

**III. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel)**

Stellenwert der Galliumszintigraphie bei der Hodgkindiagnostik

Claudia Landkammer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 26.11.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2002 angenommen.

1	Einleitung	5
2	Literaturübersicht	6
2.1	<i>Morbus Hodgkin</i>	6
2.1.1	Definition	6
2.1.2	Historischer Überblick	6
2.1.3	Neueste Errungenschaften auf dem Gebiet des Morbus Hodgkin	7
2.1.4	Klassifikation: Gestern und Heute	8
2.1.5	Einteilung nach dem klinischen Stadium	9
2.1.6	Staging	10
2.1.7	Therapie	10
2.1.8	Geschichte der Ga-Szintigraphie	13
2.1.9	Der Mechanismus der Galliumszintigraphie	13
2.1.10	Die Kinetik des Galliums im menschlichen Körper	14
3	Patienten und Methoden	15
3.1	<i>Patienten</i>	15
3.2	<i>Galliumszintigraphie</i>	16
3.2.1	Technische Grundlagen der Galliumszintigraphie	16
3.2.2	Erfassung der Aussagekraft der Ga-Szintigraphie	16
3.3	<i>Auswertung</i>	17
3.3.1	Erhebungsbogen	17
3.3.2	Auswertungsbögen	17
3.3.2.1	Auswertung der Primärdiagnose	18
3.3.2.2	Auswertung des Abschlussstaging	20
4	Ergebnisse	21
4.1	<i>Patienten</i>	21
4.1.1	Geschlechtsverteilung	21
4.1.2	Alter und Geschlecht	22
4.1.3	Stadienverteilung	23
4.1.4	Histologie	24
4.1.5	Tumorlokalisationen	25
4.2	<i>Gegenüberstellung der Untersuchungsbefunde von Galliumszintigraphie und Computertomographie</i>	26
4.2.1	Primärstaging	26
4.2.1.1	Zervikal	27
4.2.1.2	Thorakal	28
4.2.1.3	Axillär	29
4.2.1.4	Abdominell	31
4.2.1.5	Inguinal	32
4.2.1.6	Leber	33
4.2.1.7	Lunge	34
4.2.1.8	Milz	35
4.2.1.9	Zusammenfassende Statistik	36
4.2.1.10	Abschlussstaging	36
4.2.1.11	Rezidivraten in Korrelation zu den Befunden beim Abschlussstaging	37

5	Diskussion	40
5.1	<i>Einleitung</i>	40
5.2	<i>Histologie</i>	40
5.3	<i>Tumorlokalisationen</i>	42
5.4	<i>Primärstaging</i>	42
5.4.1	Bewertung der Sensitivitäten der einzelnen Lymphknotenareale	42
5.4.2	Gesamteinschätzung der Qualität der Galliumszintigraphie beim Primärstaging gemessen an der Sensitivität	44
5.4.3	Vergleich Gallium-Szintigraphie und Computertomographie in ihrer Aussagekraft beim Primärstaging	47
5.5	<i>Abschlussstaging</i>	49
5.5.1	Ursachen falsch negativer Untersuchungsbefunde	51
5.5.2	Ursachen falsch positiver Untersuchungsbefunde	52
5.5.3	Vergleich der Ergebnisse der Computertomographie mit denen der Galliumszintigraphie	53
5.5.3.1	Restgewebe	53
5.5.3.2	Prädiktivität	55
5.5.3.3	Frühzeitige Rezidiverkennung	59
5.5.3.4	Erkennung des Ansprechens auf die Therapie	61
5.5.4	Kritische Beurteilung	62
5.5.4.1	Nachteile der CT-Untersuchung	62
5.5.4.2	Nachteile der Galliumszintigraphie	63
5.5.4.3	Fazit	63
5.6	<i>Vergleich der Ergebnisse der Galliumszintigraphie mit Ergebnissen aus Veröffentlichungen der PET</i>	65
5.6.1	PET im Primärstaging	65
5.6.2	PET im Abschlussstaging	67
5.6.3	PET: Vor- und Nachteile gegenüber der Galliumszintigraphie	68
6	Zusammenfassung	71
7	Verzeichnisse und Dokumentationsbogen	73
7.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	73
7.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	74
7.3	<i>Literaturverzeichnis</i>	75
7.4	<i>Dokumentationsbogen</i>	81

Abkürzungen:

- GS: Galliumszintigraphie
 - CT: Computertomographie
 - PET: Positronenemissionstomographie
 - RP: richtig positiver Befund
 - FN: falsch negativer Befund
 - FP: falsch positiver Befund
 - RN: richtig negativer Befund
 - ppV: positiver prädiktiver Wert
 - npV: negativer prädiktiver Wert
 - Sens: Sensitivität
- Spez: Spezifität
- pos: positiv
- neg: negativ
- n: Gesamtsumme

1 Einleitung

Hodgkin-Lymphome treten in der BRD mit einer Häufigkeit von 3/100000 Einwohner auf (7). Der Morbus Hodgkin ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, deren Prognose sich seit der Einführung von Radio- und Chemotherapie deutlich verbessert hat. Galt sie ursprünglich als unheilbar, so können jetzt etwa 90% aller an M. Hodgkin erkrankten Patienten eine vollständige Remission erreichen (27).

Durch Optimierung der Diagnostik wurden risikoadaptierte Therapieverfahren entwickelt, die eine maximal nötige Radio-Chemotherapie bei niedrigstmöglicher Toxizität verwirklichen sollten. Exakte Untersuchungstechniken zur Bestimmung des klinisch-pathologischen Ausbreitungsstadiums sind dabei notwendig, da dieses bislang den entscheidenden Risikofaktor hinsichtlich des Therapieerfolges darstellt (55,38,4).

Neben den etablierten apparativen Untersuchungsmethoden wie Computertomographie, Röntgen und Sonographie sowie Knochenmarksdiagnostik und Leberpunktion kommt beim Staging die Galliumszintigraphie und in zunehmendem Maße jetzt auch die Positronenemissionstomographie (PET) zum Einsatz, da sie mit radioaktiv markierten, stoffwechselaktiven Indikatoren die Möglichkeit besitzen, aktives Tumorgewebe aufzuzeigen.

Ga 67-Citrat wurde erstmals im Jahre 1969 von Edwards und Hayes als ein Agens beschrieben, das die Lokalisation von stoffwechselaktivem Gewebe, z.B. vitalem Tumorgewebe bei M. Hodgkin, anzuzeigen vermag. Im Klinikum „Rechts der Isar“ in München kann man bereits auf einen Zeitraum von mehr als 25 Jahren zurückblicken, in dem das Untersuchungsverfahren zum Einsatz kam. Nach dieser Periode praktischer Erfahrung mit der Galliumszintigraphie erscheint eine Überprüfung des Nutzens dieser Methode für Diagnostik und Therapie sinnvoll.

2 Literaturübersicht

2.1 Morbus Hodgkin

2.1.1 Definition

Morbus Hodgkin, auch maligne Lymphogranulomatose genannt, ist ein malignes Lymphom. Das morphologische Korrelat stellt die Sternberg-Reed'sche Zelle dar (16).

2.1.2 Historischer Überblick

Verfolgt man die Geschichte des Morbus Hodgkin und seine Entdeckung, so muss man eigentlich im Jahre 1666 beginnen, als erste Aufzeichnungen von Malpighi auf eine primär maligne Erkrankung der Lymphknoten schließen lassen.

Die erste Veröffentlichung, die auf klinischem und pathologischem Studium beruhte, geht jedoch auf Thomas Hodgkin zurück und seinem Artikel „On Some Morbid Appearance of the Absorbent Glands and the Spleen“ (1832). Sein Patientengut umfasste 7 Personen, deren Krankheit mit einer Lymphknoten- und Milzschwellung einherging. Detailliertere klinische, pathologische und vor allem erstmals histologische Beschreibung dieser Phänomene lieferte Sir Samuel Wilks (1824 - 1911) in seinem 1865 veröffentlichtem Bericht „Cases of Enlargement of the Lymphatic Glands or Hodgkin's Disease“ (36).

Verbesserte Mikroskopiertechniken konnten sich schon im ausgehenden 19. Jhd Greenfield, Sternberg und Reed zu Hilfe nehmen, um das pathologische Bild des Morbus Hodgkin zu beschreiben. Vor allem Carl Sternberg (1872 - 1935) und Dorothy Reed (1874 - 1964) ist die Entdeckung der sog. Sternberg - Reed'schen Riesenzellen zu verdanken, die für diese Krankheit pathognomonisch sind und zum sicheren Erkennen der typischen pathologischen Zellveränderungen beiträgt. Den nächsten Meilenstein in der Erforschung der Krankheit setzte Potter, als er 1935 auf ein weiteres typisches einkerniges Zellgebilde stieß, die sog. Hodgkin-Zelle. Diese „Riesenzelle“ erfüllt zwei grundlegende Eigenschaften von Neoplasie: Aneuploidie und klonaler Ursprung. (45;48)

In therapeutischer Hinsicht muss man 1895 bei Wilhelm Röntgen ansetzen, der mit seiner Erfindung der Röntgenstrahlen erste erfolgreiche Therapieansätze ermöglichte. Eine Remission unter dieser Behandlung konnte dann bereits 1902 von Pusey dokumentiert werden. Die Weiterentwicklung der Bestrahlungsschemata erfolgte 1930 durch den Schweizer Radiologen Glibert, der von der Annahme ausging, dass die Erkrankung sich

systematisch auf jeweils anschließende Lymphknotenstationen ausbreitet. Er führte die Extended-Field Bestrahlung ein. Diese Entwicklung setzte Kaplan 1956 mit der Einführung der Megavolttherapie zur „totalen nodalen Radiatio“ fort. Mit Hilfe eines Linearbeschleunigers konnte er alle möglichen betroffenen Gebiete mit tumorwirksamen Dosen unter Schonung der Haut bestrahlen. Die Zielvolumina wurden nach gründlicher Tumorsuche mit radiologischen Mitteln oder direkt auf operativem Weg bestimmt, um diese hohen Dosen auf möglichst kleine Gebiete beschränken zu können (45;48;14;27).

Der entscheidende Durchbruch, der die Prognose der an Morbus Hodgkin erkrankten Patienten verbesserte, gelang De Vita, Moxley, Carbone und Frei im Jahre 1966 mit der Einführung des MOPP-Schemas als kombinierter Chemotherapie, bei der Mustargen, Oncovin, Procarbacin und Prednison in Kombination alle vier Wochen über einen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht werden. Speziell zur Behandlung fortgeschrittener Stadien und bei Rezidiven nach dieser MOPP-Behandlung etablierte sich das 1975 von Bonadonna entworfene Konzept der kombinierten Chemotherapie, die sich aus Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin zusammensetzt und als ABVD-Therapieschema bekannt ist. (51)

2.1.3 Neueste Errungenschaften auf dem Gebiet des Morbus Hodgkin

Durch molekulargenetische Analysen der Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen mittels PCR (polymerase chain reaktion) konnte die zelluläre Abstammungslinie aufgedeckt werden. Mittels zahlreicher Einzelzellanalysen wurde gezeigt, daß die meisten HRS-Zellen von B-Zellen der Keimzentren abstammen.

Im Falle des nodulär sklerosierenden und gemischtzelligen Typs erleiden die Hodgkin-Reed-Sternbergzellen Mutationen und können so keinen funktionellen B-Zell Antigen-Rezeptor exprimieren. Üblicherweise würden durch derartige Mutationen geschädigte Zellen durch Apoptose zugrundegehen. Es ist bisher ungeklärt, durch welchen Mechanismus die Hodgkin-Reed-Sternberg-Zelle überlebt.

In den verschiedenen Publikationen wurden unterschiedliche komplexe chromosomale Veränderungen beschrieben ohne ein bestimmtes erkennbares vorherrschendes Muster. Das läßt schlussfolgern, dass verschiedene Einflüsse zu diesen Transformationen führen und somit eine Apoptose verhindern.

In der veröffentlichten Literatur werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert.

So ist ein möglicher Zusammenhang der Blockade der Apoptose mit EBV-Infektionen und der Expression von IL-10 Rezeptoren, CD 30 und CD 40-Antigenen untersucht. Die Zusammenhänge sind jedoch noch nicht vollständig geklärt (46, 25).

2.1.4 Klassifikation: Gestern und Heute

Die Klassifikation der malignen Lymphome beruhte hauptsächlich auf morphologischen Kriterien.

Durch die verschiedenen neuen Untersuchungsmethoden, wie Immunphänotypisierung und molekulargenetische Analysen, und die aus ihnen gewonnenen neuen Erkenntnisse über die Erkrankung wurde immer mehr die Forderung nach einer neuen Klassifikation laut (26).

Die „Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm“ (R.E.A.L.), ausgearbeitet von einer Gruppe von 19 Experten, der International lymphoma Study Group, und überarbeitet von Mitgliedern der European and American Hematology Societies für die WHO, stellt eine neue Einteilung der malignen Lymphome dar. In ihr sind alle verfügbaren Informationen - Morphologie, Immunphänotypisierung, genetische und klinische Gesichtspunkte - berücksichtigt, um dem Wesen der Erkrankung möglichst nahe zu kommen.

Konkret sieht danach die Einteilung des Morbus Hodgkin folgendermaßen aus:

- Lymphozytenreicher Typ, noduläre +/- diffuse Areale (lymphocyte predominance, nodular +/- diffuse areas)
 - Der klassische Morbus Hodgkin
 - Nodulär sklerosierender Subtyp (Nodular sklerosis)*
 - Mischtyp (Mixed cellularity)*
 - Lymphozytenarmer Subtyp (Lymphocyte depletion)*
 - Lymphozytenreicher klassischer Typ (Lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease)*
- (25)

Die Klassifikation des Morbus Hodgkin, nach der auch die Patienten unserer Studie noch eingeteilt wurden, erfolgte primär nach histologischen Kriterien. Sie wurde bei einem Symposium über „Obstacles to the Control of Hodgkin's Disease“ in Rye, New York im September 1965 getroffen und stellt eine Überarbeitung des von Lukes und seinen Kollegen zusammengestellten Konzepts dar.

Es werden dabei vier Untergruppen unterschieden:

1. Lymphozytenreicher Subtyp (Lymphocyte predominance)
2. nodulär sklerosierender Subtyp (Nodular sklerosis)
3. Mischtyp (Mixed cellularity)
4. lymphozytenarmer Subtyp (Lymphocyte depletion) (36)

2.1.5 Einteilung nach dem klinischen Stadium

Das klinische Stadium ist ein Maß für den Ausbreitungsgrad der Erkrankung.

Die heute gültige Fassung, das „The Cotswolds Staging System“ von 1989, gleicht bis auf wenige Abwandlungen der im April 1971 in Ann Arbor, Michigan, erarbeiteten Stadieneinteilung. Sie beide basieren auf der Grundlage, dass Morbus Hodgkin fast immer in einem Lymphknoten entsteht und sich Schritt für Schritt von einer Lymphknotengruppe zur nächsten über sog. assoziierende Lymphgefäße ausbreitet. Erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt auch eine Ausbreitung hämatogen oder per continuitatem.

Man unterscheidet folgende vier Stadien der Ausbreitung:

Tabelle 1: Einteilung der Ausbreitungsstadien (1,36)

Stadium I:	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines lymphatischen Gewebes (zum Beispiel: Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring)
Stadium II:	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells. (Das Mediastinum wird als eine Lokalisation betrachtet, hiläre Lymphknoten als zweiseitig.) Die Zahl der anatomischen Lokalisationen sollte als tiefgestellte Zahl / Subscript angezeigt werden (z.B. II ₃).
Stadium III:	Befall von Lymphknotenregionen oder Strukturen beidseits des Zwerchfells. III ₁ : Mit oder ohne Befall von Lymphknoten der Milz, des Hilus, coeliacal oder der Leberpforte III ₂ : Mit Befall von paraaortalen, iliacalen und mesenterialen Lymphknoten
Stadium VI:	Diffuser oder generalisierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Gebieten, assoziiert mit einer Lokalisation, die mit E bezeichnet wird.

A	ohne Allgemeinsymptome
B	mit Allgemeinsymptomen wie – Fieber (Temperatur > 38°C) – Nachtschweiß – Unerklärliche Abnahme von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb der letzten 6 Monate vor Diagnosestellung.
X	Bulky disease (sehr umfangreiches Auftreten der Erkrankung an einer bestimmten Lokalisation: eine Erweiterung des Mediastinums um mehr als ein Drittel oder die Diagnose einer knotigen Masse mit einem Durchmesser von mehr als 10 cm)
E	Mitbefall einer einzelnen extralymphatischen Lokalisation, die im Anschluss oder in der Nähe von bekanntem Lymphknotenbefall ist

2.1.6 Staging

Ziele der Diagnostik sind:

1. Sicherung der Diagnose und histologischen Subklassifikation
2. Feststellung des Ausbreitungsgrades (klinisches Stadium)
3. Untersuchung der Organfunktionen zur Bemessung des Therapierisikos

Hierzu finden folgende Untersuchungen Anwendung:

- * Anamnese
- * körperliche Untersuchung, insbesondere Lymphknotenstatus
- * Labordiagnostik
- * Sonographie des Abdomens
- * CT Hals, Thorax, -Abdomen, -Becken; Röntgen-Thorax
- * Radioisotopen-Scans
 - * Galliumszintigraphie / in den letzten Jahren vielfach abgelöst durch FDG PET
 - * Skelettszintigraphie
- * Histologie
 - * Leberpunktion
 - * Knochenmarksbiopsie
 - * gegebenenfalls Biopsien aus anderen Geweben
- * gegebenenfalls Laparoskopie
- * Magnetresonanztomographie

2.1.7 Therapie

Therapeutische Verfahren sind Radiotherapie und Chemotherapie.

Die gültigen Behandlungsprinzipien für die Patienten, die in diese Studie Eingang gefunden haben, werden im Folgenden kurz skizziert:

1. Günstige Prognosegruppe (Stadien I-II A, B ohne Risikofaktoren): **Radiatio**

Die Strahlentherapie umfasst die befallenen Lymphknotenregionen (= Extended field – Bestrahlung). Bei supradiaphragmalem Befall: „Mantelfeld“ mit paraaortalen Lymphknoten und Milzstiel; bei infradiaphragmalem Befall: umgekehrtes „Y-Feld“ einschließlich Milzstiel und angrenzendes supradiaphragmales Feld. Die Dosis beträgt 30-40 GY in vier Wochen.

2. Intermediäre Prognosegruppe (Stadien I-II A,B mit Risikofaktoren sowie IIIA ohne Risikofaktoren):

Radio-Chemotherapie mit vier Zyklen einer Polychemotherapie und anschließender "extended - field" Nachbestrahlung.

3. Ungünstige Prognosegruppe (Stadien III A mit Risikofaktoren, sowie III B und IV A, B):

Polychemotherapie

In der Polychemotherapie erfolgte die Behandlung mit mehreren Chemotherapeutika, die in Kombination eingesetzt wurden. Hierdurch konnte eine Dosisminderung bei synergistischer bis additiver Wirkung und gleicher Toxizität erreicht werden. De Vita und Kollegen entwickelten 1964 das erste Kombinationsschema genannt **MOPP**

Mustargen

Ovincristin

Procarbacin

Prednison,

das über 20 Jahre als Goldstandard der Hodgkin-Chemotherapie galt.

Mit dem **ABVD**-Schema

Adriablastin

Bleomycin

Vinblastin

Dacarbazin

entwarf Bonadonna mit Mitarbeitern 1973 eine völlig andere Chemotherapeutikakombination, die inzwischen in zyklischem Wechsel mit MOPP bzw. COPP angewandt eine überlegenere Hodgkin-Behandlung darstellt.

Studien zur Therapie des Hodgkin-Lymphoms führt die „Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe“ (DHSG) durch. Sie rekrutiert Patienten seit 6/83 und hat mittlerweile 9 Protokolle in drei Studiengenerationen verfasst. Ende 1992 nahmen bundesweit über 120 Kliniken und weitere Kliniken aus Österreich, Luxemburg und Italien teil.

Kriterien zur Beurteilung des Remissionsstatus gemäß der DHLS:

Tabelle 2: Kriterien zur Beurteilung des Remissionsstatus gemäß der DHLS

Komplette Remission (CR):	Verschwinden aller Krankheitszeichen (klinisch und radiologisch)
Komplette Remission mit residueller Auffälligkeit (CRR):	Mit einer CR sind auch residuale radiologische Auffälligkeiten (insbesondere im Mediastinum) vereinbar, wenn sich ansonsten keine Anhaltspunkte für Lymphomaktivität ergeben. Ein solcher Befund ist kontrollbedürftig, aber nicht therapiebedürftig.
Partielle Remission (PR):	Weiterhin Vorliegen von Lymphomgewebe mit deutlicher Reduktion in allen Befallslokalisationen und Rückbildung der Mehrzahl der befallenen großen Lymphknoten und umschriebenen messbaren Organmanifestationen um mehr als 50% im größten Durchmesser gegenüber dem Ausgangsbefund; Rückbildung eines großen Mediastinaltumors um mindestens 25% gemessen im maximalen Tumordurchmesser
No Change (NC):	Weiterhin Vorliegen von Lymphomgewebe mit mäßiger Reduktion bzw. geringer Größenzunahme der Lymphome oder Organbefall: Kein Lymphom hat um mehr als 25% im Größendurchmesser zugenommen; Die Erkrankungsrückbildung erfüllt nicht die Kriterien einer PR.
Progress (PRO):	Auftreten neuer Läsionen, (Wieder-) Auftreten von B-Symptomen, Zunahme mindestens einer bekannten Läsion um mehr als 25% im größten Durchmesser unter Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende.
Rezidiv:	Auftreten neuer oder Wiedererscheinen initialer Tumorkläsionen oder B-Symptome nach kompletter Remission von mindesten 3 Monaten Dauer.

