteilkomponente in den kranialen Anteilen der rechten Orbita.

Darstellung im MRT (b, c): in T1w nach i. v. Kontrastmittelgabe (b) zeigt sich deutlich sichtbar die meningeale Veränderung sowie die Infiltration in den rechten Musculus temporalis und in die rechte Orbita. c: Darstellung in T2w, gleiche Schichtführung wie in b.

Signalverhalten bei Fettsättigung:

In 37 Fällen FD-Fällen wurde eine fettsättigende Sequenz durchgeführt. Es zeigte sich eine partielle Fettsättigung in nur einem CFD-Fall, 5 % der CFD-Fälle bzw. 3 % aller FD-Fälle. In den übrigen Fällen ließ sich keine Fettsättigung beobachten. Bei den vorliegenden 8 Aufnahmen der Meningeom-Fälle mit fettsättigender Sequenz konnte eine Fettsättigung nicht nachgewiesen werden. In nur einem der beiden M. Paget-Läsionen war lediglich eine partielle Fettsättigung zu beobachten.

4.2.2 Strukturanalyse des Mattglasareals

Mattglasareale wurden im CT in 95 % der FD-Läsionen (37/39) und 97 % der CFD-Läsionen (32/33) identifiziert. Aus diesem Grunde konnte das im CT identifizierte Mattglas-Areal im Folgenden in 35 von 37 FD-Fällen in T1w weiter untersucht werden. Im Vergleich zur Gesamtläsion stellten sich die Mattglasareale in FD-Läsionen mit einer führenden Homogenität in sämtlichen Fällen in T1w (35/35) und in 89 % der Fälle in T2w (33/37) dar. Details sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Läsionsbinnenstruktur der FD-Mattglas-Läsion

	führend homogen	Heterogen		Total
		konfluierend	fleckig	
T1w	35 (100 %)	-		35 (100 %)
		-	-	
T2w	33 (89 %)	4 (11 %)		37 (100 %)
		2 (5 %)	2 (5 %)	

Ähnlich wie die Gesamtläsion überwog in T1w ein zum Skelettmuskel hypointenses und in T2w hyperintenses Signalverhalten, die detaillierten Veränderungen sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Signalverhalten von Mattglas

Signal-intensität	T1w			T2w		
	hyper	iso	hypo	hyper	iso	hypo
=	2 (6 %)	7 (20 %)	26 (74 %)	23 (62 %)	6 (16 %)	5 (14 %)
> hyper	-	-	-	-	1 (3 %)	1 (3 %)
> iso	-	-	-	-	-	-
> hypo	-	-	-	1 (3 %)	-	-
Summe	2 (6 %)	7 (20 %)	26 (74 %)	24 (65 %)	7 (19 %)	6 (16 %)
		35 (100 %)			37 (100 %)	

Die Spalten geben die Hauptsignalintensität an, die Zeilen eventuelle Mischintensität.
=: homogene Signalintensität, hyper: hyperintens, iso: isointens, hypo: hypointens.

Nach Kontrastmittel-Applikation war das Enhancement der Mattglas-Region im Gegensatz zur FD-Gesamtläsion in 65 % (22/34) führend homogen, und in den übrigen Fällen heterogen mit konfluierendem Muster in 18 % (6/34) und randständigem konfluierendem Muster in 6 % (1/34). In 12 % (4/34) der Fälle zeigte sich kein Enhancement innerhalb des Mattglasareals.

Abbildung 8 zeigt eine Mattglasveränderung an der rechtsseitigen Schädelkalotte mit homogener Darstellung im CT und MRT.

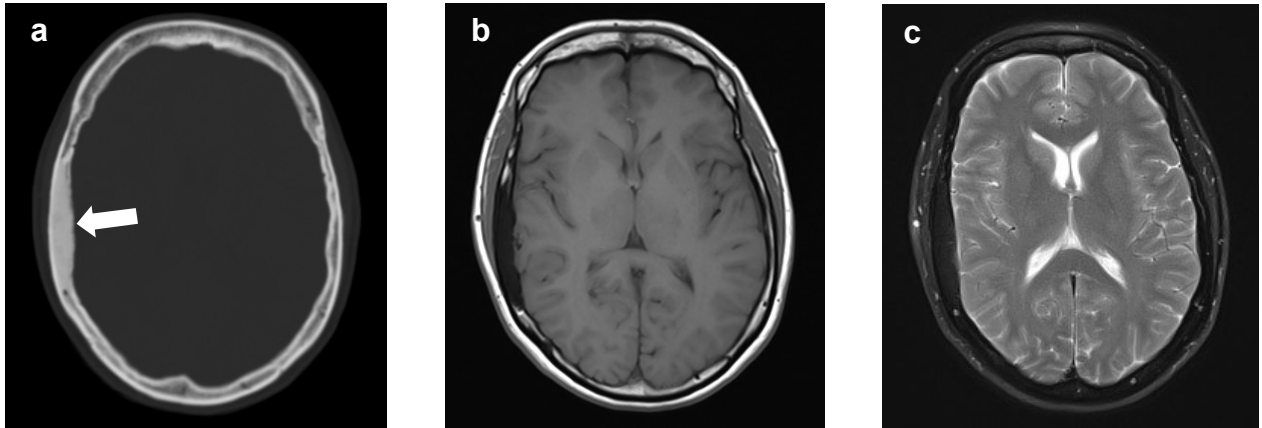


Abbildung 8: Rechts temporal an der Kalotte lokalisierte FD-Läsion.

a: Deutliches Mattglas-Phänomen der FD-Läsion. b: Darstellung des Mattglaspareals in einer korrelierenden Schnittführung in der MRT (T1w nativ). c: Aufnahme in T2w mit Fettsättigung. Deutlich erkennbar die homogen hypointense Veränderung in T1w.

In der Gruppe der Meningeom-Patienten konnte nur in einem Fall eines Meningeoms im CT ein Mattglasareal nachgewiesen werden, welches sich im MRT in T1w homogen isointens und in T2w homogen hyperintens darstellte.

Bei beiden untersuchten Patienten mit M. Paget ließen sich Mattglasareale im CT nachweisen, die im MRT in T1w homogen isointens und in T2w homogen hyperintens zu Muskel waren. Das Signalverhalten nach Kontrastmittel-Applikation in einem Fall war homogen.

4.3 Differenzialdiagnostik CFD/Meningeom: Statistische Auswertung

In Tabelle 18 ist die Häufigkeitsverteilung von Merkmalsausprägungen in der CFD-Gruppe und der Meningeom-Vergleichsgruppe dargestellt. Unterschiede fallen insbesondere beim Vorliegen von Mattglas, Knochenverbreiterung, Knochendestruktion, zystoiden Veränderungen, Weichteilkomponente und Weichteilveränderungen auf. Geringer ausgeprägt, aber dennoch unterschiedlich sind die Häufigkeiten von unregelmäßiger Begrenzung in beiden Modalitäten und im MRT Hypointensität in T1w und Hyperintensität in T2w und homogener Binnenstruktur in T1w und T2w.

Tabelle 18: Übersicht über die Häufigkeitsverteilung von Merkmalausprägungen in der CFD-Gruppe und der Meningeom-Vergleichsgruppe.

Kriterium	CFD		Meningeom	
	n	%	n	%
Einseitige Lokalisation	32/36	89	9/10	90
Weichteilkomponente	0/36	0	10/10	100
CT				
Mattglas	32/33	89	1/10	10
Knochenverbreiterung	33/33	100	2/10	20
Knochendestruktion	0/36	0	8/10	80
Kortikalisverdünnung	31/33	91	9/10	90
Unregelmäßige Begrenzung	25/33	76	9/10	90
Schmale Übergangszone	33/33	100	10/10	100
Zystoide Veränderungen	21/33	64	0/10	0
MRT				
Knochenverbreiterung	36/36	100	1/10	10
Knochendestruktion	0/36	0	8/10	80
Kortikalisverdünnung	31/33	91	6/6	100
Unregelmäßige Begrenzung	21/36	58	10/10	100
Schmale Übergangszone	36/36	100	10/10	100
Zystoide Veränderungen	16/36	44	0/10	0
Weichteilverdrängung	11/36	31	1/10	10
Weichteilinfiltration	0/36	0	8/10	80
K: T1w-Hypointensität	21/36	58	5/9	56
K: T2w-Hyperintensität	28/36	78	5/9	56
K: Homogene Binnenstruktur T1w	16/36	44	7/9	78
K: Homogene Binnenstruktur T2w	14/36	39	6/9	67

K: Knochenkomponente.

Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Accuracy mit Konfidenzintervall (KI) verschiedener Merkmalsausprägungen zur Abgrenzung von FD gegen Meningeom sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Merkmalsausprägung zur Abgrenzung von FD gegen Meningeom.

Parameter	n	TP	TN	FP	FN	SENS	SPEZ	PPV	NPV	ACC (95%-KI)
Einseitige Lokalisation	46	32	1	9	4	89	10	78	20	72 (57-84)
Keine Weichteilkomponente	46	36	10	0	0	100	100	100	100	100 (92-100)
CT										
Mattglas	43	32	9	1	1	97	90	97	90	95 (84-99)
Formverbreiterung	43	33	8	2	0	100	80	94	100	95 (84-99)
Kortikalisverdünnung	43	30	1	9	3	94	10	78	33	74 (59-87)
Zystoide Veränderungen	43	21	10	0	12	64	100	100	46	72 (56-85)
Unregelmäßige Begrenzung	43	25	1	9	8	76	10	74	11	61 (44-75)
MRT										
Formverbreiterung	46	36	9	1	0	100	90	97	100	98 (89-100)
Kortikalisverdünnung	39	30	1	5	3	94	0	84	0	80 (64-91)
keine Weichteilveränderung	46	25	9	1	11	69	90	96	45	74 (59-86)
Zystoide Veränderungen	46	16	10	0	20	44	100	100	33	57 (41-71)
Unregelmäßige Begrenzung	46	21	0	10	15	58	0	68	0	46 (31-61)
T1 Homogenität	45	16	2	7	20	44	22	70	9	40 (26-56)
T1 Isointensität	45	11	5	4	25	31	56	73	17	36 (22-51)
T1 Hypointensität	45	21	4	5	15	58	44	81	21	56 (40-70)
T1 Hyperintensität	45	4	9	0	32	11	100	100	22	29 (16-44)
T2 Homogenität	45	14	3	6	22	39	33	70	12	38 (24-54)
T2 Isointensität	45	3	9	0	33	8	100	100	21	27 (15-42)
T2 Hypointensität	45	5	5	4	31	14	56	56	14	22 (11-37)
T2 Hyperintensität	45	28	4	5	8	78	44	85	33	71 (56-84)

Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Accuracy mit KI verschiedener Merkmalsausprägungen zur Abgrenzung von FD gegen Meningeom. SENS: Sensitivität, SPEZ: Spezifität, ACC: Accuracy.