2.1.8 Geschichte der Ga-Szintigraphie

Die Entdeckung des Ga-67-Citrats als Agens zur Darstellung von Lymphomen bei Morbus Hodgkin geht auf Edwards und Hayes zurück, als sie 1969 auf der Suche nach einem geeigneten Tracer für das Knochenszintigramm die Galliumanreicherung in den Tumoren der Hodgkinpatienten beobachten konnten.

Seither sind zahlreiche Studien zum Einsatz der Ga-Szintigraphie bei Hodgkinpatienten, aber auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen, Bronchial-Karzinomen, Primären Leberzell-Karzinomen, Malignen Melanomen, anderen Tumoren und vor allem auch bei entzündlichen Krankheiten speziell auch bei der Abszesssuche durchgeführt worden.

2.1.9 Der Mechanismus der Galliumszintigraphie

Ga-67-citrat wird nach intravenöser Applikation an die Eisenbindungsstelle von Serumproteinen wie Transferrin und Laktoferrin gebunden.

Für die **Gallium-Anreicherung im Tumor** spielen mehrere Mechanismen eine Rolle. Durch die vor allem im Tumorgebiet erhöhte **Gefäßpermeabilität** und **Gefäßneubildungsrate** reichert sich der Gallium-Transferrin-Komplex initial vermehrt dort an. Im weiteren wird er über **Transferrin-Rezeptoren** in die Tumorzellen eingeschleust. Intrazellulär, so die Theorie, erfolgt eine Bindung des radioaktiv markierten Galliums an Ferritin und Laktoferrin. Durch die Aufnahme und anschließende Konzentrierung desselben in **Lysosomen** und **endoplasmatischem Retikulum** der Tumorzelle wird die szintigraphische Darstellung der proliferativen Bereiche möglich.

Das Bemerkenswerte an diesem Verfahren, das auch den Stellenwert der Gallium-Szintigraphie entscheidend auszeichnet, ist die Möglichkeit zur Differenzierung zwischen vitalem Hodgkingewebe und narbigen Residualmassen. Findet nämlich eine Anreicherung des radioaktiven Galliums statt, so muss davon ausgegangen werden, dass wie oben erläutert noch vitales Tumorgewebe vorhanden ist, oder wie im Folgenden beschrieben eine Entzündung vorliegt.

Hieraus gehen ganz klar die besonderen Vorzüge der Galliumszintigraphie hervor.

- Besondere Bedeutung wird der Gallium-Szintigraphie in der Abwägung des Therapieerfolges beigemessen, da eine Befundänderung in Richtung Abnahme der Galliumspeicherung Rückschlüsse darauf ziehen lässt, ob eine Erkrankung auf die angewandte Therapie anspricht.
- Eine Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Narbe kann nicht-invasiv bisher nur noch mit der Positronen Emissions Tomographie (PET) zur Darstellung gebracht

werden. Ganz besonders in der Computertomographie stellen sich oft Massen dar, deren Dignität man nicht eindeutig beurteilen kann.

Der **Mechanismus der Anreicherung in Entzündungen** ist auf die Galliumbindung an **Laktoferrin** zurückzuführen. Die erhöhte **Gefäßpermeabilität** lässt auch hier die Konzentration am Ort des Geschehens steigen. Primär wird dann das Gallium von **Histiozyten** und **Makrophagen** phagozytiert und reichert sich so in diesen Zellen an. Speziell auch die **Granulozyten** sorgen durch aktive Sezernierung eines Laktoferrin-Gallium-Komplexes für eine Konzentrationserhöhung des Tracers am Fokus. Nicht zuletzt spielen die **Bakterien** selbst eine Rolle, indem sie Gallium über **Siderophoren** (von bestimmten Bakterien sezernierte Chelatbildner) direkt aufzunehmen imstande sind. (47,38,42)

2.1.10 Die Kinetik des Galliums im menschlichen Körper

Die Galliumkinetik stellt sich folgendermaßen dar:

Nach intravenöser Applikation erfolgt die Extraktion aus dem Blut und die Bindung an die Serumproteine relativ schnell. Die Ausscheidungswege laufen in den ersten 24 Stunden vor allem über die Niere (ca. 15 - 25% der Aktivität), dann überwiegt die Ausscheidung über die Leber, Galle und den Darm. Aufgrund der biologischen Halbwertszeit von 25 Tagen weist der Körper sieben Tage nach Applikation noch eine Aktivität von ca. 65% auf.

Daraus lässt sich ersehen, dass prinzipiell die Möglichkeit, Aufnahmen zu erstellen, in einem Zeitraum von 6 Stunden bis einer Woche nach Applikation gegeben ist. Es hat sich in der Praxis für die Tumorsuche bewährt, die Aufnahmen 48 und 72 Stunden nach Kontrastmittelverabreichung anzufertigen. Für spezielle Fragestellungen werden Spätaufnahmen nach 7 und 14 Tagen noch angefertigt. (20)

Von Bedeutung ist im Zusammenhang mit der Galliumkinetik auch das physiologische Anreicherungsmuster im menschlichen Körper. Die Kenntnisse darüber sind auch insofern wichtig, dass man physiologische bzw. reaktive von pathologischer Anreicherung deutlich zu unterscheiden vermag. Folgende Erkenntnisse darüber haben sich bisher verfestigt:

- Gallium wird physiologischerweise von Leber (5% der applizierten Aktivität), Milz (1%), Skelett (24%) und Nieren (2%) aufgenommen.
- Fakultative Anreicherung kann auch in den Mammae (bei Schwangeren, Stillenden oder oraler Kontrazeptivaeinnahme), in den Speicheldrüsen (vor allem nach Radiatio der Hals- oder Nackenregion) ; in den Tränendrüsen, in der Nasenschleimhaut und im äußeren Genitale auftreten. (39)

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Es wurden zu dieser Arbeit die Krankenakten der Hodgkinpatienten, die im Zeitraum von März 1985 bis März 1994 in der Abteilung für Hämatologie / Onkologie des Klinikums 'Rechts der Isar' der TU München behandelt wurden, herangezogen.

Folgende Bedingungen mussten die Patienten für den Eingang in diese retrospektive Studie erfüllen:

- an Morbus Hodgkin erkrankt
- Die Erstdiagnose musste im Zeitraum von März 1985 bis März 1994 gestellt worden sein
- Es musste mindestens zum Staging ein Galliumsszintigraphiebefund vorliegen
- Der Szintigraphiebefund beim Staging musste einen galliumspeichernden Tumor nachweisen

Jede Ga-Szintigraphie- und CT-Untersuchung wurde von je 2 erfahrenen Untersuchern befundet. Bereits erhobene Vorbefunde waren bedingt bekannt.

Die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Nicht in jedem Falle sind computertomographische Untersuchungen aller Regionen erfolgt, wie unten ersichtlich.

Tabelle 3: Zahl der Ga- und CT-Untersuchungen im primären Staging

Ga-Szintigraphie	CT-Hals	CT-Thorax	CT-Abdomen	CT-Becken	Patienten insgesamt
50	31	47	41	15	50

3.2 Galliumszintigraphie

3.2.1 Technische Grundlagen der Galliumszintigraphie

Den Patienten wurde radioaktiv markiertes Gallium 67-citrat intravenös verabreicht in einer Standarddosierung von 10 mCi.

Am Abend vor den ersten Aufnahmen sollten die Patienten zur Darmreinigung 2 Dragees Dulcolax oder 75ml X-Prep einnehmen.

Routinemäßig werden die Szintigraphien **48h** und **72h** nach Injektion durchgeführt und dauern ca. 30 min. Für spezielle Fragestellungen oder bei besonders hoher Darmaktivität wurden in Einzelfällen auch noch Aufnahmen nach **96h** wiederholt.

Als Scanner wurde im Klinikum „Rechts der Isar“ ein **Bodyscan mit Micro Delta Rechneinheit**, hergestellt von der Siemens AG in Erlangen, eingesetzt. Die Messung erfolgte mit einem **Mittelenergiekollimator** in a.p. und p.a. Ansicht mit 200000 Impulsen in 30 min.

Die Aufnahmen wurden von Fachärzten der Nuklearmedizin befundet.

3.2.2 Erfassung der Aussagekraft der Ga-Szintigraphie

Da nicht jede einzelne vermutete Lokalisation aus ethischen und praktischen Gesichtspunkten histologisch gesichert werden kann, können die wahren Sensitivitäten und Spezifitäten nicht bestimmt werden. Die hierzu bisher veröffentlichten Daten vergleichen üblicherweise verschiedene bildgebende Verfahren.

In dieser Arbeit diente als „Richtschnur“ das Ergebnis der klinisch-onkologischen Konferenz, bei der sämtliche durchgeführte diagnostische Verfahren sowie auch die körperliche Untersuchung berücksichtigt werden. Im Vergleich dazu werden dann die Befunde der Galliumszintigraphie und Computertomographie beurteilt.

Beim Primärstaging vergleichen wir die mit den entsprechenden Verfahren jeweils diagnostizierten Lokalisationen. Dabei wird zum einen nur zwischen supra- und infradiaphragmal unterschieden, was letztendlich für die Therapiewahl bedeutsam ist, und des weiteren dann auf die einzelnen Lokalisationen eingegangen.

Beim Abschlussstaging werden die Remissionsstatus, die sich durch Computertomographie und Galliumszintigraphie ergeben, gegenübergestellt. Der Remissionsstatus wird nach den in 2.1.8 aufgeführten Kriterien beurteilt.

3.3 Auswertung

3.3.1 Erhebungsbogen

Anhand des im Anschluss abgedruckten Dokumentationsbogens wurden folgende Parameter aus den Krankengeschichten der Hodgkinpatienten erfasst:

Name des Patienten

Geburtsdatum

Geschlecht

Registriernummer (in chronologischer Reihenfolge nach dem Datum der Diagnosestellung. Gemäß dieser Nummerierung wurden dann die Patienten geordnet und im folgenden nur noch danach aufgelistet)

Datum der Diagnosestellung (in der Regel dem Datum des ersten histologischen Befundes entsprechend)

- Stadieneinteilung nach klinischen Kriterien
- Stadieneinteilung nach histologischen Kriterien
- vorgenommene Eingliederung in eine HD-Gruppe
 - Rezidive (Zeitpunkt(e) und Art) bzw. bekannte Dauer der Rezidivfreiheit nach Therapie. Dieser Zeitraum entsprach bei Rezidivfreiheit dem Intervall bis zum letzten dokumentierten Nachsorgetermin. Stichtag der letzten Informationsaufnahme war der 30.April 1996.

In der weiteren Dokumentation wurde dann speziell auf die Befunde eingegangen. Festgehalten sind jeweils Art und Zeitpunkt des diagnostischen Verfahrens, also entsprechend CT oder Gallium-Szintigraphie, und der Befundbericht. Dies erfolgte so oft der jeweilige Patient mit diesen beiden Verfahren untersucht wurde, in der Regel vor, ein bis zwei mal während und nach Therapie. Die Art und Dauer der therapeutischen Schritte zwischen den Stagingterminen wurde ebenfalls festgehalten. So konnte man in der Dokumentation den chronologischen Therapie- und Stagingverlauf verfolgen.

Den Abschluss des Datenblattes bildete ein Feld, das mit `Diagnose` gekennzeichnet wurde und die befallenen Lokalisationen, wie sie als Ergebnis der klinisch pathologischen Konferenz im Arztbrief aufgeführt waren, enthielt.

3.3.2 Auswertungsbögen

Die Auswertung von Primärdiagnose und Zwischen- bzw. Abschlussstaging gestalteten sich unterschiedlich, da jeweils andere Fragestellungen im Vordergrund standen. War für die Erstdiagnose die Übereinstimmung der im einzelnen betroffenen Lokalisationen interessant,

so galt im Verlauf das Hauptaugenmerk der Kohärenz der beiden Diagnoseverfahren in der Beurteilung der Remissionsstadien. Die Auswertungsbögen gestalteten sich dann entsprechend folgendermaßen:

3.3.2.1 Auswertung der Primärdiagnose

Die Auswertung der Primärdiagnose vollzog sich in mehreren Schritten.

1. Zunächst erfolgte eine tabellarische Erfassung der Befallsmuster (entsprechend der LK-Regionen nach Ann Arbor), die den einzelnen Untersuchungsmethoden (körperlicher Untersuchungsbefund, Galliumszintigraphie, Computertomographie, Röntgen Thorax, Sonographie, Magnetresonanztomographie) und der offiziellen Diagnose nach der klinisch onkologischen Konferenz zugeordnet wurden.
2. Zur präziseren Beurteilbarkeit wurden die LK-Regionen nach Ann Arbor zunächst zu den **Lymphknotenarealen wie von der DHLS 1994** vorgeschlagen zusammengefasst und letztendlich nur noch zwischen zervikal, thorakal, axillär, abdominal, inguinal, Leber, Lunge, Milz und sonstige, unterschieden (s. Tab. 4 und 5). Diese zuletzt angeführte Aufteilung wurde in gleicher Weise in einem Großteil der Veröffentlichungen zu diesem Thema angewandt, was einen Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit denen der hierzu veröffentlichten Literatur zulässt.

Diesen Lokalisationen wurden die Befunde aus der klinisch onkologischen Konferenz, der Szinti- und Computertomographie zugeordnet.

Tabelle 4: LK-Areale nach der DHLS

a:	rechts zervikale + rechts infra-/supraklavikuläre/ nuchale Lymphknoten
b:	links zervikale + links infra-/ supraklavikuläre/ nuchale Lymphknoten
c(m):	rechts/ links mediastinale Lymphknoten
c(h):	rechts/ links hiläre Lymphknoten
d:	rechts axilläre Lymphknoten
e:	links axilläre Lymphknoten
f:	obere abdominelle Lymphknoten (coeliakal, Milzhilus, Leberhilus)
g:	untere abdominelle Lymphknoten (paraaortale und mesenteriale Lymphknoten)
h:	rechts iliaceale Lymphknoten
i:	links iliaceale Lymphknoten
k:	rechts inguinale + rechts femorale Lymphknoten
l:	links inguinale + links femorale Lymphknoten

Leber
 Lunge
 Skelett
 Milz
 Perikard
 Sonstiges

Tabelle 5: Schema zur Zusammenfassung der Lymphknotenareale

a:	}	cervikal
b:		
c(m):	}	thorakal
c(h):		
d:	}	axillär
e:		
f:	}	abdominell
g:		
h:		
i:		
k:	}	inguinal
l:		

Leber
 Lunge
 Skelett
 Milz
 Perikard
 Sonstiges

Als letzten Schritt der Auswertung wird zu jeder einzelnen Lokalisation für die Galliumszintigraphie und die Computertomographie je eine Vierfeldertafel erarbeitet.

In dieser sind Übereinstimmungen mit dem Ergebnis aus der klinisch pathologischen Konferenz als „richtig positiv“ und „richtig negativ“ bezeichnet. Diskrepanzen und damit anzunehmende falsche Befunde als „falsch positiv“ und „falsch negativ“.

Daraus wiederum wird die Sensitivität berechnet, wie üblich als Quotient aus der Anzahl der „richtig positiven“ Befunde zur Anzahl der tatsächlichen Befälle (zu denen auch die Falschnegativen gehören) in der jeweilige Lokalisation. Die Spezifität wird berechnet als Quotient aus der Anzahl der „richtig negativen“ Befunde zur Anzahl der tatsächlich befallsfreien Fälle (wozu auch die Falschpositiven zählen). Diese ermöglichen einen Vergleich beider diagnostischen Mittel für jede einzelne Lokalisation (siehe Abschnitt 4.2.1).

3.3.2.2 Auswertung des Abschlussstaging

Bei der Auswertung des Abschlussstaging lag das Hauptaugenmerk nicht mehr auf der Aufdeckung der verschiedenen Lokalisationen der Erkrankung, sondern vielmehr auf der Beurteilung des Remissionsstatus.

Wie bereits in 2.1.10. beschrieben liegt ein großer Vorteil der Galliumszintigraphie darin, dass sich der Tracer nur in vitalem Tumorgewebe anreichert und so auch nur dieses oder Entzündungen zur Darstellung kommen. Das Hauptinteresse beim Abschlussstaging ruht hauptsächlich darauf, ob eine Remission erzielt werden konnte. So ist es von entscheidender Bedeutung, die Dignität der residuellen Massen, die in den verschiedenen standardgemäß angewandten Diagnoseverfahren zur Darstellung kommen, richtig zu beurteilen.

Wir stellten die Befunde auf zwei verschiedene Arten gegenüber.

1. Anreicherung ja/nein
2. Remissionsstatus
3. Rezidiv ja/nein

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Eingang in diese retrospektiv angelegte Studie fanden 50 Patienten mit histologisch gesichertem Morbus Hodgkin, die oben genannte Bedingungen erfüllten. Für das Diagnosedatum wurde der Zeitraum vom 1. März 1985 bis 29. Februar 1994 ausgewählt. Alle Patienten wurden im Klinikum „Rechts der Isar“ an der hämatologisch / onkologischen Abt. diagnostiziert und therapiert.

In fünf Fällen konnte keine Galliumspeicherung nachgewiesen werden. Diese fünf Patienten fanden keinen Eingang in die Auswertung der Studie. Vgl. Kapitel 5.5.4.2.

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Zur Auswertung kommen 42% (n=21) weibliche und 58% (n=29) männliche Patienten.

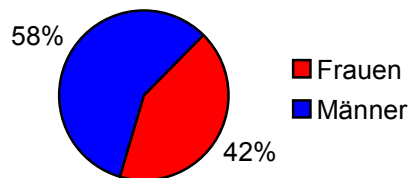


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs

4.1.2 Alter und Geschlecht

Untersucht wurde hierbei das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Es lag zwischen 17 und 65 Jahren. Die Alters- und Geschlechtsverteilung stellt sich folgendermaßen dar:

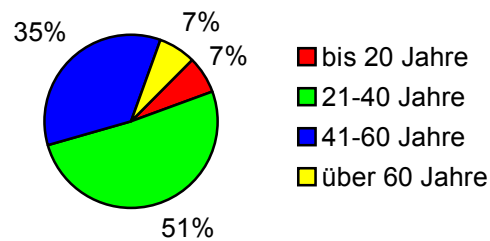


Abbildung 2: Altersverteilung

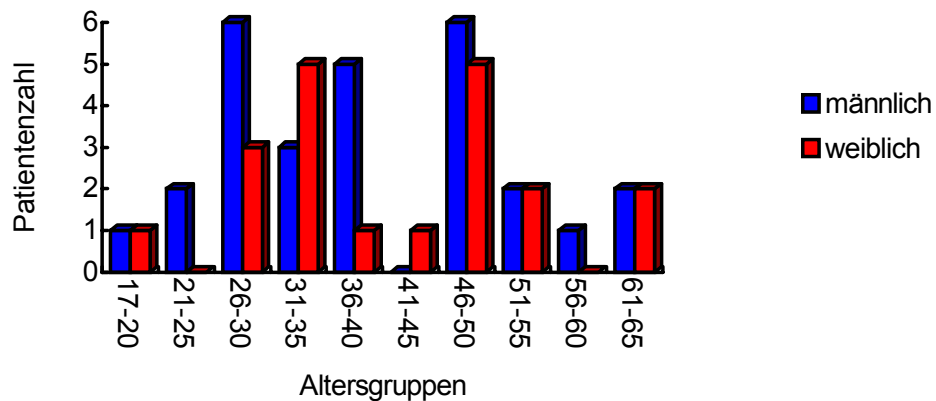


Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs

Die am stärksten vertretene Altersgruppe beläuft sich auf die Patienten von 21 bis 40 Jahre, welche mit 51% über die Hälfte aller Patienten beinhaltet. Die zweitstärkste Gruppe bilden die Patienten zwischen 41 und 60 Jahren mit 35%. Die Anzahl der Patienten unter 20 Jahren und derer über 60 Jahren liegen in dieser Studie gleich bei 7% und stellen jeweils auch die am schwächsten vertretenen Gruppen dar. Der jüngste Patient zählte zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung 17, der älteste 65 Jahre. Der Mittelwert beträgt 39 Jahre, der Median 36,5 Jahre.

Tabelle 6: Basisstatistik des Alters bei Diagnosestellung

Alle Probanden - Fallzahl	50
Mittelwert	39
Standardabweichung	12,89670
Minimum	17
1. Quartile	28
Median	37,5
3. Quartile	49
Maximum	65

4.1.3 Stadienverteilung

Die Aufteilung der Patienten auf die klinischen Stadien, wie in 2.1.4. beschrieben, stellt sich folgendermaßen dar:

Tabelle 7: Stadienverteilung des Gesamtkollektivs

	n ohne B- Symptomatik	n mit B- Symptomatik	n Gesamt
Stadium I	6	1	7
Stadium II	15	4	19
Stadium III	6	8	14
Stadium IV	2	8	10

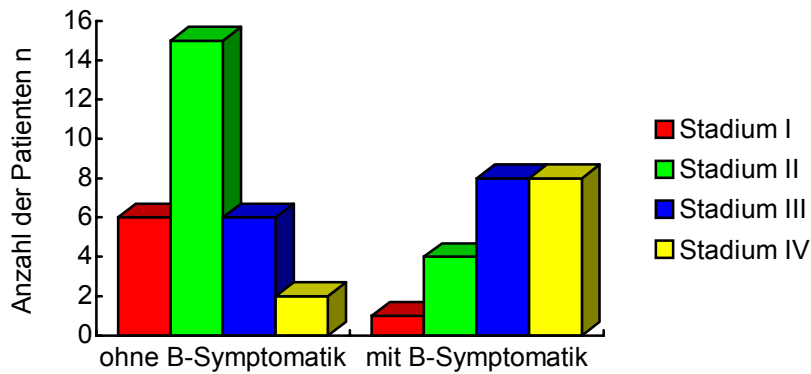


Abbildung 4: Stadienverteilung des Gesamtkollektivs

Extranodaler Befall:

10 Patienten wiesen einen extranodalen Befall auf. Die Diagnosesicherung erfolgte bis auf vier Fälle histologisch. Drei der 10 Patienten wiesen einen Befall mehrerer Organe auf. Eine genaue Aufstellung ist aus der unten abgebildeten Tabelle ersichtlich.