Das Mattglas-Phänomen zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität mit 97 % bzw. 90 %. Weiter hohe Sensitivität zeigen das Fehlen einer Weichteilkomponente mit 100 %, die einseitige Lokalisation mit 89 %, die Knochenverbreiterung in der CT und MRT mit 100 %, die Kortikalisverdünnung mit 94 % in CT und MRT, das Fehlen einer

Umgebungsreaktion mit 100 % in CT und 90 % in MRT, und zystoide Veränderungen im CT mit 64 % und im MRT mit 44 %. Im MRT zeigt vor allem eine Hyperintensität in T2w mit 78 % eine hohe Sensitivität zur Abgrenzung vom Meningeom.

Eine hohe Spezifität zeigen die fehlende Weichteilkomponente und Umgebungsreaktion, die bei den untersuchten Meningeomen stets auftraten, und zystoide Veränderungen, die in keinem Meningeom des untersuchten Kollektivs beobachtet wurden.

Logistische Regressionsanalyse

In der Untersuchung mittels univariater logistischer Regressionsanalyse ergaben sich signifikante Werte für die Odds Ratio bei Knochenverbreiterung im CT, Vorliegen von Mattglas, fehlende Umgebungsreaktion im MRT und ein positives Kontrastmittel-Enhancement im MRT. Bei Vorliegen dieser Merkmale besteht gegenüber dem Meningeom ein höheres Risiko für das Vorliegen einer FD. Mit höherem Alter besteht ein signifikant geringeres Risiko für das Vorliegen einer FD (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: logistische Regressionsanalyse.

Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Schlussfolgerung
Knochenverbreiterung im CT	44,00	0,0133	FD mit positiver Verbreiterung im CT
Mattglas im CT	288,00	0,0001	FD stark assoziiert mit Mattglas
keine WT-Veränderung im MRT	20,45	0,0068	FD ohne umgebende Weichteilveränderungen
Knochen-KM-Enhancement im MRT	26,40	0,0071	FD mit regelmäßigem MRT-KM-Enhancement der ossären Komponente
Alter	0,94	0,0133	Geringere Wahrscheinlichkeit für FD mit zunehmendem Alter

Aufgelistet sind die aus der logistischen Regressionsanalyse resultierenden Merkmale mit erhöhtem Risiko für FD gegenüber dem Meningeom. Das Alter dagegen ist mit einem geringeren Risiko verbunden.

Eine multivariate Analyse konnte aufgrund von Kolinearitäten der Einzelfaktoren bei geringer Fallzahl nicht durchgeführt werden.

Altersdifferenz CFD/Meningeom

Die CFD-Gruppe war mit einem mittleren Alter von 41,5 LJ (SD 20,7 LJ) signifikant jünger als die Meningeom-Patienten mit einem mittleren Alter von 59,9 LJ (SD 13,2 LJ) ($p = 0,012$; t-Test für unabhängige Stichproben)(vgl. Patientendemographie; s. o.). Die Altersdifferenz betrug durchschnittlich 18,4 LJ (s. Abbildung 9).

Mittels ROC-Analyse konnte ein Schwellenwert von 48 Jahren ermittelt werden, um FD und Meningeom mit einer Sensitivität von 63 % und einer Spezifität von 80 % zu differenzieren. Der PPV betrug 91 %, NPV 40 %, Accuracy 67 % und der Youden-Index 43 % (s. Abbildung 10).

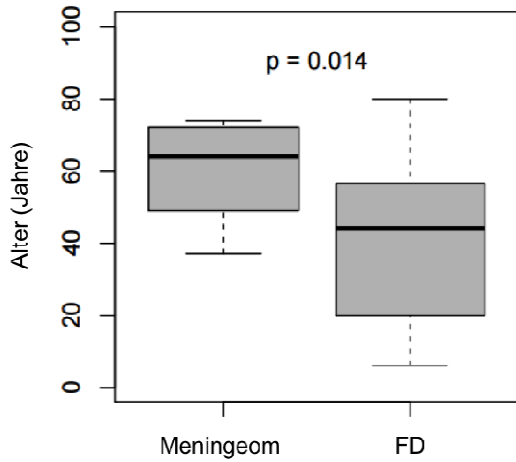


Abbildung 9: Boxplot-Darstellung des Patientenalters.
Die FD-Patienten sind signifikant jünger als Meningeom-Patienten ($p = 0,014$).

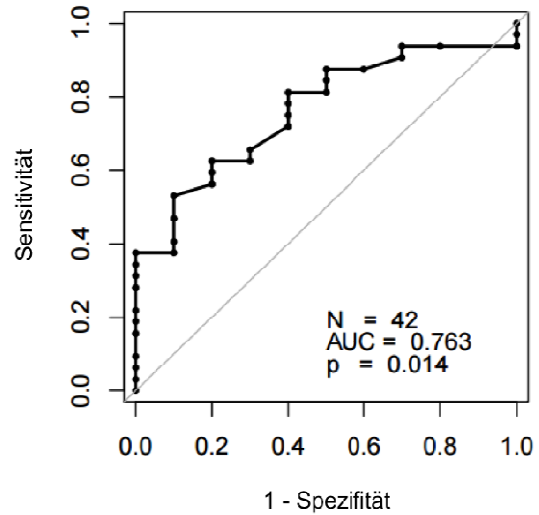


Abbildung 10: ROC-Analyse zur Unterscheidung von FD und Meningeom anhand des Patientenalters.

5 Diskussion

In den letzten Jahren kam es zu einer häufigeren Darstellung knöcherner Zufallsbefunde [68]. Ein möglicher Grund dafür kann die zunehmende Untersuchungsanzahl in der Radiologie und insbesondere der Schnittbildverfahren ohne Anwendung ionisierender Strahlung, wie die MRT sein, die fester Bestandteil aktueller Leitlinien für die Diagnose und Therapie z.B. von Multipler Sklerose und dem kolorektalen Karzinom sind [69, 70]. Aus diesem Grunde kommt dem Wissen um das Erscheinungsbild zufällig entdeckter Knochenläsionen eine große Bedeutung zu. Die FD ist eine tumorähnliche, erworbene Knochenerkrankung, für die sehr spezifische Bildgebungscharakteristika für Röntgen- und CT-Untersuchungen existieren. Allerdings existiert bislang nur ein unzureichendes Wissen über die bildgebenden Veränderungen der FD in der MRT [50]. In diesem Dissertationsvorhaben wurde deshalb in einem retrospektiven Studienansatz die MRT-Morphologie der FD im bislang größten Patientenkollektiv anhand von insgesamt 56 Einzelläsionen systematisch untersucht.

5.1 Detektibilitätsanalyse

Um zu untersuchen, inwieweit FD-Läsionen mit der MRT detektierbar sind, wurde in einer geblindeten Analyse anhand von Standard-Kopf-MR- und CT-Untersuchungen durch zwei erfahrene Radiologen gezeigt, dass mit der MRT CFD-Läsionen im Vergleich zum Referenzstandard CT sicher zu detektieren sind. Im Vergleich von jeweils 10 FD-Läsionen und 10 unauffälligen Befunden konnte gezeigt werden, dass die MRT und CT die FD mit einer Genauigkeit von 100 % gegenüber gesundem Knochen entdeckt werden kann. Hiermit bestätigt sich die eingangs gestellte Hypothese 1, dass anhand von MRT-Untersuchungen FD-Läsionen detektiert werden können. Durch die nicht auf die Läsion bezogene Untersuchung konnte besonders gut die generelle Detektierbarkeit von CFD-Läsionen erhoben werden. Nach unserer Kenntnis und Literaturrecherche ist eine solche Analyse bislang noch nicht veröffentlicht worden.

5.2 MRT-Morphologie der FD

Der direkte Größenvergleich der Messungen im CT und MRT zeigt in der vorliegenden Analyse nur einen nicht-signifikanten mittleren Unterschied von circa + 1 mm im MRT. Abweichungen zwischen den beiden Methoden sind durch die Erhebung eines dünn-schichtigen (Volumen-) Datensatzes in der CT und die dickere Schichtdicke sowie

unterschiedliche Schnittführungen in den hier evaluierten MRT-Aufnahmen erklärbar. Bei Optimierung von Aufnahmeparametern durch eine auf die FD fokussierte Untersuchung kann eine noch höhere Übereinstimmung der Läsionsgrößeneinschätzung in beiden Modalitäten erwartet werden. Grundsätzlich könnte die FD-Läsion auch zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten gewachsen sein. Die Überprüfung der Fälle mit den größten Messwertunterschieden zeigte hier aber keinen erheblichen Unterschied in den Untersuchungszeitpunkten.

In einer deskriptiven Analyse der morphologischen Knochenveränderungen, des Signalverhaltens der Läsionen in den verschiedenen Gewichtungen und des Kontrastmittelverhaltens konnte ein heterogenes Erscheinungsbild der FD-Läsionen erhoben werden. Insofern bestätigt sich auch die Hypothese 2, die postuliert, dass mit der MRT die histologisch bekannten, unterschiedlichen Strukturbestandteile erfassen kann. In guter Übereinstimmung mit der CT stellt die MRT den expansiven Charakter und lokale Knochen-, Kortikalis- und Spongiosa- sowie Knochenmarkveränderungen dar, die den bildgebenden Verdacht auf eine FD lenken. In der MRT ließ sich in T1w und T2w bzw. in T1w nach intravenöser Kontrastmittelgabe ein überwiegend heterogenes Signalverhalten der Läsionen, nämlich in 50 %, 59 % bzw. 88 % nachweisen. Die MRT-morphologische Binnenstruktur im untersuchten Kollektiv variierte zwischen signalarmen Bereichen, die CT-morphologisch mit sklerotischen Arealen korrelierten, und signalreichen Bereichen. Verschiedene Anteile einer FD-Läsion konnten in ihrer relativen Ausdehnung in Form konfluierender oder fleckiger Muster unterschieden werden. Dieses heterogene Erscheinungsbild deutet auf die unterschiedlichen Bestandteile der FD-Läsionen hin [16, 45, 55]: FD-Herde bilden histologisch kein homogenes fibröses Gewebe im betroffenen Knochen, sondern können daneben hyaline Knorpelanteile [13, 16], Knochenmatrix von variabler Mineralisierung, Fettgewebe [55], nekrotische Anteile [45] und Septierungen [55] enthalten oder zystisch degeneriert sein [45].

Im untersuchten Kollektiv stellte sich die FD-Läsion mehrheitlich hypointens (54 %) oder iso- bis hypointens (91 %) in T1w dar. Übereinstimmend wird auch in der Literatur die Signalintensität der FD-Läsionen in T1w in der Regel als hypo- bis isointens zu Skelettmuskelgewebe beschrieben [48, 50-55]. Niedrige Signalintensitäten in T1w können durch fibröses Gewebe [45, 48] und Kalkeinlagerungen [45] erzeugt werden. Auch hyaliner Knorpel, Kollagenmatrix, und nekrotische Areale erzeugen niedrige Signalintensitäten in T1w [45].