Tabelle 8: Extranodaler Befall (ausschließlich Pat. mit Stadium IV betroffen)

Organ	N ohne B-Symptomatik	n mit B- Symptomatik	Summe aller Befälle
Leber	2	2	4
Lunge / Pleura	0	3	3
Perikard	0	1	1
Skelett	0	2	2
Knochenmark	0	2	2
Gastrointestinaltrakt	0	1	1
			13

4.1.4 Histologie

Die häufigste Histologiekategorie stellte mit 70% (n=35) die noduläre Sklerose dar. Seltener traten der gemischtzellige Typ mit 22% (n=11) und der lymphozytenreiche Typ mit 8% (n=4) auf. Der lymphozytenarme Typ war in diesem Patientenkollektiv nicht vertreten.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung nach histologischen Kriterien

nodulär- sklerosierender Typ	70%	35
gemischtzelliger Typ	22%	11
lymphozytenreicher Typ	8%	4
lymphozytenarmer Typ	0%	0

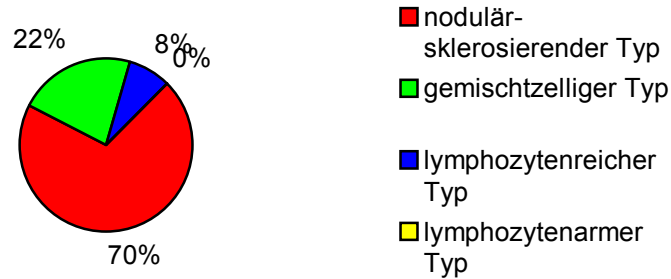


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung nach histologischen Kriterien

4.1.5 Tumorlokalisationen

Hier ist die Verteilung der tumorbefallenen Lokalisationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgeführt.

Tabelle 10: Verteilung der Befallslokalisationen

Lokalisation	n
cervical	52
thorakal	41
axillär	11
abdominell	16
inguinal	5
Leber	5
Lunge	3
Milz	8
sonstige	7

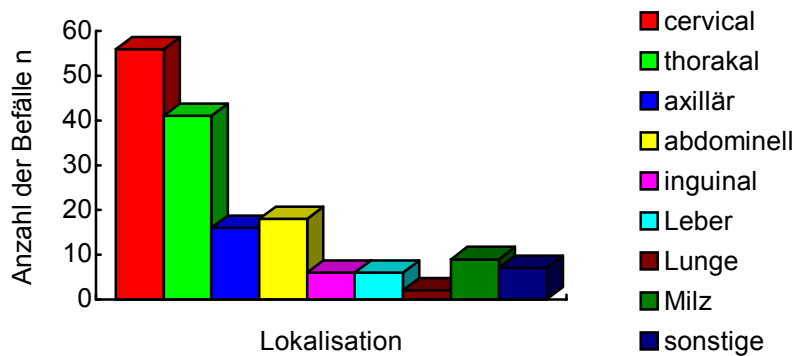


Abbildung 6: Verteilung der Befallslokalisationen

4.2 Gegenüberstellung der Untersuchungsbefunde von Galliumszintigraphie und Computertomographie

4.2.1 Primärstaging

Die Galliumszintigraphie- und Computertomographiebefunde werden mit dem Ergebnis der klinisch onkologischen Konferenz (offizieller Befund des Ausbreitungsstadiums) verglichen. Die Qualität dieser beiden Untersuchungsverfahren kann somit über Sensitivität und Spezifität für jede der oben angeführten Lokalisationen beurteilt und verglichen werden.

In den Tabellen sind folgende Abkürzungen verwandt:

- GS: Galliumszintigraphie
- CT: Computertomographie
- RP: richtig positiver Befund
- FN: falsch negativer Befund
- FP: falsch positiver Befund
- RN: richtig negativer Befund
- ppV: positiver prädiktiver Wert
- npV: negativer prädiktiver Wert
- Sens: Sensitivität
- Spez: Spezifität

4.2.1.1 Zervikal

Tabelle 11: Zervikalbefall bei Primärstaging

		zervikal						
		ja	52	nein	48			
GS	pos	RP	31	FP	1	32	ppV:	97
	neg	FN	21	RN	47	68	npV:	67
			52		48	100		
		Sens	60	Spez	98			

		zervikal (n=31)						
		ja	40	nein	22			
CT	pos	RP	38	FP	0	38	ppV:	100
	neg	FN	2	RN	22	24	npV:	92
			40		22	62		
		Sens	95	Spez	100			

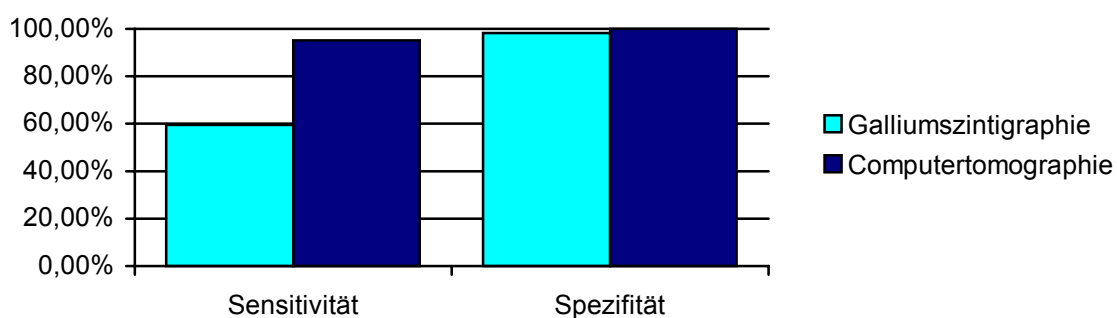


Abbildung 7: Zervikalbefall bei Primärstaging

Von den 52 lokalen Gebieten mit Tumorbefall im Zervikalbereich kann die Diagnose durch die Galliumszintigraphie 31 mal bestätigt werden. 21 kommen nicht zur Darstellung. Von den 48 Fällen in denen man von zervikaler Befallsfreiheit ausgehen muß liefert die Galliumszintigraphie bei 47 einen richtig negativen Befund. So beläuft sich die Sensitivität im Halsbereich auf 60% und die Spezifität auf 98%.

Computertomographiebefunde der Halsregion liegen für 31 Patienten und somit für insgesamt 62 mögliche Befallslokalisationen vor. Von den 40 tatsächlichen Befunden stellen sich 38 im Computertomogramm dar, während 2 negative Befunde liefern. Alle 22 nicht befallenen Gebiete stellen sich auch als solche dar. Die Sensitivität beläuft sich für die Computertomographie auf 95% und die Spezifität auf 100%.

4.2.1.2 Thorakal

Tabelle 12: Thorakalbefall beim Primärstaging

		thorakal					
		Ja	41	nein	59		
GS	pos	RP	35	FP	3	38	ppV: 97
	neg	FN	6	RN	56	62	npV: 90
			41		59	100	
		Sens	85	Spec	95		

		thorakal (n=47)					
		Ja	38	nein	56		
CT	pos	RP	37	FP	1	38	ppV: 97
	neg	FN	1	RN	55	56	npV: 98
			38		56	94	
		Sens	97	Spez	98		

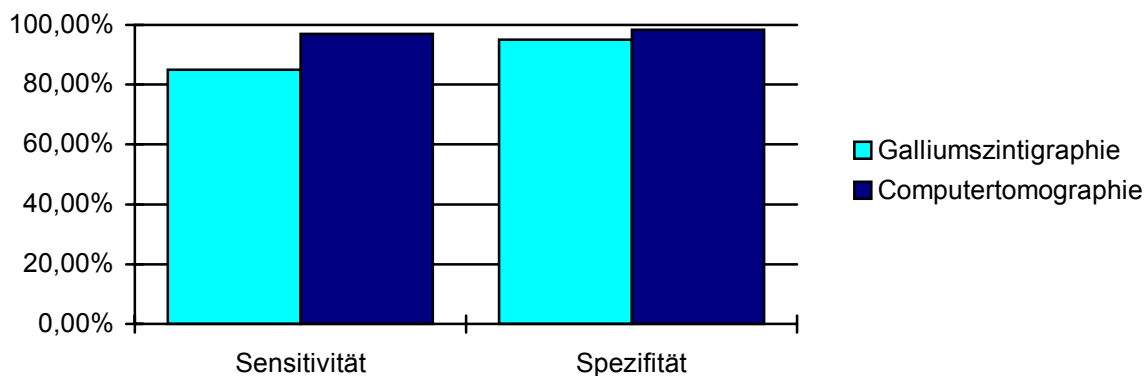


Abbildung 8: Thorakalbefall beim Primärstaging

Im Thorakalbereich wird von einem Befall bei 41 Patienten ausgegangen von denen 35 durch die Galliumszintigraphie bestätigt werden. 6 Befunde können nicht bestätigt werden. Von den 59 Lokalisationen ohne Befall ergibt die Galliumszintigraphie in 3 Fällen einen falsch positiven Befund. Thorakal weist diese Untersuchungsmethode eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 95% auf.

Computertomogramme des Thorax liegen für 47 Patienten und somit für insgesamt 94 mögliche Befallslokalisationen vor. Von den 38 tatsächlich befallenen Regionen lassen sich 37 durch die Computertomographie bestätigen, während einer zunächst nicht als solcher befundet wurde. In der Nachbefundung, nach positiver Galliumanreicherung, erfolgte eine Befundkorrektur. Bezüglich der nicht befallenen Regionen ergab die Computertomographie einen falsch positiven Befund. Die Sensitivität beträgt 97%, die Spezifität 98%.

4.2.1.3 Axillär

Tabelle 13: Axillärer Befall bei Primärstaging

		axillär					
		ja	Nein				
GS	pos	RP	3	FP	2	5	ppV: 60
	neg	FN	8	RN	87	95	npV: 91
			11		89	100	
		Sens	27	Spez	98		

		axillär (n=47)					
		ja	Nein				
CT	pos	RP	9	FP	0	9	ppV: 100
	neg	FN	3	RN	82	85	npV: 96
			12		82	94	
		Sens	75	Spez	100		

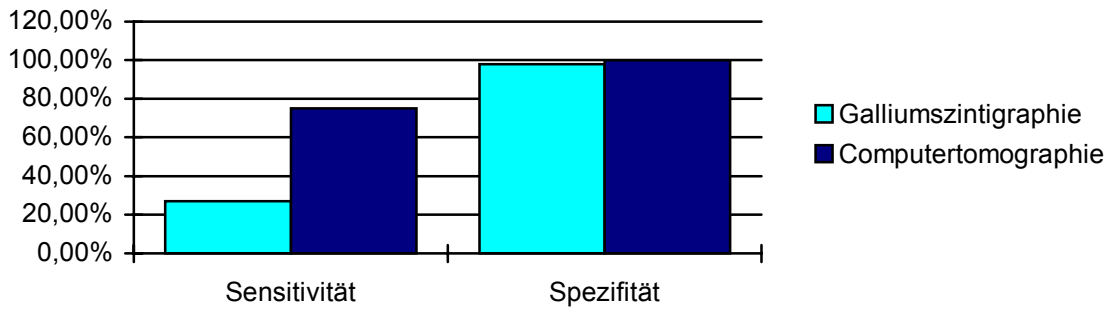


Abbildung 9: Axillärer Befall bei Primärstaging

Axillären Befall weisen 11 Lokalisationen auf, von denen sich der Befund durch die Galliumszintigraphie in 3 Fällen ebenfalls positiv darstellt. 8 mal ergibt sich ein falsch negativer Befund. Von den 89 nicht befallenen Regionen stellen sich 87 auch als solche dar. So weist die Galliumszintigraphie für axillären Befall eine Sensitivität von 27% und eine Spezifität von 98% vor.

Von den 12 positiven Fällen, bei denen ein Computertomographiebefund erhoben wurde, bestätigt sich die Diagnose 9 mal, während in 3 Fällen ein axillärer Befall nicht darstellbar ist. Alle 88 nicht befallenen Regionen stellen sich auch als solche dar. So ergibt sich für die Computertomographie im axillären Bereich eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 100%.

4.2.1.4 Abdominell

Tabelle 14: Abdomineller Befall beim Primärstaging

		abdominell					
		ja	16	nein	184		
GS	pos	RP	6	FP	2	8	ppV: 75
	neg	FN	10	RN	182	192	npV: 95
			16		284	200	
		Sens	38	Spez	99		

		abdominell (n=41)					
		ja	18	nein	146		
CT	pos	RP	12	FP	0	12	ppV: 100
	neg	FN	6	RN	146	152	npV: 96
			18		148	164	
		Sens	67	Spez	100		

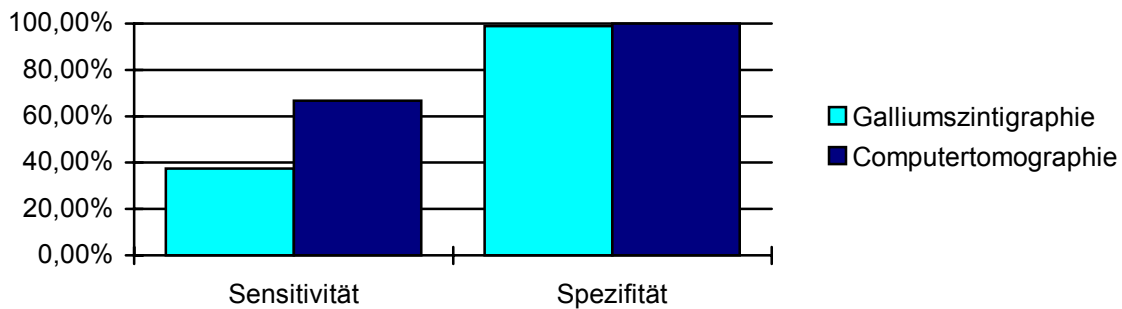


Abbildung 10: Abdomineller Befall beim Primärstaging

Hodgkinbefallene Gebiete im Abdomen wurden 16 mal nachgewiesen, von denen wiederum 6 im Galliumszintigramm zur Darstellung kommen, während sich 10 nicht darstellen lassen. In zwei von 184 Fällen stellt sich ein nicht befallenes Gebiet als positiv dar. Die Sensitivität ergibt somit 38% die Spezifität 99%.

Computertomographieaufnahmen des Abdomens bestätigen in 12 von den 18 positiven Fällen den Befund und bestätigen alle 166 nicht befallenen Gebiete. Die falsch negativen

Befunde wurden durch Laparotomien gesichert. So ergibt sich eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 100%.

4.2.1.5 Inguinal

Tabelle 15: Inguinaler Befall bei Primärstaging

		inguinal					
		ja	5	nein	95		
GS	pos	RP	2	FP	0	2	ppV: 100
	neg	FN	3	RN	95	98	npV: 97
			5		95	100	
		Sens	40	Spez	100		

		inguinal (n=15)					
		ja	6	nein	24		
CT	pos	RP	5	FP	0	5	ppV: 100
	neg	FN	1	RN	24	25	npV: 96
			6		24	30	
		Sens	83	Spez	100		

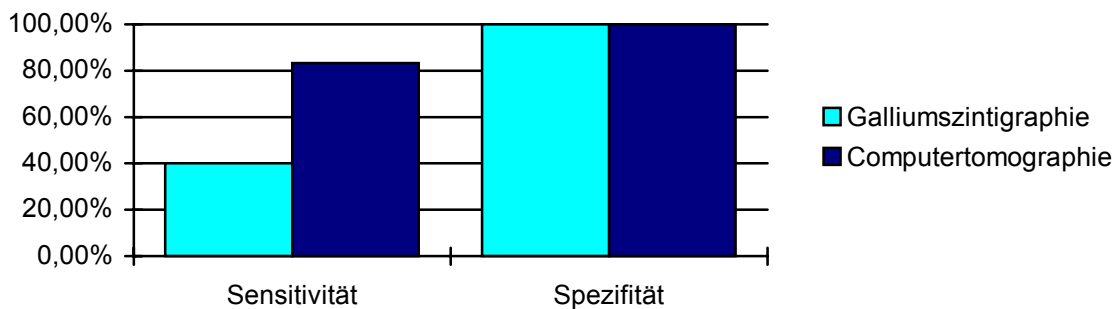


Abbildung 11: Inguinaler Befall bei Primärstaging

Inguinaler Hodgkinbefall lässt sich bei insgesamt 5 Lokalisationen nachweisen. Zwei von ihnen sind auch in der Galliumszintigraphie positiv, die übrigen drei sind negativ. Alle Patienten mit nicht befallenen Inguinalregionen werden auch als solche richtig negativ angezeigt. Die Sensitivität ergibt sich somit mit 40% und die Spezifität mit 100%.

Die Computertomographie der Inguinalregion stellt fünf der sechs befallenen Patienten als solche dar und somit einen fälschlich als nicht befallen. Auch hier sind alle nicht befallenen richtig als solche beurteilt. Die Sensitivität beträgt somit 83% und die Spezifität 100%.

4.2.1.6 Leber

Tabelle 16: Leberbefall bei Primärstaging

		Leber					
		Ja	nein				
GS	pos	RP	0	FP	0	0	ppV: -
	neg	FN	5	RN	45	50	npV: 90
			5		45	50	
		Sens	0	Spez	100		

		Leber (n=41)					
		Ja	Nein				
CT	pos	RP	2	FP	1	3	ppV: 67
	neg	FN	3	RN	35	38	npV: 92
			5		36	41	
		Sens	40	Spez	97		

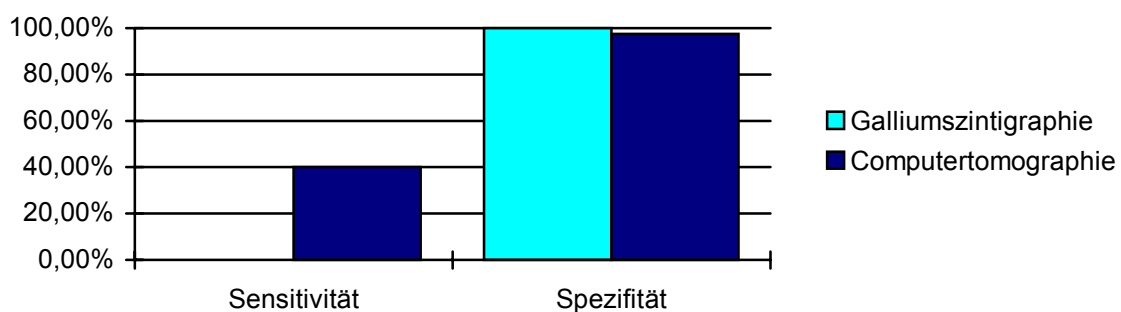


Abbildung 12: Leberbefall bei Primärstaging

In der Galliumszintigraphie bestätigt sich bei keinem der fünf Patienten der Leberbefall, während sich alle nicht befallenen Lebern auch als solche darstellen. Die Sensitivität beträgt demnach 0% und die Spezifität 100%.

Durch die Computertomographie werden von den fünf positiven Befunden (diagnostiziert in 4 Fällen bioptisch, in einem Fall sonographisch, wobei hierzu computertomographisch in der Zusammenschau der Bilder retrospektiv der Befund bestätigt wurde) zwei bestätigt, während die übrigen drei negativ ausfallen. In einem Fall liefert die Computertomographie einen falsch positiven Befund. Die Sensitivität beläuft sich somit auf 40% und die Spezifität auf 97%.

4.2.1.7 Lunge

Tabelle 17: Lungenbefall beim Primärstaging

		Lunge					
		Ja	3	Nein	47		
GS	pos	RP	1	FP	2	3	ppV: 33
	neg	FN	2	RN	45	47	npV: 96
			3		47	50	
		Sens	33	Spez	96		

		Lunge (n=47)					
		Ja	2	Nein	45		
CT	pos	RP	2	FP	1	3	ppV: 67
	neg	FN	0	RN	44	44	npV: 100
			2		45	47	
		Sens	100	Spez	98		

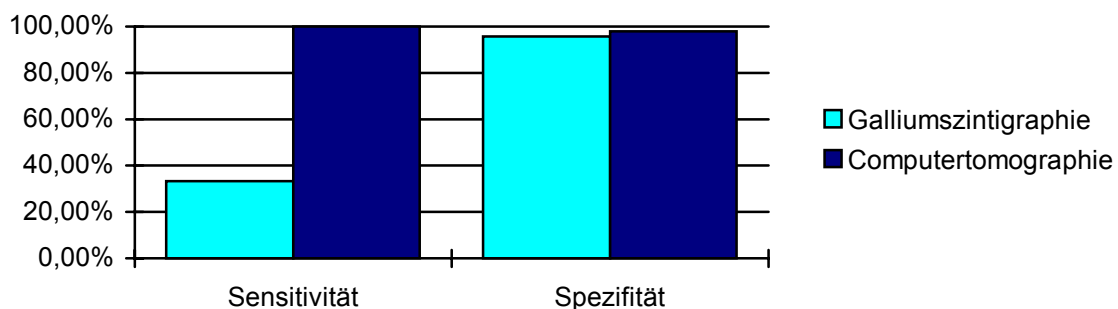


Abbildung 13: Lungenbefall beim Primärstaging

Von den 3 Lungenbeteiligungen stellt sich eine in der Galliumszintigraphie als positiv und zwei als negativ dar. Falsch positive Befunde liefert die Galliumszintigraphie bei zwei Patienten. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 96%.