Fibröses Gewebe erzeugt auch in T2w ein hypo- bis isointenses Signal [45]. So beschrieben auch Adada et al. 2003, Hanifi et al. 2013 und Atalar et al. 2015 in ihren Studienpopulationen eine niedrige bis mittlere Signalintensität der FD-Läsionen in T2w [50, 51, 71]. Jedoch wurden bereits 1989 von Utz et al. auch hyperintense Läsionen in T2w bei FD gefunden [48]. In dieser Studie von Utz et al. 1989 zeigten 7 von 11 Patienten (63 %) in T2w hohe Signalintensitäten [48] und auch aktuellere Studien belegen die Diversität der FD-Läsionen in T2w [52, 53, 55, 72]. Im hier untersuchten FD-Kollektiv betrug der Anteil der FD-Läsionen mit Hyperintensität in T2w 79 %. Mögliche Erklärungen für hohe Signalintensitäten in T2w werden durch Anteile von hyalinem Knorpel, chondroide oder Kollagenmatrix und nekrotischen Arealen gegeben [45].

FD-Herde können im Verlauf zystisch degenerieren und einfache regressive Zysten oder sekundär aneurysmatische Knochenzysten bilden [73-76]. Auch zystoid degenerierte Areale erzeugen hohe Signalintensitäten in T2w [45]. In unserem Kollektiv wurden keine aneurysmatischen Knochenzysten detektiert. Dies deckt sich mit der in der Literatur beschriebene sehr seltenen Koinzidenz von FD und aneurysmatischen Knochenzysten: Bis 2011 wurden 13 Fälle beschrieben [77]. Wenn aneurysmatische Knochenzysten vorliegen, können sie abhängig von der Lokalisation und Wachstumsrate Schmerzen, schmerzlose Schwellung, nasale Obstruktion, Kopfschmerzen und Sehverlust verursachen [77]. In einer Studie von 2011 beschrieben Lustig et al. fünf Fälle von aneurysmatischen Knochenzysten, die aufgrund ihres starken expansiven Charakters chirurgisch behandelt werden mussten [9]. Simpson et al. beschrieben 1989 drei Fälle von zystisch degenerierten FD-Läsionen, die durch scheinbar aggressive Expansion Malignität vorgetäuscht hatten. In diesem Bericht konnte in einem Fall in der Bildgebung nur die MRT mit Darstellung eines hypointensen Randsaums Hinweis auf die Benignität der Läsion geben [74]. In der MRT wurden in unserem FD-Kollektiv in 23 von 56 Läsionen zystoide Veränderungen anhand einer Hyperintensität in T2w detektiert, wie sie auch in der Literatur beschrieben wird [48].

Zystoide Veränderungen waren in unserer Auswertung als scharf abgrenzbare Hyperintensität in T2w definiert [48]. Die Tatsache, dass die CT mit 25/39 Fällen deutlich häufiger zystoide Veränderungen erfasst hat, als die MRT mit 23/56 Fällen, könnte durch das weniger spezifische CT-Kriterium, nämlich eine scharf abgrenzbare ossäre Hypodensität, bedingt sein, da prinzipiell die MRT über eine bessere Weichgewebstdarstellung verfügt [78, 79].

Es ist bekannt, dass fibröse Anteile innerhalb der FD-Herde gut vaskularisiert sind und bei Kontrastmittelgabe ein zentrales Enhancement oder periphere Rand-Enhancements zeigen [16, 48]. Auch in unserem Kollektiv zeigte sich in fast allen Fällen (46/48, 96 %) nach Kontrastmittelgabe ein Enhancement der Läsion. In 43/48 (knapp 88 %) konnte ein heterogenes Enhancement nachgewiesen werden, was auf unterschiedlich vaskularisierte Anteile innerhalb der Läsion oder unterschiedliche Aktivität bzw. strukturellen Umbau hindeuten kann. Bislang wurde aufgrund des Verhaltens nach intravenöser Kontrastmittelgabe auf die metabolische Aktivität geschlossen [80-82]. Es ist jedoch bekannt, dass das T2-Erscheinungsbild von der metabolischen Situation des fibrös-dysplastisches Gewebes abhängig ist [8] und eine hohe metabolische Aktivität der FD-Läsionen zu einer verlängerten T2-Relaxationszeit und somit höheren Signalintensität in T2w führen kann [8, 53]. Es muss noch weitergehend untersucht werden, ob aus einer Veränderung der T2-Relaxationszeit, auch ohne Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels vollständig nicht-invasiv eine Aussage über die metabolische Aktivität abgeleitet werden könnte [83, 84].

Die Ergebnisse der Analyse unseres FD-Kollektives zeigen, dass die MRT der CT hinsichtlich der Beurteilung der Binnenstruktur der FD-Läsionen überlegen ist, da sie differenziertere Parameter zur Strukturanalyse in den Gewichtungen liefert. Darüber hinaus sind neben einer Evaluation der Markraumveränderung von Knochenläsionen auch die extra-ossäre und Weichteilveränderung beurteilbar. Hierbei bleibt die CT sowohl nativ als auch kontrastverstärkt zurück. In dieser Einschätzung stimmen die Ergebnisse dieser Dissertation vorhabens mit der aktuellen Literaturmeinung überein [78]. Bulakbasi et al. führen an einzelnen Fällen aus, dass Veränderungen des Knochenmarks, die im CT das klassische Mattglas-Phänomen zeigen, in der MRT besser evaluierbar sind [45].

5.3 MRT-Analyse des Mattglas-Phänomens

Das Mattglas-Phänomen wird als zuverlässiges, regelmäßig auftretendes bildmorphologisches Kriterium für das Vorliegen einer FD angesehen [44]. Das Mattglas-Phänomen wird durch das Vorliegen von Geflechtknochen erzeugt [42, 43]. Erstmals konnte eine detaillierte Vergleichsanalyse der Mattglasareale im CT und der korrelierenden Signal- und Strukturveränderungen in der MRT durchgeführt werden. Eine solche Studie ist bislang noch nicht veröffentlicht worden. Fast alle (außer 2) im CT untersuchten FD-Läsionen wiesen dieses Mattglas-Phänomen auf. Die

Detailanalyse der FD-Anteile, die computertomographisch Mattglasveränderungen sind, zeigt in der MRT eine fñhrend homogene hypo- bis isointense Darstellung in T1w gegenñber Muskel. Auch in T2w weisen die Verñnderungen eine ùberwiegend homogene Darstellung auf, die Signalintensitñten sind ùberwiegend hyperintens. Die homogene Hyperintensitñt in T2w im Mattglas-Areal kñnnte auch auf eine lñngere T2-Relaxationszeit bei hoher metabolischer Aktivitñt hindeuten [8]. Somit wñre auch ein von der Lñsionsaktivitñt abhñngiges Erscheinungsbild im Mattglas-Areal denkbar. Hierfñr sollten in weitergehenden Untersuchungen im Therapieverlauf von FD insbesondere auch Mattglasareale evaluiert werden.

Nach Kontrastmittelapplikation zeigen Mattglas-Areale in fast 90 % ein konfluierend-homogenes Enhancement. Aus diesem Grund muss die Hypothese 3, in der postuliert wurde, dass die MRT fñr das Mattglas-Phñnomen eindeutig zuzuordnende Verñnderungen zeigt, abgelehnt werden, da das analysierte Signal- und Kontrastmittelverhalten unspezifisch ist [85-87].

5.4 FD-Patientenkollektiv und -Lñsionen

Im Vergleich zu den bisher durchgefñhrten Arbeiten von Shah et al. und Atalar et al., die sich anhand von 16 [55] bzw. 8 [50] Patienten mit der MRT-Morphologie der FD auseinander gesetzt haben, konnten in diesem Promotionsvorhaben retrospektiv 56 FD-Lñsionen an 43 Patienten untersucht werden. Von den 43 Patienten waren 65 % (28/43) weiblich und 35 % (15/43) mñnnlich, damit nur leicht abweichend von der in der Literatur beschriebenen geschlechtlichen Gleichverteilung [3, 10, 12].

Extraossäre Beteiligungen im Sinne eines MAS oder Mazabraud-Syndroms lieÙ sich in keinem Fall nachweisen, ebenso wenig ergaben sich in unserem Kollektiv Hinweise auf eine maligne Entartung innerhalb der FD-Lñsionen. Dies steht im Einklang mit der jeweiligen in der Literatur beschriebenen niedrigen Inzidenz von 0,4 % bis 4 % [16]. Mit 38 Fñllen (88 %) lag die monostotische Form der FD in erheblich grñÙerer Zahl vor als die polyostotische Form mit 5 Fñllen (12 %). Eine solche Verteilung spiegelt anschaulich das in der Literatur mehr als doppelt so hñufige Auftreten der monoostotischen FD (MFD) gegenñber der polyostotischen FD (PFD) wider [6]. Die Lñsionen der PFD-Fñlle waren erwartungsgemñÙ allesamt unilateral lokalisiert [6].

Zwei Drittel der FD-Patienten werden nach Literaturangaben in den ersten drei Lebensdekaden entdeckt. Damit ist das im Rahmen dieses Dissertationsvorhabens retrospektiv untersuchte Kollektiv nicht reprñsentativ fñr die Inzidenz der FD in der

Allgemeinbevölkerung, sondern stellt vielmehr die besondere Situation in einer Universitätsklinik dar. Nur 16 Patienten (37 %) des von uns evaluierten Patientenkollektivs waren zum Zeitpunkt der Untersuchung unter 30 Jahre alt. Einige Patienten wurden mit bereits bekannter FD an die Radiologie der Charité überwiesen, womit das höhere Durchschnittsalter des Patientenkollektivs teilweise erklärt werden könnte. Darüber hinaus ist nicht bekannt, wann die FD bei diesen Patienten ausgebrochen ist.

Auch hatten bei den Untersuchungen ohne das Wissen über das Vorliegen einer FD von 31 Patienten nur 8 Patienten Beschwerden, die sich auf die FD zurückführen ließen. Damit stimmen auch die hier retrospektiv aus radiologischen Befundberichten zu erhebenden klinischen Informationen mit den aus der Literatur bekannten teils unspezifischen Symptomen wie Schmerzen [88], Visusverlust [24] und Sinusitis bei Sinusverlegung [63] überein.

In der Literatur sind als häufigste Lokalisationen für die FD die Schädelbasis und das proximale Femur beschrieben [5, 17]. In 74 % (32/43) der hier untersuchten Patienten konnten 64 % (36/56) FD-Läsionen in craniofacialen Knochenstrukturen detektiert werden. Von diesen war nur bei 3 von 32 Patienten (9 %) die Maxilla betroffen, die eigentlich von den monostotischen CFD am häufigsten betroffen sein soll [6]. FD-Herde, die mehrere angrenzende Knochenstrukturen im Kopfbereich betreffen, werden von einigen Autoren als monostotisch erachtet, wenn nur ein Läsionsfokus vorliegt [15, 19, 20], und auch in dieser Arbeit auf diese Weise eingeteilt. Bereits 1957 stellte Fries fest, dass Knochensuturen das Wachstum bzw. die Expansion von FD-Läsionen nicht einschränken [21]. Extrakranial war das Femur zu 11 % (6/56 Läsionen) vereinbar mit der Literatur am zweithäufigsten betroffen. Für diese Arbeit war das Vorliegen beurteilbarer MRT-Aufnahmen Einschlusskriterium. Fragestellungen, die den Kopf betreffen, werden aufgrund der anatomischen Komplexität vorrangig in Schnittbildtechnik untersucht. FD im MRT werden so z. B. bei neuroradiologischen Fragestellungen inzidentell erhoben. Lange Röhrenknochen wie Femora dagegen werden häufig radiographisch oder mit CT abgeklärt, auf MRT-Untersuchungen wird in diesen Fällen in der Regel verzichtet. Aufgrund der Verteilung, der in dieser retrospektiven Studie zur Verfügung stehenden Bilddaten konnten insbesondere CFD-Läsionen weitergehend ausgewertet und untersucht werden.