Die Computertomographie stellt alle positiven Befunde auch als solche dar, während sie bei den negativen Befunden ein falsch positives Ergebnis liefert. Das ergibt eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98%.

4.2.1.8 Milz

Tabelle 18: Milzbefall beim Primärstaging

		Milz					
		Ja	nein				
GS	pos	RP	2	FP	0	2	ppV: 100
	neg	FN	6	RN	42	48	npV: 88
			8		42	50	
		Sens	25	Spez	100		

		Milz (n=41)					
		Ja	nein				
CT	pos	RP	2	FP	0	2	ppV: 100
	neg	FN	7	RN	32	39	npV: 82
			9		32	41	
		Sens	22	Spez	100		

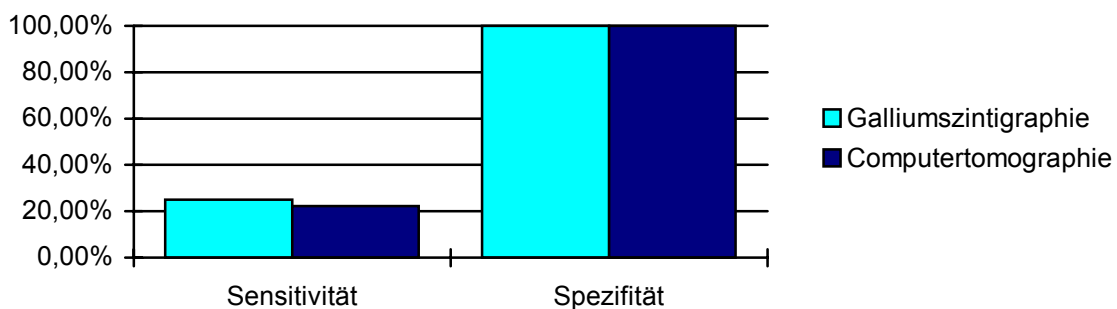


Abbildung 14: Milzbefall beim Primärstaging

Milzbefall ist bei acht Patienten vorhanden, von denen sich zwei in der Galliumszintigraphie darstellen. Sechs davon lassen keine Galliumspeicherung erkennen. Alle negativen Milzbefunde stellen sich auch als solche in der Galliumszintigraphie dar. Das ergibt eine Sensitivität von 25% und eine Spezifität von 100%.

Die Computertomographie liefert für den Milzbefall eine ähnliche Statistik wie die Galliumszintigraphie. Lediglich die Sensitivität ist hierbei 22%.

Der Milzbefall wurden überwiegend sonographisch diagnostiziert und bioptisch gesichert.

4.2.1.9 Zusammenfassende Statistik

Folgende Tabelle zeigt einen Vergleich der Ergebnisse der Ga-Szintigraphie für einen Befall über und unter dem Zwerchfell.

Tabelle 19: Galliumszintigraphie supra- und infradiaphragmal

	Befallene Lokalisationen	Richtig positive (%)	Falsch negative (%)	Sensitivität (%)	Nicht befallene Lokalisationen	Richtig negative (%)	Falsch positive (%)	Spezifität (%)
Supra-diaphragmal	107	70 (65)	37 (35)	65	243	235 (97)	8 (3)	97
Infradiaphragmal	34	10 (29)	24 (71)	29	366	364 (99)	2 (1)	99

4.2.1.10 Abschlussstaging

Tabelle 20: Befundvergleich GS und CT beim Abschlussstaging

	neg. Galliumbef.	Pos. Galliumbef.	Fragl. Galliumbef.	
Neg. CT-Bef.	17	1	2	20
Pos. CT-Bef.	10	4	0	14
	27	5	2	34

Befundübereinstimmung und –differenzen beim Abschlussstaging

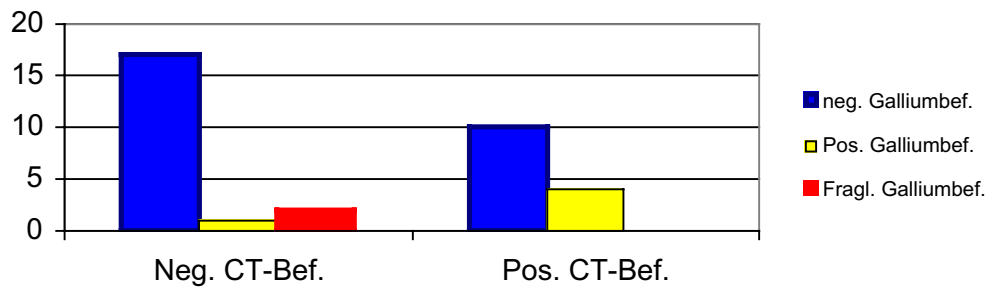


Abbildung 15: Befundvergleich GS und CT beim Abschlussstaging

In die Auswertung des Abschlussstaging finden 34 Patienten Zugang, von denen sowohl ein Galliumszintigraphiebefund als auch ein Computertomographiebefund vorliegt. Von diesen 34 Patienten stimmen die Befunde in 18 Fällen im Sinne einer Komplettremission und in 2 Fällen im Sinne einer partiellen Remission überein. 10 Patienten, die einen Computertomographiebefund im Sinne einer partiellen Remission aufweisen, zeigen im Galliumszintigramm keine Speicherung mehr und 1 Patient, der im Szintigramm ebenfalls eine komplette Remission aufweist, wird im Computertomographiebefund als progredient beschrieben. In einem Fall kann trotz eines negativen CT-Befundes eine Galliumspeicherung befundet werden.

4.2.1.11 Rezidivraten in Korrelation zu den Befunden beim Abschlussstaging

Tabelle 21: Rezidivraten in Korrelation zu den Befunden beim Abschlussstaging

	Keine Rezidive	Rezidive
Neg. Galliumbefund und Komplettremission im CT	16	1
Neg. Galliumbefund und partielle Remission im CT	8	1
Neg. Galliumbefund und	1	-

Progression im CT		
Pos. Galliumbefund und partielle Remission im CT	-	2
Pos. Galliumbefund und Komplettremission im CT	1	-
Pos. Galliumbefund und Progression im CT	-	2

Von den 17 Patienten, die im Galliumszintigramm keine Speicherung aufweisen und bei denen auch der CT-Befund Komplettremission bescheinigt, muss in einem Fall ein Rezidiv 25 Monate nach Stellen der Erstdiagnose verzeichnet werden.

Auch von den 9 Patienten, denen die Galliumszintigraphie eine Befallsfreiheit und die CT eine partielle Remission befundet, tritt ein Rezidiv 4,5 Jahre nach Stellung der Erstdiagnose auf.

Der Patient, bei dem trotz negativer Galliumanreicherung im CT-Befund von einer Progression ausgegangen wird, bleibt im Beobachtungszeitraum rezidivfrei.

Bei vier Patienten, die pos. Galliumanreicherung im Szintigramm und im Computertomogramm partielle Remission bzw Progression befundet bekamen, kommt es zu Spätrezidiven. Der andere Patient, dem im Abschlussstaging noch eine positive Galliumanreicherung und im CT eine Komplettremission befundet wird, weisen im weiteren Verlauf (> 7Jahre) kein Rezidiv auf.

Zusammenfassung:

Die **Gallium-Szintigraphie** liefert in 27 von 32 Fällen beim Abschlussstaging den Befund einer Vollremission. In allen Fällen wurde auch, teilweise im Gegensatz zum CT-Befund, von einer klinischen Vollremission ausgegangen. Rezidive traten aus dieser Gruppe in 2 Fällen auf bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 53 Monaten, was eine Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben bei neg. Galliumszintigraphie-Befund von 93% ergibt.

Galliumanreicherungen, die noch aktives Hodgkingewebe anzeigten, konnten in 5 Fällen gefunden werden. Davon erlitten 4 Patienten Rezidive, woraus sich ein positiver prädiktiver Wert von 80% errechnet.

Die **Computertomographie** bestätigt eine Vollremission in 18 Fällen bei Therapieende, wovon die Krankheit bei einem Patienten erneut aufflammt. Daraus ergibt sich ein negativer prädiktiver Wert von 95%.

Bei 14 Patienten war im CT nach Therapie noch Restgewebe im Sinne einer partiellen Remission oder einer Progression auffällig. Tatsächliche Rezidive traten in 5 Fällen auf. Daher beläuft sich der positive prädiktive Wert für die Computertomographie auf 36%.

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Eine Vielzahl neuer nicht-invasiver diagnostischer Verfahren konnte in den vergangenen Jahren entwickelt werden, die eine Verbesserung bei Staging und Restaging von Lymphompatienten erreichen sollten.

Die Gallium-Szintigraphie, wie es auch M. Bangerter et al (5) beschreiben, entwickelte sich dabei zu einem wichtigen und wesentlichen bildgebenden Verfahren, insbesondere zur Beurteilung von Restgewebe nach Abschluss der Therapie.

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit 18-F-fluorodesoxyglucose (FDG) konnte die schnellste Entwicklung innerhalb der letzten Jahre verzeichnen. Sie findet im klinischen Gebrauch immer mehr praktische Anwendung und löst die Gallium-Szintigraphie zunehmend ab.

Weitere diagnostische Verfahren sind MRT und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Ihr Einsatz bleibt, so weit absehbar, nur speziellen Fragestellungen vorbehalten. (5)

In der vorliegenden Arbeit wurden 50 Patienten retrospektiv analysiert, die zwischen März 1985 und März 1994 an Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) erkrankten und im Klinikum Rechts der Isar diagnostiziert und therapiert wurden.

Ziel dieser Arbeit ist es, an diesem definierten Patientengut die Aussagekraft der Galliumszintigraphie zu evaluieren:

- a) beim Primärstaging bezüglich der Qualität des Up-Staging
- b) beim Abschlussstaging bezüglich der Remissionsbeurteilung

Vergleiche der Ergebnisse mit entsprechenden Studien anderer Kliniken und mit konkurrierenden Diagnoseverfahren (CT und PET) werden im Folgenden aufgeführt.

5.2 Histologie

Johnston et al konnte in einer Studie zeigen, dass eine Verminderung der radiogalliumanreichernden Herde von 90% auf 76% beim lymphozytenreichen histologischen Typ zu verzeichnen war. Alle anderen histologischen Untergruppen zeigten in etwa übereinstimmende Werte. (35)

Eine prozentual erhöhte oder erniedrigte Prävalenz des lymphozytenreichen Typs hätte daher eine Verfälschung der Ergebnisse zur Folge.

Vergleicht man die Verteilung der Häufigkeiten, mit der die verschiedenen histologischen Typen vertreten sind, mit vergleichbaren Studien, so kann eine weitgehende Übereinstimmung festgestellt werden. Es ist also von vergleichbaren Voraussetzungen auszugehen.

Tabelle 22: Vergleich der histologischen Verteilung

	Rechts der Isar	Neal I. Horn et al (29)	Stomper et al (50)	Kenneth C. Anderson (1)	Dov Front et al 1992 (18)
Nodulär sklerosierend	70	73	71	81	51
Gemischtzelliger Typ	22	24	23	14	42
Lymphozytenreicher Typ	8	3	5	5	7
Lymphozytenarmer Typ	0		0		0

(In 2 Studien (von N. Horn und K. Anderson) wurde nicht zwischen lymphozytenreichen und –armen Untergruppen unterschieden.)

5.3 Tumorlokalisationen

Vergleicht man die Verteilung der Tumorlokalisationen, wie sie sich in den verschiedenen Studien darstellt, ergeben sich große Diskrepanzen. Eine systematische Tendenz lässt sich nur schwer erkennen. Eine mögliche Ursache könnte in unterschiedlichen Verfahren der Auswertung liegen.

In diesem Protokoll wurde primär nach den durch DHLS empfohlenen Lokalisationen ausgewertet und dann zu größeren Gruppen so zusammengefasst, dass Einzelwerte addiert wurden.

	Rechts der Isar %	Dov Front (18) %	Hagemeister et al (23) %	Johnston et al (35) %
zervikal	35	42	15	21
Thorakal	29	31	14	22
Lunge	2	2	7	
Axillär	7	8	13	14
Abdominell	11	10	12	20
Leber	3	0	8	
Milz	5	0		
Inguinal	4	7	12	22
Sonstige	4	0	16	0

5.4 Primärstaging

5.4.1 Bewertung der Sensitivitäten der einzelnen Lymphknotenareale

Es ist für die Auswertung der szintigraphischen Bilder von großer Bedeutung, welche LK-Regionen im Falle eines Hodgkinbefalles tendenziell bevorzugter Gallium aufnehmen bzw. welche sich durch die Szintigraphie schlechter darstellen lassen. (37)

Ein Vergleich mit der allgemeinen Literatur gestaltet sich schwierig, da die Zusammenfassung der einzelnen Lokalisationen jeweils unterschiedlich erfolgte.

Johnston (35) und Hagemeister (23) untersuchte mit einer Arbeitsgruppe ebenfalls diese Zusammenhänge. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der eigenen Studie wird im Folgenden dargestellt.

Tabelle 23: richtig positive Scanbefunde der verschiedenen Lokalisationen (mehrere Publikationen im Vergleich)

	% der richtig positiven Scans		
	Eigene Studie	Johnston 1977 (35)	Hagemeister 1990 (23)
Hals	60	80	64
Axilla	27	36	60
Thorax	86	90	95
Abdomen	38	48	47
Inguinal-femoral	40	47	75

Sensitivität der Ga-Szintigraphie in Bezug auf die LK-Areale

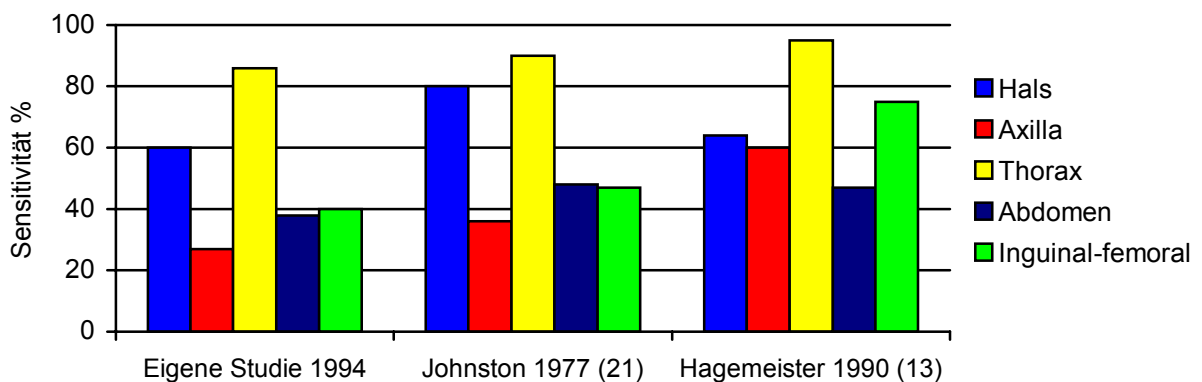


Abbildung 16: Sensitivität der Ga-Szintigraphie in Bezug auf die LK-Areale

Aus dieser Tabelle geht primär übereinstimmend hervor, dass das szintigraphische Darstellungsvermögen von Hodgkin-Befall der unterschiedlichen anatomischen Regionen variiert.

- So lässt sich in beiden Studien die erwartungsgemäß **hohe Sensitivität bezüglich Hals- und Thorax-LK** nachvollziehen.

- Ebenso erwartungsgemäß bestätigt sich die im Verhältnis dazu **geringe Sensitivität im abdominellen Bereich**. Diese Problematik wurde bereits von verschiedenen Autoren geschildert.

Eine wesentliche Beeinträchtigung der Aussagekraft bewirkt die Traceranreicherung im Darm. (vgl. Israel et al 1990 (31)).

Johnston (35) erwähnt als weitere Ursachen die reguläre Anreicherung in Leber, Milz und Orten postoperativer Entzündung.

- Auffällig ist lediglich die **niedrige Sensitivität der axillären LK**. Auch für Johnson, der dies in gleicher Weise beobachten kann, war keine Begründung naheliegend. Hagemeyer hingegen konnte diesbezüglich höhere Zahlen dokumentieren.
- Für die **geringe Darstellung inguinalen bzw. femoralen** Hodgkinbefalls lassen sich dagegen logische Begründungen finden. Johnson führt folgende Argumente an: Es ist anzunehmen, dass aufgrund unspezifischer Adenopathien, die in diesen Bereichen bekannterweise häufig auftreten, positive Anreicherung als Hodgkinbefall fehlgedeutet wird. Als weiteren Grund erwähnt er, dass Darmanreicherung und Knochenläsionen die Bilder uneindeutig erscheinen lassen. (37)

Hagemeyer kann in seiner Studie für diese Region über bessere Ergebnisse berichten.

- Die Gallium-Szintigraphie liefert in dieser Auswertung **unzuverlässige Ergebnisse** in der Darstellung von **Lymphomherden in Lunge und intraabdominellen Organen**. Mit falsch-negativ-Raten von 67% für die Lungen-, 75% für Milz- und 100% für Leberinfiltrationen lassen sich keine zuverlässigen Rückschlüsse ziehen.

Zusammenfassung: Im Klinikum Rechts der Isar lassen sich wie auch bei Johnston 1977 gewisse Tendenzen bezüglich der Sensitivitäten der Gallium-Szintigraphie in den einzelnen LK-Arealen nachweisen, die im Rahmen der Beurteilungen der szintigraphischen Bilder berücksichtigt werden müssen.

5.4.2 Gesamteinschätzung der Qualität der Galliumszintigraphie beim Primärstaging gemessen an der Sensitivität

Auffällig erscheinen jedoch die insgesamt etwas niedrigeren Sensitivitäten der eigenen Studie, die durchschnittlich etwa 80% der Sensitivität der Johnston-Gruppe betragen. Um letztendlich eine Aussage darüber machen zu können, wie die Qualität der Aussagekraft der Galliumszintigraphie im Klinikum Rechts der Isar beurteilt werden kann, ist ein Vergleich mit einem größeren Kollektiv anzustellen.

Ein größeres Vergleichskollektiv ist jedoch dann gegeben, wenn man die einzelnen Lokalisationen zu einigen wenigen zusammenfasst, da so in zahlreichen weiteren Studien verfahren wurde. Daher wird im Folgenden nur mehr zwischen supra- und infradiaphragmal unterschieden.

Tabelle 24: Sensitivitäten der Ga-Szintigraphie beim Primärstaging im Vergleich mit weiteren Publikationen

	Rechts der Isar 1995	Kaplan 1980 (36)	Horn 1976 (29)	Tumeh 1987 (54)	Johnston 1977 (35)	D. Front 1990 (SPECT) (19)	Weinert 1991 (56)
Sensitivität supradiaphragmal (%)	72	61	61	66		78	
Sensitivität infradiaphragmal (%)	30	40	40	69	48	78	
Sensitivität mediastinal (%)	87,5						81

Sensitivitäten der Ga-Szintigraphie beim Primärstaging

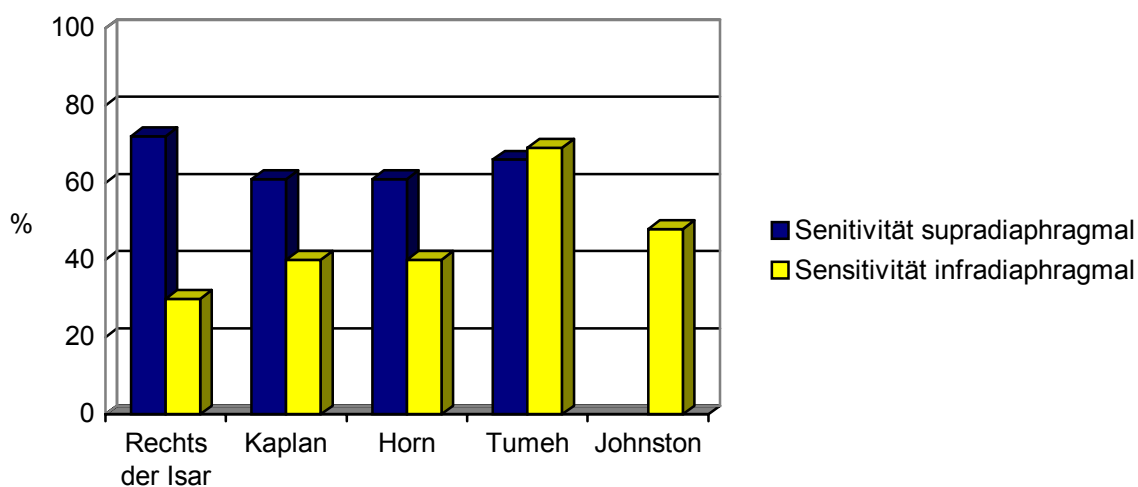


Abbildung 17: Sensitivitäten der Ga-Szintigraphie beim Primärstaging im Vergleich mit weiteren Publikationen

Man erkennt in dieser Tabelle die übereinstimmenden Trends bei den verschiedenen Autoren, die Studien mit ähnlichen Voraussetzungen durchgeführt haben. Die Ergebnisse des Klinikums Rechts der Isar sind hierbei vergleichbar mit denen der übrigen Studien.

Allgemein muss jedoch festgehalten werden, dass Sensitivitäten von 65% supradiaphragmal und knapp 30 % infradiaphragmal keine zufriedenstellenden Werte sind, wenn ein Diagnoseverfahren nutzbringend sein soll.