5.5 Differenzialdiagnostik

Zur Überprüfung der 4. Hypothese, dass die FD genügend spezifische Merkmale in der MRT zur Abgrenzung relevanter Differenzialdiagnosen zeigt, wurde eine deskriptive Vergleichsanalyse von CFD-Veränderungen mit Meningeom (n = 10) und M. Paget (n = 2) durchgeführt. Unter Berücksichtigung der fehlenden Weichteilkomponente der FD, der Knochenverbreiterung und der Kortikalisverdünnung konnten für das hier untersuchte Kollektiv Diagnosegenauigkeiten von 100 %, 98 %, bzw. 80 % gegenüber dem Meningeom berechnet werden. Der M. Paget kann, übereinstimmend mit der Literatur, aufgrund des höheren Patientenalters und eines vorwiegend symmetrischen Befalls am Schädel unterschieden werden. In unserem Kollektiv zeigte das computertomographisch nachweisbare Mattglas-Phänomen für die Abgrenzung der FD vom Meningeom eine Genauigkeit von 95 %.

Die in diesem Dissertationsvorhaben untersuchten Vergleichsgruppen intraossäres Meningeom und Morbus Paget des Knochens werden auch in der Literatur als relevante Differenzialdiagnosen der CFD angesehen [8, 44]. Die FD und die Meningeome zeigten neben dem Mattglas-Phänomen im CT (89 % vs. 10 %) regelmäßig in ihrer Häufigkeit differierende Kriterien in der MRT wie eine Knochenverbreiterung (100 % vs. 20 %), zystoide Veränderungen (44 % vs. 0 %), Weichteilkomponente (0 % vs. 100 %) oder Weichteilinfiltration (0 % vs. 80 %). Hierdurch war eine Abgrenzung der FD zur Differenzialdiagnose Meningeom mit einer Sensitivität und Spezifität von 97 % bzw. 90 % bei Mattglas, 100 % bzw. 80 % bei Knochenverbreiterung, 64 % bzw. 100 % bei zystoiden Veränderungen, 100 % bei fehlender Weichteilkomponente und 69 % und 90 % bei fehlender Weichteilveränderung möglich.

Meningeome können angrenzende Strukturen infiltrieren und an Knochen in unterschiedlichem Maß Hyperostosen induzieren [49, 89]. Vor allem der sklerosierenden Form der FD können Meningeom-assoziierte Hyperostosen ähneln und sind relevante Differenzialdiagnose [9, 44, 61-64]. Die Meningeom-assoziierte Hyperostose kann die gesamte Breite des Schädels, aber auch nur die Tabula interna oder externa betreffen [62], während die FD üblicherweise intramedullär lokalisiert ist [8]. Das Meningeom zeigt insbesondere an seiner Ursprungsstelle eine unregelmäßige Kontur, wohingegen die innere Knochenoberfläche der FD glatt ist [90]. Diese unterschiedliche Oberflächenkontur kann bei der Differenzierung von Meningeom und FD hilfreich sein. Beim penetrierenden Meningeom lassen sich eine intrakranielle

Weichteilmasse als duraler Ursprung der Hyperostose [8, 44, 90], die nach Kontrastmittel-Applikation homogen intensiv enhancen und „dural tails“ nachweisen [44, 90]. Im untersuchten Meningeom-Kollektiv ließen sich eine eindeutig abgrenzbare Weichteilkomponente und im MRT zum Teil „dural tails“ nachweisen. Bei der FD fehlt eine Weichteilkomponente [91, 92]. Fast alle hier untersuchten Meningeome infiltrierten den Knochen unregelmäßig und destruierten die Knochenstruktur. In drei Fällen infiltrierte das Meningeom transossär auch die Kopfschwarte. Diese Infiltration von Meningeomen in extrakraniellen Muskeln ist auch in der Literatur beschrieben worden [89]. Die MRT ist hierbei hilfreich bei der Beurteilung der Weichteilkomponente und bei der Bestimmung der intrakraniellen, aber zugleich extraduralen Lokalisation [93].

Schwieriger kann die Differenzierung von intraossären Meningeomen sein. Diese haben meist nur einen mikroskopischen duralen Fokus ohne sichtbare Weichteilmasse, die sonst als zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal herangezogen werden kann [63, 89]. Hansen-Knarhoi und Poole beschrieben 1994 drei Patienten mit intraossärem Meningeom, bei denen initial fälschlicherweise eine FD diagnostiziert wurde. Alle drei Fälle haben das Mattglas-Phänomen gezeigt, eine auf Meningeom hinweisende Weichteilmasse habe jedoch gänzlich gefehlt [59]. In der Literatur wird das Mattglas-Phänomen beim intraossären Meningeom beschrieben, das zusammen mit der Knochenbeteiligung zur Verwechslung mit der FD führen kann [90]. Die Tatsache, dass 25 - 50 % der intraossären Meningeome sphenoidal lokalisiert sind [94], kann die Abgrenzung von der FD weiter erschweren. In unserem Kollektiv war fast die Hälfte der CFD-Läsionen sphenoidal lokalisiert (47 % Läsionen, 15 Läsionen, 32 Patienten).

Das Meningeom kann im MRT ähnliche Signalintensitäten wie die FD erzeugen: Tokgoz et al. beschrieben 2005 einen Fall eines gut abgrenzbaren frontoparietal lokalisierten intraossären Meningeoms, das sich hypointens in T1w und hyperintens in T2w darstellte mit einer homogenen Signalanhebung in T1w nach Kontrastmittelapplikation [93]. Weiterhin berichteten Crawford et al. 1995 von einem Fall eines intraossären Meningeoms, das sich hypointens in T1w darstellte [95].

Lee et al. beschrieben 1992 einen Fall von einem Meningeom mit einer Hypointensität in T1w und Hyperintensität intraossär bei Hyperintensität einer nachweisbaren extraossären Weichteilkomponente in T2w. Das Meningeom verdrängte das normale Knochenmark mit Erweiterung der Kalottendiploe und das Enhancement der Läsion nach Kontrastmittel-Applikation war intraossär heterogen punktförmig und homogen in der Weichteilkomponente [96]. Im Vergleich zur FD sind intraossäre Meningeome

häufiger symptomatisch und können durch Schmerzen [8] oder visuellen Störungen auffallen [59]. In der Literatur wird aber auch von ungewöhnlichen Fällen berichtet, in denen Meningeome keinerlei Symptomatik zeigten und inzidentell entdeckt wurden. So entdeckten Wood et al. 1957 bei der Autopsie Meningeome in 100 Patienten, die klinisch unauffällig waren [97]. Nicht immer zuverlässig, aber hilfreich ist die Berücksichtigung des Patientenalters. Die FD ist eine Krankheit des Kindes oder jungen Erwachsenen, während das Meningeom im mittleren Alter auftritt [59]. Diese Tatsache bestätigt sich auch in unserem untersuchten Kollektiv: Das mittlere Alter der Meningeompatienten betrug 59,9 Lebensjahre und war signifikant höher als das des CFD-Kollektivs mit 41,5 Lebensjahren ($p = 0,012$). Mittels ROC-Analyse konnte für das hier untersuchte Kollektiv ein optimaler Trennwert von 48 Jahren ermittelt werden, um FD und Meningeom mit einer Sensitivität von 63 % und einer Spezifität von 80 % zu unterscheiden. Möglichweise wird jedoch die FD erst mit fortgeschrittenem Patientenalter diagnostiziert. Und das Meningeom kann auch bei Kindern auftreten [98]. Im Zweifel kann der sichere Nachweis eines intraossären Meningeoms nur histologisch erbracht werden [8].

Als weitere Differenzialdiagnose der CFD wird der M. Paget angesehen [64, 65]. Der M. Paget des Knochens ist eine Erkrankung mit unbekannter Ätiologie. Neben einem genetischen Einfluss wird ein Einfluss einer viralen Infektion diskutiert [99]. Es wird ein stadienhafter Verlauf beginnend mit einem lytischen Stadium, einem gemischtförmigem Stadium und einem sklerotischem Stadium beobachtet [100]. Vor allem im Stadium der Sklerose kann die Abgrenzung der FD gegenüber der dem M. Paget schwierig sein [44]. Im untersuchten Kollektiv wurde in zwei FD-Fällen von M. Paget das Vorliegen einer FD am Kopf diskutiert. Obwohl die Anzahl an Patienten mit M. Paget des Knochens in unserer Datenbank und damit auch in diesem Dissertationsvorhaben sehr gering war ($n = 2$), können kongruente charakteristische Befunde zu den bekannten in der Literatur beschriebenen Veränderungen nachgewiesen werden [60, 101]. FD und M. Paget haben als Knochenveränderung einige gemeinsame Charakteristika. Klinisch zeigen Paget-Patienten oft nur unspezifische Symptome oder sind zum Großteil völlig asymptomatisch [100-102]. So wird der M. Paget in den meisten Fällen inzidentell beim älteren Menschen entdeckt [29, 103, 104]. Der M. Paget kann auch an für die FD typischen Lokalisationen, wie dem Schädel und proximalen langen Knochen, gefunden werden und in mono- oder polyostotischer Form vorliegen [100]. Wenn die Läsionen craniofacial, wie im untersuchten Kollektiv und wie in der Literatur beschrieben,