Diese Problematik der hohen falsch-negativen Scans wurde bereits von verschiedenen Autoren untersucht und diskutiert. (1,54,5)

Sinnvolle und durch Studien belegte Verbesserungen bringt

- Eine höhere Tracerdosierung 7-10 mCi statt 2-4 mCi (die im Klinikum Rechts der Isar jedoch schon in höherer Dosierung verwendet wurde) (34)
- Verwendung von sog. dual oder triple peak Anger Cameras (59,54)
- SPECT (single photon emission computed tomography) (54,19). Tumei und Kollegen belegte in einer Studie eine Erhöhung der Sensitivität von supradiaphragmal 66% im herkömmlichen Verfahren auf 96% und infradiaphragmal von 69% auf 85%. Eine Erhöhung der Spezifität konnte er ebenfalls belegen (54). Front sieht die Analyse mittels SPECT als unverzichtbare Voraussetzung an (20).

Nachteil dieser Methode, wie ihn die Literatur beschreibt, ist die geringe Spezifität im hilären und mediastinalen Bereich. Chapman et al berichtet über einen Anteil benigner Galliumspeicherungen von 78%, Kaplan von 86% und Even Sapir von 72%.(2,15) Diese Zahlen wurden für Hodgkin und Non-Hodgkin-Patienten erhoben. Im Klinikum Rechts der Isar liegt die Spezifität bei Anwendung planarer Detektoren bei 98%.

- Erneute Untersuchung des Abdomens nach 7 und 14 Tagen, wenn die physiologische Speicherung abgeklungen ist (20).
- Immer eine „Baseline-Dokumentation“ vor Therapiebeginn durchführen, um Lokalisation und Anreicherungsform primär festzuhalten und zum anderen generell herauszufinden, ob ein galliumspeichernder Tumor vorliegt (20).

Anderson berichtete schon 1983 mit höherer Dosierung des Galliums und damals optimaler Bildgebung über eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 100%.(1,12)

Dennoch blieb der Stellenwert der Gallium-Szintigraphie bis heute in der Primärdiagnostik weit hinter den übrigen Verfahren zurück. (58,5)

5.4.3 Vergleich Gallium-Szintigraphie und Computertomographie in ihrer Aussagekraft beim Primärstaging

Front erklärt 1990 die Computertomographie zum damals nützlichsten diagnostischen Verfahren zum Primärstaging von Lymphomerkrankungen. Er konnte hierfür bessere Werte für Sensitivität und Spezifität dokumentieren als für die Galliumszintigraphie und sogar als die Ga-SPECT. Eine deutliche Überlegenheit gegenüber der planaren Ga-Szintigraphie ist auch in unserer Studie, wie folgt demonstriert, offensichtlich.

Tabelle 25: Sensitivität von Gallium-Szintigraphie und CT im Klinikum Rechts der Isar beim Primärstaging

	Rechts der Isar Sensitivität der Gallium- Szintigraphie %	Rechts der Isar Sensitivität der CT %	Tumeh 1987 Sensitivität CT % (54)
zervikal	60	95	0
thorakal	86	90	100
axillär	27	75	100
abdominell	38	67	83
inguinal	40	83	83
Leber	0	40	100
Milz	25	22	50
Lunge	33	100	100

Sensitivität von Ga-Szintigraphie und CT im Klinikum Rechts der Isar

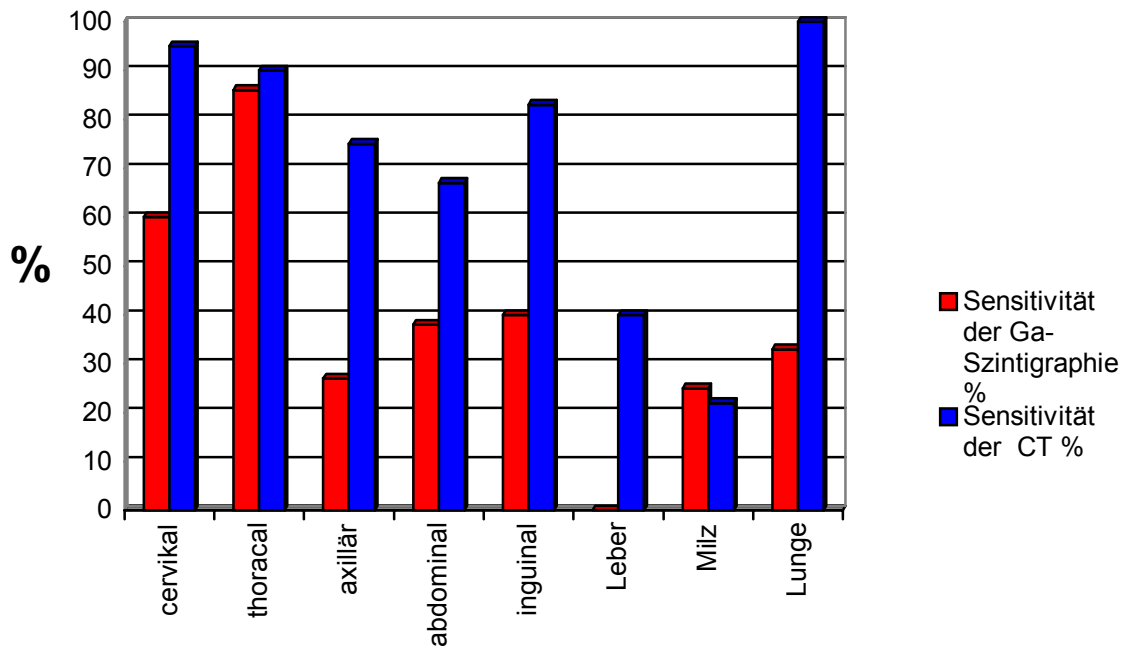


Abbildung 18: Sensitivität von Gallium-Szintigraphie und CT im Klinikum Rechts der Isar beim Primärstaging

Hier wird sehr deutlich, dass die Computertomographie der Galliumszintigraphie deutlich überlegen ist. Vergleicht man die Spezifitäten, so lässt sich diese Tendenz, wenn auch sehr viel geringer, auch hier feststellen. Entsprechendes zeichnet sich auch in verschiedenen weiteren Veröffentlichungen ab. Exemplarisch ist das Ergebnis einer Studie von Tumej und Kollegen von 1987 aufgeführt.

Diese Ergebnisse bestätigen die hauptsächlich vertretene Meinung der allgemeinen Literatur (Front (20), Devizzi (12), Delbeke (10)), in der die Computertomographie als das überlegene diagnostische Mittel beim primären Staging propagiert wird. (19,22,10,20)

Andererseits gibt es zahlreiche Belege dafür, dass die Computertomographie ein ungeeignetes Verfahren zur Kontrolle des Therapieerfolges darstellt, v.a. wenn persistierendes Restgewebe nach Abschluss der Therapie zu beurteilen ist. (56, 30, 31, 19,20,12). Front spricht hierzu sogar von einer einzigartigen Rolle der Gallium-Szintigraphie in den verschiedenen Fragestellung zur Kontrolle der Therapie (1995).

5.5 Abschlussstaging

Restgewebe nach Abschluss der Behandlung stellt für den Arzt ein nicht unwesentliches Problem dar. Es ist schwierig, die Dignität der röntgenologisch oder palpatorisch noch nachweisbaren Gewebmassen zu beurteilen, zumal dann, wenn sich kein weiterer Hinweis auf einen noch vitalen Tumor ergibt. Eine Entscheidung zwischen der Fortführung einer Behandlung im Falle von vitalem Tumorrestgewebe oder dem Absehen von weiteren therapeutischen Maßnahmen im Falle von Fibrose oder Nekrose ist in jedem Fall zu treffen. Statistisch ist in 64% der therapierten Patienten *Restgewebe* nachweisbar, bei „bulky disease“ sogar in über 80% (9), aber nur in 18% der Fälle treten *Rezidive* auf (17).

Tabelle 26: GS und CT beim Abschlussstaging im Vergleich mit weiteren Publikationen

	Rechts der Isar	Southee et al 1989 (38)	Weinert et al 1991 (56)	Dov Front et al 1992 (18)	King	Setocim
Patientenzahl	34	-	21	43	33	53
GS neg %	84	62	86	88	61	58
neg pV der GS %	93	71	83	84	92	94
GS pos %	16	38	14	12	39	41
pos pV der GS %	80	93	100	80	90	86
CT neg %	59		52	37	-	62
neg pV der CT %	95		82	88	83	76
CT pos %	41		48	63	-	38
pos pV der CT %	36		40	29	48	65

Erläuterungen: neg/pos pV: negativer / positiver prädiktiver Wert
 CT/GS neg/pos: Vollremission/ part. Remission bzw. Progression in
 CT/Galliumszintigraphie

Ga-szintigraphisch kann eine korrektere Aussage bezüglich des Therapieerfolges und eine bessere Vorhersage über den Remissionsstatus des Patienten gemacht werden als mit den anderen bisher üblichen Verfahren. Diese Aussage können nahezu alle Untersuchungen dieser Art bestätigen. Sowohl Dov Front (18), als auch Anderson (1), Israel (30,31) und Wylie (37) teilen diese Meinung, die sich in gleicher Weise durch unsere Studie bestätigt. Während die Werte für die negative Prädiktion bei Galliumszintigraphie und Computertomographie vergleichbar sind, stellt sich die Galliumszintigraphie in bezug auf die positive Prädiktion als deutlich überlegen dar. Vergleichbare Ergebnisse liefern auch die anderen Studien, wie oben angeführt. Die Größenordnung der Ergebnisse ist mit 80 bzw. 93% für die Galliumszintigraphie in einem Bereich, der sicherlich noch steigerungsfähig ist.

5.5.1 Ursachen falsch negativer Untersuchungsbefunde

Falsch negative Untersuchungsbefunde gehen bei statistischen Berechnungen in den negativen prädiktiven Wert und in die Sensitivität mit ein.

Von den 27 Patienten, die nach Abschluss der Therapie keine pathologischen Ga-Anreicherungen mehr erkennen ließen, entwickelten 2 Rezidive. Das ergibt eine neg. prädiktiven Wert von 93% für die Galliumszintigraphie.

Falsch negative Untersuchungsbefunde wirken sich jedoch auch auf die Sensitivität aus. Die Galliumszintigraphie ließ bei 4 von den 6 Patienten mit Rezidiven eine pathologische Anreicherung erkennen. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 67%.

Die beiden falsch negativen Fälle seien im Folgenden kurz geschildert.

Der 1. Fall ist eine 33-jährige Frau mit nodulär-sklerosierendem Hodgkin-Lymphom im Stadium IIA. Bei primär mediastinalem und supraklavikulärem Befall wurde sie mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt. Zum Abschlusstaging war der Galliumbefund unauffällig und computertomographisch war Restgewebe nachweisbar. Bereits fünf Monate nach Abschluss der Behandlung wurde Ga-szintigraphisch der Verdacht auf mediastinale Reaktivierung geäußert, während die Computertomographie von unveränderten Residuen sprach. Es bestätigte sich dann im darauffolgenden Monat die Diagnose eines mediastinalen (3x4x3cm) und links hilären (2x3x2cm) Rezidivs.

Zu dieser Art Befundkonstellation, das heißt negativer Ga-Scan und mediastinales Restgewebe im CT, führten Weinert et al (1991) histologische Untersuchungen zur Diagnosesicherung durch. In allen 7 untersuchten Fällen ließ sich nur nekrotisches oder fibrotisches Gewebe nachweisen. Trotz allem rezidierte einer von diesen sieben Patienten an der Stelle der Probeentnahme nach 14 Monaten (56). Diese Untersuchung legt die Vermutung nahe, dass in beiden Fällen von einem mikroskopischen Restgewebe auszugehen ist, das durch keines dieser diagnostischen Mittel aufgedeckt wurde.

Der 2. Fall ist ein 24-jähriger Mann mit M. Hodgkin vom Mischtyp im Stadium IIIAs. Das Befallsmuster umfasste rechts zervikale LK, sowie Infiltrationen von Milz, Milzhilus-LK und LK am Pankreasschwanz. Es fand eine kombinierte Radio- Chemotherapie mit Bestrahlung zunächst des oberen Mantelfeldes mit Aufsättigung rechtsseitiger zervikaler LK und darauffolgender Bestrahlung der paraaortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknotenstationen statt. 3 ½ Jahre nach Abschluss der Therapie mit den Diagnosen Vollremission in Szintigramm und Computertomogramm erlitt der Patient ein Rezidiv links inguinal vom lymphozytenreichen Typ. Es wurden hier nach dem Abschlusstaging keine

weiteren Ga- Befunde mehr erhoben, sodass über eine Darstellung der Rezidivsituation keine Aussage möglich ist.

Ganz generell lässt sich ein Verlust der Ga-Positivität nach Abschluss der Therapie trotz vorhandener Resttumorzellen auf verschiedene Ursachen zurückführen:

1. Tumorverkleinerung,
2. geänderte Durchblutungsverhältnisse,
3. Tumornekrose oder Fibrose,
4. ausgeprägte Immunantwort, (56)
5. zu früh nach Therapieabschluss durchgeführte Untersuchung (17).

Dov Front und Ora Israel betonen in einem ihrer Artikel den richtigen Zeitpunkt der Durchführung der Gallium-Szintigraphie nach Abschluss der Therapie. Eine zu früh, das ist noch vor Ablauf von 3 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie, durchgeführte Untersuchung verhindert eine Galliumspeicherung, auch wenn noch Resttumorgewebe persistiert. (17) und liefert somit möglicherweise einen falsch negativen Untersuchungsbefund. Andererseits können Reparationsvorgänge nach toxischer Gewebsschädigung zu Galliumanreicherungen führen und als Tumorgewebe fehlbewertet werden.

5.5.2 Ursachen falsch positiver Untersuchungsbefunde

Von den 5 Fällen, die nach Abschluss der Therapie noch positive Galliumszintigraphiebefunde aufwiesen, rezidierten 4 Patienten. Daraus ergibt sich ein **positiver prädiktiver Wert von 80%**.

Der Patient, der dennoch in Remission blieb, wies, bei primärem Hodgkinbefall der linken Leiste (Stadium IA), sowohl beim Primär- als auch beim Abschlussstaging eine Mehranreicherung im Bereich des linken Kieferwinkels auf. Es liegt auf der Hand, dass dies als Lymphombefall bei entsprechender Grunderkrankung in diesem Falle fehlgedeutet wurde.

Die Problematik falsch positiver Galliumbefunde bedingt durch Missinterpretation von Entzündung nach Bestrahlung v.a. im Zervikalbereich (1, 44), von regulären Anreicherungen in bestimmten Organen (29) und von ungeklärten Mehranreicherungen parahilär (32) wurde schon vielfach diskutiert und stellt eine Schwachstelle in der Auswertbarkeit der Galliumbefunde dar.

5.5.3 Vergleich der Ergebnisse der Computertomographie mit denen der Galliumszintigraphie

Es hat sich in dieser Untersuchung bestätigt, dass der Hauptnutzen der Galliumszintigraphie nicht im Primärstaging der Hodgkinpatienten liegt, sondern in der Erfassung des Remissionsstatus nach Abschluss der Therapie. (20) Hier zeigt sich ihr besonderer Stellenwert in der

- Beurteilung von Restgewebe
- Prädiktion des rezidivfreien Überlebens
- Erkennung von Rezidiven
- Erkennung des Ansprechens auf die Therapie.

Die Computertomographie, als das konkurrierende Verfahren zur Galliumszintigraphie, soll bezüglich dieser Gesichtspunkte mit der Galliumszintigraphie verglichen werden.

5.5.3.1 Restgewebe

Die *Computertomographie* stellte bei 44% der in dieser Studie festgehaltenen Patienten des Klinikum Rechts der Isar noch Restgewebe nach Abschluss der Therapie dar. In der hierzu veröffentlichten Literatur gehen die Zahlen bis zu 64%. Diese residualen Raumforderungen sind unter morphologischen Kriterien suspekt und erlauben daher allenfalls die Diagnose einer partiellen Remission. Von tatsächlichen Rezidiven ist jedoch nur in 18% der Patienten auszugehen (33,9,8, 20, 12).

In den übrigen Fällen kommt somit nicht vitales Tumorgewebe, sondern vielmehr Fibrose oder Nekrose zur Darstellung. Der prädiktive Wert der Computertomographie beläuft sich für die entsprechende Befundkonstellation in unserer Studie auf 36%; Front dokumentierte 29% (20).

Betrachtet man bei der speziellen Fragestellung der Beurteilung der Dignität von Restgewebe die Spezifitäten, so lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

Tabelle 27: Spezifität der GS und CT im Vergleich mit weiteren Publikationen

	Eigene	Israel et al	Devizzi 1997	Setoain et al	Dov Front
--	--------	--------------	--------------	---------------	-----------

Studie	1988 (38)	(12)	1997 (49)	(1990) (19)
Spezif. Ga (%)	96	95	98	99
Spezif. CT (%)	65	57	45	82
Besonderheiten			SPECT!	SPECT !

Spezifitäten beim Abschlußstaging: GS - CT

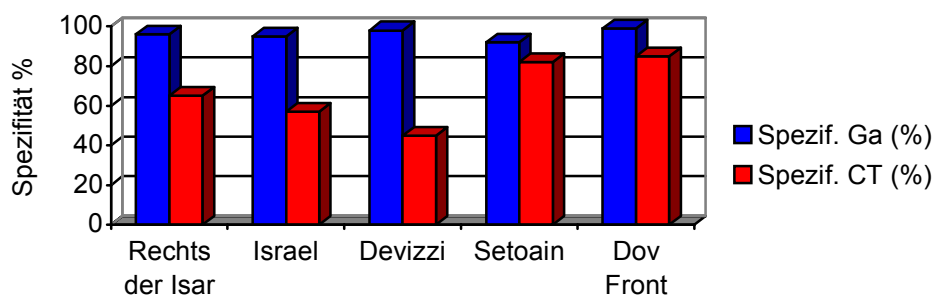


Abbildung 19: Spezifität der GS und CT im Vergleich mit weiteren Publikationen

Die Computertomographie zeigt sich in den Fragen der Spezifität erwartungsgemäß der Galliumszintigraphie unterlegen, wie auch die übrigen hierzu veröffentlichten Studien übereinstimmend bestätigen. Restbefunde können computertomographisch nur schwer auf ihre Dignität hin beurteilt werden. Die Festlegung des Remissionsstatus, bzw. die Entscheidung zur Einleitung weiterer ggf. nötiger Therapien fällt schwer.

Computertomographisch kann die Abklärung des Befundes allenfalls aus Verlaufsbeobachtungen gewonnen werden, durch Dokumentation der Regredienz der Tumorgröße in wiederholt durchgeführten Untersuchungen. Dies trägt jedoch das Risiko der Verzögerung einer notwendigen Behandlung mit sich. (40)

Es muss für diesen doch ganz beträchtlichen Anteil der Patienten (bis zu 64%) eine weitere wegweisende Untersuchung greifbar sein, die schnellstmöglich eine Aussage über den tatsächlichen Remissionsstatus zuverlässig treffen kann. Eine bioptische Klärung, als denkbare nächstliegende Lösung, ist zum einen nicht immer gefahrlos möglich und liefert zum anderen oft nicht repräsentatives Material, wie in Abschnitt 5.5.1 bereits diskutiert. (9)

Die *Ga- Szintigraphie* reicht in unserer Studie bei ca. 70% dieser Residuen nicht an und lässt so eine Differenzierung zur Fibrose bzw. Nekrose zu.

Alle Patienten mit Restbefunden, die Gallium anreicherten (4/14), erlitten auch tatsächlich Rezidive. Von den übrigen 10 Patienten, bei denen galliumnegative Restbefunde dokumentiert wurden, trat in **einem** Fall ein Rezidiv auf (10%).

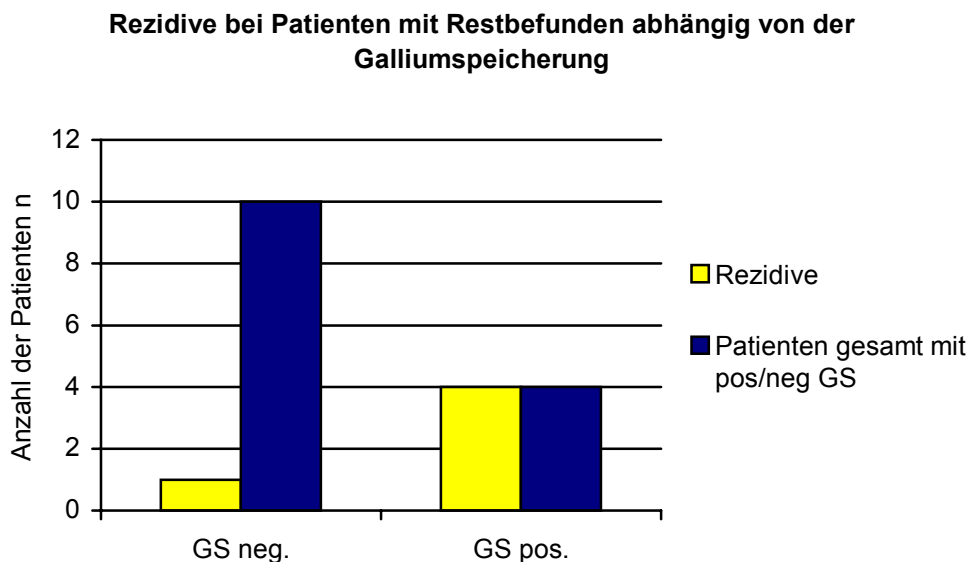


Abbildung 20: Rezidive bei Patienten mit Restbefunden abhängig von der Galliumspeicherung

Sie zeichnet sich somit als zuverlässige Technik aus, vitales Tumorgewebe nachzuweisen. Dies hat sich sowohl im Follow up (so auch in dieser Studie) als auch durch D. Front in der direkten histologischen Überprüfung erwiesen (20).