sphenoidal lokalisiert sind [9], ist jedoch eine FD wahrscheinlicher als ein M. Paget [60]. So ist auch die Beteiligung von knöchernen Wandstrukturen von paranasalen Sinus häufiger in FD-Läsionen als in M. Paget [8, 60]. Im untersuchten FD-Kollektiv betraf die Hälfte der craniofacialen Läsionen knöcherne Wandstrukturen von paranasalen Sinus im Gegensatz zum vollständigen Fehlen in den Patienten mit M. Paget. Während die Läsionen am Schädel bei FD asymmetrisch verteilt sind [8, 60], ist sie bei M. Paget eher symmetrisch [60]. Auch in den hier untersuchten Fällen mit M. Paget wies eine ausschließlich symmetrische Läsionsverteilung auf (2/2), während im CFD-Kollektiv nur 11 % (4/36) symmetrisch waren. Der sogenannte pagetoide Typ der FD zeigt mit Knochenexpansion und Bereichen unterschiedlicher Knochendichte Merkmale, die denen des M. Paget ähneln können [21]. Oft ist das Mattglas-Phänomen stark hinweisend auf eine FD [8, 60]. Jedoch kann auch beim M. Paget das Mattglas-Phänomen und eine Expansion der Schädelbasis auftreten, die ähnliche CT- und MRT-Erscheinungsbilder wie die FD erzeugen kann [45]. Im vorliegenden M. Paget-Patientenkollektiv lagen in beiden Fällen Mattglas-Areale vor, die sich im MRT ähnlich dem Mattglas bei FD homogen isointens in T1w und homogen hyperintens in T2w darstellten. MRT-Areale mit niedriger SI in T1w und hoher SI in T2w stellen vermutlich fibrovaskuläres Gewebe in der Markhöhle dar [100, 105]. Von M. Paget betroffener Knochen kann radiographisch initial osteolytische Läsionen zeigen [100, 106]. Doch häufiger findet sich der M. Paget-Patient in einem weiter fortgeschrittenen Stadium mit überwiegender Sklerose [100]. In einer Vergleichsstudie von Tehranzadeh et al. 1998 wiesen mehr FD-Patienten als M. Paget-Patienten zystenförmige Transparenzminderungen auf [60]. In FD-Patienten können in zystisch degenerierten FD-Läsionen regressive Zysten oder sekundäre aneurysmatische Knochenzysten auftreten [73-75]. Im Verlauf dominiert beim M. Paget ein sklerotischer Umbau mit Knochenvergrößerung und unregelmäßiger kortikaler und trabekulärer Sklerose, mit stärkerer Beteiligung der Tabula interna und peripherer Migration der Tabula externa [100, 101, 106]. Beim M. Paget findet sich weiterhin keine kortikale Destruktion [100], sondern eher eine Kortikalisverbreiterung [60]. Dagegen ist die Expansion bei der FD mit Verdünnung, vor allem der Tabula externa calvariae, assoziiert [21]. Eine Verdünnung der Kortikalis trat im MRT dagegen regelmäßig in unserer CFD-Gruppe auf (37/39). In den verbliebenen zwei Fällen des FD-Kollektiv wurde bei einem Patienten im MRT eine Verdickung der Kortikalis und bei einem Patienten eine unregelmäßige Verdickung und Verdünnung der Kortikalis evaluiert. Möglicherweise ist eine solche

Veränderungen durch eine Sklerosierung an der Kortikalis bei einer heterogenen FD-Läsion und nicht durch eine Veränderung der Kortikalis selber hervorgerufen worden und aufgrund eines identischen Erscheinungsbildes in diesem Zusammenhang falsch evaluiert worden.

In unserer Paget-Vergleichsgruppe war die ursprüngliche Kortikalis stets ersetzt durch sklerotisch veränderten Knochen, der die gesamte Calvaria betraf, die Tabula interna aber stärker auftrieb als die Tabula externa. Die kompakten Knochenanteile stellen sich im MRT sowohl in kurzen TR / TE (Repetition Time / Echo Time) als auch in langen TR / TE mit einer hauptsächlich hypointensen bis fehlenden Signalintensität dar [105]. Niedrige Signalintensitäten in T1w und T2w können auch das Vorliegen von fibrösem Gewebe suggerieren [45, 100, 107]. Die Knochenvergrößerung kann auch den Markraum betreffen und dessen Volumen einengen [105]. Sonst stellt sich der Markraum wie normales Markfett dar [100, 105, 108, 109] mit höheren SI in T1w und T2w in allen Sequenzen [100, 105, 108]. Dieses Markfettsignal bleibt grundsätzlich konstant im unkomplizierten M. Paget in fortschreitenden Phasen [100, 110]. Auch im untersuchten M. Paget-Kollektiv war die Signalintensität hauptsächlich iso- bis hyperintens in T1w und insgesamt hyperintens in T2w. Bei der FD wird das normale Knochenmark von metaplastischer fibroossärer Matrix ersetzt [8, 111]. Im untersuchten Kollektiv mit FD war das Markraumsignal abweichend vom üblichen Fettsignal innerhalb der Läsion verändert und zeigte in fettsättigenden Sequenzen keinen Hinweis auf Vorliegen von Fett. Die Signalintensität war hypo- bis isointens in T1w und meist hyperintens in T2w. Die Binnenstruktur des Markraums im untersuchten M. Paget-Kollektiv war heterogen konfluierend oder fleckig. Diese Heterogenität der Paget-Läsion ist auch in der Literatur beschrieben worden [100]. Sie kann mit zellulären oder anderen Markelementen erklärt werden [105]. Die Läsionen des M. Paget sind wie die FD suturenüberschreitend [101, 106] und haben ebenfalls keine extraossäre Weichteilmasse [100, 106].

Hilfreich ist auch die Berücksichtigung des Patientenalters: Im Gegensatz zur FD ist der M. Paget eine Krankheit des älteren Patienten. So sind 90 % der M. Paget-Patienten älter als 40 Jahre [101]. In unserem M. Paget-Patientenkollektiv betrug das Alter 34 und 82 Jahre. Jedoch kann der M. Paget auch in jungem Alter auftreten [8] und die FD aufgrund der fehlenden Symptomatik bei älteren Patienten gefunden werden [112, 113]. Insofern bestätigen die Ergebnisse dieses Dissertationsvorhabens, dass auch mit der MRT die bekannten bildmorphologischen Charakteristika von FD-Läsionen

nachgewiesen und zur Abgrenzung gegen das klassische Bild des M. Paget angewandt werden können.

5.6 Limitationen

Folgende Einschränkungen setzen die globale Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse herab:

In dieser Arbeit konnten nur retrospektiv mittels Volltextsuche im RIS-PAC-System identifizierte und digitalisierte Fälle mit MRT-Untersuchungen inkludiert werden. Die Digitalisierung in der Radiologie der Charité wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen 2002 und 2007 vollzogen. Fälle mit analogen Bilddaten konnten in diesem Promotionsvorhaben nicht berücksichtigt werden. Durch diesen Umstand konnten circa 300 Fälle, die im Rahmen der Volltextsuche als mögliche Fälle identifiziert wurden, aufgrund fehlender MRT-Aufnahmen nicht berücksichtigt werden.

Bei Auswertung der Bilddaten fiel den Untersuchern auf, dass bei den ältesten Fällen aus dem Jahr 2007 aufgrund der damaligen Gerätetechnologie eine deutlich geringere räumliche Auflösung und höhere Schichtdicken vorlag. Mit dem heutigen Stand der Technik sind Teilvolumenartefakte durch geringe Schichtdicken weniger ausgeprägt, sodass eine Evaluation der kortikalen Veränderungen verbessert ist. Trotzdem können auch anhand der älteren Bilddaten die Signalintensitäten der Läsionen sicher evaluiert werden. In dem hier untersuchten Kollektiv war eine bekannte FD zur Verlaufskontrolle bzw. eine Abklärung bei primärem Verdacht auf FD nur in 32 % (13/54) der Läsionen Grund für die MR-Untersuchung. Selten war also eine FD-Läsion primär Indikation einer Untersuchung, sodass befundbezogene Schnittführungen in der MRT gewählt worden waren. Bei inzidentellem Fund der FD z. B. bei Kopf-MRT-Untersuchungen führten die Einstellungen und Schichtführung auf das Neurokranium oft nur zu einer bildrandlichen und nicht systematischen Erfassung der Läsionen.

Bei der differenzialdiagnostischen Analyse wurde aufgrund der hohen Prävalenz und Relevanz der Schwerpunkt auf das Meningeom und M. Paget gelegt und weitere Differentialdiagnosen nicht evaluiert: Abhängig von der strukturellen Zusammensetzung der FD-Läsion kommen bei vorwiegend lytischer Struktur Langerhans-Zell-Histiozytose, Hämangiom, aneurysmatische Knochenzyste oder Metastase, bei vorwiegend sklerotischer Struktur neben dem Meningeom und dem M. Paget eventuell auch die Osteopetrose in Betracht [44].

In diesem Dissertationsvorhaben war es nicht möglich, Zusatzinformation über den Diagnosezeitpunkt der FD oder eine mögliche medikamentöse Therapie zu erhalten. Ohne Kenntnis dieser Parameter kann der Aktivitätszustand von FD-Herden und eine mögliche spezifische Veränderung der MRT-Morphologie nicht weiter beurteilt werden. Weiterhin war ein direkter Vergleich der MRT- oder CT-Bilddaten zu histologischen Präparaten, um eine noch weitergehende Analyse der Struktur zu ermöglichen, im Rahmen dieses Dissertationsvorhabens nicht möglich.

Eine multivariate Analyse konnte aufgrund von Kolinearitäten der Einzelfaktoren bei geringer Fallzahl nicht durchgeführt werden.

5.7 Perspektive und Ausblick

Aus der MRT-Morphologie lassen sich Informationen über den Aktivitätszustand einer FD-Läsion herleiten [8, 53]. In diesem Dissertationsvorhaben wurden die Signalintensitäten relativ gegenüber der Signalintensität von Muskel evaluiert. Mit neuen MR-Techniken könnten in Zukunft auch eine absolute Quantifizierung der T1- bzw. T2-Relaxationszeiten des Mattglas-Phänomens unternommen und möglicherweise eine bessere Aussagekraft über die metabolische Aktivität oder Aggressivität der Läsionen getroffen werden [114]. Aufgrund des Studiendesigns im vorliegenden Dissertationsvorhaben konnte keine longitudinale Auswertung der MR-Veränderungen bei FD durchgeführt werden. Mit einem solchen Design könnten zum einen die im Verlauf von FD-Läsionen nachweisbaren zystoiden Veränderungen [73-76] weiter untersucht werden. Zum anderen ließen sich nicht-invasiv in der MRT so Veränderungen von medikamentösen Therapien früher erfassen als in der CT, die langfristige Knochenveränderung im bradytrophen Knochen darstellt [115].

6 Zusammenfassung

Dieses Dissertationsvorhaben untersucht systematisch das Erscheinungsbild der FD im MRT. Hiermit leistet die Arbeit einen wichtigen Beitrag zur bildmorphologischen Einordnung von knöchernen Zufallsbefunden, die im Rahmen von MRT-Bildgebung zunehmend häufiger detektiert werden können.

In einer geblindeten Detektionsanalyse an Standard-Kopf-MR- und CT-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass mit der MRT CFD-Läsionen im Vergleich zum Referenzstandard CT sicher nachweisbar sind.

Die deskriptive Analyse der morphologischen Knochenveränderungen, des Signalverhaltens der Läsionen in den verschiedenen Gewichtungen und des Kontrastmittelverhaltens zeigte das histologisch bekannte heterogene Erscheinungsbild der FD-Läsionen.

In guter Übereinstimmung mit der CT stellt die MRT den expansiven Charakter und lokale Knochen-, Kortikalis- und Spongiosa- sowie Knochenmarkveränderungen dar, die den bildgebenden Verdacht auf eine FD lenken. Die erstmals durchgeführte Detailanalyse der FD-Anteile, die computertomographisch Mattglasveränderungen sind, zeigt in der MRT eine homogenere Darstellung als die Gesamtläsion: Eine führend homogene hypointense Darstellung in T1w und hyperintense Darstellung in T2w Gewichtung sowie in fast 90 % ein Enhancement dieser Veränderungen nach KM-Applikation. Dieses Signalverhalten ist jedoch unspezifisch und es konnten im MRT keine dem Mattglas eindeutig zuzuordnende Veränderungen gefunden werden.

In Zusammenschau von Symptomen (bei FD eher fehlend), Patientenalter (bei FD eher jüngere Patienten) Verteilung bzw. Lokalisation (asymmetrische Verteilung und häufig craniofaciale Lokalisation) und den lokalen morphologischen Charakteristika (Kortikalisverdünnung, Auftreibung des Knochens mit Geflechtknochenmatrix und bei größeren Läsionen regressive Veränderungen, Fehlen von invasivem Wachstum oder einer Weichteilkomponente), die auch in der MRT erfasst werden, kann eine FD sehr wahrscheinlich diagnostiziert werden und von den Differenzialdiagnosen, Morbus Paget und intraossäres Meningeom, gut abgegrenzt werden.

Somit kann die FD, auch als Zufallsbefund am Rande einer Untersuchung entdeckt, wenn nicht eindeutig als FD diagnostiziert, zumindest als benigne Läsion eingeordnet werden.

7 Literaturverzeichnis

1. McCune D and Bruch H. Osteodystrophia fibrosa: Report of a case in which the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin and hyperthyroidism, with a review of the literature. *American Journal of Diseases of Children* 1937;54(4):806-848.
2. Lichtenstein L. Polyostotic Fibrous Dysplasia. *Arch Surg* 1938;36(5):874-898.
3. Henry A. Monostotic fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Br* 1969;51(2):300-6.
4. Lichtenstein L and Jaffe HL. Fibrous dysplasia of bone. A condition affecting one, several or many bones, the graver cases of which may present abnormal pigmentation of skin, premature sexual development, hyperthyroidism or still other extraskeletal abnormalities. *Arch pathol* 1942;33(6):777-816.
5. Dumitrescu CE and Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3(5):1-12.
6. Dorfman HD and Czerniak B. Fibrous Dysplasia. In: *Bone Tumors*. 1st ed. Mosby: 1998:441-77.
7. Cohen MM, Jr. Fibrous dysplasia is a neoplasm. *Am J Med Genet* 2001;98(4):290-3.
8. Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G. Fibröse Dysplasie (FD). In: *Knochtumoren: Klinik, Radiologie, Pathologie*. 3rd ed. Berlin; Heidelberg, Germany: Springer: 2010:762-801.
9. Lustig LR, Holliday MJ, McCarthy EF, Nager GT. Fibrous dysplasia involving the skull base and temporal bone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(10):1239-47.
10. Bohndorf K, Bühne K, Erlemann R, Freyschmidt J, Layer G, Wörtler K. Fibröse Dysplasie. In, Stäbler A. (Editor) *Handbuch diagnostische Radiologie*. 1st ed. Berlin; Heidelberg; New York: Springer: 2005:358-65.
11. Hart ES, Kelly MH, Brillante B, Chen CC, Ziran N, Lee JS, Feuillan P, Leet AI, Kushner H, Robey PG, Collins MT. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *J Bone Miner Res* 2007;22(9):1468-74.
12. MacDonald-Jankowski D. Fibrous dysplasia: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2009;38(4):196-215.

13. Mohan H, Mittal P, Mundi I, Kumar S. Fibrous dysplasia of bone: A clinicopathologic review. *Pathol Lab Med Int* 2011;3:31-42.
14. Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, Kuznetsov SA, Collins MT, Mankani MH, Corsi A, Bone HG, Wientroub S, Spiegel AM, Fisher LW, Robey PG. Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2000;15(1):120-8.
15. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, Howell PG, Boyde A, Robey PG, Bianco P. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: core biopsy studies and clinical correlations. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003;18(7):1235-1246.
16. DiCaprio MR and Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(8):1848-64.
17. Wirth T. Fibrous dysplasia. *Orthopade* 2012;41(12):993-1006.
18. Hudson TM, Stiles RG, Monson DK. Fibrous lesions of bone. *Radiol Clin North Am* 1993;31(2):279-97.
19. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Tumours of the Head and Neck. World Health Organization classification of tumours 2005:236-7.
20. Suarez-Soto A, Baquero-Ruiz de la Hermosa MC, Minguez-Martinez I, Floria-Garcia LM, Barea-Gamiz J, Delhom-Valero J, Risueno-Mata P. Management of fibro-osseous lesions of the craniofacial area. Presentation of 19 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(3):e479-85.
21. Fries JW. The roentgen features of fibrous dysplasia of the skull and facial bones; a critical analysis of thirty-nine pathologically proved cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1957;77(1):71.
22. Zoccali C, Teori G, Prencipe U, Erba F. Mazabraud's syndrome: a new case and review of the literature. *Int Orthop* 2009;33(3):605-10.
23. Frodel JL, Funk G, Boyle J, Richardson M. Management of aggressive midface and orbital fibrous dysplasia. *Arch Facial Plast Surg* 2000;2(3):187-95.
24. Lee J, FitzGibbon E, Chen Y, Kim H, Lustig L, Akintoye S, Collins M, Kaban LB. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(Suppl 1):2.
25. Leet AI, Magur E, Lee JS, Wientroub S, Robey PG, Collins MT. Fibrous dysplasia in the spine: prevalence of lesions and association with scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(3):531-7.

26. Ippolito E, Bray EW, Corsi A, De Maio F, Exner UG, Robey PG, Grill F, Lala R, Massobrio M, Pinggera O, Riminucci M, Snela S, Zambakidis C, Bianco P. Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society. *J Pediatr Orthop B* 2003;12(3):155-77.
27. Mancini F, Corsi A, De Maio F, Riminucci M, Ippolito E. Scoliosis and spine involvement in fibrous dysplasia of bone. *Eur Spine J* 2009;18(2):196-202.
28. Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, Robey PG, Bianco P, Wientroub S, Collins MT. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res* 2004;19(4):571-7.
29. Wojno KJ and McCarthy EF. Fibro-osseous lesions of the face and skull with aneurysmal bone cyst formation. *Skeletal Radiol* 1994;23(1):15-18.
30. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. Boyce AM and Collins MT, Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2015. (Accessed February 20, 2016, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>.)
31. Marie PJ, de Pollak C, Chanson P, Lomri A. Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs alpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Pathol* 1997;150(3):1059-69.
32. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet* 1986;29(4):321-4.
33. Leet AI and Collins MT. Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *J Child Orthop* 2007;1(1):3-17.
34. Lietman SA, Schwindinger WF, Levine MA. Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;4 Suppl 4:380-5.
35. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994;73(5):1411-24.
36. Yabut SM, Jr., Kenan S, Sissons HA, Lewis MM. Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1988;228:281-9.
37. Ozbek C, Aygenc E, Fidan F, Tuna EU, Ozdem C. Fibrous dysplasia of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(7):654-656.
38. Panda NK, Parida PK, Sharma R, Jain A, Bapuraj JR. A clinicoradiologic analysis of symptomatic craniofacial fibro-osseous lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(6):928-33.

39. Chapurlat RD and Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14(2):385-98.
40. Tabareau-Delalande F, Collin C, Gomez-Brouchet A, Decouvelaere A-V, Bouvier C, Larousserie F, Marie B, Delfour C, Aubert S, Rosset P, de Muret A, Pages J-C, de Pinieux G. Diagnostic value of investigating GNAS mutations in fibro-osseous lesions: a retrospective study of 91 cases of fibrous dysplasia and 40 other fibro-osseous lesions. *Mod Pathol* 2013;26(7):911-921.
41. Lietman SA, Ding C, Levine MA. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of the GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(11):2489-94.
42. Kransdorf MJ, Moser RP, Jr., Gilkey FW. Fibrous dysplasia. *Radiographics* 1990;10(3):519-37.
43. Fitzpatrick KA, Taljanovic MS, Speer DP, Graham AR, Jacobson JA, Barnes GR, Hunter TB. Imaging findings of fibrous dysplasia with histopathologic and intraoperative correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(6):1389-98.
44. Lisle DA, Monsour PA, Maskiell CD. Imaging of craniofacial fibrous dysplasia. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52(4):325-32.
45. Bulakbasi N, Bozlar U, Karademir I, Kocaoglu M, Somuncu I. CT and MRI in the evaluation of craniospinal involvement with polyostotic fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *Diagn Interv Radiol* 2008;14(4):177-81.
46. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(44):741.
47. d'Archambeau O, Parizel PM, Koekelkoren E, Van de Heyning P, De Schepper AM. CT diagnosis and differential diagnosis of otodystrophic lesions of the temporal bone. *Eur J Radiol* 1990;11(1):22-30.
48. Utz JA, Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP, Jr., Berrey BH. MR appearance of fibrous dysplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13(5):845-51.
49. Amaral L, Chiurciu M, Almeida JR, Ferreira NF, Mendonca R, Lima SS. MR imaging for evaluation of lesions of the cranial vault: a pictorial essay. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3A):521-32.
50. Atalar MH, Salk I, Savas R, Uysal IO, Egilmez H. CT and MR Imaging in a Large Series of Patients with Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Pol J Radiol* 2015;80:232-40.

51. Adada B and Al-Mefty O. Fibrous dysplasia of the clivus. *Neurosurgery* 2003;52(2):318-22.
52. Casselman JW, De Jonge I, Neyt L, De Clercq C, D'Hont G. MRI in craniofacial fibrous dysplasia. *Neuroradiology* 1993;35(3):234-7.
53. Jee WH, Choi KH, Choe BY, Park JM, Shinn KS. Fibrous dysplasia: MR imaging characteristics with radiopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(6):1523-7.
54. Norris MA, Kaplan PA, Pathria M, Greenway G. Fibrous dysplasia: magnetic resonance imaging appearance at 1.5 tesla. *Clin Imaging* 1990;14(3):211-5.
55. Shah ZK, Peh WC, Koh WL, Shek TW. Magnetic resonance imaging appearances of fibrous dysplasia. *Br J Radiol* 2005;78(936):1104-15.
56. Grobe T, Dörning H, Schwartz F. BARMER GEK Arztreport 2011, Schwerpunkt: Bildgebende Diagnostik. *Schriftreihe zur Gesundheitsanalyse* 2011;6:202-219.
57. Magnetic resonance imaging (MRI) exams total. OECD, 2014. (Accessed February 9, 2016, at http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams-total_mri-exam-total-table-en.)
58. Casarella WJ. A patient's viewpoint on a current controversy. *Radiology* 2002;224(3):927.
59. Hansen-Knarhoi M and Poole M. Preoperative difficulties in differentiating intraosseous meningiomas and fibrous dysplasia around the orbital apex. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1994;22(4):226-230.
60. Tehranzadeh J, Fung Y, Donohue M, Anavim A, Pribram HW. Computed tomography of Paget disease of the skull versus fibrous dysplasia. *Skeletal Radiol* 1998;27(12):664-672.
61. Arana E, Diaz C, Latorre F, Menor F, Revert A, Beltran A, Navarro M. Primary intraosseous meningiomas. *Acta Radiologica* 1996;37(6):937-942.
62. Kim KS, Rogers LF, Goldblatt D. CT features of hyperostosing meningioma en plaque. *Am J Neuroradiol* 1987;8(5):853-859.
63. Leeds N and Seaman WB. Fibrous Dysplasia of the Skull and its Differential Diagnosis: A Clinical and Roentgenographic Study of 46 Cases 1. *Radiology* 1962;78(4):570-582.
64. Schonder A. Fibrous dysplasia of bone with proptosis. *Am J Dis Child* 1977;131(6):678-679.