Wichtig zu beachten ist hierbei, eine Frist von mindestens 3 Wochen zum letzten Zyklus der Chemotherapie einzuhalten um das Risiko, einen möglichen falsch negativen Befund zu erhalten, zu minimieren.

Des weiteren ist anzumerken, dass es durch die Galliumszintigraphie möglich ist, in nach CT-morphologischen Gesichtspunkten nicht mehr suspekten bzw. größenreduzierten Raumforderungen im Bereich der primären Manifestation, verbliebenes vitales Tumorgewebe bzw. frühzeitig neu aufgetretenes Tumorgewebe zu erkennen. Weitere Erläuterungen hierzu folgen im Abschnitt 5.5.3.3.

5.5.3.2 Prädiktivität

In der Medizin ist eine Therapie oder eine Methode zur Erfassung des Therapieerfolges dann wertvoll, wenn sie zur Verbesserung der Lebensqualität oder zur Verlängerung des

Überlebens beitragen kann. Das oberste Therapieziel ist Heilung. Geeignete diagnostische Parameter sind dazu erforderlich. Besonders bedeutungsvoll ist dies in der Therapie von Lymphomen, da ein Teil der Patienten auch im Rezidiv kurativ behandelt werden kann (20). Gallium ist eines der Mittel, das durch Anreicherung in vitalen Tumorzellen ein Ansprechen der Therapie und einen Untergang von Tumorzellen anzuzeigen vermag. Die tatsächliche prognostische Bedeutung dieses Verfahrens wird durch den prädiktiven Wert ausgedrückt.

Positiver prädiktiver Wert

Er zeigt die Rate an, mit der Rezidive auftreten, wenn ein Test ein positives Ergebnis hat. Für die Galliumszintigraphie liegt die Übereinstimmung zwischen einem positiven Test und der Rezidivrate zwischen 80 und 100%. Die CT hat hierzu im Vergleich eine Übereinstimmungsrate von 29 bis 64% und liegt damit deutlich unter der der Galliumszintigraphie.

Positiver prädiktiver Wert im Vergleich: CT und GS

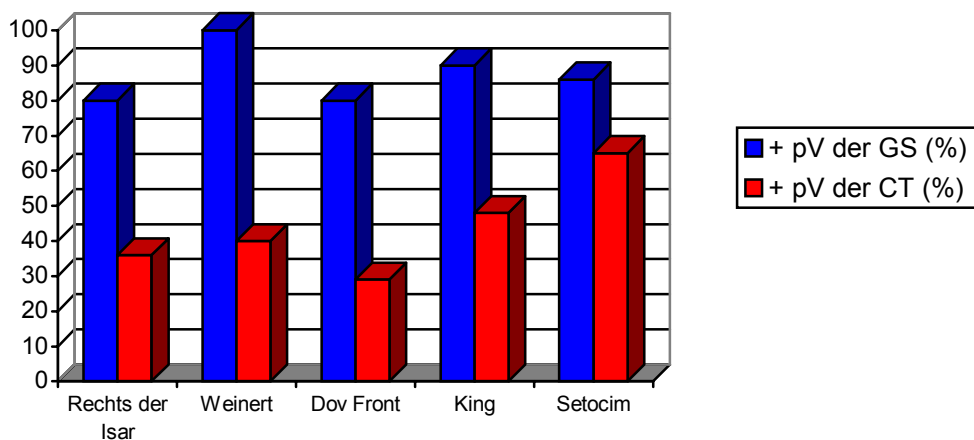


Abbildung 21: Rezidive bei Patienten mit Restbefunden abhängig von der Galliumspeicherung

Negativer prädiktiver Wert

Die Computertomographie liegt mit einem negativen prädiktiven Wert von 95% sogar noch etwas besser als die Gallium-Szintigraphie. Dies ist auch sehr naheliegend, da man tatsächlich eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit der vollständigen Heilung hat, wenn kein auffälliges Gewebe mehr nachweisbar ist. Auch im Vergleich mit weiteren bisher veröffentlichten Studien zeigt sich die Computertomographie bei negativem Befund im Abschlussstaging der Galliumszintigraphie allenfalls gering unterlegen. Wie im Klinikum „Rechts der Isar“ erzielt die CT in der Studie von Dov Front und Kollegen sogar bessere Ergebnisse als die Galliumszintigraphie.

Negativer prädiktiver Wert im Vergleich: CT und GS

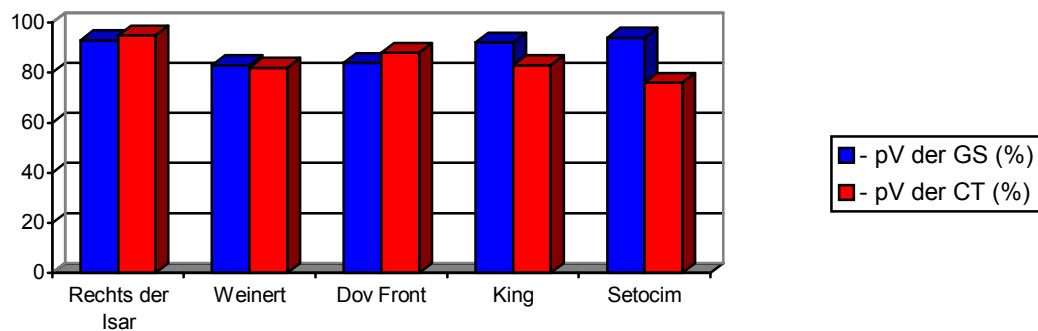
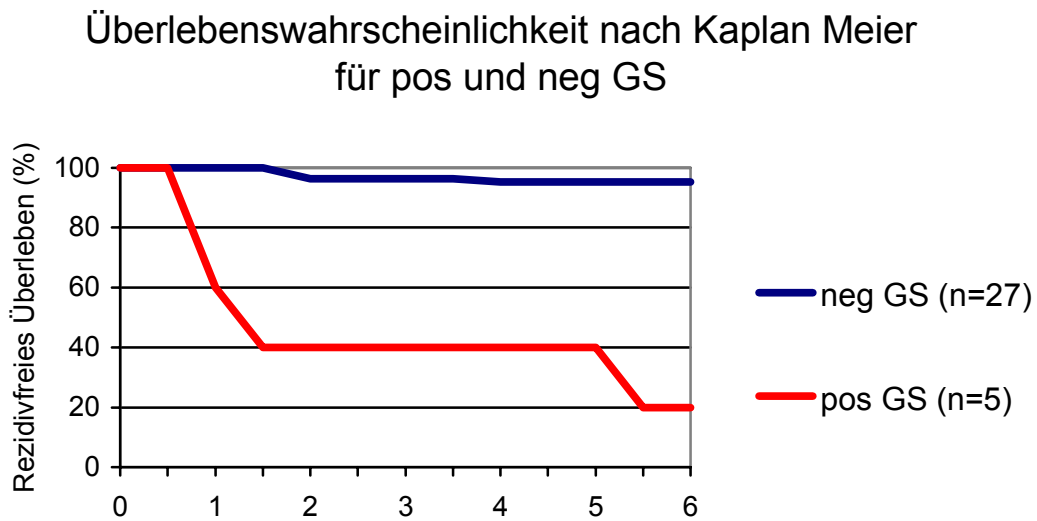
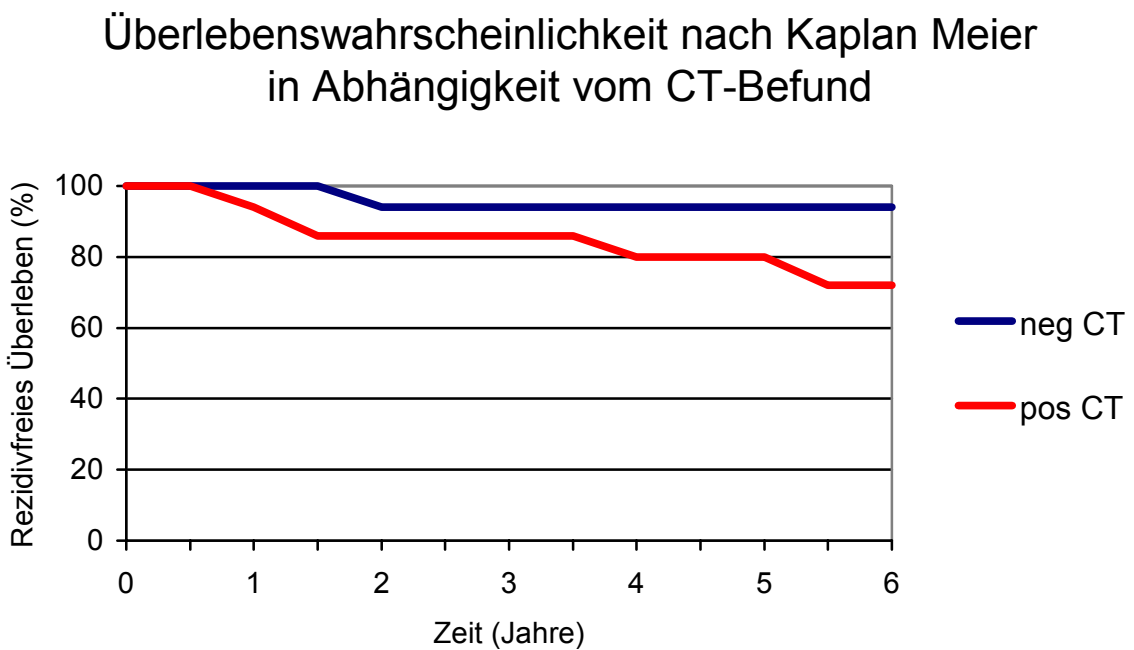


Abbildung 22: Negativer prädiktiver Wert im Vergleich: GS - CT

Die Galliumszintigraphie hat hier die Möglichkeit, durch Galliumanreicherung in nach CT-morphologischen Gesichtspunkten nicht mehr suspekten bzw. größenreduzierten Raumforderungen im Bereich der primären Manifestation einen wichtigen Hinweis auf **verbliebenes vitales Tumorgewebe** zu geben. Dass dies nicht sehr ins Gewicht fällt, ist aus der oben aufgeführten Tabelle ersichtlich.

Wenn sich die Computertomographie bezüglich der negativen Prädiktion der Galliumszintigraphie nicht unterlegen zeigt, so liefert sie bezüglich der positiven Prädiktion deutlich schlechtere Werte und lässt so diesbezüglich keine zuverlässige Aussage über die Prognose zu. Die Kaplan Meier Kurven bringen dies eindrucksvoll zur Darstellung.

Überlebenskurven nach Kaplan Meier

**Abbildung 23:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier für pos und neg GS**Abbildung 24:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier in Abhängigkeit vom CT-Befund

5.5.3.3 *Frühzeitige Rezidiverkennung*

Ga-Szintigraphie ist ein geeignetes diagnostisches Mittel, Rezidive frühzeitig zu erkennen. Sie zeigt sich auch hierin der Computertomographie deutlich überlegen.

Durch die Galliumszintigraphie ist es möglich, in nach CT-morphologischen Gesichtspunkten nicht mehr suspekten bzw. größenreduzierten Raumforderungen im Bereich der primären Manifestation, verbliebenes vitales Tumorgewebe zu erkennen.

Zur Veranschaulichung seien kurz zwei Fallbeispiele geschildert:

Einem 33-jährigen Mann wurde 1992 die Diagnose eines Morbus Hodgkin im Stadium IIA mit mediastinalem und supraklavikulärem Befall gestellt. Bei primärer Diagnosebestätigung durch die Galliumszintigraphie trat unter Therapie eine Galliumnegativität auf. Die Bestrahlung endete im Juni 94. Zum Abschlussstaging im Juli wurden folgende Befunde erhoben:

- CT: 1,5 cm große flau unscharf begrenzte Verdichtung im S10 li; am ehesten entzündlich; pulm Manifestation der Grunderkrankung nicht auszuschließen.
- GS: unauffällig

Im November desselben Jahres erfolgte dann das erste Restaging mit folgenden Befunden:

- CT: im Vergleich zu Juli dieselben Residuen
- GS: V.a. mediastinale Reaktivierung

Daraufhin wurde die Diagnose eines Rezidivs mit Befall des Mediastinums und des linken Lungenhilus gesichert. Eine unmittelbar daraufhin eingeleitete erneute Chemotherapie brachte dann beständige Vollremission. Die Galliumanreicherung mediastinal führte letztendlich zur Diagnosestellung eines Rezidivs und so konnte unverzüglich eine erneute Chemotherapie eingeleitet werden. In der CT wird ein Rezidiv nur dann erkennbar, wenn morphologische Kriterien dafür sprechen. Da die Morphologie keine Änderung zeigte, bei „denselben Residuen“, war die Diagnosestellung eines Rezidivs zu diesem Zeitpunkt computertomographisch nicht möglich.

In einem weiteren Fall handelt es sich um eine 27-jährige Patientin mit initialem IIIB Stadium und Befall zervikaler, mediastinaler, axillärer, paraaortaler und parakavaler Lymphknoten. Nach kombinierter Radiochemotherapie (nach dem HD 6 Protokoll: 4x COPP-ABVD-IMEP und Bestrahlung der oberen Mantelfelder mit 30/40 GY und zusätzlichem mediastinalen Boost) wurde beim Abschlussstaging folgender Befund erhoben:

- CT: „zervikal und mediastinal unveränderte lymphonoduläre Strukturen; links paravertebral bestehender Prozess (Rezidiv nicht ausschließbar)“

- GS: „pathologische Anreicherung im linken Oberbauch paramedian“

Es wurden vor Einleitung einer erneuten Therapie zunächst nach Ablauf von 4 Monaten Kontrolluntersuchungen durchgeführt, in denen sich eine Progredienz der abdominellen Befunde abzeichnete. Nach erneuter Chemotherapie blieb die Patientin in Vollremission. Auch in diesem Fall konnte ein unsicherer Befund der CT erhärtet werden und es hätte eine unverzügliche Therapie beginnen können. Der Grund für den 4-monatigen Aufschub mit nachfolgender erneuter Diagnostik ist unbekannt.

Diese beiden Fälle machen deutlich, dass bei unklaren CT-Befunden die Galliumszintigraphie eine rasche Diagnosesicherung des Rezidivs ermöglicht und dadurch auch eine frühzeitige Rezidivtherapie. Ein Abwarten einer Progredienz bzw. Regredienz in der Computertomographie zur Diagnosesicherung kostet Zeit.

Generell lässt sich feststellen, dass durch Verwendung von Standardprotokollen Remissionsraten von bis zu 95% erreicht werden können. Jedoch treten nach Dimitrakopoulou (13) in mehr als 30% der Responder mit Stadien II-IV in der Erstdiagnose Rezidive auf. In unserer Studie rezidierten 19% nach Abschluss der Therapie, Bogart (1997) dokumentierte 22% (alle Stadien). (6) Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig eine gute Rezidivdiagnostik ist.

Weeks et al untersuchte die Sensitivität der CT bezüglich der Aufdeckung von Rezidiven. Hierbei ergab sich ein Wert für 45% thorakal und 55% abdominell. Die Gallium-Szintigraphie zeigte bei 9 von 10 Patienten mit Rezidiven eine pathologische Anreicherung.

Front und Kollegen bescheinigte der Gallium-Szintigraphie in dieser Frage eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 89% und konnten so ebenfalls den Wert dieser Untersuchung in der Rezidiverkennung belegen.

Setoain und Kollegen schildern in einem Artikel der „Nuclear Medicine Communications“ einen weiteren Vorteil der Galliumszintigraphie gegenüber der Computertomographie im Follow-up und damit in der frühzeitigen Erkennung von Rezidiven (49). Die Szintigraphie erlaubt eine **Untersuchung des gesamten Körpers**, während computertomographisch für gewöhnlich, und so auch am Patientengut des Klinikums Rechts der Isar, nur die ursprünglichen Tumorlokalisationen kontrolluntersucht werden. Es hat sich jedoch erwiesen, dass 25%-27% der Patienten ein Rezidiv an einer anderen Region erfahren.

5.5.3.4 Erkennung des Ansprechens auf die Therapie

Dieser Sachverhalt konnte aufgrund mangelnder szintigraphischer Untersuchungen zum Zwischenstaging in dieser Studie nicht untersucht werden.

Jedoch gibt es einige Veröffentlichungen, die sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben.

Armitage et al erzielten 70% szintigraphische Vollremission nach 3 Zyklen der Chemotherapie. Bei diesen Patienten war die rezidivfreie Überlebenszeit signifikant länger als bei denen, die mehr Zyklen zu dieser Diagnose benötigten. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten **Kaplan** et al nach 4-6 Zyklen Chemotherapie. (20)

Hagemeister untersuchte ebenfalls diesen Sachverhalt mit einem ähnlichen Ergebnis. Er kam zu der Schlussfolgerung, wie auch Armitage, dass Gallium-Restspeicherung nach 3 Zyklen Chemotherapie einen prognostisch ungünstigen Faktor bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit darstellte. Allerdings betont er, dass hierzu als Verfahren die SPECT-Untersuchung notwendig ist, um auch geringe Mengen an Restgewebe bildgebend darzustellen (24).

So lässt sich schlussfolgern, dass Gallium durchaus einen wertvoller Indikator für den Erfolg der Therapie und für das Outcome des Patienten darstellt und gegebenenfalls einen frühen Therapiewechsel bei Nonrespondern herbeizuführen vermag. Wichtig hierbei ist, die besagte Frist von mindestens 3 Wochen zum letzten Therapiezeitpunkt einzuhalten um falsch negativen Ergebnisse zu verhindern.

5.5.4 Kritische Beurteilung

5.5.4.1 Nachteile der CT-Untersuchung

Die Computertomographie stellt ein in der Routinediagnostik maligner Lymphome etabliertes bildgebendes Verfahren dar (41). Durch ihre hohe Verbreitung ist sie zudem universell verfügbar.

Allerdings ist sie durch die ihr zugrundeliegenden morphologischen Kriterien der Beurteilung bezüglich einer Reihe von Befundkonstellationen, wie sie durch verschiedenen Autoren bestätigt werden (7), in ihrer Aussagekraft limitiert.

1. Lymphome nicht suspekter Größe können tumortragend sein.
2. Vergrößerte Lymphknoten müssen nicht tumorbefallen sein.
3. Eine diffuse Milz- oder Leberbeteiligung sowie extranodale Manifestationen werden in der CT oftmals nicht erfasst.
4. Bestehen nach Therapieabschluss residuale Raumforderungen in den ursprünglichen Manifestationen, fällt anhand der CT eine Unterscheidung zwischen Tumor, Narbe sowie einem Früh- oder Spätrezidiv oftmals schwer.

Weitere Nachteile der CT bestehen in

5. hoher Strahlendosis
6. hohen Kosten
7. begrenztem Beobachtungsfeld, da in der Regel keine Ganzkörperbetrachtung erfolgen kann

Für einige dieser aufgeführten Schwachstellen bezüglich der Beurteilung von Lymphomerkrankungen stellt die Gallium-Szintigraphie ein gutes ergänzendes diagnostisches Medium dar.

ad 1.+2.: Durch die Widerspiegelung metabolischer Geschehnisse ist die Ga-Szintigraphie prinzipiell unabhängig von morphologischen Veränderungen, wie der LK-Größe als Befallskriterium. Allerdings gibt es zahlreiche Veröffentlichungen, die belegen, dass auch die Galliumszintigraphie limitiert ist in der Aufdeckung von kleinen Lymphomherden. (Zollars 59)

ad 2.: Bezüglich der Beurteilung einer Leber- oder Milzbeteiligung liefert die Galliumszintigraphie keine besseren Ergebnisse. In der Beurteilung einer Leberbeteiligung muss sie am Patientengut des Klinikums Rechts der Isar sogar eine Sensitivität von 0% verbuchen.

ad 3.: Die Galliumszintigraphie ermöglicht bei Restbefunden durch Nuklidanreicherung in vitalen Tumoren eine Differenzierung zu Narbengewebe. Sie spiegelt den Remissionsstatus deutlich besser wider als die CT.

ad 4.-6.: Bezüglich dieser Gesichtspunkte zeigt sich die Galliumszintigraphie der CT überlegen.

5.5.4.2 Nachteile der Galliumszintigraphie

Geringe Sensitivität (4,21):

- Wichtiger Gesichtspunkt bei Staging ist eine Aufdeckung extranodalen Befalls, wie Leber und Milz. Hierin erweist sich die Gallium-Szintigraphie nicht als diagnostisches Mittel der Wahl.
- Mit SPECT deutlich höhere Sensitivitäten (43).

Ein weiteres Problem ist die **Quantifizierung**, was bedeutet festzulegen, ab welcher Intensität der Anreicherung geringe Speicherung als pathologisch angesehen wird.

Ausreichend Erfahrung in der Auswertung der Befunde ist wichtig für eine korrekte Auswertung der Scans. Gallium **reichert** sich **physiologischerweise** in verschiedenen Strukturen (Leber, Knochen, Kolon, Muskel) an. Es ist viel Erfahrung in der Auswertung der Bilder nötig, um physiologische von pathologischer Anreicherung zu differenzieren. (24)

Geringe Spezifität **durch Anreicherung in entzündlichem Gewebe und parahilär** (24,2,15).

Etwa 10-15% der Hodgkin Lymphome erweisen sich als **generell nicht galliumspeichernd**. In diesen Fällen würde eine alleinig durchgeführte Untersuchung zum Abschlussstaging, die einen negativen Befund erbringt, nicht von Nutzen sein, da ein nicht-gallium-speicherndes Lymphom vorliegen kann. Somit ist eine vor Behandlung durchgeführte Untersuchung Grundlage für jegliche weitere szintigraphische Befunderhebung.

5.5.4.3 Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Galliumszintigraphie bei Abschlussstaging deutlich bessere Ergebnisse liefert als die Computertomographie. Sie ermöglicht zudem vielfach eine schnellere Erkennung von Rezidiven und ein früheres Stellen der Diagnose einer Komplettremission nach Beendigung der Therapie. Daher kann man schlussfolgern, dass die Galliumszintigraphie Bestandteil der Routinediagnostik bei der Behandlung von Hodgkinpatienten sein sollte.

Für bestimmte Befundkonstellationen, wie oben schon erwähnt, stellt die SPECT-Untersuchung eine ergänzende Möglichkeit dar, auf die zurückgegriffen werden sollte.

Im Vergleich zur CT spiegelt sie den Remissionsstatus der Hodgkinpatienten deutlich besser wieder, wie durch die Kaplan-Meier-Überlebenskurven eindrucksvoll belegt wird. Den Therapieerfolg anzuzeigen und Rezidive früh zu erkennen, darin besteht die Indikation, für die sich die Gallium-Szintigraphie etabliert hat. (21,43,2)

Gerade weil Morbus Hodgkin eine Erkrankung ist, die unter optimaler, individueller Therapie tatsächlich eine hohe Heilungsrate besitzt, sollte auf diese zusätzliche Informationsquelle nicht verzichtet werden.

Diese Ergebnisse der eigenen Untersuchung am Klinikum Rechts der Isar stimmen mit denen der bisher veröffentlichten vergleichbaren Studien gut überein. Man kann also davon ausgehen, dass die allgemein propagierten Grundsätze, was diesen Bereich betrifft, auch für das Patientengut der Hodgkinpatienten am Klinikum Rechts der Isar zutreffend sind.

5.6 Vergleich der Ergebnisse der Galliumszintigraphie mit Ergebnissen aus Veröffentlichungen der PET

5.6.1 PET im Primärstaging

Es gibt mittlerweile zahlreiche Methoden zur Diagnostik maligner Lymphome. Die Galliumszintigraphie setzte sich vor allem in den USA als Standardmethode durch. In Europa hingegen konnte sie keine globale Verbreitung finden. (4)

Hier wird der FDG-PET immer mehr der Vorzug gegeben.

Die PET ist eine Form der Tomographie, die qualitative und quantitative Abbildungen der biochemischen und physikalischen Vorgänge in Geweben erstellt. Diese Bilder können in axialen, sagittalen und koronaren Schichten abbilden.

In der Tumorkonkologie sind [¹⁸F]fluorodeoxy-glucose (FDG) and [¹¹C]methionine die am umfassendsten untersuchten Tracer.

Mit der FDG-PET bietet die Nuklearmedizin ein Untersuchungsverfahren, das den regionalen Glukosestoffwechsel widerspiegelt. Gesteigerte Glykolyse ist eine der kennzeichnenden biochemischen Merkmale maligner Zellen. Dies ist zum einen darin begründet, dass Glukose-Transportproteine verstärkt auf den Zelloberflächen exprimiert werden und zum anderen durch eine gesteigerte Aktivität der Hexokinase. Wie Glukose wird auch ¹⁸F-FDG über dieses Transportprotein in die Zelle aufgenommen und schnell in ¹⁸F-FDG-6-Phosphat umgewandelt. Da dieses kein Metabolit der Glukose-6-Phosphat-Isomerase ist, bleibt es so in den Zellen gefangen und führt so dort zu signifikanten Anreicherungen von ¹⁸FDG.

Die ersten Studien über die FDG-PET beschäftigten sich mit dem Glukosestoffwechsel von Gehirntumoren. Da die FDG-Aufnahme vom Plasmaglukosespiegel beeinflusst wird, sollten Patienten, die eine FDG-Untersuchungen erhalten, fasten. (4).

Für das Staging von Lymphomen gibt es bereits zahlreiche Studien, die einen hohen diagnostischen Nutzen der FDG-PET belegen. Da diese Untersuchungstechnik sich erst in den letzten Jahren etabliert hat, sind die Patientenzahlen in den bisher veröffentlichten Studien entsprechend gering. (7,52,9)

Sie lassen überwiegend einen gemeinsamen Trend erkennen.

FDG-PET liefert mehr Information als die konventionelle CT.

- Newman und Kollegen konnte in einer Studie **1994** zeigen, dass die FDG-PET in der Lage ist, alle mit CT diagnostizierten Lymphadenopathien zu bestätigen und darüber hinaus noch 10% an zusätzlichen Herden darzustellen (5 Hodgkin-Patienten) (53,7)
- Bangerter und Kollegen veröffentlichten **1995** eine Studie über 20 Hodgkinpatienten. Auch hier bestätigte die FDG-PET alle auch in der CT erkannten Befunde und deckte in 15 Patienten noch zusätzlichen extranodalen Befall auf. Diese ließen sich alle schließlich histologisch oder durch andere diagnostische Mittel bestätigen! (4)

In einer späteren Studie **1998** kam es bei 6 von 44 Patienten (14%) aufgrund der PET-Ergebnisse zu einer Änderung des Ausbreitungsstadiums. Ein Patient von Stadium I in Stadium II, drei Patienten von II in IV und eine Patient von III in Stadium IV. Schließlich in einem Fall durfte aufgrund des PET-Befundes ein Downstaging von II in I vorgenommen werden. In jedem Falle änderte sich dadurch das Therapieschema! (3)

Speziell nützlich erweist sich die FDG-PET in der Diagnostik des **Knochenmarksbefalls**, dessen Erkennung ein bedeutendes Problem weiterhin darstellt. In einer Studie mit 44 Patienten und 8 nachgewiesenen Fällen eines Knochenmarkbefalls konnte er der FDG-PET eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 88% bestätigen. Kontrolliert wurden diese Befunde durch Knochenmarkspunktion, Knochen-Scan oder, wenn beide negativ waren, durch die Kernspintomographie.

Eine Problematik in der Diagnostik von malignen Lymphomen ist auch durch die infradiaphragmalen Läsionen gegeben. Hier weist die CT eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 76% nach Castellino auf. Leberbefall wird mit einer Sensitivität von 19-33% erkannt. Bangerter kann durch die FDG-PET-Untersuchung 2 von 3 Befallslokalisationen aufdecken und so weitere invasive Diagnostik vermindern.

Bangerter untersuchte auch die Aussagekraft der FDG-PET nach Therapieende. 50% hatten einen positiven Befund, von denen 7 tatsächlich ein Rezidiv erlitten. Die übrigen 3 und die Patienten mit negativen FDG-PET-Befunden blieben alle in Vollremission. (4,3)

Nachteil dieser neuen Methode sind die bislang geringe Verfügbarkeit und die vergleichsweise hohen Kosten.

Generelle Problematik der Studien: nicht alle positiven FDG-PET-Ergebnisse sind histologisch gesichert.

- Diese Ergebnisse konnten Thill und Kollegen 1997 in einer Studie mit 27 Patienten noch deutlicher darstellen. Hier entdeckte man durch die PET 23% mehr Herde als durch die CT und es wurden wiederum alle übrigen Herde bestätigt. In einigen Fällen kann dieser diagnostische Zugewinn zu einem therapeutisch relevanten Upstaging führen (53).

Auch Moog et al (41) und viele weitere Autoren (7,5,28) beschreiben eine zumindest gleiche Sensitivität der FDG-PET gegenüber der CT beim Primärstaging.

Die Galliumszintigraphie zeigte sich im Primärstaging der Computertomographie deutlich unterlegen. Damit lässt sich schlussfolgern, dass sie auch der FDG-PET diesbezüglich weit unterlegen ist. Kostakoglu fand für die FDG-PET eine Sensitivität von 100% und für die Gallium-Szintigraphie eine Sensitivität von 72,2% heraus. Dieser Wert für die Sensitivität entspricht größenordnungsmäßig auch dem Ergebnis der Untersuchung im Klinikum Rechts der Isar.

Bezüglich der Spezifität gehen die Meinungen in der Literatur auseinander. Während Bumann eine geringere Spezifität bestätigt (7), geht Stumpe von einer höheren Spezifität aus.

5.6.2 PET im Abschlussstaging

Tabelle 28: PET <-> CT nach Abschluss der Therapie

	De Wit 1997 (11)	Mikhaeel 2000 (40)	Stumpe 1998 (52)	Cremerius 1999 (9)	Bangerte r 1995 (4)	
- pV der CT (%)	50		75	71	83	
+ pV der CT (%)	19		38	49	48	
Sensitiv. der CT (%)	86		75	84		
Spezif. Der CT (%)	4		38	31		
-pV der PET (%)	100	91	88	89	100	93,6
+pV der PET (%)	57	89	94	80	70	78
Sensitiv. der PET (%)	100	100	85	88	100	93
Spezif. der PET (%)	73	91	96	83	77	84

Tabelle 29: PET <-> GS nach Abschluss der Therapie

	FDG-PET (Durchschnittswert)	Ga-Szinti (Rechts der Isar)	Ga-Szinti (Durchschnittswert)
-pV	94	93	86
+pV	78	80	88
Sensitivität %	93	67	83
Spezifität %	84	96	96

Die Gallium zeichnet sich auch im Vergleich mit der FDG-PET aus durch ihre höhere Spezifität und ihre deutlich geringere Sensitivität.

Hoekstra et al verglich 1993 FDG-PET-Untersuchungen mit ⁶⁷Ga-Szintigraphie hinsichtlich der Darstellung des Therapieerfolges bei 13 Hodgkinpatienten. (4) Er kam zu dem Ergebnis, dass Gallium gegenüber der FDG den Vorteil einer höheren Kontrastierung bietet; Allerdings mit planarem Scanner, der sich generell nicht durchgesetzt hat.

5.6.3 PET: Vor- und Nachteile gegenüber der Galliumszintigraphie

Wie obige Zusammenstellung klar veranschaulicht wird die PET in der Zukunft eine bedeutende Rolle für Staging und Therapie von malignen Lymphomen spielen.

Verschiedene Autoren haben die Vorzüge und Nachteile der PET gegenüber der Ga-Szintigraphie untersucht und diskutiert.

- Einer der wesentlichen Vorteile, der übereinstimmend von vielen Forschergruppen (40,46,33,7,41,43,13,57) bestätigt wird, ist die deutlich höhere **Sensitivität** der PET gegenüber der Galliumszintigraphie und auch der Computertomographie. Die PET zeigt nicht nur eine höhere Anzahl von Befallslokalisationen auf, sondern lässt auch, wie Willkomm et al und Dimitrakopoulou-Strauss et al speziell anführen, durch Anreicherung in normal großen und morphologisch unauffälligen LK einen Befall dort erkennen. Ursächlich hierfür ist unter anderem die höhere **Ortsauflösung** mit 3-dimensionaler Datenerfassung. Die Gallium-Szintigraphie wie Johnston es beschrieb stellt einen Befall erst ab einer bestimmten Größe dar. Die Mindestgröße für planaren Scan wird mit 1cm angegeben. (35) Diese Überlegenheit kommt besonders dann zum Tragen, wenn es darum geht, zum einen ein möglichst genaues Staging zu erzielen und zum anderen

kleine residuale Befunde aufzudecken. Gerade diese Faktoren sind hauptsächlich ausschlaggebend für den Therapieerfolg.

- Die PET wird nicht beeinträchtigt durch intestinale Exkretion und lässt infolge dessen eine genauere Beurteilung des Abdomens zu. Während die Gallium-Szintigraphie hier mit Sensitivitäten im Durchschnitt unter 50% eine deutliche diagnostische Lücke aufweist, ist die PET mit diesem Manko nicht belastet. Sie stellt, wie durch viele Untersuchungen bestätigt (52,9,43), intraabdominelle Läsionen mit deutlich höherer Sensitivität dar.
- Eine deutliche Überlegenheit zeigt sich auch in der besseren Darstellung extranodaler Manifestationen durch die PET. Hoh et al (4) berichten in diesem Zusammenhang bei 15 von 70 Patienten von einer zusätzlichen Darstellung extranodaler Manifestationen, die sich alle als richtig erwiesen haben. In Bezug auf den Knochenmarksbefall haben weitere Studien gezeigt (Moog et al 1998 und Carr et al 1998) (5), dass die FDG-PET deutliche diagnostische Vorteile bietet. Bangerter et al (3) berichtet in diesem Fall über eine Sensitivität von 88%. Dieser zusätzliche diagnostische Vorteil ist hierbei von entscheidender Bedeutung, da eine Erkennung eines derartigen Befalls mit einer schlechteren Prognose verbunden ist und damit ein unterschiedliches Therapieziel verfolgt.
- Einen weiteren großen Vorteil der SPECT ist die bessere **Quantifizierbarkeit**, die von zahlreichen Autoren bestätigt wird. Diesem Sachverhalt widmeten Mikhaal et al, Delbeke et al, Willkomm et al, Okada et al und Stumpe et al ihr spezielles Interesse. Delbeke spricht sogar von einer Korrelation zwischen dem Grad der FDG-Aufnahme und dem Grad der Malignität des Lymphoms. (10) So wäre eine frühzeitige Prognosestellung bezüglich des Therapieerfolges möglich. Tatsächlich fehlen diesbezüglich noch aussagekräftige Untersuchungen.
- Ein weiterer häufig angeführter Vorteil der FDG-PET liegt in der deutlich kürzeren Zeitdauer der Untersuchung. Liegt sie für die Ga-Szintigraphie bei 48-72h Latenzzeit zur Tracerapplikation, so kann die Bildgebung durch PET bereits nach ca. 2h und in nur einer Sitzung erfolgen. Hierdurch ist eine deutlich höhere Compliance von Seiten der Patienten zu verzeichnen, wie Mikhhaeel et al (40) und verschiedene weitere Autoren so beobachten konnten (33, 7, 4, 41, 43). Und ein Untersuchungsverfahren kann nur dann Nutzen bringen, wenn es auch angenommen wird.
- Nicht zu vernachlässigen ist die geringere Strahlenbelastung durch die PET gegenüber der Galliumszintigraphie und noch viel deutlicher gegenüber der Computertomographie. So werden für die PET-Untersuchung Strahlendosen zwischen 2 mSv (7) und 9 mSv (40) angegeben und diesen Strahlendosen für die Gallium-Szintigraphie von 12 mSv bis 18

mSv respektiv gegenübergestellt. Der CT-Scan belastet die Patienten mit 27 mSv und somit der 3-fachen Dosis gegenüber der PET.

- Uneinig sind sich die Autoren bezüglich der Güte der Spezifitäten im Vergleich Gallium-Szintigraphie und PET. Bescheinigen Delbeke et al (10) sowie Stumpe et al (52) der FDG-PET eine höhere Spezifität, so beurteilen Bangerter et al sie mit 75% (4), Bumann et al (7) und Moog et al (41) als weniger spezifisch. Letzteres lässt sich auch im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie am Klinikum rechts der Isar bestätigen (s. Tab 30).
- Die Gallium-Szintigraphie bietet den Vorteil, eine deutlich kostengünstigere Methode zu sein (21, 5) und im Gegensatz zur PET breiter verfügbar zu sein.

Im Zuge der technischen Weiterentwicklung und der erheblichen Fortschritte in den neuen diagnostischen Methoden stellt es eine Herausforderung für die Kliniker und Radiologen dar, diese technischen Mittel zur optimalen Versorgung der Patienten bei Minimalisierung der Kosten zu verwenden. Bezüglich der Galliumszintigraphie ist festzuhalten, dass sie zwar gegenüber der Computertomographie in bestimmten und entscheidenden Fragestellungen deutliche Überlegenheit bewiesen hat, wenn dies auch von bestimmten Autoren angezweifelt wird. Sie weist jedoch auch zweifellos einschlägige Nachteile auf, die sich bezüglich der Therapie und des Outcomes ungünstig auswirken können. Diese Lücken füllt die PET wie oben beschrieben gut auf und erweist sich als gute Alternative zur Galliumszintigraphie und / oder Computertomographie. Als relativ junges Verfahren fehlen aktuell noch größere statistische Zahlen und die Methode wird sich sicherlich noch weiterentwickeln, sodass der Trend in der Zukunft eher in Richtung PET laufen dürfte. Nichts desto trotz darf die Gallium-Szintigraphie als Alternative nicht außer Acht gelassen werden, zumal sie ihr gegenüber bezüglich der Spezifität sich zumindest nicht unterlegen zeigt. Geht es also um die Frage der Differenzierung zwischen Fibrose/Nekrose oder vitales Tumorgewebe, so hat die Gallium-Szintigraphie hier weiterhin ihren berechtigten Stellenwert.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 56 Patienten retrospektiv analysiert, bei denen im Zeitraum zwischen März 1985 und Februar 1994 am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München der Morbus Hodgkin diagnostiziert wurde. Folgende Eingangskriterien wurden festgelegt: Zumindest im Primärstaging musste eine Galliumszintigraphie durchgeführt worden sein, die eine positive Tumor-Anreicherung ergab. Die Geschlechtsverteilung verhielt sich 42% Frauen zu 58% Männer bei einem mittleren Alter bei Diagnosestellung von 39 Jahren und einer Häufung in der Altersgruppe 21-42 Jahre von über der Hälfte. Vorherrschende histologische Subtypisierung war die nodulär-sklerosierende mit 70% und die gemischtzellige mit 22%. Die Zuordnung zu den einzelnen klinischen Stadien ergab folgende Verteilung: Stadium I mit 14%, Stadium II mit 38%, Stadium III mit 28% und Stadium IV mit 20%.

Im Klinikum Rechts der Isar lassen sich wie auch bei Johnston 1977 gewisse Tendenzen bezüglich der Sensitivitäten der Gallium-Szintigraphie in den einzelnen LK-Arealen nachweisen, die im Rahmen der Beurteilungen der szintigraphischen Bilder berücksichtigt werden müssen. Zusammenfassend liegen die Sensitivitäten supradiaphragmal um 65%, infradiaphragmal um 30%. Der Stellenwert der Gallium-Szintigraphie liegt bis heute in der Primärdiagnostik weit hinter den übrigen Verfahren zurück. Die Computertomographie liefert hierzu deutlich bessere Ergebnisse sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität.

Generell sind die Ergebnisse dieser Studie des Klinikums Rechts der Isar mit denen weiterer Veröffentlichungen ähnlicher Voraussetzungen gut vergleichbar.

Beim Abschlussstaging liefert die Gallium-Szintigraphie in 27 von 32 Fällen den Befund einer Vollremission. In allen Fällen wurde auch, teilweise im Gegensatz zum CT-Befund, von einer klinischen Vollremission ausgegangen. Rezidive traten aus dieser Gruppe in 2 Fällen auf bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 53 Monaten, was eine Wahrscheinlichkeit für eine rezidivfreies Überleben bei negativem Galliumszintigraphiebefund von 93% ergibt.

Galliumanreicherungen, die noch aktives Hodgkingewebe anzeigten, konnten in 5 Fällen gefunden werden. Davon erlitten 4 Patienten Rezidive, woraus sich eine positiver prädiktiver Wert von 80% errechnet.

Die Computertomographie bestätigt eine Vollremission in 18 Fällen bei Therapieende, wovon die Krankheit bei einem Patienten erneut aufflammt. Daraus ergibt sich ein negativer prädiktiver Wert von 95%.

Bei 14 Patienten war im CT nach Therapie noch Restgewebe im Sinne einer partiellen Remission oder einer Progression auffällig. Tatsächlich rezidierten 5 von ihnen. Daher beläuft sich der positive prädiktive Wert auf 36%.

In der vorliegenden Arbeit wird speziell auf das Patientengut des Klinikums Rechts der Isar der TU München eingegangen. Es wird untersucht, in wie weit die diagnostischen Befunde von Galliumszintigraphie und der Computertomographie, als dem geltenden „Gold Standard“, übereinstimmen bzw sich unterscheiden und die Überlebensraten werden diesen Befunden gegenübergestellt. Es wird diskutiert inwieweit die Ergebnisse mit den zu diesem Thema veröffentlichten Daten übereinstimmen, was die Stärken und Schwächen der jeweiligen Verfahren sind. Die Ergebnisse der Galliumszintigraphie werden mit denen der PET verglichen, die in der Diagnostik des Morbus Hodgkin die Galliumszintigraphie zunehmend ablöst.

Als Berechnungsgrundlage für die Überlebensraten diente die Methode nach Kaplan Meier.