65. Fusconi M, Conte M, Pagliarella M, De Vincentiis C, De Virgilio A, Benincasa AT, Alessi S, Gallo A. Fibrous dysplasia of the maxilla: diagnostic reliability of the study image. Literature review. *J Neurol Surg B Skull Base* 2013;74(6):364-8.
66. Helms CA. Zone of Transition. In: *Fundamentals of Skeletal Radiology*. 1st ed. Elsevier Health Sciences: 2005:33-6.
67. Bland JM and Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346(8982):1085-7.
68. Teo TY, Menda Y, McNeely P, Kahn D, Graham M. Incidental Meningioma Detected on 18F-Fluoride With PET/CT During Initial Staging for Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2015;40(7):596-7.
69. Gold R, Hanschke S, Hemmer B, Wiendl H. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart 2012:430-475.
70. Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>. 2014;7.
71. Hanifi B, Samil KS, Yasar C, Cengiz C, Ercan A, Ramazan D. Craniofacial fibrous dysplasia. *Clin Imaging* 2013;37(6):1109-1115.
72. Cai M, Ma L, Xu G, Gruen P, Li J, Yang M, Pan L, Guan H, Chen G, Gong J, Hu J, Qin S. Clinical and radiological observation in a surgical series of 36 cases of fibrous dysplasia of the skull. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(3):254-9.
73. Nguyen BD, Lugo-Olivieri CH, McCarthy EF, Frassica FJ, Ma LD, Zerhouni EA. Fibrous dysplasia with secondary aneurysmal bone cyst. *Skeletal Radiol* 1996;25(1):88-91.
74. Simpson AH, Creasy TS, Williamson DM, Wilson DJ, Spivey JS. Cystic degeneration of fibrous dysplasia masquerading as sarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71(3):434-6.
75. Martinez V and Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer* 1988;61(11):2291-2304.
76. Okada K, Yoshida S, Okane K, Sageshima M. Cystic fibrous dysplasia mimicking giant cell tumor: MRI appearance. *Skeletal Radiol* 2000;29(1):45-8.
77. Terkawi AS, Al-Qahtani KH, Baksh E, Soualmi L, Mohamed AE-B, Sabbagh AJ. Fibrous dysplasia and aneurysmal bone cyst of the skull base presenting with

- blindness: a report of a rare locally aggressive example. *Head Neck Oncol* 2011;3(1).
78. Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA, Sim FH, Pritchard DJ, Shives TC, Wold LE, May GR. Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology* 1985;155(3):709-18.
 79. Blumberg ML. CT of iliac unicameral bone cysts. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(6):1231-2.
 80. De Coninck T, Jans L, Sys G, Huysse W, Verstraeten T, Forsyth R, Poffyn B, Verstraete K. Dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation between enchondroma and chondrosarcoma. *Eur Radiol* 2013;23(11):3140-52.
 81. Taylor JS, Tofts PS, Port R, Evelhoch JL, Knopp M, Reddick WE, Runge VM, Mayr N. MR imaging of tumor microcirculation: promise for the new millennium. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(6):903-7.
 82. Zierhut ML, Gardner JC, Spilker ME, Sharp JT, Vicini P. Kinetic modeling of contrast-enhanced MRI: an automated technique for assessing inflammation in the rheumatoid arthritis wrist. *Ann Biomed Eng* 2007;35(5):781-95.
 83. Martin JT, Collins CM, Ikuta K, Mauck RL, Elliott DM, Zhang Y, Anderson DG, Vaccaro AR, Albert TJ, Arlet V, Smith HE. Population average T2 MRI maps reveal quantitative regional transformations in the degenerating rabbit intervertebral disc that vary by lumbar level. *J Orthop Res* 2015;33(1):140-8.
 84. Montant P, Sigovan M, Revel D, Douek P. MR imaging assessment of myocardial edema with T2 mapping. *Diagn Interv Imaging* 2015;96(9):885-90.
 85. Hawighorst H, Libicher M, Knopp MV, Moehler T, Kauffmann GW, Kaick G. Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):286-94.
 86. Howe BM, Johnson GB, Wenger DE. Current concepts in MRI of focal and diffuse malignancy of bone marrow. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013;17(2):137-44.
 87. Petren-Mallmin M, Nordstrom B, Andreasson I, Nyman R, Jonsson H, Jr., Rauschnig W, Hemmingsson A. MR imaging with histopathological correlation in vertebral metastases of breast cancer. *Acta Radiol* 1992;33(3):213-20.
 88. Atalar M and Ozum U. Monostotic fibrous dysplasia of the clivus: imaging findings. *Turk Neurosurg* 2010;20(1):77-81.

89. Wagman AD, Weiss EK, Riggs HE. Hyperplasia of the Skull Associated with Intra-Osseus Meningioma in the Absence of Gross Tumor - Report of Three Cases*†. *J Neuropathol Exp Neurol* 1960;19(1):111-115.
90. Daffner RH, Yakulis R, Maroon JC. Intraosseous meningioma. *Skeletal Radiol* 1998;27(2):108-111.
91. Gould CF, Ly JQ, Lattin GE, Jr., Beall DP, Sutcliffe JB, 3rd. Bone tumor mimics: avoiding misdiagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007;36(3):124-41.
92. Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, Aubert S, Chapurlat R, Orcel P. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol* 2014;83(10):1828-42.
93. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *Am J Neuroradiol* 2005;26(8):2053-2056.
94. Van Tassel P, Lee Y-Y, Ayala A, Carrasco CH, Klima T. Case report 680. *Skeletal Radiol* 1991;20(5):383-386.
95. Crawford TS, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO. Primary intraosseous meningioma. Case report. *J Neurosurg* 1995;83(5):912-5.
96. Lee HY, Prager J, Hahn Y, Ramsey RG. Intraosseous meningioma: CT and MR appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16(6):1000-1.
97. Wood MW, White RJ, Kernohan JW. One hundred intracranial meningiomas found incidentally at necropsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1957;16(3):337-40.
98. Hui M, Uppin MS, Saradhi MV, Sahu BP, Purohit AK, Sundaram C. Pediatric meningiomas an aggressive subset: A clinicopathological and immunohistochemical study. *J Postgrad Med* 2015;61(1):32-35.
99. Reddy SV. Etiologic factors in Paget's disease of bone. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(4):391-8.
100. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnik CS, Gannon FH. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22(5):1191-216.
101. Mirra JM, Brien EW, Tehranzadeh J. Paget's disease of bone: review with emphasis on radiologic features, part I. *Skeletal Radiol* 1995;24(3):163-171.

102. Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Melton LJ. Morbidity and Mortality Associated With Paget's Disease of Bone: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res* 2008;23(6):819-825.
103. Shaker JL. Paget's disease of bone: a review of epidemiology, pathophysiology and management. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2009;0(0):1-19.
104. Whyte MP. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006;355(6):593-600.
105. Roberts MC, Kressel HY, Fallon MD, Zlatkin MB, Dalinka MK. Paget disease: MR imaging findings. *Radiology* 1989;173(2):341-5.
106. Mirra JM, Brien EW, Tehranzadeh J. Paget's disease of bone: review with emphasis on radiologic features, Part II. *Skeletal Radiol* 1995;24(3):173-184.
107. Boutin RD, Spitz DJ, Newman JS, Lenchik L, Steinbach LS. Complications in Paget disease at MR imaging. *Radiology* 1998;209(3):641-651.
108. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6):64-75.
109. Whitten C and Saifuddin A. MRI of Paget's disease of bone. *Clin Radiol* 2003;58(10):763-769.
110. Kaufmann GA, Sundaram M, McDonald DJ. Magnetic resonance imaging in symptomatic Paget's disease. *Skeletal Radiol* 1991;20(6):413-418.
111. Fisher AJ, Totty WG, Kyriakos M. MR appearance of cystic fibrous dysplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(2):315-318.
112. Kimitsuki T and Komune S. Asymptomatic fibrous dysplasia of the temporal bone. *J Laryngol Otol* 2015;129 Suppl 2:S42-5.
113. Wong G, Randhawa P, Stephens J, Saleh H. Fibrous dysplasia of the nasal bone: case reports and literature review. *J Laryngol Otol* 2013;127(11):1152-4.
114. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *Rofo* 2015;187(9):760-70.
115. Bauerle T, Komljenovic D, Semmler W. Monitoring molecular, functional and morphologic aspects of bone metastases using non-invasive imaging. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(4):584-594.

Anhang

Anhang 1: Patientencharakteristika und Knochenformveränderungen der FD in der MRT