7 Verzeichnisse und Dokumentationsbogen

7.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs	21
Abbildung 2: Altersverteilung	22
Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs	22
Abbildung 4: Stadienverteilung des Gesamtkollektivs	24
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung nach histologischen Kriterien	25
Abbildung 6: Verteilung der Befallslokalisationen	26
Abbildung 7: Zervikalbefall bei Primärstaging	27
Abbildung 8: Thorakalbefall beim Primärstaging	28
Abbildung 9: Axillärer Befall bei Primärstaging	30
Abbildung 10: Abdomineller Befall beim Primärstaging	31
Abbildung 11: Inguinaler Befall bei Primärstaging	32
Abbildung 12: Leberbefall bei Primärstaging	33
Abbildung 13: Lungenbefall beim Primärstaging	34
Abbildung 14: Milzbefall beim Primärstaging	35
Abbildung 15: Befundvergleich GS und CT beim Abschlussstaging	37
Abbildung 16: Sensitivität der Ga-Szintigraphie in bezug auf die LK-Areale	43
Abbildung 17: Sensitivitäten der Ga-Szintigraphie beim Primärstaging im Vergleich mit weiteren Publikationen	45
Abbildung 18: Sensitivität von Gallium-Szintigraphie und CT im Klinikum Rechts der Isar beim Primärstaging	48
Abbildung 19: Spezifität der GS und CT im Vergleich mit weiteren Publikationen	54
Abbildung 20: Rezidive bei Patienten mit Restbefunden abhängig von der Galliumspeicherung	55
Abbildung 21: Rezidive bei Patienten mit Restbefunden abhängig von der Galliumspeicherung	56
Abbildung 22: Negativer prädiktiver Wert im Vergleich: GS - CT	57
Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier in Abhängigkeit vom CT- Befund	58

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Ausbreitungsstadien (1,36)	9
Tabelle 2: Kriterien zur Beurteilung des Remissionsstatus gemäß der DHLS	12
Tabelle 3: Zahl der Ga- und CT-Untersuchungen im primären Staging	15
Tabelle 4: LK-Areale nach der DHLS	19
Tabelle 5: Schema zur Zusammenfassung der Lymphknotenareale	19
Tabelle 6: Basisstatistik des Alters bei Diagnosestellung	23
Tabelle 7: Stadienverteilung des Gesamtkollektivs.....	23
Tabelle 8: Extranodaler Befall (ausschließlich Pat. mit Stadium IV betroffen)	24
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung nach histologischen Kriterien	25
Tabelle 10: Verteilung der Befallslokalisationen	25
Tabelle 11: Zervikalbefall bei Primärstaging	27
Tabelle 12: Thorakalbefall beim Primärstaging	28
Tabelle 13: Axillärer Befall bei Primärstaging	29
Tabelle 14: Abdomineller Befall beim Primärstaging	31
Tabelle 15: Inguinaler Befall bei Primärstaging	32
Tabelle 16: Leberbefall bei Primärstaging	33
Tabelle 17: Lungenbefall beim Primärstaging	34
Tabelle 18: Milzbefall beim Primärstaging	35
Tabelle 19: Galliumszintigraphie supra- und infradiaphragmal	36
Tabelle 20: Befundvergleich GS und CT beim Abschlussstaging	36
Tabelle 21: Rezidivraten in Korrelation zu den Befunden beim Abschlussstaging	37
Tabelle 22: Vergleich der histologischen Verteilung	41
Tabelle 23: richtig positive Scanbefunde der verschiedenen Lokalisationen (mehrere Publikationen im Vergleich)	43
Tabelle 24: Sensitivitäten der Ga-Szintigraphie beim Primärstaging im Vergleich mit weiteren Publikationen.....	45
Tabelle 25: Sensitivität von Gallium-Szintigraphie und CT im Klinikum Rechts der Isar beim Primärstaging	48
Tabelle 26: GS und CT beim Abschlussstaging im Vergleich mit weiteren Publikationen.....	50
Tabelle 27: Spezifität der GS und CT im Vergleich mit weiteren Publikationen	53
Tabelle 28: PET <-> CT nach Abschluss der Therapie.....	67
Tabelle 29: PET <-> GS nach Abschluss der Therapie	68

7.3 Literaturverzeichnis

1. K. Anderson, R. Leonhard, G. Canellos, A. Skarin, W. Kaplan (1983) High-Dose Gallium Imaging in Lymphoma. *Am. J. Med.* 75:327-331

2. M. Bangerter, J. Kotzerke, M. Griesshammer, K. Elsner, S.N. Reske, L. Bergmann (1999) Positron Emission Tomography with 18-Fluorodeoxyglucose in the Staging and Follow-up of Lymphoma in the Chest. *Acta oncol* 38: No6: 799-804

3. M. Bangerter, F. Moog, I. Buchmann, J. Kotzerke, M. Griesshammer, M. Hafner, K. Elsner, N. Frickhofen, S.N. Reske, L. Bergmann (1998) Whole-body 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann oncol* 9: 1117-1122

4. M. Bangerter, M. Griesshammer, T. Binder, M. Hafner, H. Heimpel, S.N. Reske, N. Frickhofen (1996) New diagnostic imaging procedures in Hodgkin's disease. *Ann oncol* 7 (Suppl.4): 55-59

5. M. Bangerter, M. Griesshammer, L. Bergmann (1999) Progress in medical imaging of lymphoma and Hodgkin's disease. *Curr opin oncol* 11: 339-342

6. J. Bogart, C.T. Chung, N.F. Mariados, A.I. Vermont, S.M. Lemke, S.Grethlein, S.L. Graziano (1998) The Value of Gallium Imaging after Therapy for Hodgkin's Disease. *Cancer* 82:754-9

7. D. Bumann, M. de Wit, W. Beyer, M. Beese, M.-Lübeck, E. Bücheler, M. Clausen (1998) Comutertomographie und F-18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie im Staging maligner Lymphome: ein Vergleich. *RöFo* 168,5: 457-465

8. U. Cremerius, U. Fabry, J. Neuerburg, M. Zimny, R. Osieka, U. Büll (1998) Positron emission tomographie and ¹⁸F-FDG to detect residual disease after therapie for malignant lymphoma. *Nucl med comm* 19: 1055-1063

9. U. Cremerius, U. Fabry, U. Kröll, M. Zimny, J. Neuerburg, R. Osieka, U. Büll (1999) Klinische Wertigkeit der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei malignen Lymphomen- Ergebnisse einer retrospektiven Studie am 72 Patienten. *Nucl med* 38: 24-30

10. D. Delbeke (1999) Oncological Applikations of FDG PET Imaging: Brain Tumors, Colorectal Cancer Lymphoma and Melanoma. *J Nucl med* 40:591-603

11. M. de Wit, D. Bumann, W. Beyer, K. Herbst, M. Clausen, D. K. Hossfeld (1997) Whole-body positron emission tomographie (PET) for diagnosis of residual

	mass in patients of lymphoma. <i>Ann Oncol.</i> 8 (suppl.1): S57-S60
12.	L. Devizzi, M. Maffioli, V. Bonfante, S. Viviani, L. Balzarini, M. Gasparini, P. Valagussa, E. Bombardieri, A. Santoro, G. Bonadonna (1997) Comparison of gallium scan, computed tomography, and magnetic resonance in patients with mediastinal Hodgkin's disease. <i>Ann Oncol (Suppl. 1):</i> 53-56
13.	A. Dimitrakopoulou-Strauss, L.G. Strauss, H. Goldschmidt, U. Hegenbart, G. Irngartinger, F. Oberdorfer, G. van Kaick (1997) Die Positronenemissionstomographie (PET) bei der Diagnostik und Therapieplanung von Malignen Lymphomen. <i>Radiologe</i> 37: 74-80
14.	Don Ladig (Herausgeber) (1994) <i>Nuclear medicine technology and techniques.</i>
15.	E. Even-Sapir, R. Bar-Shalom, O. Israel, A. Frenkel, G. Iosilevsky, N. Haim, R. Epelbaum, D. Gaitini, G.M. Kolodny, D. Front (1995) Single-Photon Emission Computed Tomography Quantiaation of Gallium Citrate Uptake for the Differentiation of Lymphoma From Benign Hilar Uptake. <i>J Clin Oncol</i> 13: 942-946
16.	A. Fauci, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, J.D. Wilson, J.B. Martin, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo (1998) <i>Harrison's Principles of internal medicine</i>
17.	Front, O. Israel (1995) The Role of ga-67 scintigraphy in Evaluating the Results of Therapy of Lymphoma Patients. <i>Semin Nucl Med Vol XXV, No1:</i> 60-71
18.	D. Front, Simona Ben-Haim, Ora Israel, Ron Epelbaum, Nissim Haim, Einat Even-Sapir, Gerald M. Kolodny, Eliezer Robinson, (1992) Lymphoma: Predictive Value of Ga-67 Scintigraphy after Treatment. <i>Radiology</i> 182:359-363
19.	D. Front, Ora Israel, Ron Epelbaum, Simona Ben Haim, Einat Even Sapir, Jacqueline Jerushalmi, Gerald M. Kolodny, Eliezer Robinson (1990) Ga-67 SPECT before and after Treatment of Lymphoma. <i>Radiology</i> 175:515-519
20.	D. Front, Ora Israel (1995) The Role of Ga-67 Szintigraphy in Evaluating the Results of Therapie of Lymphoma Patients. <i>Semin nucl med, Vol XXV, No 1:</i> 60-71
21.	D. Front, Ora Isarel (1996) Present State and Future Role of Gallium-67 Scintigraphy in Lymphoma. <i>J nucl med</i> 37: 530-532
22.	D. Front, Rachel Bar-Shalom and Ora Israel (1997) The continuing Clinical Role of Gallium 67 Scintigraphy in the Age of Receptor Imaging. <i>Semin nucl med, Vol XXVII, No 1:</i> 68-74
23.	F. Hagemester, Susan M. Fesus, Lamk M. Lamki, and Thomas P. Haynie (1990)

	Role of the Gallium Scan in Hodgkin`s Disease. Cancer 65:1090-1096
24.	F. Hagemeister, R. Purugganan, D.A. Podoloff, M. Hess, M.A. Rodriguez, P. McLaughlin, F. Swan, J.E. Romaguera, F. Cabanillas (1994) The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin`s disease treated with combined modality therapy. Ann Oncol 5 (Suppl.2): 59-63
25.	N. Harris, E. Jaffe, J. Diebold, G. Flandrin, H. Muller-Hermelink and J. Vardiman (2000) Lymphoma classification – from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol. 11 (Suppl.1): S3-S10
26.	N. Harris, E. Jaffe, H. Stein, P. Banks, J. Chan, M. Cleary, G.Delsol, C.De Wolf-Peeters, B. Falini, K. Gatter, T. Grogan, P. Isaacson, D. Knowles, D. Mason, H. Muller-Hermelink, S. Pileri, M. Piris, E. Ralfkiaer, and R. Warnke (1994) A revised European – American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Dstudy Group. Blood 84: 1361-1392
27.	S. Hellmann, (1991) Thomas Hodgkin and Hodgkin`s Disease. JAMA 265:1007-1010
28.	C. Hoh, J. Glaspy, P. Rosen, M. Dahlbom, S. Lee, L. Kunkel, R. Hawkin, J. Maddahi, M. Phelps (1996) Whole-Body TDG-PET Imaging for Staging of Hodgkin`s Disease and Lymphma. J. Nucl. Med. 38: 343-348
29.	N. Horn, G. Ray, and J. Kriss (1976) Gallium-67 Citrate scanning in Hodgkin`s disease and Non-Hodgkin`s Lymphoma. Cancer 37:250-257
30.	O. Israel, Dov Front, Menachem Lam, Simona Ben-Haim, Uriel Kleinhaus, Menachem Ben-Shachar, Eliezer Robinson, and Gerald M. Kolodny (1988) Gallium 67 Imaging in Monitoring Lymphoma Response to Treatmant. Cancer 61:2439-2443
31.	O. Israel, D. Front, R. Epelbaum, S. Ben-Haim, J. Jerushalmi, U. Kleinhaus, E. Even-Sapir, and E. Robinson (1990) Residual Mass and negative Gallium Scintigraphy in Treated Lymphoma. J Nucl Med 31:365-368
32.	O. Israel, D. Front (1993) Benign mediastinal and parahilar uptake of gallium-67 in treated lymphoma: do we have all the answers? (editorial, comment). J Nucl med 34(8): 1330-1332
33.	G. Jerusalem, Y. Beguin, M.F. Fassotte, F. Najjar, P. Paulus, P. Rigo, and G. Fillet (1999) Whole-Body Positron Emission Tomography Using 18F-Fluorodeoxyglucose for Posttreatment Evaluation in hodgkin`s Disease and Non-Hodgkin`s Lymphoma Has Higher Diagnostic and Prognostic Value Than

- Classical Computed Tomography Scan Imaging. *Blood*, Vol 94, No 2 (July 15): pp 429-433
-
34. M. Jochelson, Terence S. Herman, Paul C. Stomper, Peter M. Mauch, William D. Kaplan (1988) Planning Mantle Radiation Therapy in Patients with Hodgkin Disease: Role of Gallium-67 Scintigraphy. *AJR* 151:1229-1231
-
35. G. Johnston, Mae F. Go, Richard S. Benua, Steven M. Larson, Gould A. Andrews, and Karl F. Hubner (1977) Gallium-67 Citrate Imaging in Hodgkin's Disease: Final Report of Cooperative Group. *J Nucl Med* 18:692-698
-
36. H. Kaplan (1980) Hodgkin's Disease: Unfolding Concepts Concerning Its Nature, Management and Prognosis. *Cancer* 45:2439-2474
-
37. H. Kaplan (1990) Editorial: Residual Mass and negative Gallium Scintigraphy in Treated Lymphoma: When Is the Gallium Scan Really Negative? *J Nucl Med* 31:369-371
-
38. A. McLaughlin, Michael A. Magee, Robert Greenough, Kevin C. Allman, Andrew E. Southee, Steven R. Meikle, Brian F. Hutton, Douglas E. Joshua, George J. Bautovich, and John G. Morris (1990) Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. *Eur J Nucl Med* 16:755-771
-
39. F. Mettler, Jr., Milton, J. Guilberteau (1991) Essentials of nuclear medicine imaging. (3. Auflage) W. B. Saunders Company
-
40. N. Mikhaeel, A.R. Timothy, S.F. Hain and M.J.O'Doherty (2000) 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas *Ann Oncol.* 11 (Suppl. 1): S147-S150
-
41. F. Moog, M. Bangerter, Ch. G. Diederichs, A. Guhlmann, J. Kotzerke, E. Merkle, O. Kolokythas, F. Herrmann, S.N. Reske (1997) Lymphoma: Role of Whole-Body 2-deoxy-2-(F-18)fluoro-D-glucose (FDG) PET in Nodal Staging. *Radiology* 203: 795-800
-
42. A. Muranaka, Yasuhiko Ito, Michinobu Hashimoto, Masayoshi Namba, Koji Nishitani, Nobuaki Otsuka, Kazue Nagai, Isamu Narabayashi, and Tatsumi Kaji (1980) Uptake and Excretion of ⁶⁷Gallium-Citrate in Malignant Tumors and Normal Cells. *Eur. J. Nucl. Med.* 5:31-37
-
43. J. Newmann, I. Francis, M. Kaminski, R. Wahl (1994) Imaging of Lymphoma with PET with 2- [F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: Correlation with CT. *Radiology* 190: 111-116
-
44. E. Oates, Paula Toulipoulos and David E. Wazer (1993) Demonstration of Unilateral Sialadenitis on Postradiotherapy Gallium-67-Citrate Imaging. *J Nucl*

	Med 34:953-954
45.	C. Ortiz-Hidalgo, M.D. (1994) A Short History of Hodgkin`s Disease and Burkitt`s Lymphoma. Am J Clin Pathol 101(Suppl.1):S27
46.	A. Sarris, and R. Ford (1999) Recent advances in the molecular pathogenesis of lymphomas. Curr Opin Oncol. 11: 351-363
47.	H. Schicha (1991) Kompendium der Nuklearmedizin. Schattauer 294-299
48.	G. Schmidt (1992) Zur Kenntnis des österreichischen Pathologen Carl Sternberg (1872-1935). Der Pathologe 13:269
49.	E. Setoain, F. Pons, R. Herranz, S. Vidal-Sicart, F. Lomena, C. Ayuso, E. Montserrat and J. Setoain (1997) 67Ga scintigraphy for the evaluation of recurrence and residual masses in patients with lymphoma. Nucl med com 18: 405-411
50.	Stomper, Scott P. Cholewinski, Jung Park, Suraj P. Bakshi, Maurice P. Barcos (1993) Abdominal Staging of Thoracic Hodgkin Disease: CT-Lymphangiographie-Ga-67 Scanning Correlation. Radiology 187:381-386
51.	D. Straus (1989) Treatment of Advanced Hodgkin`s Disease, Hematology/Oncology Clinics of North America 3 (2):287
52.	K. Stumpe, M. Urbinelli, H.C. Steinert, Ch. Glanzmann, A. Buck, G. K. von Schulthess (1998) Whole-body positron emission tomographie using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomographie. Eur J nucl med 25: 721-728
53.	R. Thill, J. Neuerburg, U. Fabry, u. Cremerius, G. Wagenknecht, D. Hellwig, R. Osieka, R. Günther, U. Büll (1997) Vergleich der Befunde von 18-FDG-PET und CT beim prätherapeutischen Staging maligner Lymphome. Nuklearmedizin 36: 234-9
54.	S. Tumei, D. Rosenthal, W. Kaplan, R. English, B. Holmann, (1987) Lymphoma: Evaluation with Ga-67 SPECT. Radiology 164:111-114
55.	Urba, M.D., and Dan L. Longo, M.D. (1992) Hodgkin`s Disease Review Article. The New England Journal of Medicine 326 (10):678
56.	M. Weinert, Brigid Leventhal, Alan Cantor, Robert Wimmer, L. Berry, Bruce Cook and Rafael Ducos (1991) Gallium.67 Scans as an Adjunct to Computed Tomography Scans for the Assessment of a Residual Mediastinal Mass in Pediatric Patients With Hodgkin`s Disease. Cancer 68:2478-2480
57.	P. Willkomm, H. Palmedo, F. Grünwald, J. Ruhland, H.-J. Biersack (1998) Funktionelle Bildgebung bei M. Hodgkin mittels FDG-PET und Gallium-67.

	Nuklearmedizin 37:251-3
58.	P. Zinzani, M. Magagnoli, F. Chierichetti, M. Zompatori, G. Garraffa, M. Bendandi, F. Gherlinzoni, C. Cellini, V. Stefoni, G. Ferlin, S. Tura (1999) The role of positron emission tomographie (PET) in the management of lymphoma patients. Ann Oncol. 10: 1181-1184
59.	L. Zollars, J. Nagel, and S. Tumeh (1987) Three cases Demonstrating the Role of Gallium Scanning in Relapsing Hodgkin`s Disease and Non-Hodgkin Lymphoma. J Nucl Med 28:1611-1615

7.4 Dokumentationsbogen

Morbus Hodgkin – Eine retrospektive Studie des Klinikums Rechts der Isar – IV.Med. Klinik

C. Landkammer

Primärstaging:

Name des Patienten

Geburtsdatum:

Geschlecht: 1 männlich
 2 weiblich

1 männlich
2 weiblich

Nummer:

Diagnosedatum:

Stadium:
I-IV|A/B

Histologie:

1 lymphozytenreich
2 lymphozytenarm
3 mischzellig
4 nodulär-sklerotisierend
5 nicht klassifizierbar

Therapiegruppe:

1 nach HD 1
2 nach HD 2
(...)
9 nach HD 9

Rezidive:

		Datum
0	Keine Rezidive	
1	Ein Rezidiv	
2	Zwei Rezidive	
3	Drei Rezidive	

Diagnosen und Therapien:

	Datum:	Befund:
CT 1		
GS 1		

Behandlung 1:

	Datum:	Befund:
CT 2		
GS 2		

Behandlung 2:

	Datum:	Befund:
CT 3		
GS 3		

Behandlung 3:

	Datum:	Befund:
CT 4		
GS 4		

Behandlung 4:

	Datum:	Befund:
CT 5		
GS 5		

Erstdiagnose:	

Krankheitsverlauf:

	Abschlußstaging	1. Restaging	2. Restaging	3. Restaging	4. Restaging
Datum					
Galliumszinti- graphie					
Computertomo- graphie					

pos: bei positiven Befund
neg: bei negativen Befund

	5. Restaging	6. Restaging	7. Restaging	8. Restaging	9. Restaging
Datum					
Galliumszinti- graphie					
Computertomo- graphie					

+ pV der CT (%)

	10. Restaging	11. Restaging	12. Restaging	13. Restaging	14. Restaging
Datum					
Galliumszinti- graphie					
Computertomo- graphie					

	15. Restaging	16. Restaging	17. Restaging	18. Restaging	19. Restaging
Datum					
Galliumszinti- graphie					
Computertomo- graphie					

pos: bei positiven Befund
neg: bei negativen Befund

Nummer des Patienten:

Tabellarische Erfassung der Erstdiagnose:

	Histologie	GS re	CT re	RT re	OS re	MR re	GS li	CT li	RT li	OS li	MR li
Waldeyer-Ring											
hochzer/nuch/subm											
Zervikal											
Supraklavikulär											
Infraklavikulär											
Axillär											
Mediastinal											
Lungenhilus											
Lunge											
Leber/Milz											
Leber-/Milzhilus											
Mesenterial											
Paraaortal											
Iliakal											
Inguinal/femoral											
Skelett											
Knochenmark											
Pleura											
Perikard											
Sonstige Organe											
Besonderheiten											

Stadium der Erstdiagnose laut Galliumszintigraphie	
Stadium der Erstdiagnose laut Computertomographie	

Nummer des Patienten:

Zusammenfassung der Lokalisationen der Erstdiagnose

	GS	CT	oK	Bemerkung
a:				
b:				
c(m):				
c(p):				
d:				
e:				
f:				
g:				
h:				
i:				
k:				
l:				
Leber:				
Lunge:				
Skelett:				
Milz:				
Perikard:				
Sonstiges:				

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Dr. med. Michael Sandherr an der III. Medizinischen Klinik – Hämatologie, Onkologie – des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Peschl, Direktor der III. Medizinischen Klinik am Klinikum Rechts der Isar, für die Übernahme dieser Dissertation.

Mein Herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Michael Sandherr für sein persönliches Engagement, seine verständnisvolle Betreuung und fachlichen Hilfestellungen.

Herzlicher Dank gebührt ebenfalls den Kollegen der Abteilung für Nuklearmedizin, sowie der Abteilung für Statistik am Klinikum Rechts der Isar, für die fachlichen Hilfestellungen und praktischen Ratschläge.

Nicht vergessen möchte ich auch an dieser Stelle meine Eltern zu danken für ihre allzeitige Unterstützung.