Patient				Knochenveränderungen im MRT							
PatNr	LID	A, G	B	Lokalisation	Größe	Sinus	Form	Grenze	Kortikalis	Zystoid	Umgebung
1	1	80, m	R	Frontal	52	F	eins	unrgrl	dick	-	-
2	2	76, m	R	Occipital	35		eins	unrgrl	n. b.	+	-
3	3	71, m	R	Maxillar	44		bds	unrgrl	dünn	-	-
4	4	65, m	R	Temporal	80		bds	unrgrl	dünn	-	-
5	5	68, w	R	Sphenoidal	66	S	bds	unrgrl	n. b.	+	-
6	6	57, w	L	Maxillar	33	M	bds	glatt	dünn	-	-
7	7	59, w	L	Clavicula	63		bds	unrgrl	dick/dünn	+	-
8	8	47, w	L	Maxillar, Sphenoidal, Temporal	60	S	bds	glatt	dünn	+	xp
9	9	50, w	L	Frontal, Sphenoidal	40		bds	unrgrl	dünn	+	-
10	10	51, w	L	Temporal	18		bds	unrgrl	n. b.	-	-
11	11	43, w	L	Occipital, Temporal, Parietal	78		bds	glatt	dick/dünn	+	-
12	12	43, m	R	Sphenoidal	35	S	bds	unrgrl	dünn	-	-
13	13	46, w	R	Temporal	64		eins	glatt	dünn	-	xp
14	14	48, w	R	Ethmoidal, Frontal	47	F, E	bds	unrgrl	dünn	+	-
15	15	44, m	L	Radius	260		bds	unrgrl	dünn	+	-
16	16	44, w	L	Occipital, Sphenoidal, Temporal	54	S	bds	unrgrl	dünn	-	-
17	17	42, w	S	Frontal	120	F	eins	unrgrl	dünn	+	-
18	18	27, w	R	Temporal	100		bds	unrgrl	dünn	-	xp
19	19	29, m	R	Ethmoidal, Frontal, Sphenoidal	66	E, F, S	bds	unrgrl	dünn	+	-
20	20	17, w	R	Sphenoidal	70	S	bds	glatt	dünn	-	xp
21	21	20, m	L	Sphenoidal	27	S	bds	unrgrl	dünn	-	xp
22	22	20, m	L	Temporal	33		eins	glatt	dünn	-	-
23	23	15, w	L	Frontal, Sphenoidal, Temporal	100	F	bds	unrgrl	dünn	-	xp
24	24	18, w	L	Ethmoidal, Sphenoidal	91	E, S	bds	unrgrl	dünn	+	xp
25	25	6, w	L	Sphenoidal	20	S	bds	glatt	dünn	-	-
25	26	6, w	L	Frontal	37		bds	glatt	dünn	-	xp
25	27	6, w	L	Occipital, Temporal	70		bds	glatt	dünn	-	xp
26	28	9, w	M	Sphenoidal	22	S	bds	glatt	dünn	+	-
27	29	15, w	L	Parietal	50		bds	glatt	dünn	-	-
28	30	57, m	R	Vertebral	22		bds	glatt	dünn	-	-
29	31	56, m	L	Frontal	45		bds	unrgrl	dünn	+	xp
30	32	38, w	R	Humeral	80		n	glatt	dünn	+	-
31	33	17, w	R	Femoral	200		bds	unrgrl	dünn	-	-
31	34	17, w	R	Coxal	94		n	glatt	dünn	+	-
32	35	14, w	L	Occipital, Sphenoidal	45	S	bds	unrgrl	dünn	+	xp
32	36	14, w	L	Occipital	73		eins	glatt	dünn	+	-

Patient			Knochenveränderungen im MRT									
PatNr	LID	A, G	B	Lokalisation	Größe	Sinus	Form	Grenze	Kortikalis	Zystoid	Umgebung	
32	37	14, w	L	Parietal	99		eins	glatt	dünn	-	-	
32	38	14, w	L	Humeral	87		bds	unrgl	dünn	-	-	
32	39	14, w	L	Radial	62		bds	glatt	dünn	-	-	
32	40	14, w	L	Ulnar	25		bds	glatt	dünn	-	-	
32	41	14, w	L	Femoral	130		bds	glatt	dünn	-	-	
32	42	14, w	L	Coxal	120		bds	glatt	dick	-	-	
33	43	17, w	L	Femoral	85		bds	glatt	dünn	+	-	
33	44	17, w	L	Coxal	40		bds	glatt	normal	+	-	
33	45	17, w	L	Femoral	63		bds	glatt	dünn	+	-	
34	46	24, w	R	Femoral	164		bds	glatt	dünn	-	-	
35	47	22, w	L	Tibial	96		bds	glatt	dünn	-	-	
36	48	34, m	R	Sacral	51		eins	glatt	dünn	-	xp	
37	49	44, w	R	Mandibular	18		bds	glatt	dünn	-	-	
38	50	54, w	R	Femoral	140		bds	unrgl	dünn	-	-	
39	51	62, w	L	Occipital, Temporal	107		bds	unrgl	dünn	+	-	
40	52	16, m	n. v.	Vertebral	30		n	unrgl	dünn	-	-	
40	53	16, m	R	Tibial	210		bds	unrgl	dünn	-	-	
41	54	59, m	M	Ethmoidal, Frontal, Sphenoidal	37	E, S, F	bds	unrgl	dünn	-	-	
42	55	34, m	S	Occipital	37		bds	glatt	dünn	+	-	
43	56	51, w	R	Occipital, Sphenoidal	56	S	bds	unrgl	dünn	+	-	

PatNr = Patientenidentifikationsnummer, LID = Läsionsidentifikationsnummer; A = Alter; G = Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; B = Befall: R = rechts, L = links, S = symmetrisch, M = mittig; Sinus = Sinusbeteiligung: E = ethmoidal, F = frontal, M = maxillar, S = sphenoidal; Form: eins = einseitig verbreitert, bds = beidseitig verbreitert, n = normal; Grenze = Begrenzung: unrgl = unregelmäßig; Kortikalis = Kortikalisveränderung: dick = verdickt, dünn = verdünnt, n. b. = nicht beurteilbar; Zystoid = Zystoide Veränderungen: + = vorhanden, - = nicht vorhanden; Umgebung = Umgebungsreaktion: xp = expansiv verdrängend, - = nicht vorhanden

Anhang 2: Struktur und Signalverhalten der FD in der MRT

Patient		MRT-Signalverhalten									
PatNr	LID	T1w Struktur	T2w Struktur	T1w SI	T2w SI	KM	MG T1w Struktur	MG T1w SI	MG T2w Struktur	MG T2w SI	MG KM
1	1	fleckig	fleckig	o > -	+ > -	n. v.	homogen	o	fleckig	+ > -	n. v.
2	2	homogen	homogen	- > +	+	konfl	homogen	-	homogen	+	homogen
3	3	konfl	konfl	+ > o	+ > o	kein	homogen	+	homogen	+	kein
4	4	konfl	konfl	- > o	+ > o	konfl	homogen	-	konfl	o > +	homogen
5	5	fleckig	fleckig	o > +	+	fleckig	homogen	-	homogen	o	homogen
6	6	konfl	konfl	- > o	o > +	rand	homogen	-	homogen	-	kein
7	7	n. v.	homogen	n. v.	+ > o	konfl	n. v.		homogen	+	kein
8	8	homogen	homogen	- > o	+	konfl	homogen	-	homogen	+	homogen
9	9	konfl	konfl	o > -	+ > o	konfl	homogen	-	homogen	o	homogen
10	10	homogen	homogen	o > +	+ > o	rand	homogen	-	homogen	+	homogen
11	11	homogen	homogen	- > +	- > +	konfl	homogen	-	homogen	o	konfl
12	12	konfl	konfl	o > -	+ > o	konfl	n. v.		homogen	-	homogen
13	13	homogen	homogen	-	-	homogen	homogen	-	homogen	-	homogen
14	14	konfl	konfl	- > o	+	rand	homogen	-	homogen	+	homogen
15	15	konfl	konfl	o > +	+ > o	konfl	homogen	o	fleckig	- > +	kein
16	16	konfl	konfl	- > o	+	konfl	homogen	-	homogen	+	homogen
17	17	homogen	konfl	+ > -	+ > -	konfl	n. v.		n. v.		n. v.
18	18	konfl	konfl	-	+ > o	konfl	homogen	-	konfl	+	homogen
19	19	konfl	konfl	o > -	+	konfl	homogen	-	homogen	+	homogen
20	20	homogen	homogen	-	o	rand	homogen	-	homogen	o	homogen
21	21	homogen	homogen	-	- > o	rand	homogen	-	homogen	-	homogen
22	22	homogen	homogen	-	o	rand	homogen	-	homogen	o	rand
23	23	konfl	konfl	+	-	konfl	homogen	-	homogen	+	konfl
24	24	homogen	homogen	-	+	fleckig	homogen	-	homogen	-	homogen
25	25	homogen	homogen	-	+	konfl	homogen	-	homogen	+	konfl
25	26	homogen	homogen	- > o	+	konfl	homogen	-	homogen	+	rand
25	27	homogen	homogen	o	+	konfl	homogen	o	homogen	+	konfl
26	28	fleckig	fleckig	+ > o	+	konfl	homogen	o	homogen	+	homogen
27	29	homogen	homogen	-	+	homogen	homogen	-	homogen	+	homogen
28	30	homogen	homogen	o > +	o > +	rand	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
29	31	konfl	konfl	- > o	+	fleckig	homogen	o	homogen	+	homogen
30	32	homogen	fleckig	+	o > +	n. v.	homogen	+	homogen	o	n. v.
31	33	homogen	fleckig	-	+	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
31	34	fleckig	fleckig	o > -	o > +	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
32	35	konfl	konfl	-	+	fleckig	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
32	36	fleckig	fleckig	- > o	+	fleckig	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
32	37	konfl	konfl	o > -	+	konfl	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
32	38	konfl	konfl	-	+	rand	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
32	39	konfl	fleckig	-	+	konfl	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
32	40	konfl	konfl	-	+	kein	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
32	41	fleckig	fleckig	- > +	+	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Patient		MRT-Signalverhalten									
PatNr	LID	T1w Struktur	T2w Struktur	T1w SI	T2w SI	KM	MG T1w Struktur	MG T1w SI	MG T2w Struktur	MG T2w SI	MG KM
32	42	fleckig	fleckig	- > o	+	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
33	43	homogen	homogen	o	+	rand	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
33	44	homogen	homogen	o	+	rand	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
33	45	homogen	homogen	o	+	rand	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
34	46	homogen	homogen	o	+	konfl	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
35	47	homogen	konfl	o	+	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
36	48	homogen	konfl	o	- > +	homogen	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
37	49	homogen	homogen	o	+	homogen	homogen	o	homogen	+	homogen
38	50	n. v.	homogen	n. v.	+	konfl	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
39	51	konfl	konfl	o > -	- > +	rand	homogen	-	homogen	+	homogen
40	52	homogen	homogen	-	+	konfl	homogen	-	homogen	+	homogen
40	53	homogen	homogen	-	+	konfl	homogen	-	homogen	+	konfl
41	54	homogen	konfl	-	+	konfl	homogen	-	homogen	+	konfl
42	55	konfl	konfl	o > -	+	n. v.	homogen	o	homogen	+	n. v.
43	56	konfl	konfl	-	+	konfl	homogen	-	homogen	+	homogen

Struktur: konfl = konfluierend, punkt = punktförmig; SI = Signalintensität: + = hyperintens, o = isointens, - = hypointens; KM = Kontrastmittelenhancement: rand = randständig konfluierend, konfl = konfluierend, punkt = punktförmig; MG = Mattglas

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Damon Kim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Morphologie der Fibrösen Dysplasie in der Magnetresonanztomographie" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hamm dafür, dass ich diese Arbeit an der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin durchführen konnte.

Ganz besonders möchte ich Herrn PD Dr. med. Thomas Elgeti für die Überlassung des Themas und die umfängliche intensive Betreuung, Anregungen und Diskussionen bei der Bearbeitung dieser Doktorarbeit danken. Meine Begeisterung für die Radiologie ist zu großen Teilen aus dieser Zusammenarbeit entstanden.

Frau Dr. med. Alexandra Preuß bin ich dankbar für die Betreuung und die Einarbeitung am Beginn der Arbeit.

Bei Herrn Dr. med. Ingo Steffen bedanke ich mich für die geduldige, ausführliche und gut verständliche Beratung bezüglich der Statistik und Darstellung der Daten.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihre Liebe und Unterstützung, dass sie immer an mich geglaubt haben und mich früh auf diesen Weg gebracht haben.